**Реферат**

**Отравление гемолитическими ядами**

**Введение**

яд токсикология гемолитический анилин

**Химические травмы** - структурные и функциональные изменения организма, вызванные внешними химическими факторами. Понятие химическая травма совпадает с понятием **отравление.**

**Яд -** это вещество, поступающее в организм извне, обладающее свойством оказывать химическое и физико-химическое воздействие и при определенных условиях способное, даже в малых дозах, вызывать отравление.

В данном реферате речь пойдет об отравлениях гемолитическими ядами, которые, согласно судебно-медицинской классификации, относятся к так называемым «кровяным ядам».

**Гемолитические яды** - вещества, вызывающие гемолиз при проникновении в организм.

Проблема отравлений гемолитическими ядами довольно актуальна на сегодняшний день в связи с их высоким распространением в промышленной деятельности, распространением в природных условиях (яды грибов, яды змей) и условиях военных действий, а так же с возможностью их использования с целью совершения преступлений.

В своей работе я хотела бы отметить лишь некоторых основных представителей данной группы с описанием их токсического действия на организм.

**1. Общие вопросы токсикологии гемолитических ядов**

Гемолитические яды - вещества, вызывающие гемолиз при проникновении в организм.

Под **гемолизом** подразумевается процесс повреждения эритроцитов, при котором гемоглобин выходит в окружающую их среду. Гемолизированная кровь представляет собой однородную, прозрачную, окрашенную в интенсивный красный цвет жидкость без осадка эритроцитов («лаковая кровь»).

Гемолитичекие яды вызывают два вида гемолиза -

химический гемолиз - при действии на мембраны эритроцитов химических веществ (механизм рассмотрен ниже)

биологический гемолиз - при действии токсинов змей, членистоногих, микроорганизмов и др. (что будет так же частично рассмотрено в данном реферате)

Механизм токсического действия гемолитиков

Механизм первичного гемолиза под влиянием гемолитических ядов бывает двояким: гемолиз может быть вызван либо повреждающим действием яда на оболочку эритроцитов, либо за счет вмешательства в течение ферментативных процессов, обеспечивающих целостность эритроцитов.

Повреждающим действием **непосредственно на оболочку эритроцитов** обладают мышьяковистый водород, нафталины и некоторые другие соединения. Конкретный механизм их действия заключается в первичной блокаде сульфгидрильных групп белков в мембранах эритроцитов. В результате происходят конформационные изменения белковых структур мембраны, нарушаются их связи с липидами, вплоть до разрыва. В итоге повреждается оболочка эритроцитов. Как правило, наряду с блокадой SH-групп мембраны блокируются SH-группы молекулы гемоглобина и снижается уровень восстановленного глутатиона, который играет важную роль в поддержании стабильного состояния структуры мембраны эритроцитов. Это обусловлено тем, что система восстановленный глутатион - окисленный глутатион - своего рода буферная защита эритроцитов от действия окислителей. Содержание глутатиона может снижаться за счет окисления его гемолитиком, угнетения его синтеза, увеличения распада или дисбаланса ферментных систем, регулирующих его уровень в клетке. Во всех этих случаях возможно развитие гемолиза.

**Второй вариант механизма гемолиза** заключается в ингибировании химическими веществами ряда ферментных систем эритроцитов. К таким веществам относятся, прежде всего, фенилгидратан и его производные. Под их влиянием угнетается Г-6-ФДГ (Глюкозо -6 - фосфат - дегидрогеназа) как первичное звено патологического процесса, что приводит к снижению уровня восстановленной формы глутатиона (Г-8Н). Конкретный механизм такого явления заключается в том, что гемолитик, угнетая активность Г-6-ФДГ, тем самым угнетает образование НАДФ-Н, который в качестве кофактора необходим для восстановления окисленной формы глютатиона (Г-8-3-Н) в восстановленную Г-8Н. Иными словами, гемолитик подавляет активность глютатионредукгазы, за счет чего падает содержание Г-8Н.

Нельзя упускать из вида **еще один возможный механизм** действия гемолитиков. Речь идет об образовании избыточного количества эндогенной перекиси водорода за счет угнетения активности таких ферментных систем, как глютатионпероксидаза и каталаза. Так, действие ряда гемолитиков обусловлено накоплением эндогенной перекиси водорода, а также экзогенного ее поступления, что сопряжено с угнетением активности ферментов системой глютатиона, а также каталазы. Это влечет за собой снижение гемолитической стойкости эритроцитов и как следствие гемолиз. Именно так действуют органические перекиси.

Расшифровка механизма развития гемолиза позволяет объяснить факт существования достаточно выраженной **индивидуальной чувствительности к веществам** - гемолитикам. Впервые это было обнаружено на примере некоторых лекарственных препаратов с антималярийной активностью, в первую очередь примахина. Как оказалось, он вызывает гемолиз у лиц с выраженной недостаточностью фермента Г-6-ФДГ и нестабильностью в связи с этим Г-8Н.

**2. Патогенез**

Среди анемий химической этиологии, гемолитические - встречаются наиболее часто. Вещества, вызывающие внутрисосудистый гемолиз можно разделить на три группы:

. Разрушающие эритроциты (при определённой дозе) у всех отравленных

. Гемолизирующие форменные элементы у лиц с врождённой

недостаточностью Г-6Ф-ДГ (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа)

. Вызывающие иммунные гемолитические анемии

**Вещества разрушающие эритроциты**

- **вызывающие химический гемолиз** - анилин, мышьяк и его соединения, бромат калия, бензол, хлорат калия (натрия), хлористый метил, хлороформ, медь, динитробензол, фенол, нафтален, нитриты, нитраты свинец, сульфоны, толуол, трибромметанол, тринитробензол, тринитротолуол, нитробензол, цинкэтиленбисдитиокарбамат -8, гидрохинон, лецитин, мезантоин.

**- вызывающие биологический гемолиз** - яды пауков, яды змей (кобра), яды некоторых грибов, яды скорпионов, пчёл.

**Токсиканты, вызывающие гемолиз у лиц с дефицитом Г-6Ф-ДГ**

В основном, к этой группе относятся лекарственные препараты

ацетанилид, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота, гидразин, метиленовый синий, хлорамфеникол, дифенилсульфон, фенилгидразин, фуразолидин, Н-ацетилсульфамид, нафтален, нитрофурантион, примахин, сульфаметоксипиридазин, сульфаниламиды, сульфапиридин, тиозосульфон.

**Токсиканты, вызывающие иммуноаллергические гемолитические анемии**

парааминосалициловая кислота, альфаметилдофа, цефалоспорины, хинидин, хинин, хлордиазепоксид, фенилбутазон, индометацин, изониазид, меолфалан, пенициллин, рифампицин, хлорпромазин, хлорпропамид, дифенилгидантион, фенацетин, стибофен, сульфаниламиды, толбутамид.

Часть веществ, относящихся к первой группе, такие как бензол, толуол, динитробензол, хлороформ действуют непосредственно на мембрану эритроцитов разрушая её. Другие являются метгемоглобинообразователями и развивающийся при интоксикации ими гемолиз является вторичным явлением. Особенно чувствительны к таким токсикантам лица с дефицитом глутатионредуктазы и Г-6-ФД, что объединяет их с веществами составляющими вторую группу. Действуя в высоких дозах, препараты второй группы вызывают гемолиз и у лиц без дефектов энзимов. Таким образом различие между группами достаточно условно.

В основе иммунологических анемий лежат два механизма. **Первый** связан с фиксацией токсиканта на мембране эритроцита с образованием комплексного антигена. Гемолиз развивается вследствие атаки изменённых мембран эритроцитов антителами (IgG) в присутствии комплемента.

**Второй механизм** состоит в образовании комплексного антигена токсикант-белок плазмы крови. После фиксации комплексного антигена на мембране эритроцитов также в присутствии антител (IgM) и комплемента происходит их гемолиз. Во втором случае гемолиз происходит более бурно, но, как правило, иммуноаллергические анемии, в целом, выражены умеренно.

Примером токсикантов, действующих по первому механизму является пенициллин, по второму - хинин, хинидин.

Гемолитики разрушают эритроциты и гемоглобин выходит в плазму крови. Растворенный в плазме гемоглобин способен связывать кислород в такой же степени, как и заключенный в эритроциты. Поэтому в первые часы после острого воздействия токсикантов клиника гипоксии практически не выражена. Однако гемолиз сопровождается:

существенным повышением коллоидно-осмотических свойств крови (содержание белка в плазме возрастает с 7 до 20%);

ускоренным разрушением гемоглобина. В эритроцитах гемоглобин сохраняется в среднем около 100 дней, т.е. весь период жизни клетки. В случае тяжелого гемолиза уже через сутки уровень Нb составляет менее 30% от нормы;

затруднением диссоциации оксигемоглобина и, следовательно, ухудшением оксигенации тканей. Одна из причин явления существенно более низкое содержание в плазме крови, в сравнении с эритроцитами, основного биорегулятора сродства кислорода к гемоглобину - 2,3 - дифосфоглицерата;

нефротоксическим действие гемоглобина, свободно циркулирующего в плазме крови.

**. Характеристика некоторых токсикантов**

*Отравление мышьяком и его соединениями*

Мышьяк - простое вещество представляет собой хрупкий полуметалл стального цвета с зеленоватым оттенком.

Широко распространен в промышленности и в быту.

Чистый мышьяк нерастворим ни в воде, ни в липидах и потому не ядовит, но на воздухе легко окисляется с образованием токсических соединений, например - мышьяковистого ангидрида. Известно большое количесиво органических и неорганических соединений мышьяка.

Не имеет запаха и вкуса**. LD** = 0,2 г, при хронических интоксикациях - длительное попадание в организм в дозировке 1-5 мг в сутки.

Пути попадания в организм:

перорально

вдыхание паров (пыли) мышьяковистых соединений

введение яда в кровь

Соединения мышьяка блокируют сульфгидрильные группы ферментов, в частности оксидазы пировиноградной кислоты, нарушая окислительные процессы.

**Клинически** отравление соединениями мышьяка проявляется металлическим вкусом во рту, жжением в полости рта, глотке и острым гастроэнтеритом. Данные признакми характерны для первых 1-2 часов острого отравления.

Наиболее характерный признак - профузная диарея, причем выделяются обильные жидкие массы с хлопьями, напоминающие рисовый отвар. Развиваются также анурия (вследствие дегидратации) и судороги, особенно в икроножных мышцах. Этот синдром иногда называют мышьяковой холерой, однако при настоящей холере сначала возникает понос, а не рвота, и не бывает болей. Если пострадавший не умирает, возникают явления полиневрита.

Поражение печени является постоянным симптомом; нарушение функции почек наблюдается с 4-6 суток - признаки почечной недостаточности.

При введении **больших доз** желудочно-кишечные симптомы выражены мало, а преобладает поражение нервной системы - возникает так называемая паралитическая форма, проявляющаяся головокружением, головной болью, болезненными тоническими судорогами в разных мышцах, бредом, а, затем комой и остановкой дыхания. В данном случае смерть возникает в первые часы после отравления.

Мышьяк имеет свойство **накапливаться** в костях, волосах и ногтях, что позволяет обнаруживать его судебно-химическими методами даже после эксгумации.

Для хронических отравлений мышьяком типичны белые поперечные полоски на ногтях - полосы Мееса (появляются через некоторое время после отравления у ногтевого ложа - вследствие исчезновения пигмента ногтей), полиневриты, диспепсия, кахексия и алопеция.

На секции обнаруживается -

Желтушность кожных покровов и склер. Трупное окоченение наступает медленно.

Отёк и полнокровие головного мозга, мелкие кровоизлияния в его вещество.

Острое фибринозно-геморрагическое воспаление слизистой желудка и кишечника: покраснение, набухание, фибриновые наложения и кровоизлияния, поверхностные некрозы и эрозии. Между складками слизистой иногда обнаруживаются кристаллы яда. Содержимое тонкого кишечника обильное, жидкое, мутное, с хлопьями, в толстом кишечнике - слизь. Пейеровы бляшки набухают и изъязвляются. Кровеносныесосуды в подслизистом слое расширены и переполнены кровью.

Брюшина покрыта клейкими наложениями фибрина.

Мышца сердца дряблая, на разрезах тусклая, имеет глинистый вид. Печень и почки также выглядят набухшими, тусклыми и дряблыми.

Для отравлений соединениями мышьяка характерна не только белковая, но и жировая дистрофия кардиомиоцитов, гепатоцитов и нефротелия, особенно в затянувшихся случаях.

В почках - наличие буро-красной исчерченности пирамид.

Диагностика: лабораторные исследования - яд в крови, моче и внутренних органах трупа - в особенности - волосы и ногти, кости, затем печень и почки, селезенка.

*Отравление анилином*

Анилин - органическое соединение, простейший ароматический амин. Представляет собой бесцветную маслянистую жидкость с характерным запахом, немного тяжелее воды и плохо в ней растворим, хорошо растворяется в органических растворителях. На воздухе быстро окисляется и приобретает красно-бурую окраску. Ядовит. Название «анилин» происходит от названия одного из растений, содержащих индиго - Indigofera anil (современное международное название растения - Indigofera suffruticosa).

Обладает не только гемолитическим действием, но и является метгемоглобинобразователем.

Он имеет большое значение в производстве более сложных промежуточных продуктов, красителей, химических добавок к полимерам, фармацевтических препаратов, пестицидов и др.

Пути попадания:

Перорально

При вдыхании паров

через неповрежденную кожу

**LD**= 1 г

Клинически отравление анилином проявляется следующими симптомами: головная боль, рвота, сонливость, шатающаяся походка. Отмечаются признаки метгемоглобинемии - выраженный цианоз, сине-серая, аспидная, иногда «чугунная» окраска кожи лица, ушных раковин, кончиков пальцев, слизистых оболочек губ. Отмечается желтушность кожных покровов, склер. Может возникать учащенное мочеиспускание, а затем - анурия.

Отмечается учащение пульса, увеличение печени. Могут возникать судороги.

Смерть наступает от явлений паралича дыхательного центра и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

На секции -

Отмечаются серо-фиолетовая или коричневато-серая окраска трупных пятен и слизистых, шоколадный цвет сгустившейся крови и коричневый оттенок внутренних органов. Выявляются признаки смерти от острой гипоксии (жидкое состояние крови, венозное полнокровие внутренних органов, оболочек и вещества головного мозга, отек мозга, отек и острая эмфизема легких, мелкие дисциркуляторно-гипоксические кровоизлияния - чаще всего в слизистую желудка, под эпикард и под плевру, но также в строму и паренхиму разных органов). Если успевает развиться тяжелая анемия, полнокровие внутренних органов не выражено. Гемолиз проявляется увеличением селезенки и печени, желтухой.

Для поражения мозга наиболее типичны изменения нейронов в виде вакуольной дистрофии. В селезенке и лимфатических узлах - гиперплазия ретикулоэндотелия, эритрофагия, позже гемосидероз. В печени наблюдается дискомплексация балок, белковая дистрофия, отложения гемосидерина в гепатоцитах. Жировое перерождение печени и почек.

Диагностика: лабораторные исследования - яд в крови, моче и внутренних органах трупа. Наличие метгемоглобина в крови. Плазма крови интенсивно окрашивается эозином в связи с наличием в ней растворенного гемоглобина и метгемоглобина. Гистологическое исследование внутренних органов.

*Отравление уксусной кислотой*

Уксусная кислота - слабая, предельная одноосноовная карбоновая кислота.

Является летучим соединением

По концентрации выделяют:

Уксусная кислота - 96% раствор

Уксусная эссенция - 40-80%

Столовый уксус - 3-4%

Водные растворы уксусной кислоты широко используются в пищевой промышленности (пищевая добавка E260) и бытовой кулинарии, а также в консервировании. Уксусную кислоту применяют для получения лекарственных и душистых веществ, как растворитель (например, в производстве ацетилцеллюлозы, ацетона). Она используется в книгопечатании и крашении.

Основной путь попадания

пероральный

при вдыхании паров - повреждение дыхательных путей - возникновение пневмоний

**LD** безводной уксусной кислоты составляет 12-15 г., уксусной эссенции - 30-40 мл, столового уксуса - около 200 мл

Обладает прижигающим действием, но оказывает **общее гемолитическое действие.**

После приема кислоты появляется сильная рвота бурыми массами, издающими характерный запах уксуса. Появляются сильные боли по ходу пищеварительного тракта, отек слизистой верхних дыхательных путей, иногда резкий кашель при отравлении концентрированной кислотой.

Смерть наступает быстро. У отравившегося человека развивается желтуха вследствие гемолиза эритроцитов, присоединяется понос бурыми массами с примесью алой крови, повышается температура, в моче обнаруживается кровь. Смерть может наступить в первые часы от шока, иногда через более продолжительный срок после отравления. Исход может быть такой же, как и при отравлении человека неорганическими кислотами.

На секции:

При пероральном отравлении едкими ядами наблюдаются химические ожоги кожи губ, подбородка, щек, иногда шеи, имеющие форму вертикальных потеков, ожоги слизистой оболочки рта, глотки, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Рвота приводит к образованию химических ожогов кожи вокруг рта и к аспирации желудочного содержимого, содержащего яд, в дыхательные пути с развитием отека гортани и пневмонии.

При вскрытии от органов и полостей трупа ощущается характерный запах. Уксусная кислота действует более поверхностно и редко вызывает перфорации, но ее общее действие, в частности гемолитическое, сильнее, чем у неорганических кислот. Определяются признаки гемолиза: желтуха, гемоглобинурия, прижизненная имбибиция стенки сосудов. Некрозы и кровоизлияния в печени. Гемоглобинурийный нефроз.

В канальцах почек, в печени и моче - возможно обнаружение мелкокристаллического осадка оксалата Са.

Диагностика: судебно-химическое исследование внутренних органов, тканей и жидких сред организма.

*Отравление ядами грибов*

Гемолитическим действием обладают яды таких грибов как сморчки, бледная поганка и мухомор.

Главным токсином **строчков** (Gyromitra esculenta и близких видов) раньше считалась так называемая гельвелловая кислота. Новые исследования показали, что такого вещества не существует, а имеется смесь органических кислот. Токсичными свойствами обладает **гиромитрин**, разрушающийся при сушке на открытом воздухе, но не при кипячении. Его содержание в строчках может колебаться от смертельных доз до практически безвредных. Действие гиромитрина сходно с действием аманитинов и фаллоидинов, но больше выражен гемолитический эффект.

Клиническая симптоматика при отравлении строчками возникает уже через 6-10 часов после их употребления. Явления гастроэнтерита выражены меньше, зато к паренхиматозной желтухе (связанной с гепатотоксическим действием) почти всегда присоединяется гемолитическая. Более выражены также слабость, головная боль, увеличение печени, наблюдается увеличение селезенки.

**LD** гиромитрина (строчки) - 20-50 мг/кг, что соответствует примерно 0,4-1 кг свежих грибов.

В **бледной поганке** содержатся аманитины и фаллоидины, отравление которыми проявляется длительным скрытым (бессимптомным) периодом, составляющии в среднем 12 часов с момента употребления грибов. Затем развиваются явления острого гастроэнтерита с жаждой, неукротимой рвотой, кишечными коликами, холероподобным поносом с примесью крови, тоническими судорогами икроножных мышц, коллапсом и олигурией. Через 1-3 суток увеличивается печень, присоединяется желтуха и печеночная недостаточность, возникают судороги и развивается кома.

Для человека **LD** фаллоидина - 20-30 мг. (в 100 граммах свежих грибов - 10 мг фаллоидина)

**LD** a-аманитина 5-7 мг

Буфотенин и производные иботеновой кислоты (трихоломовая кислота, мусцимол и мусказон), содержащиеся в **мухоморах** красном (Amanita muscaria), порфировом (Amanita porphyria) и пантерном (Amanita pantherina), вызывают острый психоз с галлюцинациями, коллапс и кому. Такие отравления могут привести к смерти.

Алкалоиды мускарин и мускаридин - наиболее токсичные вещества из мухоморов красного, порфирового и пантерного, а также из свинушки тонкой (Paxillus involutus) - являются М-холиномиметиками. Холинергический синдром при наличии в грибах мускарина возникает через 0,5-2 часа после употребления грибов и включает слюно- и слезотечение, потливость, тошноту и рвоту, обильный водянистый понос, сужение зрачков, брадикардию.

**LD** красного мухомора для человека - примерно 15 шляпок.

**На секции:**

Трупное окоченение при отравлении грибными ядами выражено слабо или отсутствует. Отмечается дегидратация (западение глазных яблок, снижение тургора кожи, ее сухость и т.д.). Обнаруживаются также признаки быстрой смерти по типу асфиксии (кровоизлияния под серозными и слизистыми оболочками, отек легких и т.д.). Возможны желтуха и увеличение печени, желтый цвет ее ткани на разрезе. Кровь находится в состоянии гемолиза, характерно также увеличение селезенки. Гистологически определяются жировая дистрофия миокарда, эпителия почек, гепатоцитов и поперечно-полосатых мышечных волокон, токсический гепатит (иногда массивный некроз печени) и некротический нефроз. Выявляется также картина гемоглобинурийного нефроза.

Диагностика: исследование крови, судебно-химическое исследование внутренних органов, тканей и жидких сред организма.

При обнаружении частиц грибов в рвотных массах и содержимом желудка необходимо их микологическое исследование.

**Заключение**

Гемолитические яды - вещества, нарушающие кислородно-транспортные функции крови обладают высоким тропизмом к компонентам крови и приводят к первичному гемолизу эритроцитов. Это ведет к расстройству системы кровообращения и последовательно в патологический процесс включаются остальные системы жизнеобеспечения, что, в дальнейшем, может привести к смерти.

**Список использованной литературы (источников)**

1. «Судебная медицина. Избранные лекции», В.Л. Попов, О.Д. Ягмуров, издательство ПСПбГМУ им. И.П. Павлова 2013 год

2. «Судебная медицина. Учебное пособие» - Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., издательство ГЭОТАР-Медиа, 2011 год

. «Особенности токсического действия гемолитических ядов» - Романчук В.Г., Еремина М.В. - ВГМУ 2009 год (реферат)

. «Физиология крови» - методическое пособие - С.В. Барабанов, М.В. Лиознов, Л.Н. Шалковская - издательство ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова - 2005 год

. http://ru.wikipedia.org/