

С.Н. Борисевич

Лабораторная диагностика острых отравлений

С.Н. Борисевич

Лабораторная диагностика острых отравлений

*Допущено
Министерством образования
Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов
учреждений высшего образования
по медицинским специальностям*



Минск
«Вышэйшая школа»
2016

УДК 616-099-036.11-074(075.8)

ББК 54.194я73

Б82

Рецензенты: кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии Гродненского государственного медицинского университета (кандидат медицинских наук, доцент *С.В. Лелевич*); заведующий кафедрой биохимии Гомельского государственного медицинского университета доктор медицинских наук, профессор *А.И. Грицук*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.

Борисевич, С. Н.

Б82 Лабораторная диагностика острых отравлений : учеб. пособие / С. Н. Борисевич. — Минск : Вышэйшая школа, 2016. — 223 с. : ил.

ISBN 978-985-06-2626-4.

Содержит методические материалы для подготовки к занятиям по химико-токсикологическому и судебно-химическому анализу. Излагаются сведения об аналитической диагностике острых отравлений и наркоманий, биотрансформации чужеродных соединений в организме, аналитической токсикологии, которая включает описание способов пробоподготовки, хроматографических, химических и иммунохимических методов исследования, методов атомной спектрометрии.

Для студентов учреждений высшего образования по медицинским специальностям, также будет полезно студентам, обучающимся по фармацевтическим специальностям, специалистам химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий.

УДК 616-099-036.11-074(075.8)

ББК 54.194я73

ISBN 978-985-06-2626-4

© Борисевич С.Н., 2016

© Оформление. УП «Издательство
“Вышэйшая школа”», 2016

ПРЕДИСЛОВИЕ

Интенсивное развитие химической и фармацевтической промышленности обуславливает внедрение в жизнедеятельность человека все новых химических веществ. Они призваны облегчить жизнь и быт, способствовать урожайности сельскохозяйственных культур, оказывать влияние на сохранение здоровья и устранение страданий человека от различных заболеваний. Однако при определенных условиях многие из химических веществ оказывают неблагоприятное воздействие на организм, вызывают отравления различной степени тяжести, становятся опасными для жизни.

Потенциальные возможности отравлений заложены в широком использовании химических средств в медицине, промышленности, быту; в доступности их населению, не всегда достаточно хорошо знакомому с токсическими свойствами веществ, применяемых в качестве лекарственных средств, пестицидов, препаратов бытовой химии и т.п.

Наука о механизмах действия ядов на организм, методах диагностики, лечения и профилактики отравлений, а также принципах неотложной медицинской помощи при острых отравлениях — токсикология (от греч. *toxikon* — яд, *logos* — учение) — изучает токсичность веществ и определяет их уровни, безопасные для человека. Токсическое действие ксенобиотиков рассматривается токсикологией как патология, связанная с нарушением функции гомеостатических систем разных уровней. Влияя на молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторы, ферменты, биологические мембраны), токсические вещества нарушают процессы гомеостаза.

Для врача любой специальности и провизора обязательным является знание основ токсикологии, в том числе химико-токсикологического анализа. Не только врач лабораторной диагностики и судхимэксперт, но и врач-лечебник, направляющий биоматериал на исследование, должны владеть методами химико-токсикологического анализа (ХТА), знать их возможности и суть алгоритма проведения исследования.

Учебное пособие предназначено для студентов учреждений высшего образования по медицинским специальностям.

Глава 1. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И НАРКОМАНИЙ

Клиническая токсикологическая служба развивается в Республике Беларусь с 1980 г., когда в Больнице скорой медицинской помощи (БСМП) г. Минска было открыто первое в республике токсикологическое отделение (позднее преобразовано в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии). В 1990-е гг. были организованы областные токсикологические центры, в 2005 г. постановлением Минздрава № 38 выделена отдельная медицинская специальность «Врач-токсиколог», а для специалистов клинических и химико-токсикологических лабораторий (ХТЛ) утверждено новое наименование должности «Врач лабораторной диагностики», которую может занимать специалист с высшим медицинским образованием.

В 2009 г. для обсуждения актуальных проблем службы токсикологии Министерством здравоохранения Республики Беларусь была проведена научно-практическая конференция «Лекарственная безопасность и актуальные вопросы клинической токсикологии», на которой главный внештатный токсиколог Минздрава И.М. Григорьев изложил историю развития и структуру токсикологической службы, привел статистику отравлений: структуру острых отравлений по нозологиям по стране (отравления этанолом и суррогатами составляют 44,8 %, лекарственными средствами – 25 %, наркотиками – 2,9 %), структуру острых отравлений химической этиологии в отделении по лечению острых отравлений (рис. 1) (представлены обновленные данные), структуру смертности от острых экзогенных отравлений; структуру и динамику основных нозологических форм отравлений по областям республики; возрастную структуру и структуру пациентов по полу; долю суицидентов в структуре пациентов токсикологического профиля, привел данные по использованию эфферентных методов детоксикации в комплексном лечении острых отравлений в целом по стране и по областям.

При анализе современных проблем токсикологической службы И.М. Григорьев указал на неудовлетворительное оснащение аналитическим и диагностическим оборудованием в регионах, отсутствие консультативно-информационного центра, а также на недостаточную подготовленность медицинско-

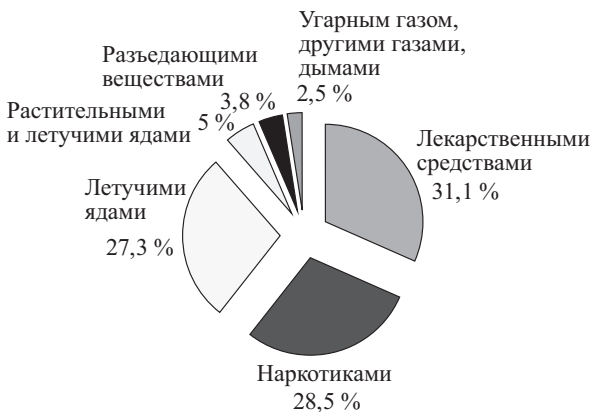


Рис. 1. Структура острых отравлений химической этиологии в Республиканском токсикологическом центре (2015 г.)

го персонала, в том числе выпускников университетов, по вопросам токсикологии.

Проблема подготовки врачей и провизоров по вопросам токсикологии определенным образом решается в медицинских вузах страны.

В Гомельском и Гродненском медуниверситетах функционируют медико-диагностические факультеты, осуществляющие подготовку врачей лабораторной диагностики, в том числе и для химико-токсикологических лабораторий. В Белорусском государственном медицинском университете на кафедре биоорганической химии организован 40-часовой элективный курс «Методы лабораторной диагностики острых отравлений», предназначенный для студентов шестого курса лечебного, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов. Электив предполагает углубление знаний будущих специалистов по наиболее актуальным методам химико-токсикологического анализа: химическим, физико-химическим и биологическим.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пациенты с острым отравлением составляют 15–20 % всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение. Исход отравления зависит от того, насколько быстро будет поставлен диагноз, эффективно и целенаправленно оказана медицинская помощь пострадавшему. Медицинская и химическая составляющие токсикологии тесно взаимосвязаны. Толь-

ко с помощью химических методов можно произвести определение токсикантов и поставить окончательный диагноз отравления.

Химические аспекты токсикологии (токсикодинамика, токсикокинетика, определение ксенобиотиков) являются предметом токсикологической химии. Токсикологическая химия — наука о химических, физических, физико-химических и биологических методах изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ, продуктов их превращений в тканях и жидкостях организма, а также в окружающей человека среде и предметах (вода, почва, воздух, пищевые продукты, лекарства и т.п.). Современная токсикологическая химия представлена разными направлениями: судебно-химическим, клиническим, наркологическим и экологическим (рис. 2).

В 1959 г. в Витебском медицинском институте был организован фармацевтический факультет. С 1962 г. при кафедре фармацевтической химии для студентов 4-го курса читался курс «Судебной химии». В 1965 г. организована кафедра аналитической и токсикологической химии. В 1995 г. она отнесена к кафедрам фармацевтического профиля и переименована (кафедра токсикологической и аналитической химии), ее бессменным руководителем является доктор фармацевтических наук, профессор А.И. Жебентяев.

В 2011 г. фармацевтический факультет организован в Белорусском государственном медицинском университете, где для студентов 4–5-го курсов преподается «Токсикологическая химия». Преподавание токсикологической химии не ограничивается подготовкой будущего провизора к производству и оценке химико-токсикологических исследований. В комплексе фармацевтических наук она играет определенную общеобразовательную и воспитательную роль, так как эта дисциплина, завершающая химическую подготовку провизора, дает представление об одном из очень ответственных практических приложений его знаний, наглядно приучает студента к научному методу исследования, постановке и тщательному проведению опыта в точно определенных условиях, наблюдению происходящих при этом явлений, построению логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, а также к строго документальному их оформлению.

Решение задач клинической токсикологической химии (изолирование, обнаружение и определение ядов в живом

организме) направлено в первую очередь на диагностику отравлений и оказание эффективной помощи пострадавшему, на мониторинг их лечения, а также предупреждение отравлений.

Основная задача судебно-химических исследований — обнаружение и определение химических веществ, вызвавших отравление со смертельным исходом.

Лекарственная токсикология — раздел токсикологии и токсикологической химии, который оценивает патологические проявления, вызываемые лекарственными веществами, а также композициями лекарственных и вспомогательных веществ. Отравления лекарствами являются предметом лекарственной токсикологии.

Токсикологической службой Министерства здравоохранения Республики Беларусь проводится большая работа, направленная на снижение уровня смертности от острых отравлений.

Отравления и их классификация

Отравление, или **интоксикация**, — комплекс патологических изменений, возникающих в организме под влиянием лекарственных или других веществ, называемых ядами. Имеется несколько классификаций отравлений: одни основаны на учете особенностей клинического течения (острые и хронические), путей поступления ядов в организм (пероральные, ингаляционные, чрескожные, инъекционные и др.); другие — на учете причин (случайные и умышленные) и условий (бытовые, производственные) возникновения.

Острые отравления наступают в результате действия на организм завышенных доз ядовитых веществ. Они сопровождаются быстро нарастающей симптоматикой и могут заканчиваться смертельным исходом в течение нескольких минут, часов или суток. Чаще острые отравления являются случайными, но могут быть и умышленными с целью убийства или развития у пострадавшего беспомощного состояния (завладение имуществом, изнасилование) — это криминальные отравления. Ядовитые вещества принимаются и для самоубийства — суицидальные отравления. Известны случаи острых отравлений лиц, применявших сильнодей-

ствующие фармацевтические препараты для самолечения. Относительно редко, но встречаются случаи острых отравлений из-за ошибок медперсонала или работников аптек (введение завышенных доз лекарств или неправильный способ введения; случайная замена одних препаратов другими, более токсичными).

Хронические отравления возможны при повторном применении в течение длительного времени малых доз кумулирующих в организме ядовитых и сильнодействующих веществ, не вызывающих острых отравлений, но достаточных для поражения той или иной функции организма (например, препараты сердечных гликозидов). Хронические отравления характеризуются медленным течением и неясно выраженной симптоматикой.

Профессиональные отравления происходят на предприятиях или в химических лабораториях, которые вырабатывают или используют ядовитые вещества. Обычно при нарушениях правил техники безопасности при работе с такими веществами развиваются хронические отравления. Однако при авариях котлов, аппаратов, емкостей для хранения и транспортировки ядов у персонала могут развиваться и острые отравления.

Бытовые отравления, как правило, носят случайный характер. Они возникают в результате небрежного хранения или употребления вместо лекарственных препаратов токсических веществ домашнего и хозяйственного обихода (средства для уничтожения грызунов, вредных насекомых; жидкости для мытья окон или чистки одежды и т.п.). Причинами бытовых отравлений являются недостаточная осведомленность населения о токсичности применяемых веществ или ошибочное употребление ядовитых жидкостей вместо алкогольных напитков. Нередки случаи бытовых отравлений детей лекарственными средствами и токсическими веществами домашнего обихода из-за небрежного их хранения в доступных для детей местах.

К числу бытовых отравлений относятся алкоголизм, наркомания и токсикомания. Алкоголизм — систематическое употребление спиртных напитков в количествах, вызывающих алкогольное опьянение. В результате длительного неумеренного употребления алкоголя возникает ряд патологических изменений в организме (хронический алкоголизм). О широком рас-

пространении алкоголизма свидетельствует статистика отравлений в Республике Беларусь за 2015 г.: основное место среди причин смертельных отравлений занимают этиловый спирт и его суррогаты – 68 %, затем идут оксид углерода (II) – 28 %, лекарственные и наркотические средства – 1,6 %, уксусная кислота и другие едкие яды – 0,6 %, прочие – 1,8 % (рис. 3).



Рис. 3. Структура смертности от острых экзогенных отравлений (2015 г.) по Республике Беларусь

Серьезной социальной проблемой является наркомания, возникающая в результате систематического употребления наркотических веществ. При наркомании наблюдается трудно преодолимое влечение к постоянному приему все возрастающих количеств наркотических средств.

Отрицательные медицинские последствия, связанные со злоупотреблением наркотиками, проявляются в глубоких расстройствах психики наркоманов, подавлении умственной деятельности, нарушении функций и одряхлении организма; отрицательные социальные последствия – в снижении трудоспособности наркоманов, распаде семьи, совершении уголовных преступлений и т.д.

Вещества, злоупотребление которыми имеет отрицательные медицинские и социальные последствия, относятся к наркотическим тогда, когда они соответствующими государственными органами юридически признаны таковыми и включены в государственный перечень наркотических средств. В нашей стране это «Республиканский перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики

Беларусь от 28.05.2003 № 26), а также – постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О критериях отнесения комбинированных лекарственных средств, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, к наркотическим средствам и психотропным веществам, подлежащим государственному контролю в Республике Беларусь» от 31.07.2009 № 89.

Токсикомания возникает в результате злоупотребления некоторыми веществами (органические растворители, технические жидкости, средства бытовой химии, части растений) или лекарственными средствами, которые не входят в вышеназванный перечень, но систематическое применение которых имеет отрицательное медицинское и социальное значение.

Организация и функционирование химико-токсикологической лаборатории

При острых отравлениях пациент нуждается в оказании неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе и далее в отделениях токсикологического или реанимационного профиля. Пациенты с острыми экзогенными отравлениями средней и тяжелой степени госпитализируются в больничные организации здравоохранения в обязательном порядке. Функции контроля за организацией оказания медицинской помощи пациентам с острыми экзогенными отравлениями химической этиологии осуществляет Республиканский токсикологический центр (далее – Центр) на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Положение о Республиканском токсикологическом центре (см. прил. 1) утверждено приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2014 № 150.

В структуре Центра (отделения) острых экзогенных отравлений химической этиологии функционирует ХТЛ, главная задача которой заключается в оказании помощи врачам токсикологам и реаниматологам в диагностике острых отравлений, а также в обеспечении токсикологического контроля в процессе лечения. В лаборатории работают врачи, имеющие специальность «Клиническая лабораторная диагностика».

Работа лаборатории осуществляется круглосуточно. Ее местонахождение должно обеспечивать доставку объектов исследования в течение нескольких минут после взятия пробы. Для обнаружения токсических соединений применяются методы, дающие достоверные результаты в течение не более 2 ч. Таким требованиям удовлетворяют экспрессные, высокочувствительные и специфичные, требующие малых количеств биоматериала методы тонкослойной и инструментальной хроматографии, иммуноферментного анализа, спектрофотометрии, а также некоторые хромогенные и микрокристаллоскопические реакции.

Объекты химико-токсикологического анализа – биожидкости (кровь, моча, слюна, ликвор), смывы с рук и губ, промывные воды желудка, диализаты после перитонеального диализа, а также связанные с отравлением вещественные доказательства: лекарственные препараты, остатки пищи, растительные объекты, средства бытовой химии, пестициды и т.д. Лаборатория осуществляет следующие функции:

□ проведение исследования биологических и других объектов на наличие токсических веществ с целью химико-токсикологической экспресс-диагностики острого химического отравления по направлениям Центра, других отделений организации здравоохранения, других организаций здравоохранения; за исключением биологических проб, отобранных и упакованных с нарушением инструкции; веществ, которые не могут быть исследованы в лаборатории на имеющемся оборудовании; трупного материала;

□ выполнение обязательного минимума исследований, включающих следующие группы и отдельные препараты: этанол и алифатические спирты (метанол, пропанол, бутанол, пентанол); хлорированные углеводороды (хлороформ, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, перхлорэтилен, дихлорэтан); ароматические углеводороды (бензол, толуол), диэтиловый эфир, ацетон, этилацетат; этиленгликоль; алкалоиды опийной группы (морфин, кодеин); амфетамины (амфетамин, метамфетамин); метадон; каннабиноиды; трамадол; неопиоидные анальгезирующие и жаропонижающие средства; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов; сердечные гликозиды; ингибиторы АПФ; производные барбитуровой кислоты (групповая идентификация); производные 1,4-бенздиазепина (групповая идентификация); производные фенотиазина (групповая идентификация); трициклические антиде-

прессанты (амитриптилин); лепонекс (азалептин); карбамазепин (финлепсин); димедрол; хлорпротиксен;

□ расширение общего исследования веществ в установленном порядке;

□ регистрация каждой принятой пробы, процесса и результата ХТА в соответствующих журналах, отражающих прохождение объектов исследования, объективные данные каждого этапа исследования;

□ доведение результатов до сведения дежурного токсиколога немедленно по окончании исследования с последующим письменным актом результатов ХТА; оценку результатов ХТА производит врач-токсиколог совместно с врачом лабораторной диагностики;

□ оказание консультативной помощи отделениям и лабораториям организаций здравоохранения.

Срочность выполнения исследований в ХТЛ диктуется тем, что результаты химических исследований необходимы лечащему врачу для уточнения диагноза и срочного принятия необходимых мер для обезвреживания яда в организме и лечения пациента.

Процесс обезвреживания яда и ускорения его выведения из организма называется *детоксикацией*. Освобождение организма от яда производится путем:

□ естественной детоксикации, т.е. усиления определенных физиологических процессов (промывание желудка, вызывание рвоты, очищение кишечника, проведение форсированного диуреза, гипервентиляции легких);

□ искусственной детоксикации (проведение гемодиализа, перитонеального диализа, гемосорбции, обменного переливания крови и др.);

□ антидотной терапии.

Аналитическая служба, осуществляющая ХТА наркотических и психоактивных средств, является, кроме того, одним из инструментов государства в борьбе с наркоманией и токсикоманией. Хорошо налаженная и оснащенная аналитическая служба позволяет контролировать такие уголовно наказуемые деяния, как изготовление, транспортировка и распространение наркотических и психотропных средств, оборудования и полупродуктов для их производства (в соответствии с Законом Республики Беларусь «О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и анало-

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	4
Глава 1. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И НАРКОМАНИЙ	5
Отравления и их классификация	9
Организация и функционирование химико-токсикологической лаборатории	12
Отбор и хранение проб	15
Подготовка пробы к анализу	18
Анализ пробы	23
Обработка результатов	25
Некоторые показатели работы Центра острых отравлений	26
Организация судебно-химической экспертизы острых отравлений	28
Права и обязанности государственного медицинского судебного эксперта-химика	30
Объекты судебно-химической экспертизы	33
Прием и хранение вещественных доказательств	37
Порядок производства судебно-химических экспертиз	38
<i>Контрольные вопросы</i>	41
Глава 2. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ	43
Токсикодинамика и токсикокинетика ядов в организме	43
Пути поступления ядов в организм	43
Механизмы мембранного транспорта	45
Распределение ядов в организме	47
Выделение ядов из организма	47
Факторы, влияющие на токсичность химических соединений	48
Факторы, определяющие токсичность	49
Химическое строение и действие на организм химических веществ	50
Метаболизм чужеродных соединений	51
Посмертные изменения биоматериала и токсинов	57
<i>Контрольные вопросы</i>	58
Глава 3. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ	59
Подходы и методы химико-токсикологического анализа	60

Методы пробоподготовки в судебно-химическом анализе	61
Изолирование веществ перегонкой с водяным паром	61
Изолирование веществ подкисленным спиртом	62
Изолирование веществ подкисленной водой.	63
Изолирование путем минерализации	64
Химические методы исследования.	66
Качественный анализ органических соединений по функциональным группам и некоторым элементам их структуры.	66
Экспресс-тесты на психоактивные вещества.	85
Анализ отдельных групп.	95
Предварительные испытания биологических объектов на наличие токсических веществ	103
Микрокристаллоскопия в анализе ядов	110
Хроматография	117
Хроматография в тонких слоях сорбента	121
ТСХ-исследование анальгина, аспирина и парацетамола	130
Газовая хроматография	133
Хроматографические характеристики.	146
Газохроматографическое определение этанола	148
Высокоэффективная жидкостная хроматография.	150
Иммунохимические методы анализа	152
Теоретические основы иммунохимических методов.	
Радиоиммунологический анализ	154
Гомогенный и гетерогенный иммуноферментный анализ.	155
Иммунохроматографический анализ.	165
Методы атомной спектromетрии	166
Атомно-эмиссионная спектromетрия	167
Атомно-абсорбционная спектromетрия	169
<i>Контрольные вопросы</i>	170
Тестовые вопросы.	171
Приложения	177
Литература	220

Учебное издание

Борисевич Светлана Николаевна

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Учебное пособие

Редактор *И.В. Тургель*
Художественный редактор *Т.В. Шабунько*
Технический редактор *Н.А. Лебедевич*
Корректор *Т.К. Хваль*
Компьютерная верстка *Н.В. Шабуня*

Подписано в печать 15.02.2016. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.
Гарнитура «Ньютон». Офсетная печать. Усл. печ. л. 11,76. Уч.-изд. л. 12,2.
Тираж 600 экз. Заказ 455.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство «Высэйшая школа»».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/3 от 08.07.2013.

Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.

e-mail: market@vshph.com <http://vshph.com>

Открытое акционерное общество «Типография «Победа»».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/38 от 29.01.2014.

Ул. Тавлая, 11, 222310, Молодечно.