Реферат

на тему: "Отравления: характеристика процессов взаимодействия организма с ядом"

Отравления, или интоксикации,— нарушения здоровья, возникающие при взаимодействии организма с поступающими в него извне вредными (ядовитыми) веществами.

Предложение различать отравления экзогенного и эндогенного происхождения удерживается в терминах: токсикозы, токсемии и токсические состояния. Этими терминами были названы различные заболевания, в происхождении которых предполагалось участие эндогенного вещества, несмотря на то, что химическая природа и роль этого вещества в патогенезе заболевания часто оставались неизвестными. Все названные термины должны рассматриваться совместно из-за общности методов изучении патогенеза отравлений, независимо от того, является ли оно экзогенным или эндогенным. Существенно также, что в патогенезе экзогенных отравлений участвуют различные эндогенные вещества.

Токсикозами иногда обозначают синдромы, развивающиеся при избыточном поступлении в кровь гормональных веществ при некоторых заболеваниях эндокринных желез. Так, синдром гипертиреоидизма часто именуется тиреотоксикозом. Однако термин токсикоз не используется для обозначения гиперипсулинизма, гиперфункции коркового или мозгового вещества надпочечников. Неизвестны вредные вещества, участвующие в патогенезе токсикозов беременности, а также токсическою состояния у детей грудного возраста. Не обнаружен яд (яды?), вызывающий уремию, т. к. содержащиеся при ней в крови в повышенном количестве мочевина, мочевая кислотата, креатинии и нелетучие кислоты не могут считаться ядами, и патогенез уремических симптомов остается неясным.

Токсемиями (как и в случае уремии) чаще обозначали циркуляцию в крови эндогенных ядов. В противоположность этому, токсинемией обозначают циркуляцию в крови микробных токсинов, т. е. экзогенных ядов. Чаще используются термины гиперкалиемия, азотемия, указывающие вещество, свойственное организму, но находящееся в крови в избытке, что свидетельствует о нарушении здоровья и в свою очередь может вредить последнему.

Токсикозами иногда называют и заболевания, вызываемые экзогенными ядами, например гелиотропный токсикоз, имеющий алиментарное происхождение. Термином "алиментарный токсикоз" иногда называют заболевания, вызванные недоброкачественным или неполноценным питанием (в т. ч. и авитаминозы), пока их этиология не была уточнена. Протеотоксикозом обычно обозначается симптомокомплекс, вызываемый белками эндогенного происхождения, но иногда этот термин применяется и для обозначения отравления экзогенными белками.

Обширные разрушения тканей сопровождаются поступлением в кровь тканевых белков и продуктов их распада, вызывающих протеотоксикоз (лихорадка, нейтрофилез со сдвигом влево, более или менее тяжелые явления со стороны центральной нервной системы, сердца и пр.). Такой протеотоксикоз возникает и при распаде злокачественных опухолей, воспалительных процессах, термических и химических ожогах. Поэтому при обсуждении проблемы эндогенных отравлениях, или токсикозов, следует учитывать, что экзогенные яды могут способствовать освобождению из тканей таких количеств биологически активных веществ, которые могут вызывать самостоятельные симптомы. Так, морфин способствует освобождению гистамина и, возможно, что возникающий при морфиновом отравлении кожный зуд (а может быть и кожные высыпи) является выражением гистаминового эффекта. Известны вещества (например, некоторые арилзамещенные бутиламина), вызывающие у человека при их введении чувство зуда и жара в коже, эритему, отек лица типа отека Квинке, гигантскую крапивницу па коже груди и живота, тошноту, рвоту, колики; часть этих симптомов может быть предупреждена противогистаминными средствами. Эти и другие примеры, однако, не дали пока повода выделить, "гистаминовый токсикоз".

Массивное освобождение гистамина происходит и при различных аллергических реакциях и заболеваниях, нередко возникающих при повторном введении в организм лекарственных и иных веществ, способных играть роль гаптенов. Идиосинкразию организма к тому или иному лекарству, выражающуюся аллергическим синдромом, некоторые авторы выделяют под названием лекарственной болезни. При использовании этого термина следует иметь в виду, что терминологически он не дифференцируется от медикаментозного отравления; кроме того, заболевания, имеющие сходный с лекарственной болезнью патогенез, могут развиться при повторном поступлении в организм гаптенов животного, растительного, грибкового, бактериального, минерального происхождения и различных продуктов органического синтеза, не имеющих значения лекарственных средств. В практической медицине медикаментозное отравление и лекарственную болезнь обозначают по названию вещества, вызвавшего отравление (отравление сулемой, никелем, урсолом, пирамидоном), при аллергическом заболевании (ртутная акродиния, никелевая экзема, урсоловая астма, аллергический пирамидоновый агранулоцитоз).

Характеристика процессов взаимодействия организма с ядом

В большинстве случаев ядом называют вредное вещество, поступающее в организм извне, однако токсический эффект может обусловливаться не им, а продуктами его превращения в организме. Так, при отравлении фторацетатом последний превращается в организме во фторцитрат, нарушающий ферментное превращение лимонной кислоты в аконитовую. В эксперименте при введении кролику в кровь отсутствующей у него уреазы последняя превращает мочевину в аммиак, отравляющий центральную нервную систему. У кур, кровь которых не содержит мочевины, аммиак не образуется и уреаза отравление не вызывает. И все же ядами в этих случаях называют фторацетат и уреазу, а не фторцитрат и аммиак, участие которых в патогенезе отравления обнаруживают при ознакомлении с процессами, не доступными непосредственному наблюдению.

Примерно с середины 19 в. с развитием методов экспериментальной медицины возникла возможность изучать всю совокупность процессов взаимодействия яда с организмом: взаимодействие с первой тканевой поверхностью, всасывание и поступление в кровоток, распределение, задержку в организме, химические превращения, выделение. Все эти процессы могут происходить почти одновременно (так, выделение яда может уже начаться, когда еще не вся масса его всосалась в кровь). От интенсивности названных процессов зависит концентрация яда в кровотоке, которой в свою очередь определяется интенсивность токсического процесса взаимодействия яда с организмом, ведущего к нарушению его функции или структуры.

В течение долгого времени по наличию или отсутствию вредного эффекта судили о том, всасывается ли яд той или иной тканевой поверхностью, на какой орган преимущественно влияет, какова ближайшая локализация токсического процесса. Перевязкой или временным зажатием сосудов можно предупредить поступление яда в тот или иной орган, а в опытах на изолированных органах можно сопоставить степень токсического воздействии на них. Подвергая извлечения из органов, тканей, жидкостей организма биологической пробе, можно судить о том, находится ли в них яд, изменяется ли он в организме.

Такие приемы исследования используют в эксперименте до сих пор; они получили дальнейшее развитие и выполняются на отдельных клетках, внутриклеточных структурах, гомогенатах органов, ферментных препаратах.

Токсический эффект может возникнуть до или после всасывания (резорбции) яда в кровь. В первом случае он называется местным, а во втором — резорбтивным. Наряду с этими прямыми эффектами различается косвенный — рефлекторный эффект. При этом изменения в организме наступают в результате раздражения ядом чувствительных нервных окончаний как на месте поступления яда в организм, так и после всасывания его в кровь. Независимо от того, в какой мере выражены местный, резорбтивный и рефлекторный эффекты, их необходимо дифференцировать как для понимания патогенеза отравления, так и для рационализации лечебно-профилактических мероприятий.

В случаях, когда яд, например крепкая кислотата или едкая щелочь, вызывает только местный эффект (повреждение глаза, кожи), говорят о химическом ожоге, химической травме. При попадании крепких кислот и едких щелочей внутрь принято говорить об отравлении, даже если признаки резорбтивного действия яда не обнаружились.

Способ действия ядов, не доступный непосредственному наблюдению, изучается лишь с середины 19 в. Экспериментально было обнаружено нарушение отдельных физиологических процессов при отравлениях, благодаря чему появилась возможность судить о причинах возникновения отдельных симптомов. Так, выяснилось, что периферический двигательный паралич при отравлениях кураре вызывается нарушением передачи нервного импульса на мышцу, центральный паралич при отравлениях окисью углерода — нарушением транспорта кислорода кровью. Стало широко использоваться выражение "механизм действия яда". Первоначально понятие "механизм" сводилось преимущественно к нарушению физиологических процессов, позже оно получило биохимическую характеристику: отравление возникает при поступлении в организм массы молекул определенного химического строения и свойства; нарушение жизнедеятельности организма происходит в результате взаимодействия этих молекул с молекулярными (чаще с макромолекулярными) структурами живого вещества.

Установлено, что взаимоотношения между чуждыми или ядовитыми для организма веществами и специфичными свойственными ему веществами определяются общехимической закономерностью: вещества сходного химического строения и свойства способны участвовать в одной и той же реакции и конкурировать друг с другом. Наиболее обстоятельно изучен, чаще и легче обнаруживается вариант конкуренции, в котором одни конкурент нарушает участие другого в биохимической реакции. Так, окись углерода способна, подобно кислороду, соединяться с гемоглобином с образованием карбоксигемоглобина; это нарушает образование оксигемоглобина и резко снижает или даже прекращает перенос кислорода к тканям. Катионы ртути, свинца, таллия и других тяжелых металлов взаимодействуют с сульфгидрильными (тиоловыми) группами ферментных белков и нарушают их участие в обмене веществ (например, способность участвовать в окислительно-восстановительных процессах). Физостигмин и прозерин, конкурируя с ацетилхолином в реакции с холинэстеразой, нарушают его ферментный гидролиз.

Конкурентные отношения между ядами и специфичными для организма веществами обнаруживаются не только при изучении токсических процессов, но и при изучении всех превращений яда в организме. Всосавшийся яд может задерживаться в крови белками плазмы (главным образом альбуминами) и эритроцитами. Альбумины способны обратимо связывать анионы и катионы, причем чуждые организму ноны взаимодействуют с альбуминами, конкурируя со свойственными организму нонами. То же обнаруживается при изучении прочной фиксации ядовитых веществ в тканях. Так, свинец может удерживаться в костной ткани, замещая кальций в его трифосфорнокислой соли; аналогично могут замещать кальций катионы бария и стронция.

При взаимодействии организма с ядом последний может претерпевать различные изменения. Раньше других были изучены те химические изменения ядов, которые происходит вне локализации токсического процесса, т. е. без нарушения функции и структуры организма. Такие изменения часто сопровождаются снижением способности ядовитого вещества участвовать в токсическом процессе, т. е. обезвреживанием. Особенно обстоятельно были изучены так наз. обезвреживающие синтезы: образование глюкуроновых, меркаптуровых, эфиросерных кислот, ацетилирование, роданообразование, метилирование и пр. В ряде случаев обезвреживание ядовитых веществ происходит путем окисления, восстановления, деметилирования, омыления и других изменений.

При разнообразии химических процессов, ведущих к обезвреживанию, изменение яда, как правило, ведет к образованию вещества, лучше растворимого в воде и слабее растворимого в липоидах по сравнению с исходным, а потому труднее поглощаемого тканями и легко выводимого почками: реже изменение приводит к образованию более токсичного вещества.

В обезвреживающих синтезах, происходящих главным образом в печени и частично в ночках под воздействием различных ферментных систем, участвуют: гликокол, образующий с бензойной кислотой гиппуровую кислоту; цистеин, после присоединения остатка уксусной кислоты и токсичного радикала превращающийся в меркаптуровую кислоту; глюкуроновая кислота, образующаяся из глюкозы и соединяющаяся с различными ядами, либо имеющими гидроксильную группу, либо предварительно окисляемыми с образованием последней.

Таким образом, обезвреживающий синтез конкурирует с пластическим синтезом за использование различных свойственных организму веществ (гликокола, цистеина и др.). Однако при пластическом синтезе последние надолго входят в состав живого вещества, соединение же их с ядом сопровождается быстрым отщеплением и выведением его молекул из организма. Поэтому обезвреживающий синтез может рассматриваться как редуцированный пластический процесс. Т. к. обезвреживание большого количества яда может происходить без необратимых изменений соответствующих ферментных структур, то обезвреживающий синтез может рассматриваться как функция этих структур (используется, с одной стороны, яд, а с другой — спариваемое с ним вещество пластического значения).

Окисление и восстановление ядовитых веществ также могут происходить вне токсического процесса, т. е. без необратимого изменения биохимической структуры, но в ряде случаев последнее имеет место. Так, при взаимодействии нитрита (азотистокислого натрия) с оксигемоглобином происходит не только окисление ("обезвреживание") нитрита, превращающегося в нитрат, но одновременно с этим окисление гемоглобина с образованием метгемоглобина. Процесс этот, если он происходит в пробирке, спонтанно необратим; в организме же (при отравлении несмертельными дозами нитрита) при участии различных свойственных ему восстанавливающих веществ происходит превращение метгемоглобина в гемоглобин. Изменения организма при взаимодействии с ядом часто не поддаются пока биохимической характеристике. Однако, сопоставляя необратимость изменений как яда, так и организма, мы можем предполагать, что в основе токсического процесса лежит необратимая химическая реакция. Таковы, например, токсические процессы, вызываемые фосгеном, ипритом и многими другими ядами, использовавшимися в качестве боевых отравляющих веществ, ведущие к повреждению или гибели клеток и развитию длительных патологических процессов.

Наличие длительных последствии при профессиональных отравлениях было предложено называть последействием яда или метатоксическим действием. Однако термины эти следует признать неудачными, т. к. в них говорится о "действии" отсутствующего яда. На протяжении тысячелетий "действием яда" обозначалась доступная непосредственному наблюдению деятельность подвергшегося отравлению организма, и выражение "действие яда наступило через несколько часов (или даже дней)" повторяет ошибки многолетней давности. В этих случаях следует говорить не о наступлении действия яда, а о появлении симптомов отравления.

Часто встречается также выражение "скрытый (лятентный) период действия яда". В качестве примера нередко приводится длящийся иногда несколько часов период между отравлениями фосгеном или окислами азота я развитием воспалительного отека легких. Так как фосген и окислы азота разлагаются в самом токсическом процессе, то о скрытом периоде "действия яда" говорить нельзя: яда в организме уже нет. Правильнее процесс, развивающийся как закономерное следствие токсического процесса, называть метатоксическим (послетоксическим).

Токсический процесс может быть иногда исключительно кратковременным. Так, при воздействии на организм глубоко проникающих (ионизирующих) излучений в клетках образуются окисляющие радикалы, существующие доли секунды и, однако, вызывающие повреждение клеток. Поэтому облучение может быть уподоблено отравлению этими окисляющими радикалами. В результате их кратковременного воздействия возникают патологические процессы, длящиеся неделями, месяцами и даже годами. Это объясняется тем, что вызванное облучением повреждение клеток передается при делении новым клеткам; так же объяснялась длительная незаживаемость язв кожи, развивающихся после нанесения иприта.

Промежуточные звенья между токсическими и метатоксическими процессами пока не изучены. Несомненно, однако, что токсический процесс нарушает одну из основных форм жизнедеятельности клеток. Возникновение, например, длительно незаживающих язв при поражении кожи люизитом объясняется тем, что это мышьяковистое производное блокирует тиоловые группы дегидразы пировиноградной кислоты и нарушает тем самым начальное звено цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающего образование богатых энергией фосфорных соединений. Последующие за токсическим процессом обменные звенья, приводящие к деструктивным изменениям, не выяснены.

В случае отравления люизитом, ипритом, фосгеном имеют место трудно обратимые токсические процессы. Однако и в том случае, когда нарушение основных форм жизнедеятельности клетки вызвано легко обратимым токсическим процессом, также могут возникнуть деструктивные изменения клеток. Так, кислородное голодание определенной интенсивности и длительности, независимо от причины механизма его возникновения, ведет к тяжелым поражениям головного мозга, локализующимся преимущественно в аммониевом роге и бледном ядре (хроматолиз, вакуолизация, деструкция нервных клеток).

Такие же поражения и той же локализации обнаружены при гипоксиях токсического происхождения: при отравлении окисью углерода, синильной кислотой и наркотическими ядами, если оно привело к длительной остановке дыхательных движений. Для обнаружения этих поражений должно пройти довольно длительное время. Бессознательное состояние после отравления окисью углерода может продолжаться, несмотря па то, что содержание карбоксигемоглобина в крови благодаря лечебным мероприятиям снизилось и заметно не нарушает транспорт кислорода гемоглобином. Длительность бессознательного состояния нередко свидетельствует о тяжелых последствиях токсического процесса. Смерть при этом может наступить раньше, чем успевают развиться доступные микроскопическому исследованию деструктивные изменения в головном мозге. Изменения эти могут выявиться спустя несколько дней у выжившего пациента в симптомах органического поражения центральной нервной системы, а при поздней смерти — в патологоанатомической картине.

В рассмотренных выше примерах деструктивные изменения развиваются в результате метатоксических процессов, локализация которых в одних случаях совпадает с локализацией токсического процесса (отравление фосгеном, ипритом, люизитом, синильной кислотой), а в других случаях не совпадает (отравление окисью углерода). Ниже приводятся основные варианты токсических процессов.

I. Изменения легко обратимы:

1) яд не изменяется (отравления окисью углерода, многими наркотическими ядами);

2) яд изменяется вне токсического процесса (отравления синильной кислотой).

II. Изменения трудно обратимы или необратимы:

1) яд не изменяется (отравления тиоловыми ядами (катионами ртути, свинца и др.));

2) яд изменяется в токсическом процессе (отравления фосгеном, ипритом, люизитом и др.).

Токсические процессы первого типа вызываются, как правило, сравнительно большими концентрациями яда, т. к. в организме могут обезвредиться (подвергнуться выделению или химическому превращению) значительные количества ядовитого вещества, если оно поступает в небольших концентрациях; иначе говоря, явления кумуляции слабо выражены. Токсические процессы второго типа могут быть вызваны сравнительно меньшими концентрациями яда, т. к. количество изменяющегося яда соответствует интенсивности токсического эффекта; илист большое значение фактор времени (длительность взаимодействия организма с ядом), явления кумуляции при этом выражены резко.

Деление токсических процессов на обратимые и необратимые имеет существенное значение для понимания патогенеза отравлений и проведения эффективных лечебно-профилактических мероприятий. Например, при трудно обратимых или необратимых изменениях в организме, когда яд изменяется в токсическом процессе, имеются основания рассчитывать на обезвреживание яда, еще не вступившего в токсический процесс, и ошибочно предполагать эффект противоядия после того, как этот процесс завершился. Так, уротропин, предложенный в качестве средства, предупреждающего отравление ядами группы фосгена (Б. М. Карасик, 1933), оказался эффективным, если он вводился перед отравлением, но индифферентным, если он вводился животному непосредственно после отравления (В. М. Карасик и Г. Т. Севастьянов, 1934; Б. М. Порембский, 1940). Вопреки этим данным, некоторые токсикологи США, а также европейские авторы рекомендуют уротропин в стадии, предшествующей отеку легких при отравлениях ядами группы фосгена.

Нитрит натрия — метгемоглобинобразователь, предложенный для профилактики гемолиза, вызываемого мышьяковистым водородом (В. М. Карасик, 1939), оказался неэффективным при введении его даже непосредственно вслед за отравлением. Это связано с тем, что гемолиз происходит лишь в присутствии кислорода, необходимого как для окисления мышьяковистого водорода, так и для повреждения эритроцита, которое происходит в спаренном с первым окислении. Имеется большое количество средств (наиболее эффективными из них являются меркаптосоединения), значительно снижающих смертность животных, подвергаемых действию ионизирующего излучения в случае, если эти средства вводятся перед излучением; однако эффективность при введении этих средств немедленно после облучения падает до нуля. В указанных выше примерах противоядие не может вступить во взаимодействие с ядом, т. к. он уже отсутствует в организме.

Большой клинический материал и данные массовых экспериментов на животных обнаруживают нередко большую индивидуальную изменчивость в течении и исходах отравления. Выражения чувствительность, реактивность, устойчивость, выносливость нередко используют без различия их содержания, по первые два следует отличать от двух последних. Так, один из начальных симптомов отравления атропином — подавление слюнной секреции, обнаруживаемое по сухости во рту,— наблюдается у взрослого человека при приеме внутрь дозы примерно 0,5 мг, опасные же для жизни дозы составляют не меньше 50—100 мг. Первая доза характеризует порог реактивности или чувствительности, а вторая — предел выносливости пли устойчивости. В согласии с приведенным примером о реактивности следует судить по избирательной, специализированной реакции организма на яд, о выносливости — по показателю неспециализированного содержании: смерти или выживанию. Т. к. общепринятое терминологическое разделение выносливости организма и клетки отсутствует, предпочтительнее, говоря о клеточной выносливости, использовать термин "устойчивость".

Причины различного течения и исходов отравления разнообразны и могут иметь характер случайности: возникновение рвоты при приеме яда снижает в большей пли меньшей мере количество его, которое может принять участие в токсическом процессе; предварительное принятие жирной пищи может задержать всасывание одних ядов (наркотиков) и способствовать всасыванию других (фосфора, анилина): могут иметь место более или менее случайные вариации не только в быстроте всасывания, но также выделения и обезвреживании яда. Обезвреживающая и другие функции печени зависят от гликогенного ее запаса.

На выносливости организма к отравлениям сказывается насыщенность его витаминами, особенно витамином С. Так, морские свинки, получавшие аскорбиновую кислоту в дозе, предупреждающей лишь появление признаков цинги, менее выносливы к отравлениям дифтерийным токсином по сравнению с морскими спинками, получившими в десять раз боль-шут дозу. Таким образом, потребность в витамине С при отравлении названным ядом (а также другими ядами, вызывающими деструктивные процессы) оказывается повышенной.

Закономерное влияние на реактивность и выносливость организма к ядам имеют возраст, пол, физиологическое состояние организма (месячные, беременность, лактация), неполноценность тех или иных органов, зависящая от заболеваний, предшествующих отравление.

Суждение о значении возраста и пола при отравлении составляется главным образом по данным сравнительной токсикологии. Вопреки мнению о большей чувствительности и меньшей выносливости детей ко всем ядам, экспериментально показано, что чувствительность и выносливость к тем пли иным ядам неодинакова и изменяется по мере роста и развития организма неравномерно, т. е. может от одного возрастного периода к другому то повышаться, то понижаться.

В соответствии с высокой переносимостью кислородного голодания новорожденные теплокровные животные более выносливы к ядам, вызывающим гипоксию (окись углерода, метгемоглобинобразователи и синильная кислота). Исключение представляют морские свинки, рождающиеся более развитыми и почти не отличающиеся от взрослых особей по выносливости к гипоксии. Возможно, что отчасти с той же возрастной особенностью связана повышенная выносливость теплокровных на ранних ступенях развития ко многим ядам, вызывающим судороги (стрихнин, пикротоксин, коразол, тетанотоксин). К морфину, никотину, кокаину новорожденные животные и животные ранних стадий постнаталыного развития значительно более чувствительны, чем взрослые.

Проблема половых различий в выносливости к различным вредным воздействиям значительно шире рассматриваемого здесь вопроса о выносливости к отравлениям. Большое число биологических исследований обнаруживает как у растений, так и у животных большую устойчивость к вредным факторам внешней среды у особей женского иола. Однако в токсикологических исследованиях, выполненных главным образом на грызунах, обнаружено, что к одним ядам (адреналин, алкоголь, хлороформ, четыреххлористый углерод) более чувствительны и менее выносливы самцы, а к другим (аллоксан, пикротоксин, стрихнин, динитрофенол) — самки. Эти различия устраняются при кастрации и возникают при введении кастрированным животным андрогенов (или соответственно эстрогенов). В некоторых случаях эти различия могут быть связаны с изменяемостью яда у одного пола и неизменяемостью у другого.