

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ГЛАЗ ГАЗОВЫМ ОРУЖИЕМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К. М. Шумакова, Е. В. Бабаина, Г. В. Титова,
В. В. Бржесский.

*Институт токсикологии Минздрава РФ, СПб
Государственная педиатрическая медицинская академия
г. Санкт-Петербург*

Лечение поражений глаз химическим фактором газового оружия представляет на сегодняшний день актуальную проблему. В структуре химических ожогов глаз удельный вес травм, наносимых газовым оружием, составляет от 9,0 до 18,5% [9, 17]. Ожоги слезоточивыми веществами даже при относительно небольшой изначальной глубине поражения, отличаются весьма вялым репаративным процессом, надолго выводящим пострадавшего из активной жизни. Зачастую вследствие подобных ожогов развивается помутнение роговицы разной интенсивности, устраняемое только оперативным путем. Кроме того, даже при удовлетворительном течении ожогового процесса в некоторых случаях через 6–10 месяцев после травмы в передних отделах роговицы можно увидеть стойкие обширные помутнения в виде кристаллоподобных переливчатых отложений, которые приводят к инвалидизирующему снижению остроты зрения [8]. Природа таких помутнений остается неизвестной, равно как и способы их профилактики. Наиболее тяжело протекают поражения органа зрения после выстрелов из огнестрельного газового оружия. Такая комбинированная травма включает в себя, кроме ожога лакриматором, термический ожог, контузионное поражение тканей и, зачастую, проникающее ранение глаза [6, 16]. Экспериментально установлено, что механические частицы (несгоревшие и частично сгоревшие компоненты патрона) могут нести на своей поверхности слезоточивое вещество, которое при попадании в раневой канал в оболочках глаза диффундирует в окружающие ткани, оказывая локально химическое воздействие. Обнаруженное явление способствует утяжелению патологического процесса [1]. При травмах, полученных из газового огнестрельного оружия, наблюдаются более тяжелое повреждение роговицы с интенсивным отеком ее стромы, поверхностным некрозом, десцеметитом. В отдаленный период наблюдения у таких пострадавших определялись плотные стромальные помутнения с периферической васкуляризацией, значительные сопутствующие контузионные изменения в виде рецессии угла передней камеры, иридодиализа, травматической катаракты, снижение остроты зрения. Подобные травмы требовали оперативного вмешательства, а в случае разрушения глазного яблока при выстреле в упор — энуклеации глаза [4].

Комплекс терапевтических мероприятий по оказанию неотложной помощи, осуществляемый пострадавшим с химическими ожогами глаз газовым оружием, традиционно включает обильное промывание водой, применение нейтрализаторов (при сдвиге рН) в начальном периоде ожоговой болезни, активное применение противовоспалительных, антибактериальных и улучшающих трофику средств — во втором и третьем ее периодах. Однако мы не встретили в доступной литературе сведений о применении антидотов химических веществ — лакриматоров при подобных химических ожогах. Огромное разнообразие средств самообороны, содержащих лакриматоры, наряду с отсутствием их экспресс — идентификации, осложняют решение данной проблемы. В то же время с учетом наибольшего распространения для снаряжения газового оружия двух веществ — хлорацетофенона (ХАФ) и орто-хлорбензилиден-малондинитрила (CS), рассматриваемую проблему можно и сузить. Оба вещества по физиологической активности близки [9] и являются электрофильными реагентами с достаточно выраженной реакционной способностью, легко взаимодействуют с SH-, и S-S- группами белков и снижают активность ферментов, содержащих тиоловые группировки [4, 14, 15]. Предположение, что применение препаратов, содержащих SH- группы, сможет заблокировать активный центр этих лакриматоров, “a priori” было высказано В. Е. Хотим и Р. А. Гундовой (1995). В качестве детоксицирующих средств были предложены лекарственные препараты унитиол и тиосульфат натрия [18]. Детоксицирующие свойства этих препаратов используются в офтальмологической практике при лечении поражений глаз соединениями мышьяка, ртути, висмута, меди и других тиоловых ядов [5, 7, 12].

Предварительные эксперименты по применению указанных препаратов при поражениях глаз ХАФ и CS, проведенные Л. А. Муковским и соавт. [20], показали их высокую эффективность в устранении повреждающего действия и снижении выраженности воспалительного процесса в тканях глаза в острый период поражения. Последнее обстоятельство позволило предположить, что своевременная оказанная помощь, включающая лечение серусодержащими препаратами, позволит устранить и последующие тяжёлые осложнения и избежать инвалидизирующего поражения органа зрения. Вместе с тем, для выяснения патогенеза отдаленных проявлений химической травмы глаз лакриматорами, требуются дополнительные экспериментальные и клинические исследования, касающиеся не только морфологических изменений, но, в первую очередь, доказательств присутствия химического фактора в средах глаза, с вытекающими отсюда последствиями.

Целью исследования явилось изучение антидотной эффективности лекарственных средств унитиола и тиосульфата натрия при лечении химического ожога глаз слезоточивыми веществами.

Для достижения указанной цели предстояло решить следующие задачи:

1. Оценить эффективность гидролиза ХАФ и CS в опытах “in vitro”;
2. Изучить влияние тиопрепаратов на течение репаративного процесса в начальной стадии ожоговой болезни глаз в эксперименте;
3. Изучить эффективность тиопрепаратов в отдалённые периоды ожоговой болезни глаз;
4. Произвести сравнительную оценку эффективности тиопрепаратов и традиционных способов оказания первой помощи пациентам, пострадавшим от применения газового оружия.

Материалы и методы.

Химические исследования осуществляли на жидкостном хроматографе Весман, System gold, колонка — Vetroshere ODS, 5 мк, 25×4,6 см, элюэнт — ацетонитрил / вода, длины волн — 250, 270 нм.

Биологические эксперименты проводили на 30 здоровых половозрелых кроликах.

Объектом исследования служили лекарственные препараты унитиол (5%) и тиосульфат натрия (30%) в виде водных растворов. В качестве раздражающего вещества использовали CS, заряженный в аэрозольную упаковку “MILITARY 50003” производства фирмы EDC (Германия).

Поражение глаз моделировали животным следующим образом. После предварительной анестезии 0,25% раствором дикаина с помощью микробюретки инстиллировали в конъюнктивальную полость 0,2 мл раствора CS.

По характеру терапевтического воздействия все животные были разделены на 5 групп, включающих по 6 животных каждая:

- 0 группа — интактные животные;
- 1 группа — оценка эффективности обильного промывания конъюнктивальной полости водой после воздействия CS на глаза интактных кроликов;
- 2 группа — оценка эффективности промывания конъюнктивальной полости водой после воздействия CS и последующего промывания (через 5 минут) 30% раствором тиосульфатом натрия;
- 3 группа — оценка эффективности промывания конъюнктивальной полости водой после воздействия CS и последующего промывания 5% — унитиолом;
- 4 группа — оценка эффективности после поражения глаз слезоточивым веществом последовательного промывания конъюнктивальной полости водой, инстилляций 4% — лидокаина и последующего промывания 5% — унитиолом.

Все животные в течение первых 14 суток находились под ежедневным наблюдением офтальмолога, а затем были обследованы повторно еще через 3 и 6 мес. от момента воздействия.

Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию роговицы с помощью щелевой лампы ШЛ-56, с использованием 0,1% раствора флюоресцеина натрия — витального диагностикума нарушений целостности эпителия роговицы [2]. Оценке подлежала площадь пораженного участка роговицы и выраженность его изменений.

Чувствительность роговицы определяли по наличию корнеального рефлекса с помощью пневматического электронно-механического альгезиметра, создающего прерывистую струю воздуха заданного давления в диапазоне от 15 до 100 мм рт. ст. по наличию мигательного рефлекса, вызываемого воздушным потоком [19].

Результаты и их обсуждение.

Химические исследования.

Процессы гидролиза ирритантов (ХАФ и CS) тиосодержащими препаратами унитиолом и тиосульфатом натрия исследовали в модельной среде. Такой средой послужила “искусственная слеза” (препарат Tears Naturale фирмы Alcon), по составу приближенная к составу нативной слезной жидкости человека. В такую модельную среду вносили раствор ирританта, по достижении его концентрации в «слезе» 1 мг/мл. Тиопрепараты применяли в виде водных растворов в концентрациях, разрешённых для применения в глазной практике.

На первом этапе эксперимента исследовали действие каждого препарата на оба ирританта. Полученные кинетические кривые представлены на рис. 1–3. Для сравнения приведены кривые, характеризующие динамику разложения ХАФ и CS в воде.

Как видно из рисунка 1, тиосульфат натрия в течение первых секунд полностью разлагает вещество CS, тогда как структура ХАФ сохраняется дольше. Наибольшей же активностью при взаимодействии с обоими раздражающими веществами обладает унитиол (рис. 2 и 3). Это взаимодействие начинается уже на первой минуте, через 5 минут происходит практически полное (до 90%) разложение ирритантов в модельной среде.

С целью расширения спектра действия унитиола и тиосульфата натрия была предпринята попытка нейтрализации ирритантов смесью тиопрепаратов, однако при этом наблюдалось выпадение осадка (сера) и активность смеси была ниже активности каждого препарата в отдельности.

Таким образом, химические исследования показали, что наиболее активным нейтрализатором ирритантов CS и ХАФ является

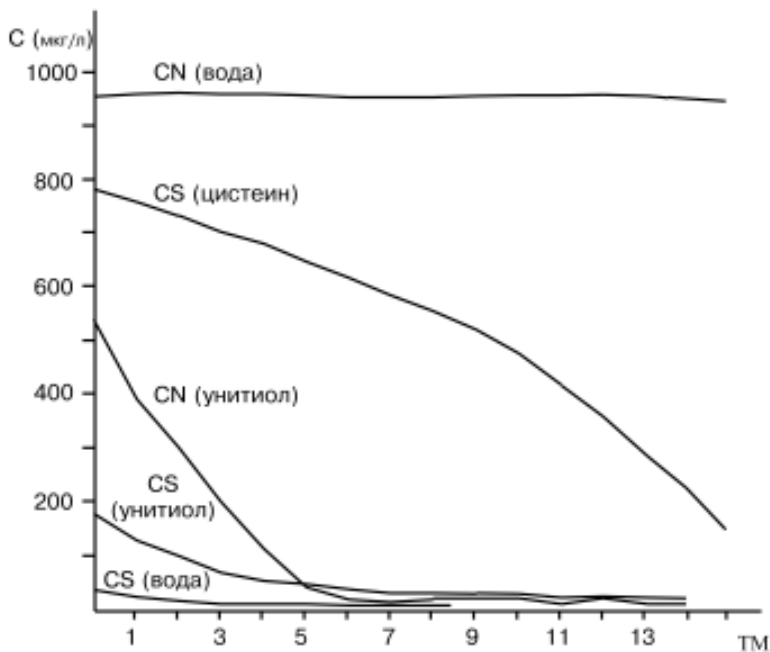


Рис. 1. Кинетические кривые разложения Си-Эс и Си-Эн в различных модельных средах

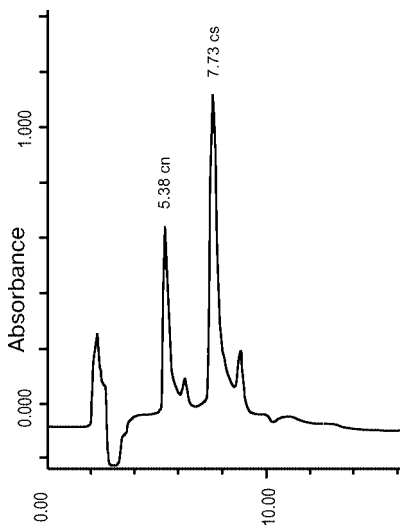


Рис. 2. Хроматограмма раствора, содержащего 0,5 мг/мл Си-Эн и 0,5 мг/мл Си-Эс до обработки 5% раствором унитиола

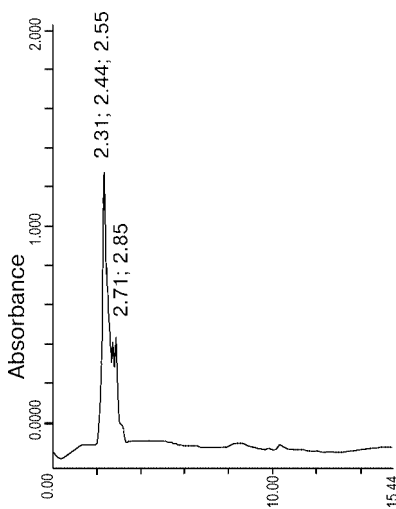


Рис. 3. Хроматограмма раствора, содержащего 0,5 мг/мл Си-Эн и 0,5 мг/мл Си-Эс 20 сек после обработки 5% раствором унитиола

унитиол. Полученные *in vitro* результаты послужили основанием для проведения экспериментов по нейтрализации ирритантов в конъюнктивной полости животных.

Медико-биологические исследования.

В качестве модельного раздражающего вещества в данном исследовании был выбран CS, поскольку в предыдущих исследованиях нами не обнаружено различий в характере поражений глаз лакриматорами CS и ХАФ, при одинаковом способе нанесения повреждения.

В первые минуты после инстилляции раствора CS у всех животных, несмотря на различия в методах лечения, наблюдался резко выраженный роговичный синдром, возникали и нарастали отёк и гиперемия конъюнктивы.

По истечении часа на всех опытных глазах отмечали нарушение целостности эпителия роговицы в виде обширных эрозий в различных участках роговицы, интенсивно прокрашивающихся флюоресцеином натрия. Чувствительность роговицы снижалась или полностью отсутствовала. Через сутки указанные явления сохранялись на всех глазах экспериментальных животных. При биомикроскопии определялись полностью дезэпителизированные участки роговицы, прозрачность глубоких слоев которой была сохранена (химический ожог роговицы II степени) [3]. Наблюдалась интенсивная смешанная инъекция глазного яблока, выраженное серозно-слизистое отделяемое из конъюнктивной полости.

Однако в последующие дни ожоговая болезнь в разных группах протекала неодинаково: у животных, которым лечебные мероприятия ограничивали промыванием глаз водой (2 группа), воспалительные явления нарастали. Поверхность роговицы в областях контакта с ирритантом покрывалась фибрином, смешанным с остатками некротизированного эпителия, легко удаляемым пинцетом, мутнела, развивался отек век. Начиная с 4–6 дня эксперимента отмечалась тенденция к стиханию воспалительных явлений. Уменьшались отек и гиперемия конъюнктивы, количество отделяемого. Поверхность роговицы очищалась от некротических тканей, постепенно восстанавливалась ее прозрачность, начиналась эпителизация. Восстанавливалась чувствительность роговицы. На 10–12 сутки прозрачность эпителизированной роговицы восстанавливалась полностью. Лишь у части животных сохранялись устойчивые мелкоочечные помутнения передних отделов стромы роговицы.

Иначе протекали репаративные процессы на глазах, промытых с применением тиопрепаратов. Восстановление прозрачности роговицы у таких животных происходило уже на 5–6 день эксперимента. При этом наиболее быстро процесс выздоровления протекал у животных,

Эффективность антидотной терапии при поражении глаз кроликов CS

Исследуемые показатели	Сроки исчезновения симптомов поражения глаз (сутки)			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Гиперемия конъюнктивы	6,2 ± 0,7	4,5 ± 0,5	4,0 ± 0,5	3,5 ± 0,3
Отёк конъюнктивы	6,5 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,2 ± 0,4	3,0 ± 0,3
Эрозия роговицы	11,0 ± 2,3	5,6 ± 0,7	5,6 ± 0,7	5,0 ± 0,5
Отделяемое	4,0 ± 0,5	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,3
Отсутствие корнеального рефлекса	2,0 ± 0,5	1,0 ± 0	1,0 ± 0	0 ± 0

которым производили промывание глаз унитиолом после предварительной анестезии (5 сут.). Результаты лечения рассмотренных групп животных представлены в таблице 1.

При оценке результатов данного эксперимента следует иметь в виду, что роговица кроликов обладает более высокой репаративной способностью, чем у человека [13].

В целях исследования характера возможных отдаленных последствий поражений глаз химическим фактором газового оружия все животные были повторно осмотрены через 3 месяца. При этом было установлено, что в 13 случаях у кроликов даже при наличии блестящей, гладкой эпителизированной роговицы при биомикроскопии на ее поверхности обнаруживались как легкие поверхностные, как и глубокие очаги помутнения стромы различной формы, врастание через лимб отдельных поверхностных и глубоких сосудов. Однако число подобных осложнений в разных группах было различным — единичные осложнения в группах, получавших промывание конъюнктивальной полости тиопрепаратами, особенно после предварительной анестезии, и значительные — в группе, где «первую помощь» животным ограничивали только промыванием водой (табл. 2). При повторном осмотре тех же животных через 6 мес. после травмы характер поражений роговицы не изменялся.

Клинические испытания унитиола при поражениях глаз газовым оружием проводили в Санкт-Петербургском городском глазном травматологическом пункте, где осуществляется первая офтальмологическая помощь таким пострадавшим. При этом после обильного промывания водой, обработку конъюнктивальной полости завершали частыми инстилляциями 5% раствора унитиола, или промыванием таким раствором конъюнктивальной полости. В результате такого лечения, проведенного в течение 40–120 минут после травмы

Таблица 2

Влияние лекарственных средств на предупреждение отдаленных последствий у кроликов (по наблюдениям через 3–6 месяцев) после поражения глаз CS

Интегральный результат	Наблюдаемые группы животных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Число здоровых глаз	4 (33,3%)	10 (83,3%)	10 (83,3%)	11 (91,7%)
Число глаз с изменениями роговицы	8 (66,7%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)

(в зависимости от времени обращения пациента за медицинской помощью), отмечено ускорение, в среднем, на 2–3 суток ($n=8$), по сравнению с традиционным промыванием водой, эпителизации поврежденной роговицы.

Заключение.

В результате проведенных исследований установлено, что препараты унитиол и тиосульфат натрия, содержащие акцепторные тиогруппы, в условиях обильного орошения переднего отрезка глаз, подвергнутых воздействию лакриматора CS, способствует ускорению репаративных процессов в тканях глаза и предотвращают последующее помутнение роговицы. Следует учесть, что применение тиопрепаратов эффективно в первые часы (желательно минуты) после поражения. По-видимому, эффективность тиопрепаратов в эксперименте и клинике связана с химической нейтрализацией молекул лакриматора непосредственно в конъюнктивальной полости и, соответственно, дальнейшим прекращением травмирующего действия лакриматора.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Астахов Ю. С., Бабаханян Р. В., Даль Г. А. и др. Комбинированная травма глаз при выстрелах из газового ствольного оружия самообороны // Вестн. офтальмологии. 1995. Т. 3, № 4. С. 9–11.
2. Бочкарева А. А. Методики исследования органа зрения // Глазные болезни. М.: Медицина, 1983. — С. 66.
3. Волков В. В. Принципы сортировки и этапного лечения при ожогах глаз // Военно-медиц. журнал. 1972, № 7. С. 23–29.
4. Гундорова Р. А., Бордюгова Г. Г., Лекишвили Г. Р. Поражения глаз газовым оружием // Вестн. офтальмологии. 1995. Т. 3, № 2. С. 35–37.
5. Гундорова Р. А., Малоян А. С. Поражения органа зрения при катастрофах. — Ереван: Айстан, 1991. 62 с.

6. *Лекишвили Г. Р.* Изменения органа зрения при поражении глаз газовым оружием // Клиника и лечение повреждений глаз при экстремальных и криминальных ситуациях: Матер. науч.-практ. конф. М., 1993. С. 24–26.
7. *Морозов В. И., Яковлев А. А.* Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. М.: Медицина, 1989. 240 с.
8. *Муковский Л. А., Шумакова К. М., Куглеев А. А. и др.* Отдалённые последствия поражений глаз газовым оружием в аэрозольной упаковке // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии: Тез. докл. 1-й Всероссийской конференции токсикологов. СПб., 1995. С. 60.
9. *Муковский Л. А., Шумакова К. М., Куглеев А. А. и др.* Антидотная терапия при поражениях глаз газовым оружием // Токсикологический вестник. 1996. № 5. С. 26–28.
10. *Оксенгендлер Г. И.* Яды и организмы. Л., 1991. С. 206–211.
11. *Пучковская Н. А., Шульгина Н. С., Непомящая В. М.* Патогенез и лечение ожогов глаз и их последствий. М.: Медицина, 1973. 192 с.
12. Регистр лекарственных средств России (РЛС) / Гл. ред. О. Ф. Крылов. М.: Инфармхим, 1993. С. 605, 606, 860.
13. *Романова-Бохон О. А.* Влияние адренокортикотропного гормона и кортизона на заживление проникающих ран и на эпителизацию поверхностных дефектов роговицы // Повреждения органа зрения. Л., 1960. С. 59–64.
14. *Томилин В. В., Бабаханян Р. В., Муковский Л. А.* Газовое оружие самообороны — новая проблема судебной токсикологии // Судебно-медицинская экспертиза. 1995. № 1. С. 8-10.
15. *Франке З.* Химия отравляющих веществ. М., 1973. Т. 1. С. 65–108.
16. *Хорошилова-Маслова И. П., Гундорова Р. А., Макаров П. В.* Патоморфологические изменения глаза после повреждения газовым пистолетом // Повреждения глаз при экстремальных ситуациях: Матер. науч.-практ. конф. М., 1995. С. 14–15.
17. *Хотим В. Е.* Поражения органа зрения аэрозолями газовых баллончиков. (Экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1996. 22 с.
18. *Хотим В. Е., Гундорова Р. А.* Биохимические аспекты применения унитиола для лечения ожогов глаз слезоточивыми газами // Повреждения глаз при экстремальных ситуациях: Матер. науч.-практ. конф. М., 1995. С. 140.
19. *Шумакова К. М., Муковский Л. А., Могутин Б. М.* Использование пневматического анальгезиметра для определения чувствительности роговицы при диагностике поражений глаз газовым оружием. // Фундаментальные и прикладные проблемы современной военной токсикологии: Тез. докл. 6-й Всеармейской конференции токсикологов. СПб, 1996. С.138-139.
20. *Шумакова К. М., Муковский Л. А., Могутин Б. М., Куглеев А. А.* Неотложная антидотная терапия поражений глаз индивидуальным газовым оружием // Тез. докл. международной науч. конф. офтальмологов городов-побратимов Одессы и Генуи. Одесса, 1997. С. 104.