

УДК: 616.633.284: 616.89-008.441.13: 340.67

ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И
ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И
ПРОМЫШЛЕННЫХ КАТАСТРОФ

1 Х.Х.ЯКУБОВ, 2Т.К.НОСИРОВ, 3К.У.Кадилов

Ташкентский государственный
медицинский университет, ул. Фароби, 2,
Ташкент, 100109, Узбекистан

1; e-mail: ;

2orcid.org/0000-0002-7206-1633;

e-mail: tulkinnasirov09@gmail.com

3 orcid.org/0000-0002-9863-8277 e-mail:

kuralbaykadilov1501@gmail .com

В свете изложенного, определенный интерес представляют исследования оценки состояния организма при различных отравлениях с позиции системного подхода.

Человеческий организм представляет собой сложную многоуровневую систему и взаимодействуя с окружающей средой носит название открытой системы (как любой живой организм), между элементами которой существует многочисленные и разнохарактерные связи.

Для понимания существа критических расстройств в организме при сочетанных острых отравлениях особое значение имеют также свойства биологических систем, как устойчивость, принцип оптимальности их реакций и надежность. Так как устойчивость является свойством системы в целом, то последняя может оказаться неустойчивой даже при стабильности её составляющих частей. Поэтому многие химические соединения, особенно при сочетанном действии (например дихлорэтан и этиловый спирт) в процессе своей

биотрансформации могут в определенный момент не снижать, а резко повышать свою токсичность.

Все вышеизложенное говорит об актуальности проблемы и диктует насущную необходимость исследования токсикометрии при всех проявлениях сочетанных острых отравлений организма.

Материалы и методы; Материалом для исследования послужили истории болезни и заключения судебно-медицинских экспертиз 78 пострадавших от острых отравлений и собственные наблюдения (экспертизы) 32 трупов лиц, умерших от острых пероральных отравлений; карбофосом, хлорофосом, дихлорэтаном, фенобарбиталом, уксусной кислотой и этиловым спиртом.

Количественный анализ дихлорэтана и этилового спирта в крови осуществлялся газохроматографическим методом [9]. Анализ качественного состава и количественного содержания в крови ФОИ осуществлялся на хроматографе «Цвет-100» с селективным детектором.

Активность фермента холинэстеразы в цельной крови определялось колориметрическим методом Х.Хестрина [10].

Свободный гемоглобин в плазме крови исследовался модифицированным гемоглобинуцианидным методом по И.Н.Никитенко (1969).

Количественный анализ барбитуратов в плазме крови и моче производился спектрофотометрическим методом.

Кроме токсикометрических исследований, подверглись анализу и вводились в базу данных результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований; общий анализ крови, кислотно-щелочное состояние крови, содержание электролитов в крови, содержание общего белка и белковых фракций, содержание билирубина, мочевины, креатинина, общая активность ЛДТ, АсАТ и АмАТ, активность ФМФА, ФДФА, основные параметры иммунной системы. По результатам инструментальных методов исследования подверглись анализу параметры гемодинамики, определенные методом электрического импеданса (САД, ЧОК, МОК, ЦОК и

ОПС), результаты электрокардиографических исследований и фиброгастродуоденоскопии при химических ожогах ЖКТ.

Оценка общей токсичности изучаемых ядов проведена по тесту риска смерти пострадавших во всем диапазоне регистрируемых концентраций ядов в крови. С этой целью был использован метод пробит-анализа. В качестве исходного уровня химической травмы рассматривалась содержание ядов в плазме крови в момент поступления больных в стационар.

Результаты. Право контроля за безопасностью химической продукции для организма человека принадлежит исключительно санитарно-гигиенической службе Минздрава РУЗ.

Именно в рамках этой службы осуществляется экспериментальная оценка на лабораторных животных основных токсических эффектов вновь созданных препаратов с последующей приблизительной экстраполяцией этих результатов на человека и разработкой соответствующих ПДК (предельно допустимых концентраций). По существу, санитарная служба отвечает только за безопасность использования химических средств в вышеуказанных пределах и осуществляет контроль на производстве.

Отделы гигиенической и профилактической токсикологии в соответствующих научно-исследовательских институтах также преимущественно ориентированы на изучения «доклинических» эффектов ядов. Между тем в чрезвычайных экологических ситуациях и при промышленных катастрофах организм человека испытывает разовые нагрузки в сотни и тысячи раз превышающие ПДК.

Указанные обстоятельства определяют необходимость безотлагательной разработки «Паспортов острой токсичности химических соединений». Материалом для создания указанных документов могут служить реальные клиническо-морфологические наблюдения в Республиканском научно-практическом центре судебно-медицинской экспертизы и его филиалах.

Ниже даётся методическое обоснование и примеры токсикометрической оценки промышленных, бытовых и лекарственных препаратов. Использование токсикометрической (количественной) оценки химической болезни в судебной медицине впервые предложена автором данного исследования.

В первом разделе «Паспорта острой токсичности химического соединения» даётся оценка риска смерти потерпевших во всем диапазоне регистрируемых концентраций ядов в крови. С этой целью используется метод «пробит-анализа» (рис. №1).

Рисунок № 1. В типичном случае пробит-график зависимости «концентрация яда-эффект» имеет S-образную форму. Нижняя пологая часть графика (или его нижняя асимптота) соответствует тем концентрациям яда, при которых исходная величина химической травмы не превышает пределов физиологической защиты организма и исход отравления всегда благоприятен. Этот уровень принято обозначать как CL0 – максимально переносимую концентрацию яда. Этот уровень характеризуется появлением острой клинической симптоматики отравления и его можно обозначать как порог острого отравления.

Следующий – восходящий участок графической кривой соответствует тем концентрациям, при которых исход отравления неопределённый, а риск смерти экспоненциально возрастает по мере увеличения содержания яда в крови. В пределах этих концентраций организм находится в критическом состоянии, а результат лечения во многом зависит от организации интенсивной дезинтоксикационной терапии. При оценке критического состояния организма в качестве объективного критерия можно использовать показатель среднесмертельной концентрации яда в крови (CL50). С точки зрения судебно-медицинской оценки этот уровень яда в крови является опасным для жизни, а данные отравления – как тяжкие телесные повреждения (вред здоровью) опасные для жизни.

Достигнув определённого предела и независимо от дальнейшего возрастания концентрации токсического агента, кривая пробит-графика вновь занимает горизонтальное положение. Этот отрезок (верхняя асимптота) соответствует CL100 – абсолютно смертельной концентрации яда или несовместимому с жизнью химической травме.

Таким образом, анализ зависимости «концентрация яда-эффект» является очень ценным инструментом при изучении количественной стороны взаимоотношений между поглощённой дозой химического вещества и характером общей ответной реакции организма. С позиции этой зависимости кризис гомеостаза следует охарактеризовать как неустойчивое, переходное состояние между двумя единственно возможными полярными исходами отравлений – выздоровлением и смертью.

С помощью таких нормативных графиков можно дать объективный прогноз исхода ещё в самом начале химической травмы и в соответствии с риском смерти обеспечить приоритетное обслуживание наиболее тяжёлого контингента пострадавших при массовых химических катастрофах. Итог токсикометрической оценки риска смерти при основных видах отравлений представлен на таблице №1.

Таблица №1.

Критическое состояние - не только особая форма расстройств жизнедеятельности организма, но и определённая фаза в течении патологического процесса. К сожалению, в большинстве современных исследований динамика риска смерти при отравлениях не рассматривается. Между тем этот показатель является не менее важным критерием опасности химического соединения, чем уровень яда в крови. На рисунке №2 представлены графики вероятностей выживания больных на каждый момент времени при неблагоприятных исходах различных видов химической болезни (рис.№2).

Рисунок №2.

Данный показатель получен на ЭВМ при определении функции надёжности в специальной математической модели Д.Р. Кокса.

В результате сопоставления графиков можно констатировать, что вероятность выживания при отравлениях дихлорэтаном резко падает уже в первые часы химической болезни; на фоне отравлений уксусной кислотой или карбофосом снижение надёжности гомеостаза менее катастрофично и процесс умирания может охватить 120-200 часов. В свою очередь, при отравлении фенobarбиталом необратимость развивается сравнительно поздно, только после присоединения тяжёлых легочных осложнений (пневмонии). Таким образом, в соответствии с интенсивностью умирания пострадавших, дихлорэтан следует отнести к чрезвычайно опасным токсическим веществам, ФОИ и уксусную кислоту – к высокотоксичным, а фенobarбитал – к группе умеренно токсичных ядов. Это необходимо учитывать при сортировке больных при массовых отравлениях.

Данный показатель получен на ЭВМ при определении функции надёжности в специальной математической модели Д.Р. Кокса.

В результате сопоставления графиков можно констатировать, что вероятность выживания при отравлениях дихлорэтаном резко падает уже в первые часы химической болезни; на фоне отравлений уксусной кислотой или карбофосом снижение надёжности гомеостаза менее катастрофично и процесс умирания может охватить 120-200 часов. В свою очередь, при отравлении фенobarбиталом необратимость развивается сравнительно поздно, только после присоединения тяжёлых легочных осложнений (пневмонии). Таким образом, в соответствии с интенсивностью умирания пострадавших, дихлорэтан следует отнести к чрезвычайно опасным токсическим веществам, ФОИ и уксусную кислоту – к высокотоксичным, а фенobarбитал – к группе умеренно токсичных ядов. Это необходимо учитывать при сортировке больных при массовых отравлениях.

При изучении острых отравлений перед исследователем закономерно возникает вопрос: что в сложном симптомокомплексе химической болезни является непосредственным отображением повреждающего действия яда на организм, а что – ответной реакцией организма на это повреждение.

По мнению С.Н.Голикова и соавт. (1986) [11,12]., избирательное действие химических веществ (в точке приложения яда) играет лишь роль пускового механизма его общей токсичности. Весь же спектр последующей клинической симптоматики и морфологических изменений с позиции специфичности или неспецифичности эффектов в медицинской практике фактически не исследован. Ответ на этот вопрос имеет не только познавательное, но и большое практическое значение для проведения обоснованного патогенетического лечения и экспертной оценки тяжести химической болезни и постановки посмертного диагноза.

Основная трудность оценки реакций организма как целого на химическую травму заключается в системности его ответа. Практически невозможно локализовать какую-либо часть организма этой системы с очень сложными и взаимозависящими функциями. В методологическом плане решению этой задачи более всего соответствует метод факторного анализа. Здесь следует указать, что факторы – математические конструкции, построенные по принципу взаимосвязанности (коррекций) объединённых в них признаков, т.е. с биологических позиций – по принципу общности их изменений в патологическом процессе.

В свою очередь факторная нагрузка каждого отдельно взятого признака характеризует его корреляцию с фактором и тем самым, отражает сравнительную роль признака в обобщённой реакции всех его элементов. Кроме того, последовательность процедур этого анализа устроена таким образом, что первый фактор объясняет наибольшую часть обобщённой дисперсии всех данных, тогда как второй фактор – наибольшую долю уже оставшейся её части

и т.д. В результате номер фактора соответствует рангу его значимости в исследуемом процессе.

В качестве примера рассмотрим факторную структуру клинико-морфологической картины острых отравлений ФОИ.

Таблица №2.

Известно, что химические вещества действуют на клетки тканей и органы лишь в том случае, если их концентрация превышает пороговую. Таким образом, если расположить клинические и морфологические признаки при отравлениях в соответствии с величиной их концентрационных порогов (как это представлено на рис.№3, на примере отравления карбофосом), то они будут сгруппированы на основе резистентности каждой ткани к данному токсическому веществу.

Рисунок №3.

Как следует из представленной таблицы наибольшим клиническим многообразием характеризуется критическая фаза химической болезни. Её отличительной чертой является вовлечение в патологический процесс тех тканей, органов и систем, на которые избирательное действие яда непосредственно не распространяется. С помощью этой программы можно установить типовую клинико-морфологическую картину отравлений для любой конкретной величины химической травмы и, напротив, по характеру клинической и морфологических изменений восстановить наибольшую концентрацию токсического вещества.

В конечном итоге исход острых отравлений зависит от того, способен ли сам организм элиминировать поглощённую дозу яда. Поэтому в нашей комплексной проблеме особое внимание уделено изучению кинетики ядов в крови. Для каждого типа химических веществ с помощью компьютерной программы разработанной нами построены нормативные токсико-кинетические графики и определены ведущие параметры этого процесса: константа скорости элиминации и период полупребывания яда в крови. Именно эти параметры следует считать основными в мониторинге реанимационного периода острых

отравлений, что даёт судебным экспертам судить о правильности проведённых лечений. (табл.3)

Таблица 3.

Течение химической болезни всегда желательно исследовать по двум позициям: что делает яд с организмом и как сам организм воздействует на биотрансформацию яда. Результат наших исследований показал, что токсическая кома, экзотический шок и ряд других критических состояний организма могут существенно увеличивать продолжительность циркуляции яда в крови. Это обстоятельство необходимо учитывать судебно-медицинским экспертам при изъятии органов у трупов для судебно-химических исследований.

Реакция организма на его повреждение – не одномоментный ответ, а процесс, протекающий во времени через определённые фазы взаимодействующих факторов. При химической болезни, где последовательность токсических эффектов в известной степени есть следствие распределения и биотрансформации ядов в организме, анализ данного процесса особо актуален.

На рисунке №4 представлена токсикодинамика клинико-морфологических проявлений острых отравлений хлорофосом и карбофосом.

Та патогенетическая связь, которая эффективно существует между различными видами токсических эффектов, находит своё выражение в их последовательности. С точки зрения динамики течения отравлений каждый предшествующий этап химической болезни подготавливает и формирует последующий. Так в качестве фактора риска бронхопневмонии при данном отравлении следует рассматривать все предшествующие ей токсические эффекты и синдромы и, в первую очередь, бронхорею и ригидность грудной клетки.

Рисунок 4.

Обсуждение. К сожалению, в экологических программах нашей страны охране здоровья населения от химического загрязнения уделено чрезвычайно

мало внимания. Между тем, человек не только виновник, но и основная жертва экологических катастроф. Биологический тест острого отравления человека является наиболее ранним и легко регистрируемым симптомом неблагоприятной экологической ситуации. На его основе можно было бы получить достаточно достоверную карту экологического состояния страны и изучать её изменения в реальном режиме времени. Однако, несмотря на очевидную необходимость такого биомониторинга, до настоящего времени в стране отсутствует учёт не только структуры, но и примитивные меры межведственного подхода профилактики острых химических болезней.

Таким образом, токсикометрическая оценка острой химической болезни позволяет установить направление главного удара токсического вещества на гомеостаз и тем самым даёт возможность для проведения дифференцированных реанимационных мероприятий и научно-обоснованную экспертную оценку тяжести химической болезни и её посмертной диагностики.

Следует отметить, что существенное повышение эффективности медицинской помощи при острых отравлениях и особенно при массовых катастрофах может быть достигнуто на пути создания и внедрения интеллектуальных компьютерных систем. Альтернативы этой программе нет, ибо обучить врача патогенезу, клинике и лечению многих сотен типов химических болезней практически невозможно. В настоящее время РНПЦСМЭ ведётся работа над созданием интеллектуальной компьютерной системы – советчика для врачей токсикологов и судебно-медицинских экспертов.

ВЫВОДЫ

1. Непосредственными причинами смерти пострадавших от острых сочетанных отравлениях является паралич дыхания, токсический шок, токсическая кома, возникающие в первые сутки после приёма ядов. В более отдалённые периоды смерть чаще всего бывает обусловлена пневмонией, острой почечно-печёночной недостаточностью.

2. Основные токсикометрические параметры общей токсичности определяют пороговую, токсическую (критическую) и несовместимую с жизнью уровни ядов в крови, даёт возможность устанавливать степень тяжести химической травмы.

3. В качестве дополнительного количественного критерия оценки тяжести химической травмы и оценки эффективности лечебных мероприятий рекомендуется использовать показатели токсикокинетики ядов в частности период полупребывания яда в крови ($T_{1/2}$). Этот показатель имеет также важное экспертное значение для обоснования основной причины смерти.

4. Современное научное исследование по судебно-медицинской токсикологии, в качестве непереносимого условия, должно учитывать хронологию патологического процесса. Это важно для понятия основных этапов сложного танатогенеза при острых отравлениях, а также для установления морфологического эквивалента клинических признаков данных интоксикаций.

Вклад авторов. "Концептуализация, исследование и методология Х.Х. Якубов; валидация и программное обеспечение, Т.К. Носиров; ресурсы и анализ К.У. Кадиров;.

Эти исследование не получало внешнего финансирования. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Информированное согласие на публикацию. «Информированное согласие было получено от всех участников исследования.»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Абдурахманов, М. М. Системный воспалительный ответ у больных с острыми отравлениями уксусной кислотой / М. М. Абдурахманов, З. Х. Куватов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 4. – С. 49–51.

2. Аккалаев, Р. Н. Ўткир экзоген захарланишларда ўз жонига қасд қилиш ва парасуицидал ҳаракатлар / Р. Н. Аккалаев, В. А. Розанов, А. Н. Лодягин, Г. А.

- Прокопович, Л. В. Лучшева, А. А. Стопницкий, Р. Х. Хонбабаева, А. А. Акалаева, Х. Ш. Хожиев // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 6. – С. 81–87.
3. Алишев А.Ж., Хасанов Р.М., Куралбаев Т.Х., Байсадыков М.М. Судебно-медицинская классификация отравлений и ядов // Наука и здравоохранение. 2013. № 4. С. 64-66.
4. Анацкая, А. С. Диагностика острых отравлений алимемазином методом ГХ/МС при проведении химико-токсикологических исследований биологических жидкостей лабораторных животных / А. С. Анацкая, И. П. Ремезова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 14–20.
5. Аубакиров, Д. А. Сравнительный анализ изменений кислотно-щелочного состояния крови при отравлениях уксусной кислотой / Д. А. Аубакиров, В. О. Сарлыбаева, Э. Ф. Мамедов, П. Х. Алмазова, А. О. Шарипжанова, Т. Б. Амангельдиев // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: Сборник статей по материалам IX международной научно-практической конференции. – 2018. – С. 107–111.
6. Барсегян С.С., Тучик Е.С. Особенности посмертной судебно-медицинской диагностики фосфорорганических отравляющих вещества нервно-паралитического действия // В сборнике: Вехи истории Российского Центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования. Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. К 90-летию со дня образования. Москва, 2021. С. 11-17.
7. Анучина А.В. Токсическое действие пестицидов на организм человека и животных // Международный студенческий научный вестник. -2019.-№1.URL:
8. Воробьева В. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д.. Совершенствование методов лечения отравлений фосфорорганическими соединениями путем использования метаболитических протекторов метапрота и этомерзола // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2017. - Т. 16/ - № 4. - С. 5-11

- 9.Фролов А.В. Никитин Г.П., Фролькис В.В., Старение и биологическая возможность организма. М. Медицина, 1976.С 37-39.
- 10.Г.Н.Оксенгендлер.Яды и противоядия.-Л.:Наука,1982.-С.192
11. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1999. - 416 с.
12. Забродский П.Ф. Иммунотоксикология фосфорорганических соединений. - Саратов. Издательство «Саратовский источник». - 2016. - 289 с.
- 13.Mogos G.Острое отравление хлористыми растворителями метилбромидом и метилхлоридом. -В кн.: Острое отравление, диагноз и лечение (Учебное пособие, пер. с англ.).-Бухарест,1984.- С 492-493.
- 14.Ludewig R., Lons Kh. Zu problemen der Erkennung und Hehandlung acuter Vergiftungen // Z. arztl. Fortbild. -1982 . – V.76, N 10.- P.433-437.
- 15.Лисовик Ж.А. Газохроматографическое определение карбофоса в крови //Фармация.-1980,№3 –С 45-50.