МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИАНИДОВ И ОБОСНОВАНИЕ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ

THE MECHANISM OF THE TOXIC ACTION OF CYANIDE AND THE RATIONALE FOR ANTIDOTE THERAPY

УДК 61

Покровская А.В., студент 5 курс, факультет «Лечебное дело» РНИМУ им. Пирогова Россия, г. Москва.

Стёпина Д.Д., студент 5 курс, факультет «Лечебное дело» РНИМУ им. Пирогова Россия, г. Москва.

Stepina D.D., dashstyopin2609@gmail.com

Pokrovskaya A.V., dashstyopin2609@gmail.com

Аннотация

Цианид – высокотоксичное химическое вещество, содержащее один атом углерода и азота, это нейротоксин, который блокирует клеточное дыхание путем инактивации цитохромоксидазы, затрагиваются и другие ферменты, регулирующие жизненно важные внутриклеточные процессы, что ведёт к каскаду сложных токсических проявлений. Комбинация амилнитрита, нитрита натрия, тиосульфата натрия является выбором лечения отравления цианидом. В данной статье рассмотрим последние данные о токсичности и детоксикации цианидов.

Abstract

Cyanide is a highly toxic chemical substance containing one carbon and nitrogen atom, it is a neurotoxin that blocks cell respiration by inactivation of cytochrome oxidase, other enzymes that regulate vital intracellular processes are also affected, which leads to a cascade of complex toxic manifestations. The

combination of amyl nitrite, sodium nitrite, sodium thiosulfate is the treatment choice for cyanide poisoning. In this article, we will consider the latest data on the toxicity and detoxification of cyanides.

Keywords: cyanide, poisoning, antidote therapy, cytochrome oxidase, hypoxia, neurotoxicity.

Ключевые слова: цианид, отравление, антидотная терапия, цитохромоксидаза, гипоксия, нейротоксичность.

Цианид - это митохондриальный токсин, один из наиболее быстро действующих смертельных токсинов, вызывающий смерть в течение нескольких минут или часов после воздействия. Отравление цианидами встречается редко, быстрая диагностика важна для обеспечения быстрого применения антидотов.

Отравление цианидом может быть вызвано: пожаром (цианид может выделяться при сгорании продуктов, содержащих углерод и азот), добычей металлов в горнодобывающей промышленности, гальваническим напылением ювелирных изделий, фотографий, в производстве пластмасс и каучука, удаления волос с шкур, пестицидов (попадание на кожу цианидных солей может привести к ожогам, которые улучшают всасывание цианида через кожу).

Цианид обладает высоким сродством к связыванию ионов железа в цитохромной части фермента а3, что эффективно останавливает транспорт электронов и ингибирует окислительное фосфорилирование, останавливая синтез аденозинтрифосфата. Митохондрии продолжают получать достаточно кислорода, однако наблюдается ухудшение снабжения кислородом, происходит быстрое нарушение жизненно важных функций. Нарушение аэробного обмена приводит к усилению гликолиза анаэробными путями. Скорость гликолиза значительно увеличивается, поэтому пируват, полученный таким образом через нарушенный цикл Кребса, больше не может использоваться и превращается в лактат, что приводит к метаболическому ацидозу.

Таким образом, было показано, что цианид значительно снижает АТФ и повышает уровень лактата в мозге. Считается, что может произойти вазоконстрикция легочной или коронарной артерии, которая уменьшает сердечный выброс и, в крайних случаях, приводит к кардиогенному шоку. Выделение биогенных аминов также может способствовать этому, также может наблюдаться отек легких.

Принципами антидотной терапии при отравлении цианидами являются: реактивация цитохромоксидазы с использованием метгемоглобиновых агентов, окисление синильной кислоты с помощью приемников водорода (метиленовый синий) и доноров серы (тиосульфат натрия, унитиол), нейтрализация синильной кислоты с помощью глюкозы и комплексов.

Соединения тиосульфата натрия, метгемоглобина и кобальта эффективно работают за счет комплексообразования или превращения цианида в нетоксичные стабильные производные. Однако в отношении основного клинического состояния отравления цианидом, то есть вдыхания дыма, необходимо учитывать не только эффективность антидотов, но и их безопасность. Тиосульфат натрия эффективен и безопасен, но работает медленно. Метгемоглобинообразователи ухудшают доставку кислорода из ткани из-за превращения гемоглобина в метгемоглобин. Метгемоглобин способен не только нейтрализовать циркулирующие в крови свободные циангруппы, но и отнимать их у цитохромоксидазы, восстанавливая тканевое дыхание. Антидотный эффект метгемоглобинобразователей развивается быстро, временно связывая цианиды. Метгемоглобинобразователи обладают сосудорасширяющим действием и их передозировка может привести к тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности. Кобальтовая соль ЭДТА (келоцианор) – образует с цианидами комплексные неядовитые соли, выводящиеся через почки, ее рекомендуется вводить в дозе 4-5 мг/кг массы. Кобальт ЭДТА и гидроксокобаламин эффективны и работают немедленно, кобальт ЭДТА более эффективен, но многие побочные эффекты ограничивают его использование. Метиленовая синь стимулирует анаэробный путь

тканевого дыхания, так как связывает водород, образующийся в процессе окисления тканевого субстрата, освобождает свободный кислород, который идет на окисление синильной кислоты. Образующаяся при окислении циановая кислота - соединение нестойкое, она распадается в организме на углекислый газ и аммиак. В больших дозах метиленовая синь обладает метгемоглобинобразующим действием, а также способна вызывать гемолиз, поэтому необходимо соблюдать указанную дозу. Глюкоза также является антидотом цианидов. Реакция нейтрализации основана на взаимодействии синильной кислоты с альдегидной группой глюкозы с образованием малотоксичного цианогидрина. Глюкоза реагирует только с ядом, циркулирующим в крови, связанная в тканях цианогруппа для нее недоступна. Нейтрализация синильной кислоты комплексонами основана на способности цианогруппы образовывать с тяжелыми металлами комплексные соединения.

В случае отравления цианидом проводится комбинированная антидотная терапия. Следует начинать с использования метгемоглобинобразователей и дополнять введением тиосульфата натрия, унитиола, глюкозы и комплексонов.

На выбор антидота влияют: тип цианидного соединения и обстоятельства воздействия, тяжесть отравления, наличие определенных факторов риска антидотной токсичности, количество вовлеченных пациентов, близость к медицинским учреждениям, что означает, что нет лучшего противоядия для всех ситуаций.

Для легких отравлений: требуется только отдых и оксигенация, любое ухудшение является показателем лечения амилнитритом (0,2-0,4 мл через амбу-мешок) и транспортировки в больницу. При умеренной интоксикации: при появлении симптомов с короткими периодами потери сознания, судорог или цианоза также показаны внутривенные антидоты. Тиосульфат натрия может быть первым выбором, особенно если диагноз неясен. В случае тяжелой интоксикации с глубокой комой, расширенными, невосприимчивыми зрачками, следует дать дополнительный внутривенный антидот.

Отравление цианидами встречается довольно редко, важно своевременно подтвердить диагноз. По этим причинам врачи должны быть бдительными и рассматривать этот яд в определенных ситуациях высокого риска и начинать своевременное лечение противоядием.

Литература

1. Yubo Tu, Peiwei Han, Lianqi Wei, Xiaomeng Zhang, Bo Yu, Peng Qian, Shufeng Ye, Removal of Cyanide Adsorbed on Pyrite by H2O2 Oxidation Under Alkaline Conditions, 78:pp.287-292, 2019.
2. Cosmos Anning, Junxiang Wang, Ping Chen, Idermunkh Batmunkh , Xianjun Lyu, Determination and Detoxification of Cyanide in Gold Mine Tailings, 37(11): pp. 1117-1126, 2019.
3. Marylou Machingura, Eitan Salomon, Joseph Jez, Stephen Ebbs, The β-cyanoalanine Synthase Pathway: Beyond Cyanide Detoxification 39(10): pp.2329-41, 2016.
4. Rebeca Gracia, Pharm.D., and Greene Shepherd, Pharm.D., Cyanide Poisoning and Its Treatment, 24(10): pp.1358–1365, 2004.
5. R.Bhattacharya Cianides Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition), pp. 919-920, 2014.
6. Leora Hilmas, Corey J. Hilmas, Medical Management of Chemical Toxicity in Pediatrics, Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (Second Edition),

1. pp. 1003-1034, 2015.

Literature

1. We welcome Tu, Peiwei Han, Wei Lianqi, Xiaomeng Zhang Bo Yu, Peng Qian, Shufeng Ye, removal of cyanide adsorbed on pyrite by H2O2 oxidation in an alkaline medium, 78:pp. 287-292, 2019.

2. Enning Kosmos, Junxiang Wong, ping Chen, Idermunkh Batmunkh , Xianjun Liu, determination and detoxification of cyanide in gold mine tails, 37(11): pp. 1117-1126, 2019.
3. Marilou Machingura, Eitan Solomon, Joseph Jez, Stephen ebbs, in the β-synthase cyanoalanine pathway: outside cyanide detoxification 39(10): pp. 2329-41, 2016.
4. Rebeca Gracia, Pharm. D. , and green Shepard, Pharm. D., cyanide poisoning and its treatment, 24(10): pp. 1358-1365, 2004.
5. R. Bhattacharya Cianides reference module in neurology and behavioral psychology, encyclopedia of neurological Sciences (second edition), pp. 919-920, 2014.
6. Leora Hilmas, Cory J. Hilmas, medical management of chemical toxicity in Pediatrics, Handbook of toxicology of chemical warfare agents (second edition), Pp. 1003-1034, 2015.