

ТОКСИКОКИНЕТИКА ЯДА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ТАЛЛИЕМ

¹ Н.Г. Проданчук, чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., ³ Б.С. Шейман, д.мед.н.,

² Н.А. Волошина, к.мед.н., ⁴ О.И. Осадчая, к.биол.н., ¹ А.А. Макаров

¹ Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведева

² Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

³ Национальная детская специализированная больница "Охматдет" МЗ Украины;

⁴ Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати дослідження токсикокінетики талію в організмі людини при гострій талієвій інтоксикації. Досліджено концентрації талію в сироватці крові та у сечі та їх динаміка в інтервалах часу. Вивчено показники ендотоксикозу, що супроводжували гостре отруєння талієм. Зроблено висновки щодо клініко-лабораторних паралелей та особливостей токсикокінетики талієвої інтоксикації. **Ключові слова:** отруєння талієм, токсикокінетика, ендотоксемія, лікування.

РЕЗЮМЕ. В статье приведены результаты исследования токсикокінетики таллия в организме человека при острой таллиевой интоксикации. Исследованы концентрации таллия в сыворотке крови и моче, а также ее динамика в интервалах времени. Изучены показатели эндотоксикоза, который сопровождал острое отравление таллием. Сделаны выводы в отношении клинико-лабораторных параллелей и особенностей токсикокінетики таллиевой интоксикации. **Ключевые слова:** отравление таллием, токсикокінетика, эндотоксемия, лечение.

SUMMARY. In article results of research the toxicokinetics of thallium in a human body are resulted at a acute thallic intoxication. Concentration of thallium in whey of blood and urine, and also its dynamics in time intervals are investigated. Indicators of endotoxycosis which accompanied a acute poisoning with thallium are studied. Conclusions concerning kliniko-laboratory parallels and features the toxicokinetics of thallic intoxication are drawn. **Key words:** a poisoning with thallium, toxicokinetics, endotoxycosis, treatment.

Известно, что таллий используется в качестве инсектицида и средства для борьбы с грызунами, в роли катализатора при проведении фейерверков, в производстве оптических линз, как примесь для получения сплавов и для получения изображения перфузии сердца при радиологических исследованиях. В медицинской литературе описаны случаи острого отравления таллием в результате как случайного, так и умышленного его попадания в организм человека. Известны случаи массового отравления в результате употребления в пищу зерна, обработанного таллием. При этом таллий используется в виде его солей — йода, сульфата, фторида и нитрата [4, 7].

В специализированной литературе детально изложена информация об иерархии клинических симптомов и синдромов таллиевой интоксикации в пространственно-временных интервалах их возникновения. Так, латентный период после приема яда обычно длится от 12 до 24 часов с последующей клинической манифестацией токсического процесса и достижением максимальных проявлений острого отравления на 2-3 неделю. Характерным являются возникновение кратковременной тошноты и рвоты, которые завершаются появлением периферической сенсорной нейропатии с болезненными парестезиями. Боли в конечнос-

тях обычно возникают через 12-13 часов после приема таллия и длятся до 1-5 дней. Двигательная нейропатия, обычно, развивается в случаях тяжелого отравления, и может приводить к параличам, дыхательной недостаточности, кардиогенному шоку. Патогномичным симптомом таллиевой интоксикации является диффузная алопеция, которая, обычно начинается с волосяного покрова затылочной области головы, распространяется быстро на теменную область и заканчивается выпадением бровей и ресниц. Алопеция в большинстве случаев появляется на 2-3 неделю после попадания яда в организм [1-3, 5, 6, 8].

Многочисленные публикации в литературе, авторские сообщения часто бывают противоречивыми, особенно, что касается результатов исследований, посвященных изучению токсикокінетики этого яда, периодов полувыведения и ряда других важных для клинициста показателей. Эти разночтения и противоречия, несомненно, негативно влияют на принятие стратегических решений клиницистом об объемах и длительности патогенетической и детоксикационной терапии, что может отражаться на течении и исходе отравления. Поэтому, детальное изучение и анализ каждого случая таллиевой интоксикации является актуальной проблемой, решение которой долж-

но оказать позитивное влияние на лечение этой тяжелой патологии.

Цель работы. Изучить токсикокинетику яда и токсиметрические параметры эндотоксикоза при острой таллиевой интоксикации.

Задачи исследования

1. Провести исследование концентрации таллия в биосредах пострадавшего (сыворотка крови, моча) и его динамики в процессе развития острого отравления и лечения.
2. Изучить параметры токсикокинетики таллия в организме пострадавшего.
3. Исследовать токсиметрические параметры эндотоксикоза в динамике течения острой таллиевой интоксикации.
4. На основании сопоставления полученных результатов о токсикокинетики таллия и токсиметрических параметрах эндотоксикоза сделать вывод об оптимальном выборе методов детоксикационной терапии на различных этапах течения острого отравления.

Материалы и методы исследования. В Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии НДСБ "Охматдет" на лечении находился ребенок А..., возраст 14 лет. Из анамнеза заболевания было известно, что за 2 дня до поступления, пострадавший вместе со своими родителями пообедали. Перечень пищевых продуктов во время обеда установлен недостоверно. В течение 2-4 часов у всех, кто сидел за обеденным столом, появились жалобы на тошноту, рвоту, которые сменились проявлением парестезии, жжением и болями в конечностях. К 3 часам ночи указанная симптоматика нарастала, боли становились невыносимыми, появлялись и быстро прогрессировали симптомы интоксикации. Первым в ЦРБ был доставлен отец ребенка, смерть которого произошла в приемном отделении. К утру была доставлена мать ребенка, смерть которой произошла еще через 6-8 часов после госпитализации. Ребенок в тот же день был доставлен первоначально в ЦРБ, в тот же день был переведен в ОКБ, на следующий день — в НДСБ "Охматдет".

При поступлении в НДСБ "Охматдет" общее состояние оценено как тяжелое с выраженными симптомами церебральных, респираторных нарушений, дисфункции ЖКТ.

В процессе лечения были использованы различные методы детоксикационной, антидотной, ситуационной и корректирующей терапии. Ребенку были проведены Prometheus-технология ("Искусственная печень", FPSA_{8 часов}), продленная вено-венозная гемофильтрация в режиме пре- и постдилюции (CVVHF_{72 часа}) на аппарате Prisma-flex, низкообъемный обменный плазмаферез (PF_{30%}). Экстракорпоральные лечебные методики проводили непре-

рывно, поочередно, в 2 цикла. Каждый цикл длился 4 дня.

С помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (Varian 820 MS, Австралия) проводили ежедневные исследования концентрации таллия в сыворотке крови и моче. Кроме этого, 1 раз в 4 дня у больного исследовали параметры эндотоксикоза с помощью расчетных индексов токсичности (гематологического и лейкоцитарного индекса интоксикации) и метода комплексной токсиметрии с определением характеристик токсемии и токсичных протеомов (размеры молекул и частиц токсинов, потенциалы повреждающей активности, места преимущественного накопления токсинов в кровяном русле на токсиннесущих фракциях плазмы крови) [9, 11, 12].

Лейкоцитарный индекс интоксикации определяли по формуле [10]:

$$\text{ЛИИ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл.} + 1) : (\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1)$$

М — миелоциты;

Ю — юные;

П — палочкоядерные;

Пл. — плазмоциты;

С — сегментоядерные лейкоциты;

Л — лимфоциты;

Мо — моноциты;

Е — эозинофилы.

Гематологический индекс интоксикации определяли по формуле:

$$\text{ГИИ} = \text{ЛИИ} \times \text{K}_{\text{СОЭ}} \times \text{K}_{\text{Л}}$$

ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации;

$\text{K}_{\text{СОЭ}}$ — коэффициент, который определяют в таблице по показателям СОЭ;

$\text{K}_{\text{Л}}$ — коэффициент, который определяют в таблице по количеству лейкоцитов в 1 мкл крови.

Полученные результаты интерпретировали следующим образом:

- Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) у здорового человека составляет 1.5 ед. Повышение более чем 1.5 ед. указывает на наличие токсемии (в большинстве случаев бактериального происхождения).
- Гематологический индекс интоксикации (ГИИ) у здорового человека составляет 0.8 ед. Повышение более чем 0.8 ед. указывает на наличие токсемии.

Суть комплексного подхода в изучении токсикоза заключалась в исследовании наиболее важных звеньев развивающейся токсемии и их характеристик: повреждающей активности токсинов (цитолитическая активность), накопленных в кровяном русле (токсичность), распределение токсинов в кровяном русле на токсиннесущих фракциях плазмы (альбуминах, глобулинах, клеточных мембранах, в свободной циркуляции), размеры их частиц и мо-

лекул (<10 нм, 10-200 нм и >200 нм).

Выделение токсиннесущих фракций из плазмы проводили методом высаливания сульфатом аммония 50 % и 100 % концентрации по общепринятой методике. Выделение фракции, которая содержит токсины с частицами размером 10-200 нм и молекулами размером <10 нм, осуществляли методом фильтрации через полупроницаемые мембраны с диаметром пор 200 нм и 10 нм. Исследования прочности связи токсинов с токсиннесущими фракциями (альбуминовой, глобулиновой и цитомембранной) осуществляли методом 30 % дилуции 0,9% раствором NaCl с последующей фильтрацией через фильтры с вышеупомянутым диаметром пор [10].

Допустимый уровень лабораторной манифестации токсемии отвечал цитолитической

активности исследуемой биосреды <20 %; легкая степень — 20-30 %; средняя — 30-40 %; и тяжелая — >40 % [9, 12].

Для сбора и последующей обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007. Для статистической обработки базы данных было использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Инс., США). Проводили корреляционный анализ с расчетом парного коэффициента корреляции Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

Полученные результаты

1. Исследование концентрации и токсикокинетики таллия в биосредах.

Проведенные исследования и полученные результаты представлены на рис. 1-4.



Рис. 1 Концентрация таллия в биосредах

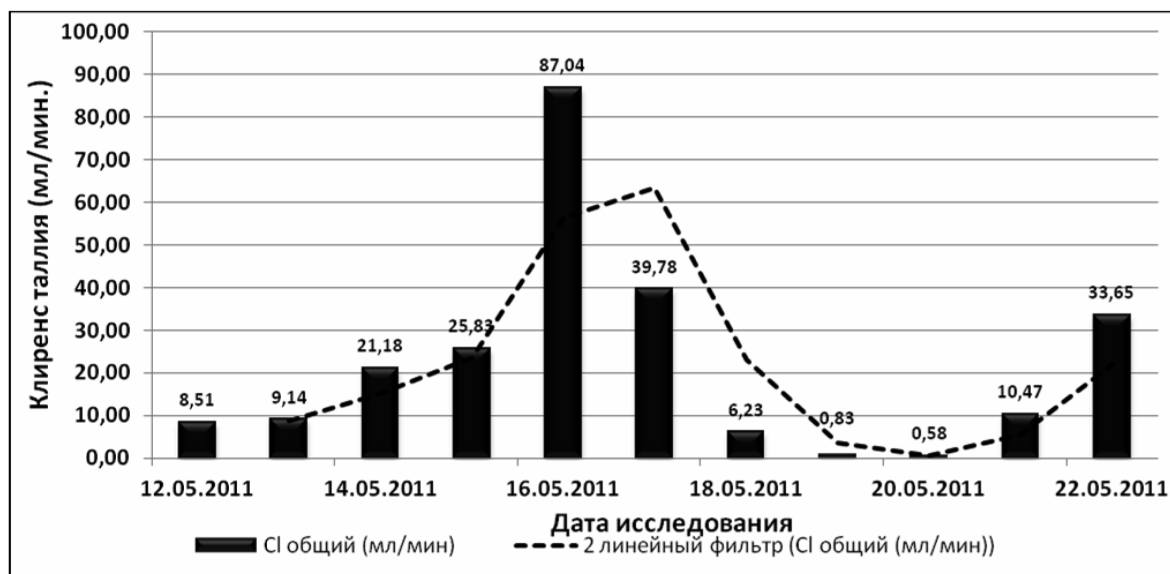


Рис. 2 Клиренсы выведения таллия с мочой

Как следует из представленных данных, уровень таллия в сыворотке крови при поступлении пациента составил 4878 мкг/л, что с учетом распределения этого яда в организме человека соответствовало принятой дозе 2780 мг таллия. В процессе лечения происходило постепенное снижение концентрации таллия в сыворотке крови, при этом через 12 дней лече-

редь, полученные результаты указывают на крайне медленную элиминацию таллия из организма через мочевыводящую систему (в соответствии с фармакокинетическим процессом 1-го порядка, за день с мочой выводится около 3 % введенной дозы). Изложенное подтверждается также незначительной скоростью элиминации из организма таллия с мочой (рис. 3).

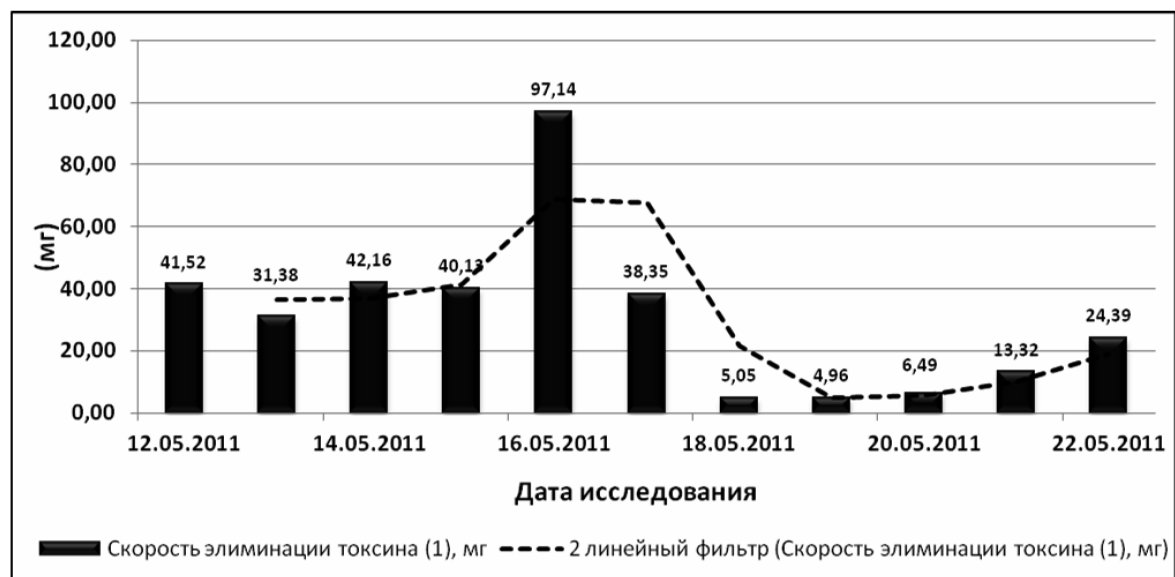


Рис. 3 Скорость элиминации таллия с мочой

ния его уровень снижался более чем в 10 раз от начальной концентрации (460 мкг/л и 4878 мкг/л, соответственно). Необходимо отметить, что на 6-8 день лечения обнаруживался пик внезапного повышения концентрации таллия в крови (1272 мкг/л), что соответствовало имеющейся в литературе информации о депонировании яда в почках, поджелудочной железе, селезенке, печени, легких, мышцах, головном мозге, костной ткани с последующими неритмичными его выбросами в кровяное русло.

Высокие концентрации таллия в моче, которые в большинстве случаев превышали таковые в крови, указывают на преимущественную элиминацию яда из организма через мочевыводящую систему, а также указывают на то, что этот яд не реабсорбируется в почечных канальцах.

При расчете клиренсовых характеристик таллия установлено, что уровни этого параметра во всех исследованиях являются достаточно низкими и колеблются от 0,58 мл/мин. до 87,04 мл/мин., что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (*до 10 л/кг массы тела). В свою оче-

2. Исследование токсиметрических параметров эндотоксикоза.

Проведенные исследования и полученные результаты представлены на рис. 4- 8.

При исследовании цитолитической активности (ЦА) плазмы крови установлено, что на всех этапах течения отравления у пациента обнаруживались уровни ЦА, соответствующие тяжелой степени токсичности биосреды (>40%). При этом максимальные повышения уровня ЦА совпадали с периодом максимального повышения концентрации таллия в сыворотке крови (выброс из депо). На основании полученных результатов можно полагать, что таллий относится к ядам цитотоксического действия, а ЦА плазмы крови отражает не только лишь состояние процесса эндотоксикоза, но может свидетельствовать о развивающемся экзотоксикозе, как результат острого отравления (рис. 4).

Результаты исследования ЦА токсиннесущих фракций, на которых в кровяном русле происходит накопление не только эндотоксинов, но и собственно таллия, представлены на рис. 5.

* — Объем распределения — гипотетическое понятие характеризующее степень связывания препарата в организме. Абсолютный объем распределения определяется по формуле: $V_{абс} = D/C$ (л), относительный объем по формуле $V_{относ} = D/C \cdot M$ (л/кг), где D — доза в граммах, C — концентрация в г/л, M — масса тела в кг. При $V_{относ} = 100$ получаем значение в % от массы тела. (Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко // Санкт-Петербург. Изд. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — 2002. — 494 с.

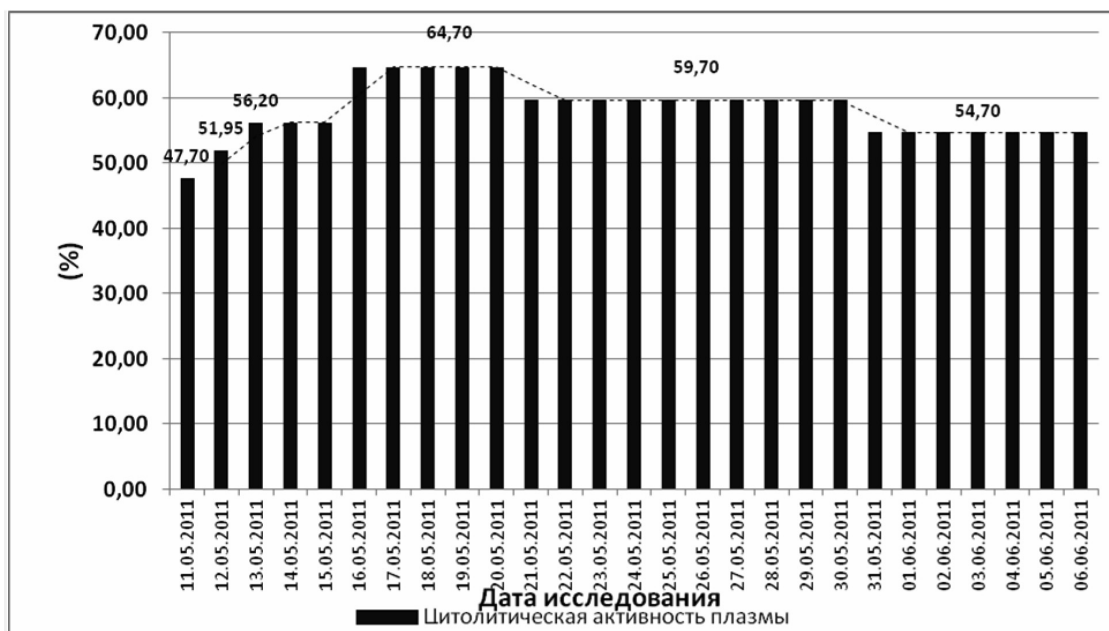


Рис. 4 Цитолитическая активность цельной плазмы крови у пациента с таллиевой интоксикацией.

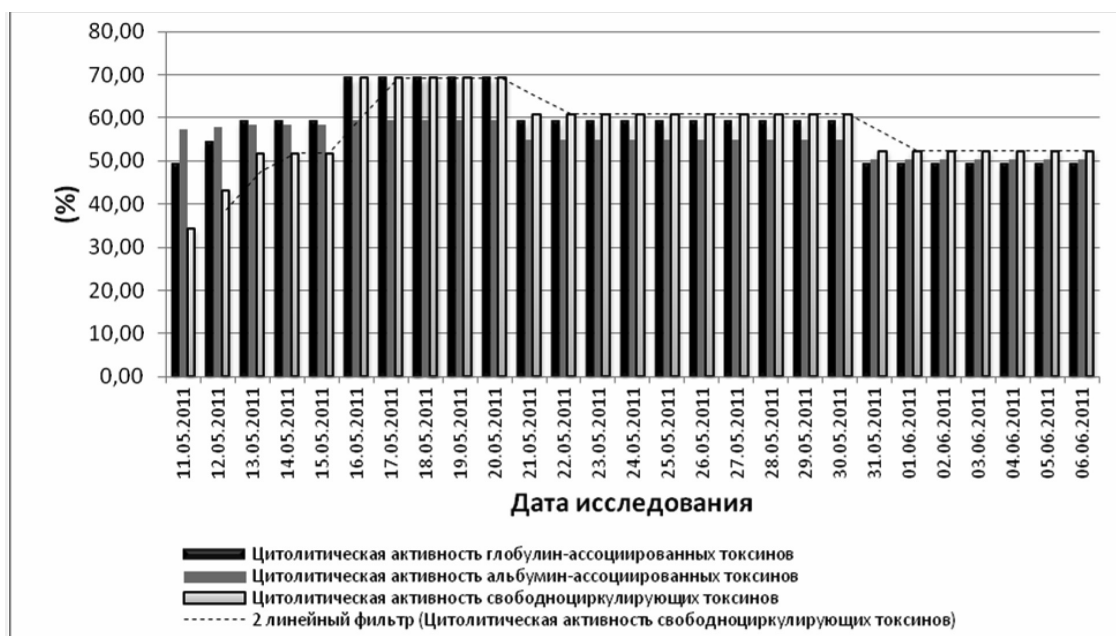


Рис. 5 Цитолитическая активность токсиннесущих фракций плазмы крови у пациента с таллиевой интоксикацией.

Установлено, что на этапе поступления в стационар (11.05-12.05.2011 г.) наибольшей повреждающей активностью обладали альбумин-ассоциированные токсины, уровень ЦА которых составляла 57,40% — 57,90%. В последующие дни (15.05-30.05.2011 г.) накопление токсинов в кровяном русле происходило в основном на глобулиновых белках и в свободной циркуляции, которые демонстрировали уровни ЦА 69,30% — 60,80%. На заключительном этапе (31.05-06.06.2011 г.) наибольшие уровни ЦА демонстрировали свободно циркулирующие токсины — 52,30%.

Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что таллий очень

быстро блокирует SH-группы альбумина, в результате чего этот белок утрачивает свои транспортные и детоксикационные свойства. В этих условиях эндотоксины начинают накапливаться на других белках плазмы крови, включая и свободную циркуляцию таллия и эндотоксинов в кровяном русле.

Результаты исследования ЦА токсинов с размерами частиц 10-200 нм представлены на рис. 6.

Установлено, что на этапе поступления в стационар (11.05-12.05.2011 г.) наибольшей повреждающей активностью обладали глобулин-ассоциированные токсины с размером частиц 10-200 нм, уровень ЦА которых состав-

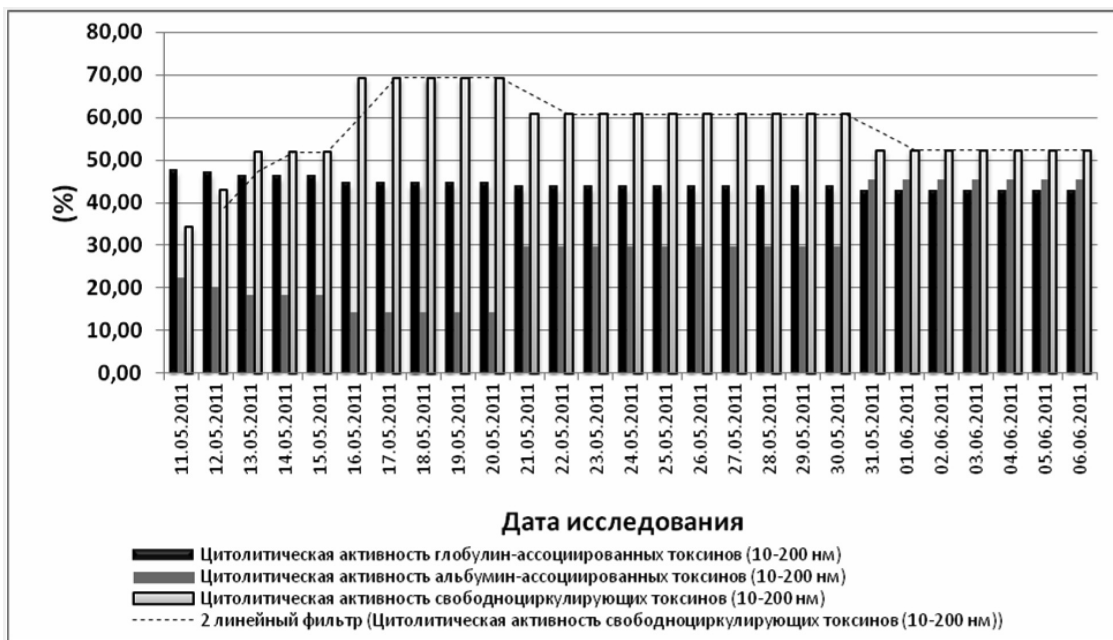


Рис. 6 Цитолитическая активность токсинов с размерами частиц 10-200 нм у пациента с таллиевой интоксикацией

ляла 47,70% — 46,95%. В последующие дни (13.05-06.06.2011 г.) наибольшие уровни ЦА обладали свободноциркулирующие токсины с размером частиц 10-200 нм (43,70% — 42,70%).

Результаты исследования ЦА токсинов с размерами молекул <10 нм представлены на рис. 7.

Установлено, что на этапе поступления в стационар (11.05-15.05.2011 г.) наибольшей повреждающей активностью обладали глобулин-ассоциированные токсины с размером молекул <10 нм, уровень ЦА которых составляла 44,00% — 49,00%. В последующие дни (16.05-06.06.2011 г.) наибольшие уровни ЦА обладали свободноциркулирующие токсины с размером молекул <10 нм (45,50% — 39,50%).

Полученные результаты и их сравнение позволяют установить, что токсины с размером частиц 10-200 нм обладают наиболее выраженным потенциалом повреждающей активности. Этот результат предопределяет выбор детоксикационных методов лечения, которые обладают селективными детоксикационными свойствами в отношении белок-ассоциированных и свободноциркулирующих токсинов с размерами частиц 10-200 нм — гемофильтрация, гемодиализация, обменный плазмаферез, Prometheus-технологии ("Искусственная печень").

Результаты исследования расчетных индексов токсичности представлены на рис. 8.

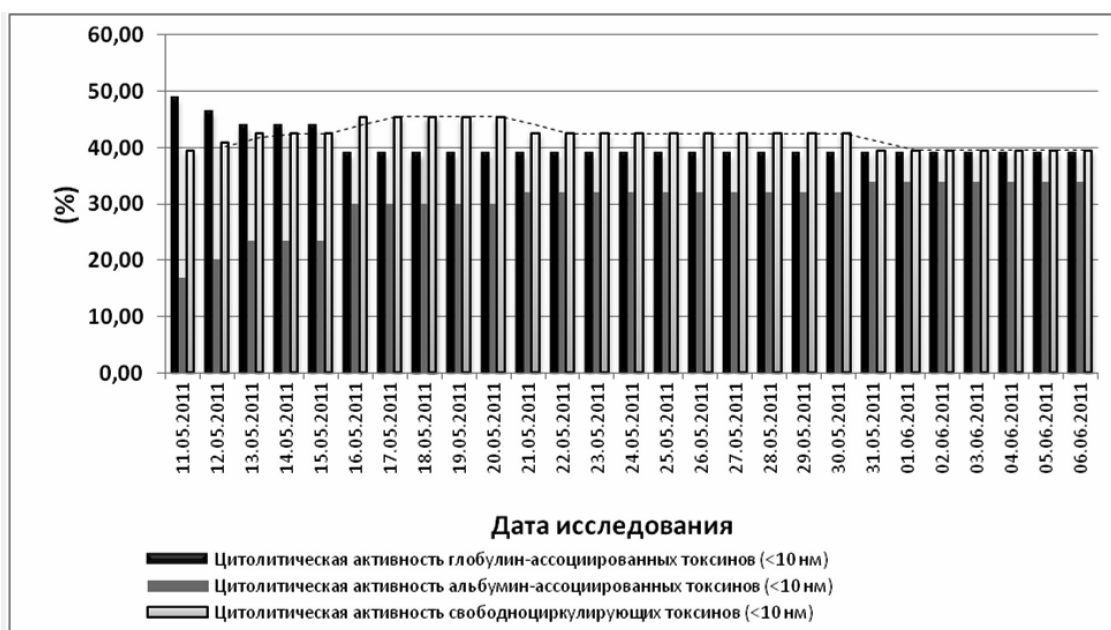


Рис. 7 Цитолитическая активность токсинов с размерами молекул <10 нм у пациента с таллиевой интоксикацией

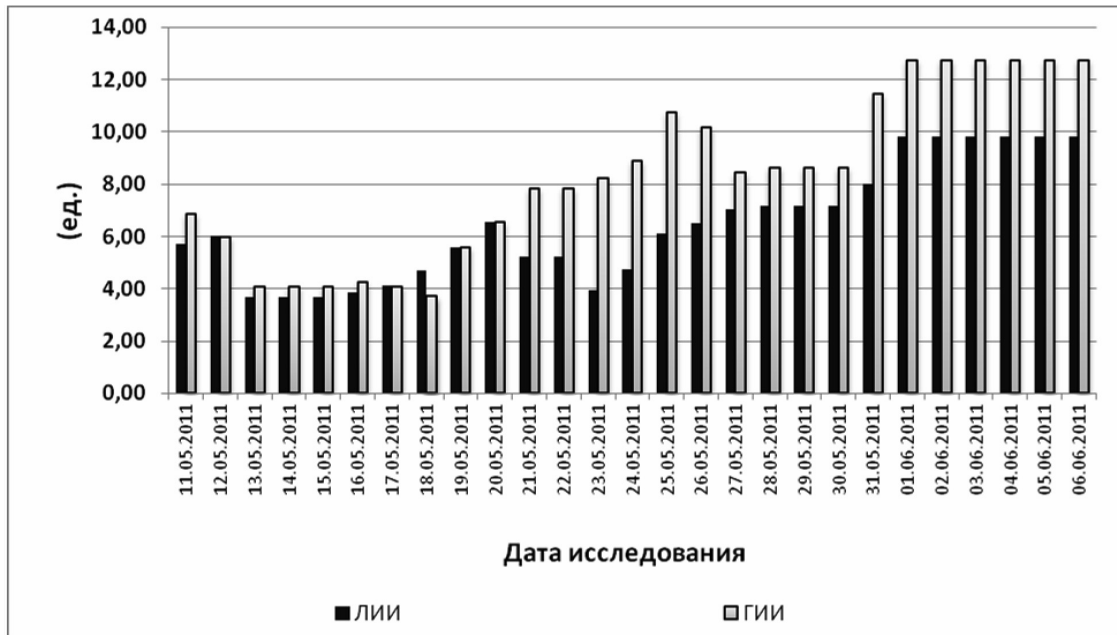


Рис. 8 Уровни лейкоцитарного (ЛИИ) и гематологического (ГИИ) индексов интоксикации у пациента с таллиевой интоксикацией

Как следует из представленных данных, у пациента определялись высокие уровни ЛИИ и ГИИ на протяжении всего периода лечения. При этом их уровни не коррелировали с динамикой концентрации таллия в крови.

Таким образом, расчетные показатели токсичности (ЛИИ и ГИИ) и их динамика в большей степени соответствовали развитию эндотоксикоза, характеризовали возникновение

вторичных дизметаболических нарушений, происходящих в организме пострадавшего в результате острого отравления.

3. Корреляционные зависимости между параметрами токсикокинетики таллия и токсикометрическими параметрами эндотоксикоза.

Проведенные исследования и полученные результаты представлены на рис. 9-12.

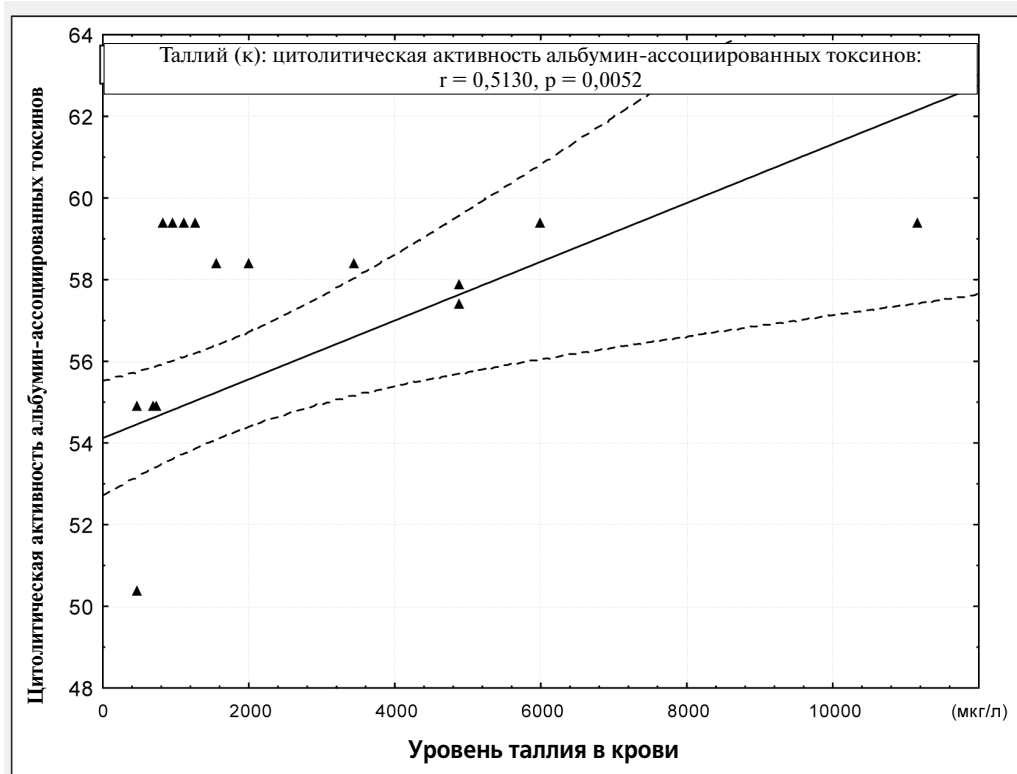


Рис. 9 Корреляционная зависимость ($p < 0.05$) между цитолитической активностью альбумин-ассоциированных токсинов и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией

Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в сыворотке крови и ЦА альбумин-ассоциированных токсинов ($r=0.51$; рис. 10).

Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в крови и ЦА глобулин- и альбумин-ассоциированных токсинов с размером частиц 10-200 нм ($r=0.53$ и $r=-0.51$, соответственно; рис. 10).

Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в крови и ЦА глобулин- и альбумин-ассоциированных токсинов с размером молекул

<10 нм ($r=0.38$ и $r=-0.49$, соответственно; рис. 11).

Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в крови и уровнем ГИИ ($r=-0.46$; рис. 12).

Полученные результаты корреляционного анализа, с одной стороны, подтверждают изложенную выше информацию о взаимосвязях между рядом параметрами эндо- и экзотоксикоза, с другой — указывают на характеристики основной мишени развивающейся токсемии, на которую должны быть направлены детоксикационные методы лечения.

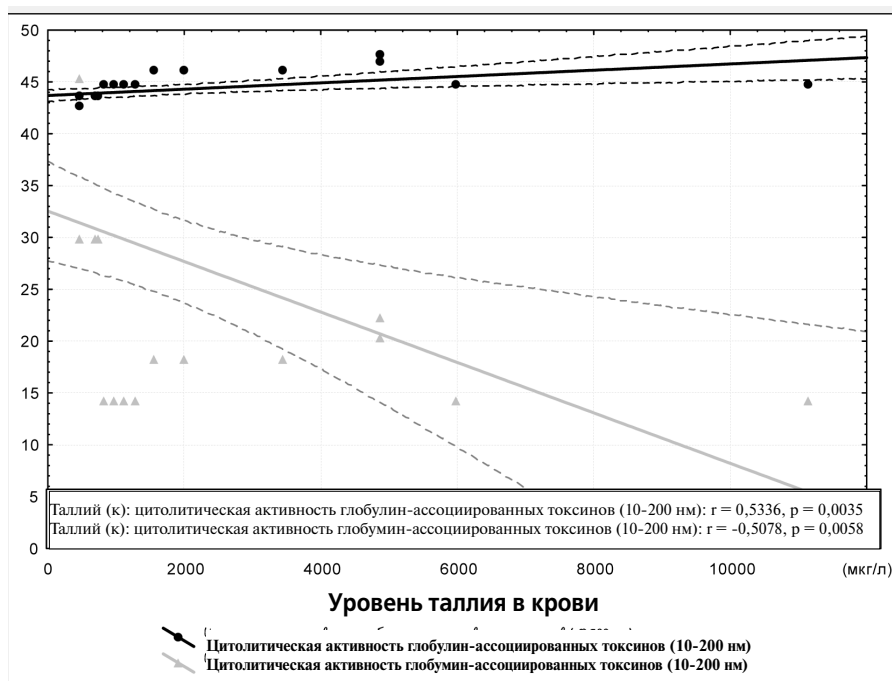


Рис. 10 Корреляционная зависимость ($p<0.05$) между цитолитической активностью альбумин-, глобулин-ассоциированных токсинов с размерами частиц 10-200 нм и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией.

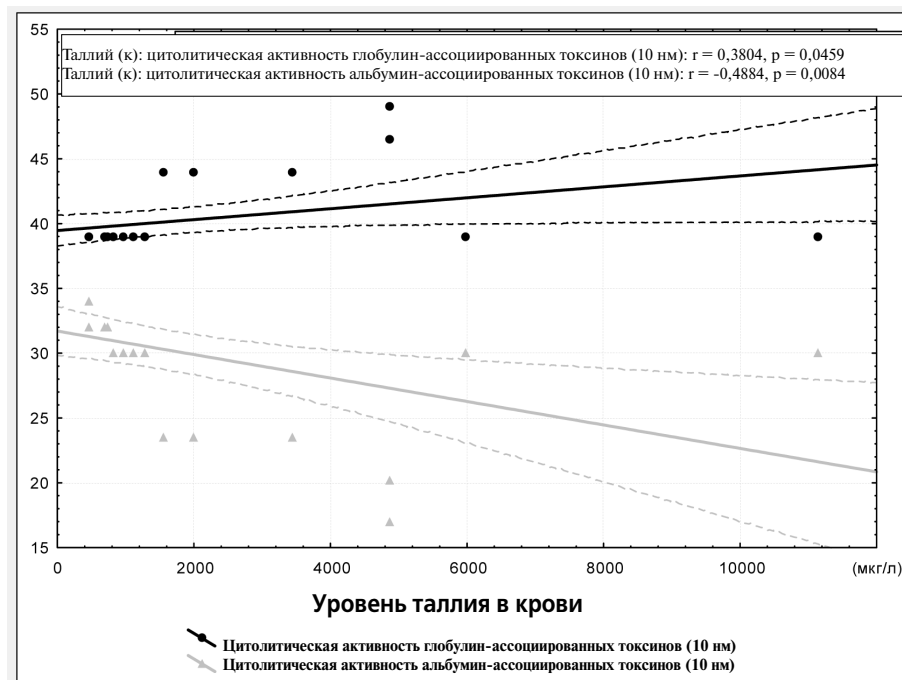


Рис. 11 Корреляционная зависимость ($p<0.05$) между цитолитической активностью альбумин-, глобулин-ассоциированных токсинов с размерами молекул <10 нм и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией.

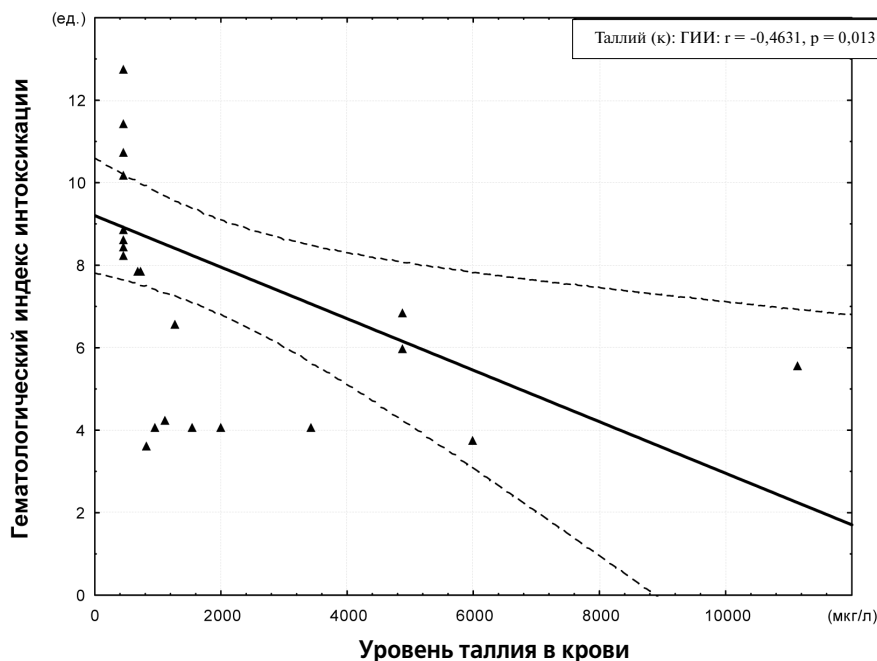


Рис. 12 Корреляционная зависимость ($p < 0.05$) между уровнем ГИИ и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией.

Выводы

1. Острое отравление таллием сопровождается быстрым распространением яда в биологических секторах организма с депонированием в различных органах и тканях, что обуславливает его последующие неритмичные выбросы из депо в кровь.
2. Клиренсовые характеристики таллия являются достаточно низкими и колеблются от 0,58 мл/мин. до 87,04 мл/мин., что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л/кг массы тела).
3. Течение острой таллиевой интоксикации сопровождается развитием эндотоксемии тяжелой степени с повышением уровня ЦА плазмы крови более 40%.
4. Динамика ЦА плазмы крови соответствует определенной концентрации уровня таллия в сыворотке крови, что свидетельствует о цитотоксических свойствах яда и информативности ЦА плазмы крови не только для характеристики и оценки динамики эндотоксемии, но и экзотоксемии.
5. Основной мишенью для выбора методов детоксикационной терапии являются токсины с размером частиц 10-200 нм.
6. Гемофильтрация, гемодиализация, обменный плазмаферез, Prometheus-технологии ("Искусственная печень") — могут быть рассмотрены в комплексной терапии для ускорения элиминации из кровяного русла токсинов с размером частиц 10-200 нм для лечения эндотоксемии, у больных с острой таллиевой интоксикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grant W.M. Toxicology of the Eye. / W.M. Grant, J.S. Schuman, 4th ed, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1993.
2. Herrero F. Thallium poisoning presenting with abdominal colic, paresthesia, and irritability. / F. Herrero, E. Fernandez, J. Gomez Clin Toxicol 1995; 33:261—264.
3. Herve Y. Acute collective thallotoxicosis: three cases (abstract). / Y. Herve, H. Arouko, A. Rams European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, XX International Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2000.
4. Insley B.M. Thallium poisoning in cocaine abusers. / B.M. Insley, S. Grufferman, H.E. Ayliffe: Am J Emerg Med 1986; 4:545—548.
5. Malbrain M.L. Treatment of severe thallium intoxication. / M.L. Malbrain, G.L. Lambrecht, Zandijk E. Clin Toxicol 1997; 35(1):97—100.
6. Moore D. Thallium poisoning. / D. Moore, I. House, A. Dixon: Br Med J 1993; 306:1527—1529.
7. Schaumburg H.H.: Alopecia and sensory polyneuropathy from thallium in a Chinese herbal medication (letter). / H.H. Schaumburg, A. Berger, JAMA 1992; 268:2430—2431.
8. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. [Tsai Y., Huang C., Kuo H. et al] // Neurotoxicology 2006; 27(2):291—295.
9. Андрейчин М.А. Методичні рекомендації. МОЗ України. / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко. Київ, 1998. — С. 1—31.
10. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врач. дело. — 1941. — Т.1. — С. 32—35.
11. Острые отравления этанолом и его суррогатами / [Литвинов Г. А., Ботиненко Е. Ю., Калмансон М.Л., Кубанов А. И.] ; под ред. Ю. Ю. Ботиненко. — Санкт-Петербург : ЭЛ-БИ, 2005. — 223с.
12. Пат. 74280 України, G 01 N 33/48, A 61B 10/00. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / Проданчук М.Г. Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О.; заявник і власник патенту Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя. — № 74280; заявл. 22.01.04; опубл. 15.11.05, Бюл. № 11.

Надійшла до редакції 11.07.2011