

УДК 616-053.2

ШЕЙМАН Б.С.<sup>1,3</sup>, ПРОДАНЧУК Н.Г.<sup>1</sup>, ВОЛОШИНА Н.А.<sup>2</sup>, МАКАРОВ А.А.<sup>1</sup>, УРИН А.А.<sup>3</sup>, ИЦЬ В.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>ГУ «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины»<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца<sup>3</sup>Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

## ТОКСИКОКИНЕТИКА ТАЛЛИЯ И ПАРАМЕТРЫ ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ ОСТРОЙ ТАЛЛИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования токсикокинетики 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 клиничко-лабораторных параллелей и особенностей токсикокинетики таллиевой интоксикации.

**Ключевые слова:** отравление таллием, токсикокинетика, эндотоксемия, лечение.

### Актуальность проблемы

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-ю неделю. Характерным является возникновение кратковременной тошноты и рвоты, которые завершаются появлением периферической сенсорной нейропатии с болезненными парестезиями. Боли в конечностях 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 заты-

лочной области головы, распространяется быстро на теменную область и заканчивается выпадением бровей и ресниц. Алопеция в большинстве случаев появляется на 2–3-ю неделю после попадания яда в организм [1–3, 5, 6, 8].

Несмотря на многочисленные публикации в литературе, авторские сообщения во многих случаях несут противоречивую информацию, особенно в изложении результатов исследований, посвященных изучению токсикокинетики этого яда, периодов полувыведения и ряда других, важных для клинициста показателей. Эти разночтения и противоречия, несомненно, негативно влияют на принятие клиницистом стратегических решений 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 должно оказать позитивное влияние на лечение этой тяжелой патологии.

**Цель работы** — изучить токсикокинетику яда и токсикометрические 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.

© Шейман Б.С., Проданчук Н.Г., Волошина Н.А., Макаров А.А., Урин А.А., Иць В.В., 2014  
© «Медицина неотложных состояний», 2014  
© Заславский А.Ю., 2014

2. Изучить параметры токсикокинетики таллия в организме пострадавшего.

3. Исследовать токсикометрические параметры эндотоксикоза в динамике течения острой таллиевой интоксикации.

4. На основании сопоставления полученных результатов о токсикокинетики таллия и токсикометрических 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., 14 лет. Из анамнеза заболевания было известно, что за 2 дня до поступления пострадавший вместе со своими родителями пообедал. Перечень пищевых продуктов во время обеда установлен недостоверно. В течение 2–4 часов у всех членов семьи появились жалобы на тошноту, рвоту, которые сменились парестезией, жжением и болями в конечностях. К трем часам ночи указанная симптоматика нарастала, боли стали невыносимыми, появились и быстро прогрессировали симптомы интоксикации. Первым в ЦРБ был доставлен отец ребенка, он умер в приемном отделении. К утру была доставлена мать ребенка, умерла 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 стационар общее состояние оценено как тяжелое с выраженными симптомами церебральных, респираторных нарушений, дисфункции желудочно-кишечного тракта.

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. Для этого использовали расчетные индексы токсичности (гематологический и лейкоцитарный индексы интоксикации — ГИИ, ЛИИ) и метод 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]:

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

где М — миелоциты; Ю — юные; П — палочкоядерные; Пл. — плазмоциты; С — сегментоядерные лейкоциты; Л — лимфоциты; Мо — моноциты; Э — эозинофилы.

Гематологический индекс интоксикации определяли по формуле:

$$\text{ГИИ} = \text{ЛИИ} \times K_{\text{соэ}} \times K_{\text{л}},$$

где ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации;  $K_{\text{соэ}}$  — коэффициент, который определяют в таблице по показателям СОЭ;  $K_{\text{л}}$  — коэффициент, который определяют в таблице по количеству лейкоцитов в 1 мкл крови.

Полученные результаты исследований в дальнейшем интерпретировали следующим образом:

— ЛИИ у здорового человека составляет 1,5 ед. Повышение более чем 1,5 ед. указывает на наличие токсемии (в большинстве случаев бактериального происхождения);

— 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 молекул (< 10, 10–200 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 и 10 нм. Исследования прочности связи токсинов с токсиннесущими фракциями (альбуминовой, глобулиновой и цитомембранной) осуществляли методом 30% дилиции 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 %, 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 Inc., 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. 1–3.

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 происходили постепенное снижение концентрации таллия в сыворотке крови, при этом через 12 дней лечения его уровень уменьшился более чем в 10 раз от начальной концентрации (460 и 4878 мкг/л соответственно). Необходимо отметить, что на 6–8-й 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 на то, что этот яд не реабсорбируется в почечных канальцах.

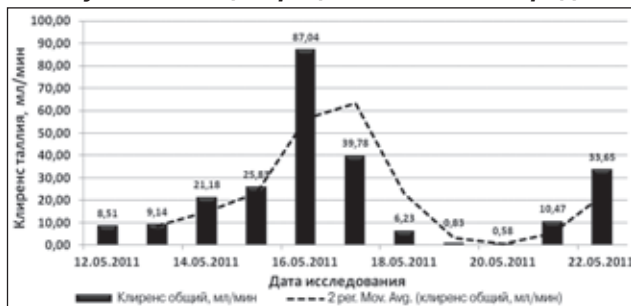
При расчете клиренсовых характеристик таллия установлено, что уровни этого параметра во всех исследованиях являются достаточно низкими и колеблются от 0,58 до 87,04 мл/мин, что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л/кг массы тела). В свою очередь, полученные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

**2. Исследование токсикометрических параметров эндотоксикоза.**

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



**Рисунок 1. Концентрация таллия в биосредах**



**Рисунок 2. Клиренс выведения таллия с мочой**

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 не только отражает состояние процесса эндотоксикоза, но и свидетельствует о развивающемся экзотоксикозе в результате острого отравления (рис. 4).

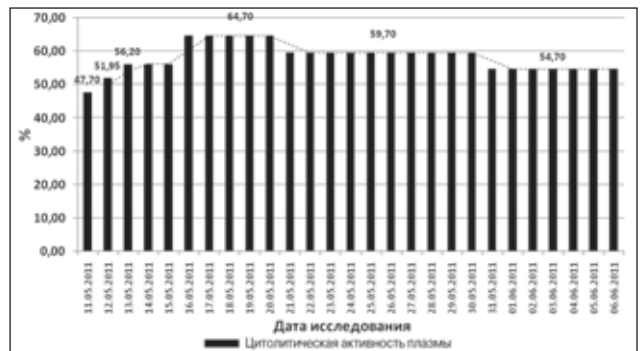
Результаты исследования ЦА токсиннесущих фракций, на которых в кровяном русле происходит накопление не только эндотоксинов, но и собственно таллия, представлены на рис. 5.

Установлено, что на этапе поступления в стационар (11.05–12.05.2011 г.) наибольшей повреждающей активностью обладали альбумин-ассоциированные токсины, уровень ЦА которых составлял 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 свободноциркулирующие 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 детоксика-



**Рисунок 3. Скорость элиминации таллия с мочой**



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

ционные 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 составляла 47,70–46,95 %. В последующие дни (13.05–06.06.2011 г.) наибольшие уровни ЦА были у свободноциркулирующих токсинов 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 составлял 44,00–49,00 %. В последующие дни (16.05–06.06.2011 г.) наибольшие уровни ЦА отмечены у свободноциркулирующих токсинов 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 бе-

лок-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.

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.

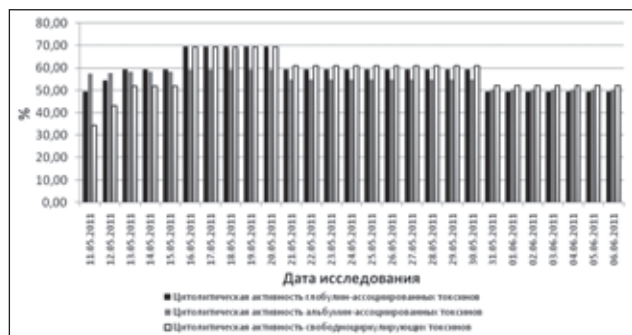
Таким образом, расчетные показатели токсичности (ЛИИ и ГИИ) и их динамика в большей степени соответствовали развитию эндотоксикоза, характеризовали возникновение вторичных дисметаболических нарушений, происходящих в организме пострадавшего в результате острого отравления.

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

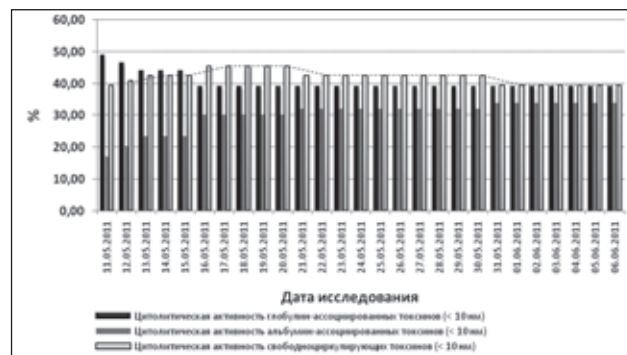
Проведенные исследования и полученные результаты представлены на рис. 9–12.

Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в сыворотке крови и ЦА альбумин-ассоциированных токсинов ( $r = 0,51$ ).

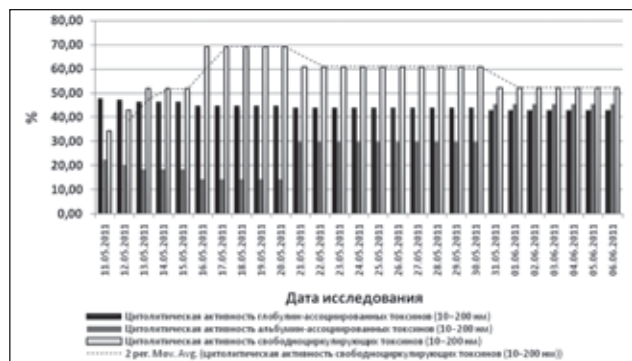
Установлены достоверные корреляционные зависимости между концентрацией таллия в крови и ЦА глобулин- и альбумин-ассоциированных токсинов с размером частиц 10–200 нм ( $r = 0,53$  и  $r = -0,51$  соответственно, рис. 10).



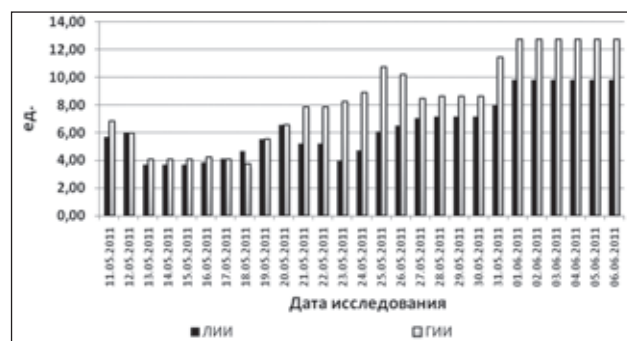
**Рисунок 5. Цитолитическая активность токсиннесущих фракций плазмы крови у пациента с таллиевой интоксикацией**



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



**Рисунок 6. Цитолитическая активность токсинов с размерами частиц 10–200 нм у пациента с таллиевой интоксикацией**



**Рисунок 8. Уровни лейкоцитарного и гематологического индексов интоксикации у пациента с таллиевой интоксикацией**

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 параметрами эндо- и экзотоксикоза; с другой — указывают на характеристики основной мишени развивающейся токсемии, на которую

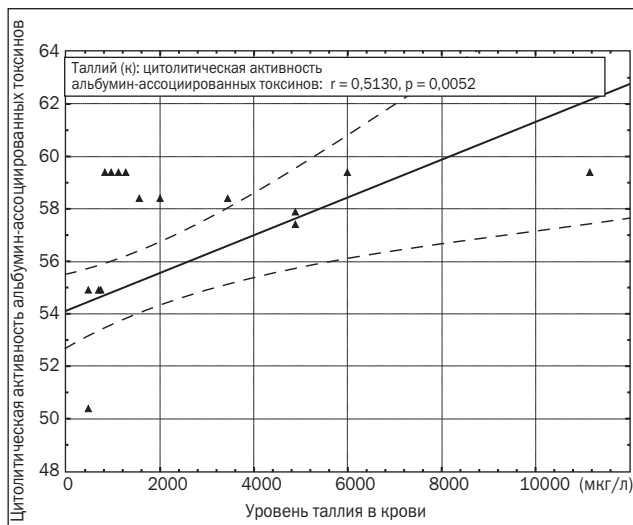
должны быть направлены детоксикационные методы лечения.

### Выводы

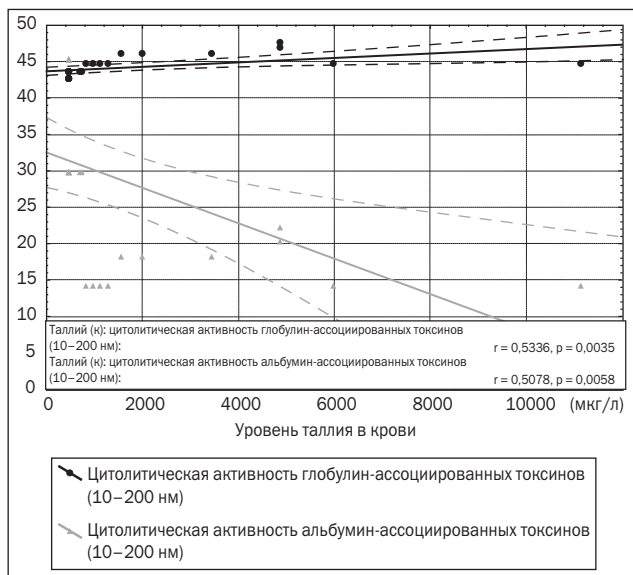
1. Острое отравление таллием сопровождается быстрым распространением яда в биологических секторах организма с депонированием в различных органах и тканях, что обуславливает его последующие неритмичные выбросы из депо в кровь.

2. Клиренсовые характеристики таллия являются достаточно низкими и колеблются от 0,58 до 87,04 мл/мин, что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л/кг массы тела).

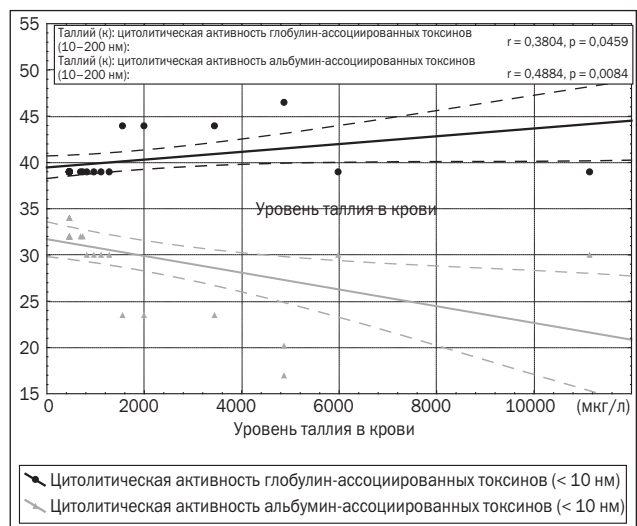
3. Течение острой таллиевой интоксикации сопровождается развитием эндотоксемии тяжелой степени с повышением уровня ЦА плазмы крови более 40 %.



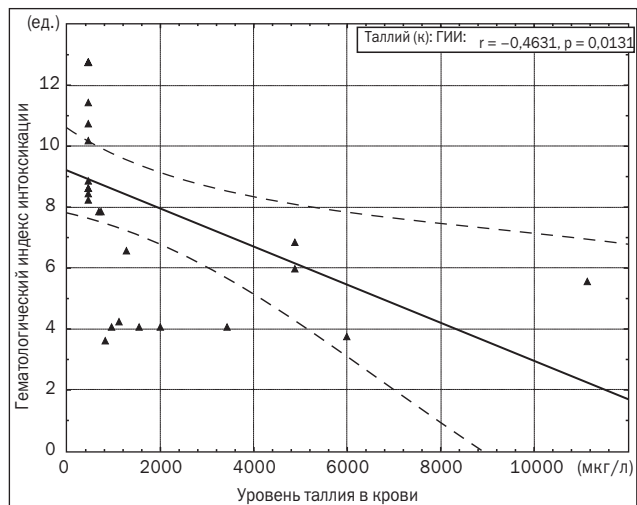
**Рисунок 9. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между цитолитической активностью альбумин-ассоциированных токсинов и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией**



**Рисунок 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**



**Рисунок 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**



**Рисунок 12. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнем ГИИ и уровнем таллия в сыворотке крови у пациента с таллиевой интоксикацией**

4. Динамика ЦА плазмы крови соответствует таковой 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 и гемодиализация, обладающая преимущественной селективностью в отношении основной мишени эндотоксемии при острой таллиевой интоксикации, могут быть рассмотрены в комплексной терапии для ускорения элиминации из кровяного русла токсинов с размером частиц 10–200 нм.

## Список литературы

1. Grant W.M. & Schuman J.S. *Toxicology of the Eye*. — 4<sup>th</sup> ed. — Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1993.
2. Herrero F., Fernandez E. & Gomez J. *Thallium poisoning presenting with abdominal colic, paresthesia, and irritability* // *Clin. Toxicol.* — 1995. — 33. — 261-264.
3. Herve Y., Arouko H. & Rams A. *Acute collective thallotoxicosis: three cases (abstract)*, *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, XX International Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2000*.

Шейман Б.С.<sup>1,3</sup>, Проданчук Н.Г.<sup>1</sup>, Волошина Н.А.<sup>2</sup>, Макаров А.А.<sup>1</sup>, Урин А.А.<sup>3</sup>, Іць В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

<sup>3</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

## ТОКСИКОКІНЕТИКА ТАЛІЮ Й ПАРАМЕТРИ ЕНДОТОКСЕМІЇ ПРИ ГОСТРІЙ ТАЛІЄВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

**Резюме.** У статті наведені результати дослідження токсикокінетики талію в організмі людини при гострій талієвій інтоксикації. Досліджені концентрації талію в сироватці крові й сечі, а також її динаміка в інтервалах часу. Вивчені показники ендотоксикозу, що супроводжував гостре отруєння талієм. Зроблені висновки щодо клініко-лабораторних паралелей та особливостей токсикокінетики талієвої інтоксикації.

**Ключові слова:** отруєння талієм, токсикокінетика, ендотоксемія, лікування.

4. Insley B.M., Grufferman S. & Ayliffe H.E. *Thallium poisoning in cocaine abusers* // *Am. J. Emerg. Med.* — 1986. — 4. — 545-548.

5. Malbrain M.L., Lambrecht G.L. & Zandijk E. *Treatment of severe thallium intoxication* // *Clin. Toxicol.* — 1997. — 35(1). — 97-100.

6. Moore D., House I. & Dixon A. *Thallium poisoning* // *Br. Med. J.* — 1993. — 306. — 1527-1529.

7. Schaumburg H.H. & Berger A. *Alopecia and sensory polyneuropathy from thallium in a Chinese herbal medication (letter)* // *JAMA.* — 1992. — 268. — 2430-2431.

8. Tsai Y., Huang C., Kuo H. et al. *Central nervous system effects in acute thallium poisoning* // *Neurotoxicology.* — 2006. — 27(2). — 291-295.

9. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. *Методичні рекомендації. МОЗ України.* — 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: ЭЛБИ, 2005. — 223 с.

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.

Получено 16.02.14 ■

Sheyman B.S.<sup>1,3</sup>, Prodanchuk N.G.<sup>1</sup>, Voloshina N.A.<sup>2</sup>, Makarov A.A.<sup>1</sup>, Urin A.A.<sup>3</sup>, Іть В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Enterprise «Scientific Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after Academician L.I. Medved of Ministry of Healthcare of Ukraine»

<sup>2</sup>National Medical University named after A.A. Bogomolets

<sup>3</sup>National Children's Specialized Hospital «Mother and Child Healthcare» of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## THALLIUM TOXICOKINETICS AND ENDOTOXEMIA PARAMETERS IN ACUTE THALLIUM INTOXICATION

**Summary.** The article presents the results of a study of thallium toxicokinetics in humans at acute thallium intoxication. We have investigated the thallium concentration in serum and urine as well as its dynamics in time intervals. We have also studied indicators of endotoxemia that accompanied acute thallium poisoning. Conclusions with regard to clinical and laboratory parallels and features of toxicokinetics in thallium intoxication were made.

**Key words:** thallium poisoning, toxicokinetics, endotoxemia, treatment.