

УДК 546.683 : 615.916

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ

Л.Б. Завалий¹, А.Ю. Симонова^{1,2}, М.М. Поцхверия^{1,2},
Ю.Н. Остапенко^{1,2}, М.Г. Гаджиева¹, С.С. Петриков^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 129090, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», 129090, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Регулярно в средствах массовой информации появляются сообщения о случаях отравления таллием. В представленной работе собран и обобщен мировой опыт диагностики и лечения пострадавших с отравлением таллием, проведен поиск клинических рекомендаций по диагностике, лечению и реабилитации пациентов. Подробно описаны токсикокинетика и токсикодинамика, а также патофизиологические механизмы воздействия таллия на организм. Определены токсические и летальные концентрации яда в биологических средах, а также его тропность к различным тканям, системам организма. Подробно описана клиническая картина в зависимости от сроков отравления и дозы яда. Определены трудности дифференциального диагноза. Представлены наиболее интересные случаи криминальных и бытовых отравлений с различными сроками установления диагноза, дозами отравления и исходами.

Ключевые слова: таллий; острое отравление; отравление таллием; алопеция; боль в мышцах.

Введение. В медицинской литературе, а также средствах массовой информации регулярно описываются случаи бытовых, производственных и криминальных отравлений таллием. Последнее массовое отравление таллием зарегистрировано на территории Российской Федерации в 2017 году (г. Таганрог). В настоящее время пока неизвестны причина отравления и путь поступления яда в организм. Резонансный случай оставил много вопросов, в том числе среди врачей разных специальностей.

Каждый случай отравления таллием представляется достаточно сложным с точки зрения своевременной диагностики и лечения. Характерные симптомы при интоксикации данным соединением проявляются поздно, и, как правило, момент попадания токсиканта в организм чело-

века часто остается незамеченным, в результате чего ранняя диагностика затруднена, лечение начинается поздно, а последствия воздействия таллия на организм могут быть необратимы [1]. Несмотря на то, что отравлению таллием посвящено множество публикаций, некоторые аспекты клинической симптоматики остаются не систематизированными.

Целью настоящего обзора литературы явилось изучение мирового опыта диагностики и лечения пострадавших от отравления таллием.

Материал и методы исследования. Проведен анализ базы данных Кокрановской библиотеки, Embase, PubMed, Medline, Medscape.

Таллий является элементом III группы шестого периода периодической системы Менделеева, относящийся к группе тяжелых металлов

Завалий Леся Богдановна (Zavaliy Lesya Bogdanovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», l.zav@bk.ru

Симонова Анастасия Юрьевна (Simonova Anastasiya YUr'evna), кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», simonovatoxy@mail.ru

Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mihail Mihaylovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; врач – токсиколог ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», potskhveriya@mail.ru

Остапенко Юрий Николаевич (Ostapenko YUryi Nikolaevich), кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; руководитель отдела развития федерального банка по острой химической патологии ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», rtias@mail.ru

Гаджиева Марина Гасайниевна (Gadzhieva Marina Gasaynievna), клинический ординатор по направлению неврология ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», marinag3009@gmail.com

Петриков Сергей Сергеевич (Petrikov Sergey Sergeevich), доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, PetrikovSS@sklif.mos.ru

с атомным номером 81. Это бесцветное, водорастворимое, безвкусное химическое вещество, класс опасности 1. Таллий используется в электротехнической (изготовление селеновых выпрямителей, градуировка спектральных приборов, производство безэлектродных разрядных ламп), атомной (как активатор люминесцентных щелочно-галогенидных кристаллов, в сцинтилляционных счетчиках) промышленности, в приборостроении (источник бета-излучения), производстве оптических элементов, ювелирных изделий, а также новых полупроводниковых материалов с меняющимися свойствами по проводимости и др. До середины XX века таллий применялся в качестве родентицида, входил в состав средств для эпиляции [2, 3, 4].

Особенности отравления таллием зависят от его пути поступления, дозы, индивидуальной восприимчивости организма и сроков начала лечения [5]. Таллий и его соединения могут поступать в организм энтерально, ингаляционно, перкутанно. После приема внутрь его максимальная концентрация в крови обнаруживается уже через 2 часа и распределяется в эритроцитах и плазме [6], далее соединение неравномерно распределяется в органах. Таллий обладает высокой тропностью к почкам, семенникам, печени, селезенке, предстательной железе, головному мозгу, волосам (по убыванию). В последующем металл перераспределяется и его значительное количество обнаруживается в костной ткани и в волосах [7, 8]. Элемент накапливается в тканях с высоким содержанием калия, таких как мышцы, сердце, центральная и периферическая нервная ткань [9]. Впоследствии могут происходить неритмичные выбросы таллия из депо в кровь. 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) [10].

Острое отравление таллием протекает в три фазы (стадии). Во время первой фазы (продолжительностью до 4 часов) происходит внутрисосудистое распределение вещества. Во вторую фазу (48 часов) таллий распределяется по органам и нервной системе. Таллий реабсорбируется в почечных канальцах, длительно депонируется в тканях и медленно выводится из организма [11]. В третью фазу происходит элиминация таллия преимущественно через желудочно-кишечную и почечную систему [5] путем экскреции элемента в фекалии (51,4%) и мочу (26,4%) [12], а также с желчью и слюной [11]. Период полувыведения таллия составляет от 3 до 30 дней. Длительная задержка яда в организме создает опасность кумуляции [7, 8, 12]. Таким образом, клиническая картина отравления может проявиться не сра-

зу и протекать скрыто. Выделяют также токсикогенную и соматогенную стадии отравления таллием. Однако, учитывая широкий диапазон присутствия таллия в организме, в клинической практике представляется довольно сложным определение в каждом конкретном случае длительности токсикогенного и соматогенного периода [6]. По этой же причине хроническое отравление таллием протекает без четкой градации на фазы (периоды) и в большей степени зависит от количества и сроков поступления элемента в организм.

Патофизиологические механизмы воздействия таллия на организм включают: нарушение калий-зависимых процессов, связывание рибофлавина, задержку синтеза белка, в особенности присоединение цистеина, рибосомальное торможение, поражение миелиновой оболочки [9]. Ионы таллия способны замещать ионы калия в активированной $\text{Na}^+ \text{K}^+$ АТФ-азе, поскольку их сродство к ферменту больше в 10 раз, в результате нарушается синтез энергии. В малых количествах таллий повышает активность АТФазы, в больших количествах подавляет ее активность. Поскольку таллий является ферментным ядом, он связывается с сульфгидрильными группами ферментов на мембранах митохондрий во внутриклеточных участках. Элемент образует нерастворимый комплекс с рибофлавином, в результате чего нарушается его обмен с формированием рибофлавиновой недостаточности и нарушением энергообеспечения клеток. Таллий индуцирует процессы перекисного окисления липидов, повреждает мембранный аппарат [13, 14]. Повышенная генерация активных форм кислорода и сопутствующее нарушение синтеза энергии в поврежденных митохондриях приводит к блокированию клеточного цикла, что запускает апоптоз клеток. Таллий ингибирует репликацию ДНК, что также приводит к остановке клеточного цикла. Индукция остановки клеточного цикла связана с повышением активности ингибитора CDK (циклинзависимых киназ) p21, увеличением проапоптотических белков (Arp1 и Bad) и подавлением антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL). Нарушая тканевое дыхание, таллий вызывает дистрофические изменения прежде всего в аксонах нервных клеток [14, 15].

В настоящее время определение уровня таллия в биосредах организма рекомендовано проводить методами инверсионной вольт-амперометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в качестве источника ионов (ICP-MS), что предпочтительно, поскольку в первом случае не удастся определять фоновые и пороговые уровни содержания таллия, во втором – это возможно, но для проведения анализа необходимы дорогостоящее оборудование и соответствующая

инфраструктура [16]. Метод ICP-MS основан на использовании индуктивно связанной аргоновой плазмы в качестве источника ионов и масс-спектрометра для их разделения и детектирования. Измерение проводится в режиме реакционной ячейки. В качестве газа-реактанта используется гелий [17]. Для проведения лабораторной диагностики рекомендован один из четырех приборов: атомно-абсорбционный спектрометр с пламенной или электротермической атомизацией, спектрометр индуктивно-связанной плазмы с оптическим детектированием, спектрометр индуктивно-связанной плазмы с масс-спектральным детектированием, ион-сканирующая система [18]. В моче таллий можно обнаружить только с помощью атомно-адсорбционной спектрофотометрии, причем уровень таллия 2 мкг/л считается допустимым, а 20 мкг/л вызывающим симптомы хронического отравления [14]. В крови в качестве наиболее перспективного варианта атомно-абсорбционной спектрометрии обоснован выбор Зеемановской модуляционной поляризационной спектрометрии (ЗМПС) [19].

Доза поступившего в организм таллия, в том числе токсическая и летальная измеряется в мг/кг. Концентрация в крови и моче определяется в мкг/л, мкг/мл, в волосах – мкг/кг, а в окружающей среде – мг/м³. Методика определения таллия в слюне и кале не описана, допустимые концентрации вещества в данных средах не определены.

Таллий относится к чрезвычайно опасным веществам [14]. Токсическая концентрация таллия в сыворотке крови составляет 0,1 – 0,5 мкг/мл, в моче – более 0,2 мкг/мл [6]. Некоторые авторы считают, что концентрация таллия в моче более 0,005 мкг/мл уже является токсической [11].

Случаи отравления таллием сложны для диагностики, поскольку встречаются достаточно редко, в патологический процесс вовлекаются несколько систем, поэтому ранние симптомы неспецифичны, а характерные признаки появляются поздно. Трудности диагностики приводят к задержке соответствующего лечения [20].

Первые симптомы отравления включают лихорадку, желудочно-кишечные расстройства и неврологические симптомы различной степени выраженности до развития бреда, судорог и комы. При отравлении высокими дозами таллия симптомы могут появляться быстро, нарастают постепенно: развиваются желудочно-кишечные расстройства, трофические изменения кожи и высыпания, стоматиты, тахикардия, полиневриты, энцефалопатия, гиперестезии (в основном в области подошвы стоп). На поздних стадиях отравления возможно развитие психотического поведения с галлюцинациями и деменцией [21]. Наиболее характерным симптомом отравления

таллием является алопеция, однако выпадение волос начинается относительно поздно (через 10–20 дней) и сопровождается изменениями кожи, такими как шелушение, гиперкератоз, трещины, коричневая пигментация, также характерно отложение темного пигмента в коже, окружающей волосяную луковицу [7, 8, 21, 22]. Другие авторы сообщают, что волосы могут начать выпадать на 8-12 сутки, в это же время появляется сыпь на коже, лишаеподобный дерматит, ломкость и поперечная исчерченность ногтей [11]. Выпадение волос обычно завершается через 1–2 месяца. Нарушения функции нервной системы сохраняются длительный период [23].

Острые, подострые и хронические отравления имеют сходную клиническую картину, однако выраженность и быстрота развития симптомов различна [8, 24, 25, 26, 27]. Острые отравления таллием в первую очередь проявляются неврологическими, желудочно-кишечными и дерматологическими симптомами. Неврологические расстройства преобладают и имеют тенденцию к прогрессу, даже несмотря на снижение уровня таллия в крови [28]. При подостром и хроническом отравлении на первое место также выступает неврологическая симптоматика в виде болезненных парестезий пальцев рук и стоп, атаксии, паралича черепных нервов (характерна оптическая невротия), тремора, энцефалопатии [8, 24, 25, 26, 27], а также диффузное выпадение волос, и поражение паренхиматозных органов – токсическая гепатопатия, нефропатия, миокардиодистрофия [14].

Кроме клинических признаков на отравление таллием могут указывать лабораторные и инструментальные данные. Лабораторные изменения могут быть в виде нормохромной нормоцитарной анемии, тромбоцитопении, тромбоцитоза, гипонатриемии и гипокалиемии. Также результаты лабораторных исследований могут свидетельствовать о поражении печени и почек – повышение АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ и другие изменения [29]. У пациентов могут определяться изменения по данным КТ головного мозга в виде отека головного мозга или повышения внутричерепного давления. У одного пациента зарегистрировано прогрессирующее расширение ликворных пространств головного мозга без его отека [29].

Окончательный клинический диагноз отравления таллием может быть установлен только путем определения повышенного уровня таллия в крови, моче, волосах, фекалиях, слюне [6]. Моча в первые часы после приема солей таллия с пищей или водой приобретает зеленоватый цвет, что может служить одним из ранних диагностических признаков отравления. Повышенное содержание таллия в моче сохраняется достаточно долго, поэтому она является информативным

биоматериалом для диагностики этого отравления [6].

Лечение при отравлениях соединениями таллия комплексное, состоит в проведении активных методов искусственной детоксикации (гемодиализ) и специфической терапии (димеркаптопропансульфонат натрия – унитиол, тиосульфат-натрия, йодид калия) [11]. Особое внимание уделяется усилению процесса выведения таллия через кишечник. С этой целью рекомендуется введение активированного угля. В качестве специфического средства для энтеральной детоксикации в литературе рекомендуется комплексообразователь калий–железо гексацианоферрат (ферроцин, берлинская лазурь, прусский синий, «антидот таллия Хейл»), который усиливает выведение таллия у человека, её эффективность доказана в исследованиях. В молекуле этого вещества ионы калия обмениваются на ионы таллия, абсорбция в кишечнике не происходит, а таллий выводится естественным путем в связанном виде. *In vitro* гексацианоферрат – калия обладает гораздо большей способностью поглощать ионы таллия, чем активированный уголь. Без лечения период полувыведения таллия составляет примерно восемь дней, а при применении калий–железо гексацианоферрата он сокращается до трех дней, в сочетании с форсированным диурезом – до двух. Калий–железо гексацианоферрат назначают внутрь или вводят в желудочно-кишечный тракт через назогастральный зонд в дозе 250 мг/кг/сутки в 2-4 приема. Лечение калий–железо гексацианоферратом рекомендуют сопровождать введением слабительных средств. При запоре её разводят в 50 мл 15% маннитола. Дискутабельным остается вопрос о продолжительности лечения. Традиционно его продолжают, пока выведение таллия с мочой не снизится до 0,5-0,6 мг/сутки. [30, 31, 32].

В диссертационной работе Хажихановой Е.В. [33] представлена информация по возможной комбинации препаратов различных фармакологических групп в зависимости от степени тяжести отравления: антидоты, препараты К, эфферентная терапия, симптоматическая терапия. При тяжелой интоксикации из арсенала экстракорпоральной терапии методом выбора является сочетание гемосорбции с гемодиализом. Проведение форсированного диуреза с объемом суточной мочи до 5 литров в сутки в сочетании с приемом D-пенициламина для увеличения клиренса таллия (рекомендовано как дополнительный способ выведения таллия из организма) [33]. Обоснованных рекомендаций по коррекции неврологических расстройств нет.

По данным литературы, минимальная летальная доза таллия составляет 15 – 20 мг/кг. Однако

известны случаи, когда смертельными оказывались меньшие дозы, например 10 – 15 мг/кг [2, 34]. Описан случай, когда доза 8 мг/кг стала фатальной [26]. При приеме внутрь токсических доз таллия клиническая картина развивается уже через 3 – 4 часа и проявляется расстройствами функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея или запоры), нарушениями дыхательной (ринит, кашель, одышка) и сердечно-сосудистой (тахикардия, гипертензия, токсическая миокардиодистрофия) систем. В последующие сутки присоединяются нарушения функции нервной системы (астения, бессонница, тремор, болезненные парестезии, судороги, психические расстройства), нарастают расстройства дыхания и сердечной деятельности. В тяжелых случаях в течение 3 – 10 дней, а иногда и раньше, развивается кома, респираторный паралич и наступает смерть [8, 24, 25, 26, 27].

Публикации клинических случаев немногочисленны. Как правило, в литературе встречаются единичные прецеденты бытовых или криминальных отравлений. Описан случай, когда 23-летняя женщина была доставлена в отделение неотложной помощи (Okayama University Hospital, Japan, 2016 г.) с жалобами на усталость и необъяснимую мышечную боль, которая появилась за неделю до госпитализации. На следующий день мышечная боль локализовалась в обоих бедрах, затем постепенно распространялась на дистальные отделы ног. Через неделю после госпитализации пациентка предъявляла жалобы на онемение стоп и голеней, тошноту, боль в животе и выпадение волос в височной области. На десятый день госпитализации уровень таллия крови составил 223 мкг/л, а мочи 351 мкг/л [34].

В Ираке зарегистрирован случай отравления десяти человек, в том числе одного ребенка, находившегося на грудном вскармливании. Члены двух семей употребляли в пищу торты, в которых впоследствии был обнаружен таллий. Среднее время развития симптомов от момента отравления составило 8 часов. Таллий в биологических средах был обнаружен у всех пациентов. Средний уровень таллия в крови составил 323,5 мкг/л, в моче – 1,959 мкг/л. Через 2 недели после начала терапии средняя концентрация таллия крови составляла 10,5 мкг/л, мочи – 79 мкг/л. Преобладали гастроэнтерологические, неврологические и офтальмологические симптомы, также кожная сыпь, боль в груди при глубоком вдохе, тяжесть в груди. Пятеро пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальный исход зарегистрирован в трех случаях. У детей уровень таллия в крови были ниже, но смертность выше в сравнении со взрослыми, что может быть связано с небольшой мас-

сой тела и, следовательно, большей концентрацией таллия в тканях [29].

Массовое криминальное отравление таллием было зарегистрировано в 2008 году в г. Ярославле. По данным протоколов следствия и медицинских документов были отравлены 14 человек путем добавления в пищу сульфата таллия в виде порошка. У 8-и пациентов отмечали сходные симптомы разной степени выраженности: расстройства желудочно-кишечного тракта, признаки полинейропатии и нарушения функции сердечно-сосудистой системы. На 10-12 сутки у некоторых больных началось выпадение волос. Отравление не было распознано, и 6 случаев закончились летальным исходом. Подозрение на отравление таллием возникло при обследовании 2-х пациентов, находившихся в одном из стационаров г. Ярославля. После консультации с токсикологами было проведено химико-токсикологическое исследование на содержание таллия в биосредах организма. Было выявлено высокое содержание таллия в крови: от 23,0 до 270 мкг/дм³. При сопоставлении этих случаев было заподозрено отравление таллием у умерших. При исследовании трупного материала был обнаружен таллий в следовых концентрациях в 5-и случаях. Также у 6-и жителей г. Ярославля, имевших контакт с источником отравления, были проведены химико-токсикологические исследования крови на таллий, однако в биосредах у этих лиц таллий обнаружен не был [1].

Случай производственного отравления таллием был установлен в 2006 году в г. Москве, в результате которого пострадали 8 человек в возрасте от 19 до 66 лет. Они имели ингаляционный и перкутанный контакт с неизвестным порошкообразным веществом в течение рабочего дня. Уже через сутки пострадавшие отмечали боли в эпигастральной области, выраженную слабость. В дальнейшем появились такие симптомы, как болевые ощущения и парестезии в нижних конечностях, боли в суставах, мышцах грудной клетки, у пяти пациентов – алопеция. После того, как один из пострадавших обратился в Научно-практический токсикологический центр ФМБА России, было заподозрено отравление таллием. Все пострадавшие были активно выявлены и госпитализированы в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского через 18-42 дня с момента отравления. У двух больных отравление было расценено, как тяжелое с концентрацией таллия в моче от 892 до 2440 мкг/л, у трех – средней тяжести (от 324 до 1690 мкг/л), трех – легкое отравление (от 0 до 46 мкг/л). В комплекс лечения входила антидотная терапия, энтеросорбция, кишечный лаваж. Двум больным с наиболее тяжелым течением отравления было проведено по 2 сеанса гемодиализа. При повторном исследова-

нии через 18-21 день было отмечено снижение уровня таллия в моче на 8,6-89,6%. Длительность пребывания пациентов в стационаре составила 14-41 день. Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии [1].

Иногда отравление происходит при неизвестных обстоятельствах. В 2005 году в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского был доставлен пациент переводом из другого стационара со сроком заболевания 2 месяца. При осмотре состояние больного было оценено как тяжелое, сознание ясное, заторможен, контакту недоступен, активные движения в конечностях отсутствовали. В связи с ослабленным дыханием пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Состояние пострадавшего осложнилось гнойным трахеобронхитом, абсцедирующей пневмонией, почечно-печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью и прогрессивно ухудшалось. Больной был консультирован неврологом, определившим тяжелую аксональную полирадикулонейропатию восходящего типа, энцефалопатию смешанного генеза. У пострадавшего наблюдались типичные клинические проявления отравления таллием в виде алопеции, неврологических расстройств и гепатонефропатии. При химико-токсикологическом исследовании в крови и моче больного обнаружен таллий в концентрации 0,15 мкг/мл и 460 мкг/мл соответственно. Несмотря на проводимую детоксикационную терапию пациент скончался. Поздно начатое лечение не смогло предупредить развившиеся осложнения [11].

Соединения таллия использовались с суицидальной целью. Мужчина 36 лет проглотил неизвестное количество сульфата таллия из старой бутылки родентицида, через 45 минут был госпитализирован с жалобами на острую боль в животе и рвоту. Несмотря на проводимую терапию (активированный уголь, прусский синий), состояние пациента ухудшалось, нарастала почечная недостаточность. Произведена интубация трахеи с последующей респираторной поддержкой. На третий день госпитализации у больного развилась гипотония. Подключена вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия. Прогрессирующее нарастание симптомов привело к летальному исходу. Последняя концентрация таллия в крови составляла 5369 мкг/л, а в моче – более 2000 мкг/л [35].

В медицинской практике наблюдались прецеденты, когда тяжелое отравление таллием не приводило к летальному исходу. Мужчина 42 лет обратился за медицинской помощью в связи с жалобами на вялый тетрапарез и парестезии, был установлен диагноз острой воспалительной полирадикулонейропатии (синдрома Гийена-Барре). На второй неделе заболевания в неврологическом статусе по-

явилась офтальмоплегия, нистагм и тремор шеи, а затем началось выпадение волос, в связи с чем, заподозрили отравление соединениями тяжелых металлов. На 18-й день отравления уровень таллия в крови составлял 40 980 мкг/мл. На фоне начала терапии (гемодиализ, соединения калия, слабительные средства) отмечалось значительное улучшение состояния пациента. Гемодиализ оказался эффективным даже на третьей неделе отравления. Уже через три месяца пациент смог ходить с поддержкой, а через полгода не нуждался в посторонней помощи в повседневной жизни [20].

Заключение. На основании описанных в литературе единичных клинических случаев

сложно составить единое представление о картине отравления таллием. В доступной нам литературе отсутствуют публикации с большой выборкой, что обусловлено спецификой заболевания и в случаях групповых отравлений пациенты не сопоставимы по возрасту, пути поступления яда в организм, тяжести отравления, уровня таллия в биологических средах. Большой интерес представляет четкая систематизация и лечение острых отравлений таллием. Все это делает актуальным проведение работы, посвященной детальному исследованию клинических симптомов отравления таллием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Отравление соединениями таллия (клиника, диагностика, лечение): метод. рек. Москва; 2010.
2. Osorio-Rico L., Santamaria A., Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 345-353.
3. Rodriguez-Mercado J.J., Altamirano-Lozano M.A. Genetic toxicology of thallium: A review. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36(3): 369-383.
4. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. М.: Минздрав России; 2003.
5. Cavanagh J.B. What have we learnt from Graham Frederick Young? Reflections on the mechanism of thallium neurotoxicity. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1991; 17(1): 3-9.
6. Лузанова И.С. Разработка и оптимизация методики определения s-, p-, d- элементов в биоматериалах при химико-токсикологических и медико-криминальных исследованиях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008.
7. Hoffman R.S. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol. Rev.* 2003; 22(1): 29-40.
8. Чушловина М.Л. Медико-гигиенические аспекты нейротоксичности таллия. Гигиена и санитария. 1999; (4): 38-39.
9. Galván-Arzate S., Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol. Lett.* 1998; 99(1): 1-13.
10. Шейман Б.С., Проданчук Н.Г., Волошина Н.А., Макаров А.А., Урин А.А., Ищ В.В. Токсикокинетика таллия и параметры эндотоксемии при острой таллиевой интоксикации. Медицина неотложных состояний. 2014; 4 (59): 52-57.
11. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Острые отравления у взрослых и детей: руководство по диагностике и лечению. М.: Эксмо; 2009.
12. Hultin T., Näslund P.H. Effects of thallium (I) on the structure and functions of

REFERENCES:

1. Otravlenie soedineniyami talliya (klinika, diagnostika, lechenie). Metodicheskie rekomendacii. Moskva; 2010 (in Russian).
2. Osorio-Rico L., Santamaria A., Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 345-353.
3. Rodriguez-Mercado J.J., Altamirano-Lozano M.A. Genetic toxicology of thallium: A review. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36(3): 369-383.
4. Determination of chemical elements in biological media and preparations by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry: metod. ukazaniya. M.: Minzdrav Rossii; 2003 (in Russian).
5. Cavanagh J.B. What have we learnt from Graham Frederick Young? Reflections on

- mammalian ribosomes. *Chem. Biol. Interact.* 1974; 8(5): 315-328.
13. del Carmen Puga Molina L., Verstraeten S.V. Thallium (III)-mediated changes in membrane, physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1778(10): 2157-2164.
14. Арустамян О.М., Ткачешин В.С. Отравление таллием и его соединениями. Медицина неотложных состояний. 2015; 5(68): 11-16.
15. Chia C.F., Chen S.C., Chen C.S., Shih C.M., Lee H.M., Wu C.H. Thallium acetate induces C6 glioma cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 523-530.
16. Иваненко А. А., Рутковский Г. В., Александрова М. Л., Иваненко Н. Б., Носова Е. Б., Соловьев Н. Д. Прямое определение фоновых и токсических содержания таллия в крови человека методом ААС с ЭТА. *Микроэлементы в медицине.* 2008; 9(1-2): 35.
17. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. - М.; 2015.
18. Остапенко Ю.Н., Ливанов Г.А., Гольдфарб Ю.С. Отравления соединениями таллия (клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендации №44/10. М.; 2010.
19. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуров В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААС-ЭТА с Зеемановской коррекцией фона. *Вестник ОГУ.* 2011; 15(134): 127-130.
20. Jha S, Kumar R, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India.* 2006; 54: 53-55.
21. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol.* 1983; 25(1): 16-22.
22. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина; 1991.

- the mechanism of thallium neurotoxicity. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1991; 17(1): 3-9.
6. Luzanova I.S. Development and optimization of methods for determining s-, p-, d- elements in biomaterials for chemical-toxicological and medical-criminal investigations. *Dr. biol. sci. diss.* Moscow; 2008 (in Russian).
7. Hoffman R.S. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol. Rev.* 2003; 22(1): 29-40.
8. Chukhlovina M.L. Medico-hygienic aspects of thallium neurotoxicity. Hygiene and sanitation. 1999; (4): 38-39 (in Russian).
9. Galván-Arzate S., Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol. Lett.* 1998; 99(1): 1-13.
10. Sheiman B.S., Prodanchuk N.G., Voloshina N.A., Makarov A.A., Urin A.A., Itts

23. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., Шестова Г.В., Рутковский Г.В., Малыгин А.Ю. Особенности ранней диагностики и лечение острых отравлений соединениями таллия. *Общая реаниматология.* 2013; (3): 35-40.
24. Воробьев Н.В. Клинико-патогенетические особенности острых отравлений таллием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
25. Villanueva E., Hernandez - Cueto C., Lachina E., Rodrigo M.D., Ramos V. Poisoning by Thallium. A study of five cases. *Drug Saf.* 1990; 5 (5): 384 - 389.
26. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Т.2. М.: Медицина; 2003: 676-677.
27. Tsai Y.T., Huang C.C., Kuo H.C., Wang H.M., Shen W.S., Shih T.S. et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology.* 2006; 27 (2): 291 - 295.
28. Cvjetko P, Cvjetko I, Pavlica M. Thallium toxicity in humans. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010; 61(1): 111-119.
29. Al Hammouri F., Darwazah G., Said A., Ghosh R.A. Acute Thallium Poisoning: Series of Ten Cases. *J Med Toxicol.* 2011; 7(4): 306-311.
30. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э., Льюин Н., Фломэнбаум Н., Голдфранк Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М.: Практика; 2010.
31. Thallium. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 525. Available at: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim525.htm>
32. Thallium and thallium compounds: health and safety guide. World Health Organization. Geneva; 1996.
33. Хажиханова Е.В. Особенности поражения нервной системы при остром пероральном отравлении солями таллия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006.
34. Yumoto T., Tsukahara K., Naito H., Iida A., Nakao A. A successfully treated case of

- criminal thallium poisoning. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(4): OD01 - OD02.
35. Riyaz R., Pandalai S. L., Schwartz M., Kazzi Z. N. A Fatal Case of Thallium Toxicity: Challenges in Management. *J Med Toxicol.* 2013; 9(1): 75-78.
36. Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J.* 2003; 79 (928): 103-105.
37. Hazardous Substances Data Bank/ Bethesda (MD); National Library of Medicine (US); Thallium, Elemental; Hazardous Substances Databank Number: 4496. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb;term+DOCNO+4496>
38. Gettler A.O., Weiss L. Thallium Poisoning. III. *Clinical Toxicology of Thallium.* Am. J. Clin. Pathol. 1943; 13(8): 422-429.
39. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Белова М.В. Евдокимова Н.В., Сыроматникова Е.Д., Курилин Ю.А. Роль кишечной трансплокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2015; (4): 16-21.
40. Cecilia E.H., Sandra V.V. Tl(I) and Tl(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 236(1): 59-70.
41. Bragadin M., Toninello A., Bindoli A., Rigobello M.P., Canton M. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 1010: 283-291.
42. Rodriguez-Mercado J.J., Hernández-de la Cruz H., Felipe-Reyes M., Jaramillo-Cruz E., Altamirano-Lozano M.A. Evaluation of cytogenetic and DNA damage caused by thallium(I) acetate in human blood cells. *Environ Toxicol.* 2015; 30(5): 572-580.
43. Zhao G., Ding M., Zhang B., Lv W., Yin H., Zhang L. et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol.* 2008; 60(6): 292-297.

- with thallium and its compounds. *Emergency medicine.* 2015; 5 (68): 11-16 (in Russian).
15. Chia CF, Chen SC, Chen CS, Shih CM, Lee HM, Wu CH. Thallium acetate induces C6 glioma cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 523-530.
16. Ivanenko AA, Rutkovsky GV, Aleksandrova M.L., Ivanenko NB, Nosova EB, Soloviev ND. Direct determination of baseline and toxic levels of thallium in human blood by ETAAS. *Trace elements in medicine.* 2008; 9(1-2): 35 (in Russian).
17. Measurement of mass concentrations of chemical elements in biomedials (blood, urine) by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS): methodical instructions. M.: 2015 (in Russian).
18. Остапенко Ю.Н., Ливанов Г.А., Гольдфарб Ю.С. Thallium compounds poisoning (clinic,

- diagnosis, treatment). Moscow; 2010 (in Russian).
19. Soloviev ND, Ivanenko NB, Ivanenko AA, Kashuro VA. Determination of microelements in biological fluids by ETAAS with high frequency modulation polarization Zeeman effect background correction. *Vestnik OGU*. 2011; 15(134): 127-130 (in Russian).
20. Jha S, Kumar R, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 53-55.
21. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol*. 1983; 25(1): 16-22.
22. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Human Microelementoses: etiology, classification, organo-pathology. Moscow: 1991 (in Russian).
23. Livanov GA, Batocynrenov B.V., Ostapenko YU.N., Shestova G.V., Rutkovskij G.V., Malygin A.YU. Features of early diagnosis and treatment of acute poisoning with thallium compounds. *General Resuscitation*. 2013; (3): 35-40 (in Russian).
24. Vorobyov NV. Clinico-pathogenetic features of acute poisoning with thallium. *Dr. med. sci. diss.*; Saint Petersburg., 2003 (in Russian).
25. Villanueva E, Hernandez - Cueto C, Lachina E, Rodrigo MD, Ramos V. Poisoning by Thallium. A study of five cases. *Drug Saf*. 1990; 5 (5): 384 - 389.
26. Ellenhom MJ. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. T.2. Moscow; 2003: 676-677 (in Russian).
27. Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, Wang HM, Shen WS, Shih TS. et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology*. 2006; 27 (2): 291 - 295.
28. Cvjetko P, Cvjetko I, Pavlica M. Thallium toxicity in humans. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010; 61(1): 111-119.
29. Al Hammouri F, Darwazeh G, Said A, Ghosh RA. Acute Thallium Poisoning: Series of Ten Cases. *J Med Toxicol*. 2011; 7(4): 306-311.
30. Hoffman R, Nelson L, Hauland ME, Lewin N, Floemenbaum N, Goldfranc L. Emergency medical care for poisoning. Moscow; 2010 (in Russian).
31. Thallium. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 525. Available at: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim525.htm>
32. World Health Organization. Thallium and thallium compounds: health and safety guide. Geneva: 1996.
33. Khazhikhanova EV. Features of the defeat of the nervous system in acute oral poisoning with thallium salts. *Dr. med. sci. diss.*; Saint Petersburg.; 2006 (in Russian).
34. Yumoto T, Tsukahara K, Naito H, Iida A, Nakao A. A successfully treated case of criminal thallium poisoning. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(4): ODD1 - ODD2.
35. Riyaz R, Pandalai SL, Schwartz M, Kazzi ZN. A Fatal Case of Thallium Toxicity: Challenges in Management. *J Med Toxicol*. 2013; 9(1): 75-78.
36. Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J*. 2003; 79 (928): 103-105.
37. Hazardous Substances Data Bank/ Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Thallium, Elemental; Hazardous Substances Databank Number: 4496. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+4496>
38. Gettler AO, Weiss L. Thallium Poisoning. III. Clinical Toxicology of Thallium. *Am J Clin Pathol*. 1943; 13(8): 422-429.
39. Matkevich VA, Luzhnikov EA, Belova MV, Evdokimova NV, Syromyatnikova ED, Kurilkin YuA. The role of intestinal translocation in the origin of endotoxemia in acute poisoning and detoxification effect of intestinal lavage. *Zhurnal im NV. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'»*. 2015; (4): 16-21. (in Russian).
40. Cecilia EH, Sandra W. Ti(I) and Ti(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 236(1): 59-70.
41. Bragadin M, Toninello A, Bindoli A, Rigobello MP, Canton M. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 1010: 283-291.
42. Rodríguez-Mercado JJ, Hernández-de la Cruz H, Felipe-Reyes M, Jaramillo-Cruz E, Altamirano-Lozano MA. Evaluation of cytogenetic and DNA damage caused by thallium(I) acetate in human blood cells. *Environ Toxicol*. 2015; 30(5): 572-580.
43. Zhao G, Ding M, Zhang B, Lv W, Yin H, Zhang L. et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol*. 2008; 60(6): 292-297.

L.B. Zavaliy¹, A.Yu. Simonova^{1,2}, M.M. Potkhveriya^{1,2}, Yu.N. Ostapenko^{1,2}, M.G. Gadzhieva¹, S.S. Petrikov^{1,3}

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POISONING WITH THALLIUM

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

²Research and Applied Toxicology Center of the Federal Medical and Biological Agency, 129090, Moscow, Russian Federation

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation

Cases of thallium poisonings are regularly reported in media. In the present work, the world experience in diagnostics and treatment of victims with thallium poisoning has been compiled and summarized, search for clinical guidelines for the diagnostics, treatment and rehabilitation of patients has been carried out. The toxicokinetics and toxicodynamics, as well as pathophysiological mechanisms of thallium influence on the body are described in detail. Toxic and lethal concentrations of poison in biological media, as well as its tropicity to various tissues and body systems were determined. The clinical picture depending on the timing of poisoning and the dose of poison is described in detail. Difficulties of the differential diagnosis are defined. The most interesting cases of criminal and household poisonings with various terms of establishment of the diagnosis, doses of poisoning and outcomes are presented.

Keywords: thallium, acute poisoning, thallium poisoning, alopecia, muscle pain.

Материал поступил в редакцию 05.10.2018 г.

