

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРПИРОФОСОМ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема изучения фосфорорганических отравляющих веществ остается актуальной как для мирного, так и для военного времени. ФОВ являются частью широко распространенных в природе, промышленности, сельском хозяйстве, медицине, быту фосфорорганических соединений

Исторический экскурс

Если по данным токсикологических центров России отравления ФОИ составляли в 70 - 80 годы прошлого века 13 – 16%, то сегодня число этих отравлений существенно уменьшилось. Это связано с двумя причинами: упадком сельского хозяйства с одной стороны и заменой ФОС менее токсичными перитроидами.

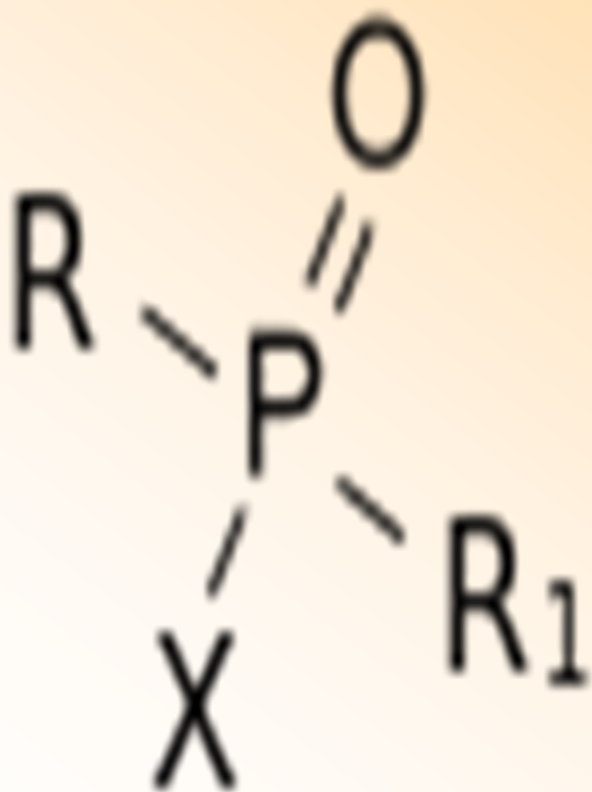
Частота отравления ФОИ

По данным Лужников Е.А. (2012) отравления ФОИ составляют около 5% от общего числа больных, поступающих в специализированные токсикологические центры. Больничная летальность при данной патологии в целом по России и сегодня составляет около 10 -15%.

Частота отравления ФОИ

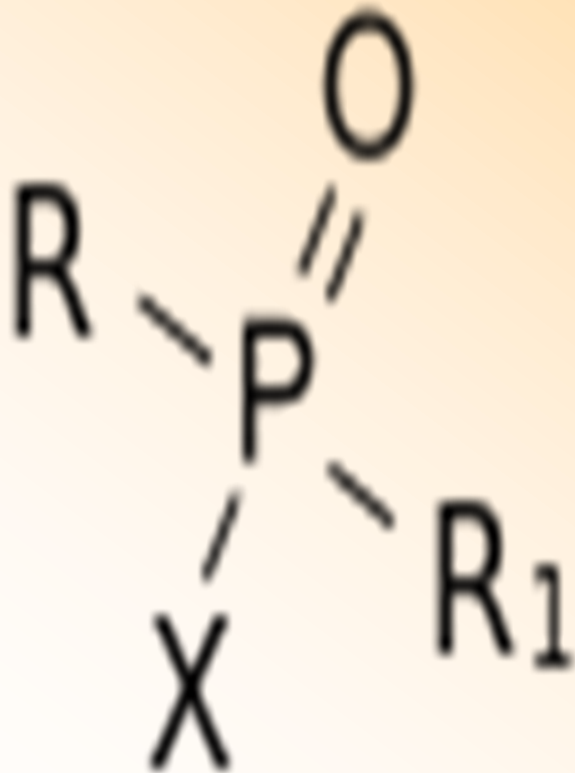
Так по данным Свердловского областного центра лечения острых отравлений, - отравления ФОИ в течение многих лет составляют от 0,1 до 0,2% в структуре острых отравлений.

Химическое строение ФОС



Химическое строение большинства ФОС может быть выражено общей схематической формулой: где R и R1 - одинаковые или различные алкильные, алкоксильные, алкиламинные, арильные или арилокси группы.

Химическое строение ФОС

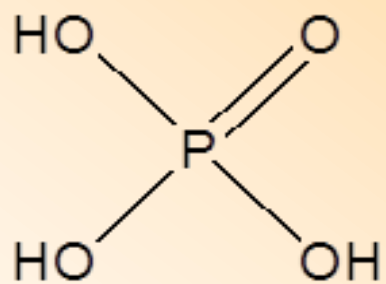


Группы R и R₁ могут быть непосредственно присоединены к фосфору (в фосфонатах) или связаны через кислород или серу (в фосфатах). В фосфонатах R может иметь непосредственную связь с фосфором, а R₁ связан с фосфором через кислород или серу.

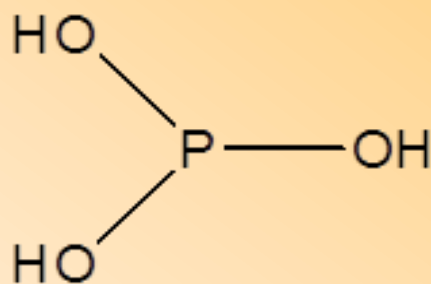
Значение группы X

В качестве группы X может быть остаток неорганической или органической кислоты, соединенный непосредственно с фосфором, либо различные замещенные и разветвленные алифатические, ароматические или гетероциклические группы, Группа X рассматривается как отходящая или отщепляемая группа, так как при взаимодействии с холинэстеразой она отщепляется, а остаток соединяется с молекулой фермента АХЭ, фосфорилируя его.

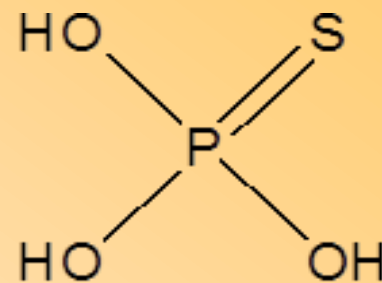
Эфиры фосфорных кислот



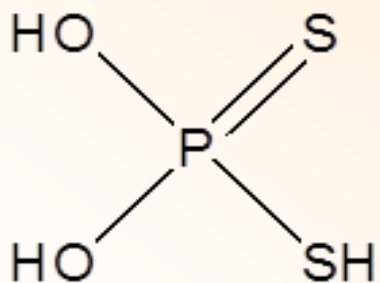
фосфорной



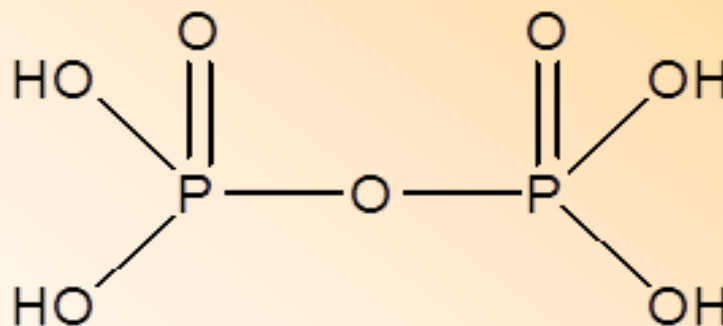
фосфористой



тиофосфорной



дитиофосфорной

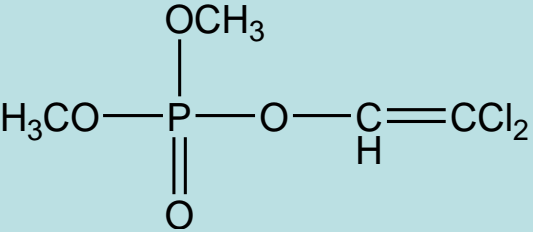


пирофосфорной

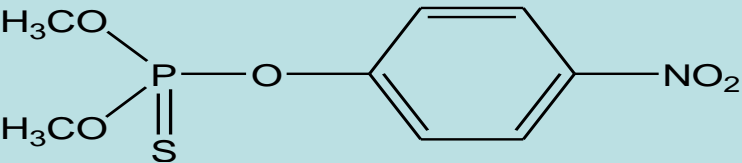
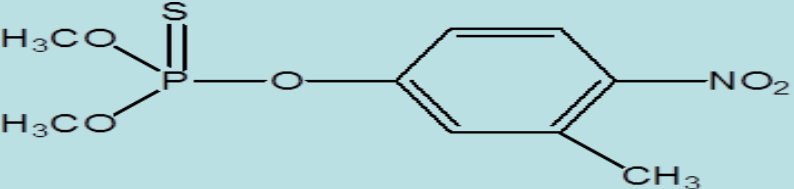
Группы ФОС по химическому строению

1. Производные фосфоновой кислоты – хлорофос, дихлордивинилфосфон
2. Производные тиофосфорной кислоты - метафос, метилэтилтиофос, метилнитрофос, трифометафос, трифосметафос
3. Производные дитиофосфорной кислоты – карбофос, малатион, фосфамид, антио, фталофос, фозалон.
4. Производные пиррофосфорной кислоты – октаметиламид.

Основные фосфорорганические пестициды

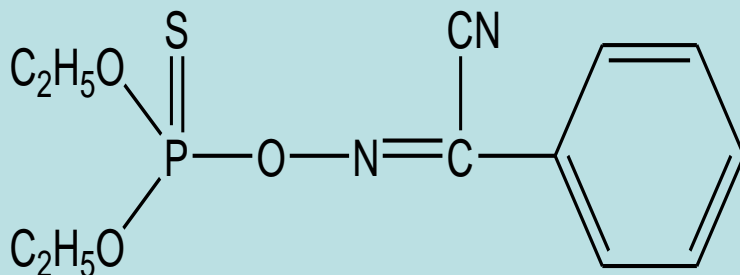
Наименование	DL ₅₀ , мг/кг
Производные ортофосфорной кислоты H₃PO₄:	
дихлофос, O-(2,2-дихлорэтинил)-диметилфосфат (для борьбы с кишечными паразитами животных) 	80
Производные фосфоновой кислоты:	
хлорофос (трихлорфон) – 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил-O,O-диметилфосфонат (инсектицид) 	560

Основные фосфорорганические пестициды

Наименование	DL ₅₀ , мг/кг
Производные тиофосфорной кислоты:	
метафос – О,О-диметил-О,п-нитрофенилтиофосфат (инсектицид для защиты бобовых, ягодных культур и риса) 	25-50
метилнитрофос (сумитион) – диметил 3-метил-4-нитрофенил фосфоротионат (инсектицид) 	470-516

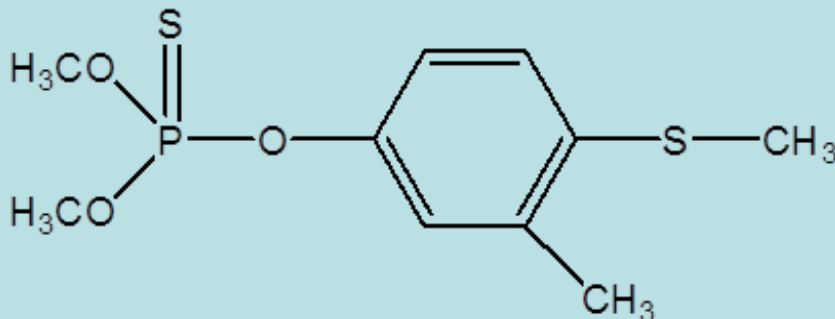
Основные фосфорорганические пестициды

фоксим – 2-(диэтокситиофосфиноилоксиамино)-2-фенилацетонитрил (инсектицид)



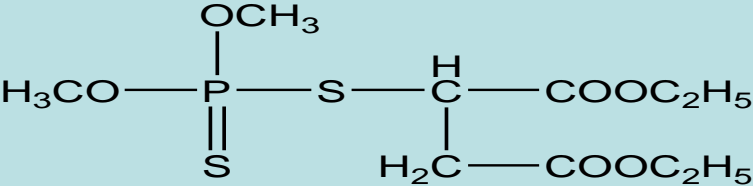
2000

байтекс (фентион) – O,O-диметил O-3-метил-4-метилтиофенил фосфотионат (инсектицид)

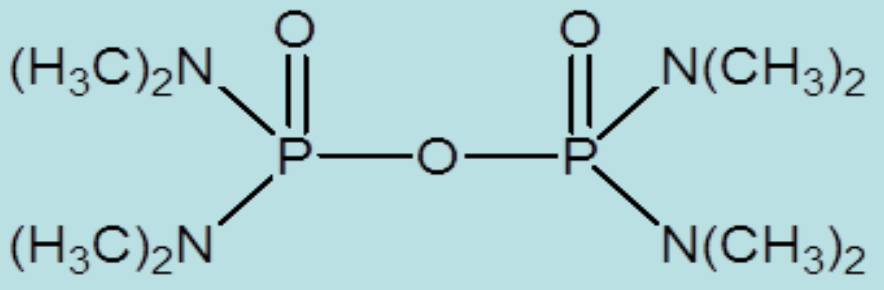


341

Основные фосфорорганические пестициды

Наименование	DL ₅₀ , мг/кг
Производные дитиофосфорной кислоты:	
карбофос (малатион) – O,O-диметил-S-(1,2-этоксикарбонилэтил) дитиофосфат (инсектицид, акарицид)	1375
	
фосфамид – O,O-диметил –S-(N-метилкарбамоилметил) дитиофосфат (для борьбы с вредными насекомыми, в частности, с клещами и жуками)	250

Основные фосфорорганические пестициды

Наименование	DL ₅₀ , мг/кг
<i>Производные пиродифосфорной кислоты:</i>	
Пиродифосфамид – октаметилтетрамидпиродифосфорной кислоты (для борьбы с сосущими насекомыми и растительноядными клещами)  <p>The chemical structure shows two phosphorus atoms (P) connected by a central oxygen atom (O). Each phosphorus atom is double-bonded to an oxygen atom (O) and single-bonded to two dimethylamino groups, (H₃C)₂N. The overall structure is symmetrical.</p>	1375

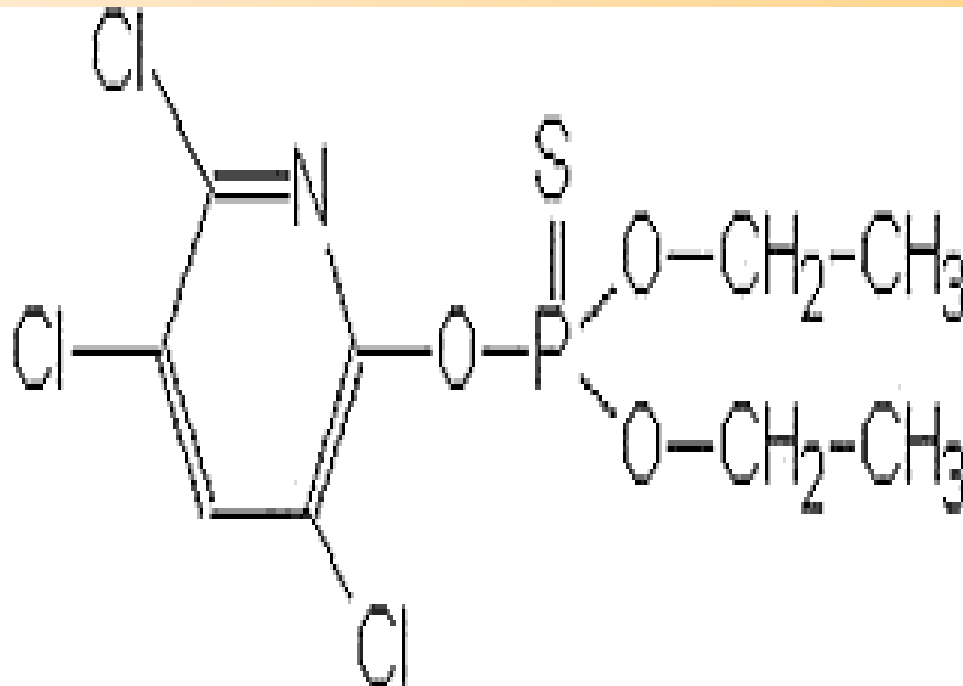
ТОКСИЧНОСТЬ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ЯДОХИМИКАТОВ

- 1. Сильнодействующие ядовитые вещества (тиофос, метилтиофос, меркаптофос ЛД50 меньше 50 мг/кг).**
- 2. Высокотоксичные (хлорофос, трихлорметафос, метилнитрофос, карбофос ЛД50 - 50-200 мг/кг).**
- 3. Среднетоксичные (сайфос, бромофос, гардон ЛД50 200-1000 мг/кг).**
- 4. Вещества малой токсичности (фоксим, бромофос, валексон ЛД50 более 1000 мг/кг).**

Применение хлорпирифоса

Хлорпирифос [О-(3,5,6-трихлорпиридил-2)-О,О-диэтилтиофосфат] – химическое действующее вещество пестицидов (фосфорорганический инсектицид), используется в сельском хозяйстве и в практике медицинской, санитарной и бытовой дезинсекции для борьбы с вредными и синантропными насекомыми (в том числе в смесях с другими активными компонентами).

Хлорпирифос [О-(3,5,6-трихлорпиридил-2)-О,О-диэтилтиофосфат]



Препараты на основе хлорпирифоса

Первыми препаратами на основе хлорпирифоса, прошедшими регистрацию для применения стали Дурсбан, Лорсбан и Ренобан компании Dow Chemical Company. Хлорпирифос был широко известен как инсектецид для бытового применения и садоводства.

Вещество обладает фумигантной активностью и способностью проникать в ткани обработанных растений.

Коммерческие названия препаратов

- Хлорпирифос,
- Дурсбан,
- Фосбан,
- Пиринекс,
- Сайрен,
- Деразган,
- [Ципи Плюс],
- [Нурелл-Д]

Физические и химические свойства

Молекулярная масса 350,6

В чистом виде белое кристаллическое вещество.

Хлорпирифос устойчив в нейтральной и кислой средах, относительно быстро гидролизуется в щелочной среде.

температура плавления 41,5—43,5 °С

давление пара $1,9 \cdot 10^{-5}$ мм.рт.ст. (25 °С)

растворимость (г/кг):

- **в ацетоне 6500,**
- **в бензоле 7900,**
- **в хлороформе 6300,**
- **в ксилоле 4000,**
- **в этаноле 630,**
- **в воде при 25 °С 2 мг/л**

Механизмы действия хлорпирифоса

Хлорпирифос, попадая в организм, фосфорилирует определенные субстраты. Таким субстратом является белковый фермент, содержащийся в нервных тканях, - ацетилхолинэстераза (АХЭ), играющая важную роль в передаче нервного импульса.

Фосфорорганические соединения и хлорпирифос в частности, взаимодействуя с эстеразами, подавляют их активность по типу конкурентного торможения. Фермент ацетилхолинэстераза гидролизует ацетилхолин. При блокировке фермента пестицидом, в синаптической щели накапливается ацетилхолин, что приводит к нарушению прохождения нервных импульсов.

Клиника у насекомых

Вследствие этого возникает судорожная активность мышц (тремор), которая переходит в паралич. Хлорпирифос, проникая в организм насекомого через дыхательные пути, желудок или покровы уменьшают активность ацетилхолинэстеразы, имитируя ацетилхолин. И, взаимодействуя с АХЭ, на долгий срок блокируют ее действие. Более стойкий к окружающей среде хлорпирифос в сравнении с другими фосфорорганическими соединениями проявляет выраженное кишечное действие. И чем дольше он сохраняет активность, тем более эффективен против грызущих насекомых. Продолжительность действия хлорпирифоса составляет 40-70 дней. Оральная LD 50 - 66 мг/кг, ингаляционная > 1250 (крысы)

Длительность действия хлорпиррофоса

Согласно другому литературному источнику, защитный эффект наблюдается в течение 2-3 недель. В почве сохраняется до 60-120 дней. По другим данным адсорбируется органическим веществом почвы и сохраняет стабильность в течение двух лет.

Применение в сельском хозяйстве

Сегодня препараты на основе хлорпирифоса разрешены к применению против грызущих и сосущих вредителей сахарной свеклы (блошки, листовая тля, луговой мотылек, обыкновенный свекловичный долгоносик, совки, крошки, щитоноски, мертвоеды), яблони (плодожорки, листовертки, моли, щитовки, тли, клещи); винограда (гнездовая листовертка); люцерны (жук фитономус); пастбищ и дикой растительности (нестадные саранчовые).

Медицинская, санитарная и бытовая дезинсекции

Препараты на основе хлорпирифоса применяются для уничтожения рыжих, черных, американских и других видов тараканов (включая резистентные популяции), а также рыжих домашних и черных садовых муравьев на объектах различных категорий, включая детские, лечебные, пищевые.

Вероятные механизмы отравления у человека

Фосфорорганические соединения и хлопирифос блокируют фермент АХЭ и приводят к накоплению ацетилхолина с возбуждением М – и N – холинорецепторов.

Хлорпирифос имеет 2 класс опасности для человека, препараты на его основе относятся к 2 и 3 классу опасности.

Токсиколого-гигиеническая характеристика ХЛОРПИРИФОС



Канцерогенность - ДА



Эндокринные заболевания - ВОЗМОЖНО



Тератогенный эффект - ДА



Ингибирование АХЭ - ДА



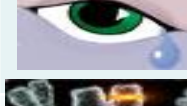
Нейротоксичность - нет



Раздражение дыхательных путей - НЕТ



Раздражение кожи - ДА



Раздражение глаз - ДА



Мутагенность - НЕТ

СИМПТОМЫ ОТРАВЛЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

Больные жалуются на боли в животе, ослаблением зрения, судорожным синдром. При отравлениях средней степени появляется бессонница и тяжесть в организме. При отравлении хлорпирифосом необходима следующая терапия: при попадании вещества в глаза нужно промыть их и закапать атропин или его аналоги; если вещество попало на кожу, его снимают ватным тампоном, предварительно смоченным в 5 - 10%-ном спиртовом растворе, затем промывают большим количеством воды.

✓ Если вещество попало внутрь организма - выпивают несколько стаканов 2%-ного раствора соды или теплой воды и вызвать рвоту. В случае тяжелых отравлений - подкожно делают уколы с атропином, который снимает действие вещества на фермент

Хлорпирифос повреждает детский мозг

A baby's brain at 35 weeks weighs only two-thirds of what it will weigh at 39 to 40 weeks.



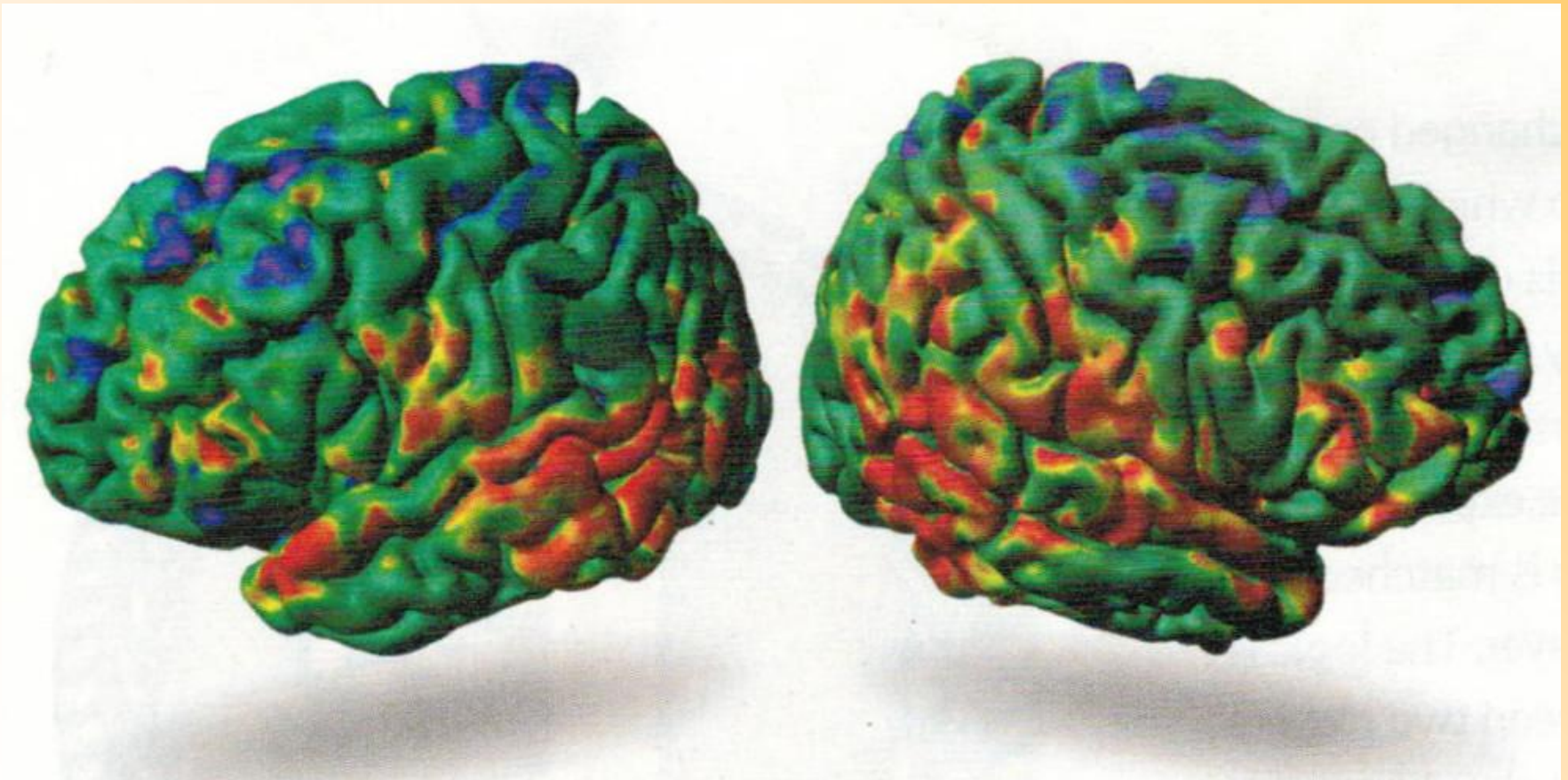
35 weeks



39 to 40 weeks

Один из наиболее распространенных инсектицидов — хлорпирифос — в США запрещен к использованию внутри помещений с 2000 г., но последствия его применения для детей, достигших возраста полового созревания, продолжают выявляться до сих пор. Недавнее исследование, проведенное с использованием магнитно-резонансной томографии, показало наличие изменений в мозге мальчиков и девочек, которые подвергались воздействию этого вещества в период внутриутробного развития.

Участки мозга, окрашенные в красный цвет, имеют увеличенный размер у тех детей, которые получили в период своего внутриутробного развития высокую дозу хлортирифоса.

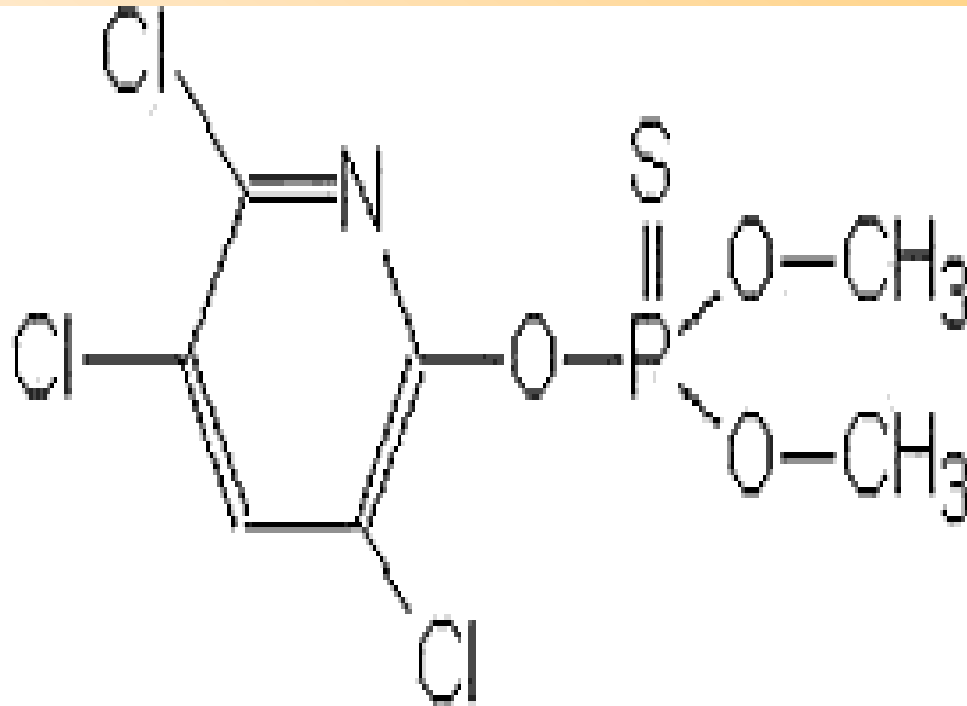


Как отмечает г-жа Рау, у детей, подвергавшихся высоким дозам хлорпирифоса в период внутриутробного развития, произошли нарушения в развитии мозга. Затронутые участки связаны с реализацией таких функций высшей нервной деятельности, как внимание, принятие решений, речь, самоконтроль и кратковременная память. Правда, исследователь замечает, что пока ничего не известно о связи какого-либо из выявленных изменений со специфическими заболеваниями. Тем не менее, полученные результаты подтверждаются исследованиями воздействия хлорпирифоса на состояние животных.

Хлорпирифос – метил

Хлорпирифос – метил [O,O-dimethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl) phosphorothioate] -] – химическое действующее вещество пестицидов (фосфорорганический инсектицид), используется в сельском хозяйстве и в практике медицинской, санитарной и бытовой дезинсекции для борьбы с вредными и синантропными насекомыми (в том числе в смесях с другими активными компонентами).

Хлорпирифос - метил [О,О-диметил О-(3,5,6-трихлор-2-пиридил) тиофосфат]



Физические и химические свойства

Хлорпирифос – метил. Бледные желтые кристаллы. Хлорпирифос устойчив в нейтральной и кислой средах, относительно быстро гидролизуется в щелочной среде.

•температура плавления 46

•Температура кипения 360

•давление пара при 25°C (МПа) 3.0

•растворимость (г/кг):

◦в ацетоне 6500,

◦в бензоле 7900,

◦в хлороформе 6300,

◦в ксилоле 4000,

◦в этаноле 630,

◦в воде при 25 °C 2 мг/л

Токсиколого-гигиеническая характеристика

ХЛОРПИРИФОС - МЕТИЛА



Канцерогенность - НЕТ



Эндокринные заболевания - НЕТ



Тератогенный эффект - нет данных



Ингибирование АХЭ - ДА



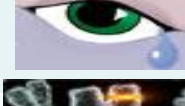
Нейротоксичность - возможно



Раздражение дыхательных путей - НЕТ



Раздражение кожи - НЕТ



Раздражение глаз - НЕТ



Мутагенность - НЕТ



Хлорпирифос
Хлорпирифос-
метил

**Список
особенно опасных
пестицидов
Международной
сети действий в
отношении
пестицидов**

**Гамбург- 16 января,
2009г.**

Проблемы

Почему при нарушении
должного возбуждения М – и N-
холинорецепторов в данном
случае мы не отметили
классического синдрома
отравления ФОС?

Исследование в Шри-Ланка

Интернациональный коллектив ученых из Великобритании, Германии и Шри-Ланка, провели проспективное исследование суицидальных отравлений фосфорорганическими инсектицидами. В исследование были включены все больные с умышленным самоотравлением хлорпирифосом, диметоатом и фентионом, поступавшие в три госпиталя в Шри-Ланка в 2002–2004 гг.

Под наблюдением находилось 937 больных фосфорорганическими инсектицидами. По нозологическим формам отравлений больные распределились следующим образом: хлорпирифос – 439, диметоат – 264 и фентион – 99

ФЕНТИОН

Синонимы

Сульфидофос, Лебайцид, Байтекс, Тигувон, Энтекс

По английски

Fenthion

Химическая формула

$C_{10}H_{11}O_3PS_2$

Группа на сайте

Инсектициды и акарициды, Действующие вещества инсектицидов и акарицидов

Химический класс

Фосфорорганические соединения (ФОС)

Препаративная форма

40% Смачивающийся порошок

Способ проникновения

Кишечный, контактный

Действие на организмы

Пестицид, инсектицид

Способы применения

Фентион [О,О-Диметил-О-(3-метил-4-метилтиофеонил)тиофосфат] – химическое действующее вещество пестицидов, используется в составе инсектицидов практике медицинской, санитарной и бытовой дезинсекции для уничтожения синантропных насекомых и борьбы с иксодовыми клещами.

Физико-химические свойства фентиона

Фентион – бесцветное масло. Вещество плохо растворимо в воде, хорошо растворимо во многих органических растворителях (метаноле, дихлорэтане, четыреххлористом углероде и др.).

Технический продукт (95-98 % чистоты) представляет собой масло от желтого до коричневого цвета со слабым чесночным запахом.

Физические характеристики

- Молекулярная масса 278,33;
- Температура кипения 100 °С при 2,9 Па (0,022 мм рт.ст)
- Давление паров (20 °С) $4 \cdot 10^{-8}$ Па ($3 \cdot 10^{-5}$ мм рт.ст.);
- Летучесть 0,46 мг/м³;
- Удельная плотность 1,25 г/мл;
- Растворимость в воде 2 мг/л;

Токсикологические свойства и клиника отравления

Фентион – относится к высокотоксичным веществам (II класс опасности по ГОСТ). LD₅₀ для мышей 225 мг/кг, для крыс 250 мг/кг.

Симптомы отравления

Вещество может всасываться в организм при вдыхании аэрозоля, через кожу и через рот.

Острое отравление действующим веществом при вдыхании характеризуется следующими симптомами: головокружение, судороги, тошнота, затрудненное дыхание, рвота, потеря сознания, сужение зрачка, мышечные судороги, повышенное слюноотделение; при проглатывании – колики в животе, понос, тошнота, рвота, сужение зрачка, мышечные судороги, повышенное слюноотделение.

Диметоат

Синонимы	экспериментальный препарат L-395, Перфектион, Фостион ММ, Фамидофос, Хематоат, Фосфамид, Данадим, Роксион, АСС-12880, Нугор, Цигон, Рогор, БИ-58
По английски	Dimethoate
Химическая формула	$C_5H_{12}NO_3PS_2$
Группа на сайте	<u>Инсектициды и акарициды, Действующие вещества инсектицидов и акарицидов</u>
Химический класс	<u>Фосфорорганические соединения (ФОС)</u>
Препаративная форма	40% <u>Концентрат эмульсии</u>
Способ проникновения	<u>Кишечный, контактный, системный</u>
Действие на организмы	<u>Пестицид, инсектицид, акарицид</u>
Способы применения	<u>Опрыскивание</u>

Диметоат [О,О-диметил-S-(N-метилкарбамидометил)дитиофосфат] – химическое действующее вещество пестицидов (фосфорорганический инсектицид),

Физико-химические свойства диметоата

В чистом виде бесцветные кристаллы с приятным кафмарным запахом. Технический продукт – желто-коричневое масло со слабым запахом. Диметоат легко растворяется во многих органических растворителях (ацетоне, дихлорэтаноле, хлороформе, метаноле), трудно в петролейном эфире и лигроине. Растворимость в воде при комнатной температуре равна 39 г/л. В кислой среде (рН = 1-5) диметоат устойчив к гидролизу, в щелочной быстро разлагается. Термически неустоек .

Физические характеристики

- Молекулярная масса 229,2;
- Температура плавления 51-52 °С;
- Давление паров $1 \cdot 10^{-4}$ мм.рт.ст.;
- Летучесть 0,107 мг/м³.

Растворимость в воде 39 г/л.

Токсикологические свойства и клиника отравления

**Диметоат – относится к
высокотоксичным веществам (II класс
опасности по ГОСТ). LD₅₀ для мышей
135 мг/кг, для крыс 230 мг/кг.**

**Летальная доза для человека
составляет 50-500 мг/кг веса.**

**Симптомы отравления. Классическая
клиника отравления ФОС**

У экспериментальных животных все три препарата имеют один и тот же механизм действия и токсичность.

Клинические проявления отравления у экспериментальных животных были идентичны. Клиническое течение отравления и исходы у людей значительно различалось в зависимости от препарата.

У экспериментальных все три препарата имеют один и тот же механизм действия и токсичность. Клинические проявления отравления у экспериментальных животных были идентичны. Клиническое течение отравления и исходы у людей значительно различалось в зависимости от препарата.

Частота перевода на ИВЛ

Интубация потребовалась

соответственно:

при отравлениях диметоатом у 35,2%

при отравлениях фентионом у 31,3%

при отравлениях хлорпирифосом у

15% пациентов

Частота и сроки умерших больных

Отравление диметоатом протекало бурно, большинство больных поступало с низкими баллами по шкале комы Глазго(3 -4 бала), 35 из 60 больных (58%) умерли в первые двое суток.

В первые 6 часов при развернутой картине отравления погибло 4 (6,6%) больных с отравлением диметоатом и 3 (8,6%) пострадавших с отравлением хлорпирифосом.

Частота и сроки умерших больных

Напротив, больные, умершие от отравления фентионом, часто были асимптоматичными при поступлении, ни один из них не умер в течение первых 24 часов после отравления, холинергический криз у них наступал через 30 и более часов, а смерть - в течение последующих 5 суток.

Смерть от хлорпирифоса и фентиона (в среднем у 42%) наступала поздно, после первых пяти суток, как следствие осложнений длительной вентиляции или неврологических осложнений.

Летальность

У больных с отравлением диметоатом из 264 больных умер - 61 пациент.

Летальность - 23,1%

У больных с отравлением фентионом из 99 больных умерло-16 пациентов.

Летальность - 16,2%.

У больных с отравлением хлорпирифосом из 439 больных умерли 35пациента. Летальность – 7,9%

Трагедия в Таиланде

Тележурналисты из Новой Зеландии провели расследование в одной из тайских гостиниц, где только с января по март 2011 года погибло семеро туристов из разных стран. Причиной таинственных смертей, как выяснили новозеландцы, стало средство от клопов, распылявшееся в номерах отеля.

Трехзвездочная гостиница Downtown Inn, расположена в городе Ченг-Май, самом крупном городе северной части Таиланда. После ряда смертей туристов выдвигалась версия о том, что постояльцы отравились некачественными морепродуктами, купленными на местном рынке.

В пользу этой версии говорили симптомы, наблюдавшиеся у пострадавших перед смертью: миокардит и поражение сердечной мышцы.

Группа новозеландских телевизионщиков, работающих в программе «60 минут», под видом туристов прибыли в гостиницу Downtown Inn, где тайком взяли пробы воздуха в одном из номеров, где незадолго до этого скончалась туристка. Результаты оказались ошеломляющими. Лабораторный анализ показал, что номер отеля был обработан токсичным веществом под названием хлорпирифос, используемым как инсектицид. Это средство содержится практически во всех препаратах, предназначенных для уничтожения насекомых, которые можно купить в любом хозяйственном магазине почти во всех странах мира.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ:

- **при попадании на кожу – снять препарат ватой или куском материи (не втирая), а затем обмыть водой с мылом.**
- **при попадании в глаза – тщательно и обильно промыть их при разомкнутых веках большим количеством чистой проточной воды.**
- **при случайном попадании внутрь – немедленно дать выпить несколько стаканов теплой воды с активированным углем (из расчета 1 г сорбента на 1 кг массы тела человека). Рвоту вызывать нельзя в связи с раздражающим действием препарата на слизистые оболочки!**
- **при вдыхании – вывести пострадавшего на свежий воздух.**

Это лихо

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА:

Лечение симптоматическое. Специфических антидотов нет.

В случае необходимости проконсультироваться в токсикологическом центре: 129010, Москва, Сухаревская площадь, 3. МНИИ скорой помощи им. Склифосовского. Токсикологический информационно-консультационный центр. Тел.: (495) 928-16-87, факс: (495) 921-68-85 (круглосуточно).

Проблемы в России



Форсайт -
эффективное средство
от клопов, блох,
тараканов, клещей,
муравьев, крысиных
клещей, иксодовых
клещей, мух.

Потенциальная зараза



Для уничтожения кровососущих насекомых применяется инсектицидное средство длительного остаточного действия Минап 22. Препарат разработан и производится в России по ГОСТ 12.1.007-76. Основная составляющая препарата хлорпирифос в концентрации приблизительно 9%

Потенциальная зараза



КСУЛАТ С 25 Средства для уничтожения клопов и других кровососущих насекомых постоянно совершенствуются, и вот совсем недавно в Испании был произведен новый препарат Ксулат С25, на основе известного хлорпирифоса

Потенциальная зараза



Концентрированная эмульсия 48%-го раствора хлорпирифоса. Достаточно эффективное средство, против всех известных видов насекомых производимое в Дании. Вероятно и в России

Уважаемые коллеги!

За последние десятилетие появилось новые ФОС и порой мы их просто не знаем. Поля СССР стали значительно меньше. Дачники не все в курсе новых химических соединений.

Но они будут читать книги и будут их применять на своих дачах. А это может стать бедой для врачей токсикологов.

БОЛЬШОЕ СПАСИБО