А. М. Сердюк, Д. Д. Зербіно,
В. І. Білоус, В. В. Білоус

ТАЛОТОКСИКОЗИ

- Токсикологія талію і його сполук
- Талотоксикози гострі, хронічні, професійні, ятрогенні
- Талотоксикози кримінального характеру
- Чернівецька хімічна хвороба – масовий талотоксикоз

Au 79 Золото	Hg 80 Ртуть	Tl 81 Талій	Pb 82 Свинець	Bi 83 Вісмут	Po 8 Полоні

А. М. Сердюк, Д. Д. Зербіно,
В. І. Білоус, В. В. Білоус

ТАЛОТОКСИКОЗИ

- Токсикологія талію і його сполук
- Талотоксикози гострі, хронічні, професійні, ятрогенні
- Талотоксикози кримінального характеру
- Чернівецька хімічна хвороба – масовий талотоксикоз

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2012

УДК 616–099:546.683+613.632
ББК 54.194:24.123
Т 16

Рецензенти: *Григорчук Д.,* професор, іноземний член Національної академії медичих наук України (США)
Сидорчук І. Й., доктор медичних наук, професор (Україна)
Дейнека С. Є., доктор медичних наук, професор (Україна)

Т 16 **Талотоксикози** : монографія / А. М. Сердюк, Д. Д. Зербіно, В. І. Білоус, В. В. Білоус. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – 304 с.

ISBN 978-966-673-215-9

У монографії висвітлено відомості літератури та результати власних експериментальних, клінічних і екологічних досліджень стосовно токсикології талію і талотоксикозів. Наведено нові дані про токсичність талію при його комбінованій дії з бором, алюмінієм, свинцем, кадмієм.

В окремих розділах представлено етіологію, патогенез, патоморфологію, клініку, класифікацію, діагностику, лікування і профілактику талотоксикозів. Висвітлено причини спалаху, механізми розвитку, перебіг, прояви і наслідки масового талотоксикозу екогенного генезу, відомого під назвою «чернівецька хімічна хвороба», спалах якого зареєстровано восени 1988 року в Чернівцях (Україна).

Матеріали в книзі містять важливі відомості для науковців.

Видання корисне для лікарів усіх фахів, які цікавляться проблемою екологічно залежних хвороб, а саме: токсикологам, профпатологам, гігієністам, екологам, терапевтам, педіатрам, дерматологам, невропатологам, ендокринологам, акушерам-гінекологам.

УДК 616–099:546.683+613.632
ББК 54.194:24.123

© А. М. Сердюк, Д. Д. Зербіно, В. І. Білоус, В. В. Білоус, 2012
© ТДМУ, «Укрмедкнига», 2012

ISBN 978-966-673-215-9

A. M. Serdiuk, D. D. Zerbino,
V. I. Bilous, V. V. Bilous

THALLOTOXICOSES

Ternopil
TSMU
«Ukrmedknyha»
2012

UDK 616-099:546.683+613.632
BBK 54.194:24.123
T 16

Reviewers: *Hryhorchuk D.*, Professor, foreign member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (USA)
Sydorchuk I. Y., Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)
Deineka S. Ye., Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

T 16 **Thallotoxicoses** : monograph / A. M. Serdiuk, D. D. Zerbino, V. I. Bilous, V. V. Bilous. – Ternopil : TSMU, 2012. – 304 p.

ISBN 978-966-673-215-9

The monograph adduces the literature data and the results of the authors' own experimental and clinical investigations regarding the toxicology of thalium and thallotoxicoses. New data concerning thallium toxicity combined with the action of boron, alluminium, lead, cadmium are presented.

Separate sections elucidate etiology, pathogenesis, pathomorphology, disease pattern, classification, diagnosis, treatment and prevention of thallotoxicoses.

There are explained the causes of outbreak, mechanisms of development, course and clinical manifestations of mass thallotoxicoses of ecogenic genesis, known under the name of «Chernivtsi Chemical disease» whose outbreak was registered in the autumn of 1988 in the city of Chernivtsi (Ukraine).

The materials in the book contain important information for researchers.

The edition is especially useful for toxicologists, pathologists of occupational diseases, hygienists, ecologists, therapeutists, pediatricians, dermatologists, neuropathologists, endocrinologists, obstetricians, gynecologists.

UDK 616–099: 546.683+613.632
BBK 54.194:24.123

© A. M. Serdiuk, D. D. Zerbino, V. I. Bilous, V. V. Bilous, 2012
© TSMU, «Ukrmedknyha», 2012

ISBN 978-966-673-215-9

Зміст

Передмова ... 9
Список умовних скорочень ... 10
Вступ ... 11
Розділ 1. **Характеристика талію і його розповсюдження у природі** ... 13
1.1. Характеристика елемента ... 15
1.2. Фізичні й хімічні властивості ... 15
1.3. Поширення талію і його сполук у природі ... 16
1.4. Вміст талію в ґрунтах і рослинах ... 19
Розділ 2. **Виробництво і використання талію та його сполук. Забруднення довкілля** ... 21
2.1. Виробництво талію ... 23
2.2. Використання талію і його сполук ... 23
2.3. Антропогенні джерела талію ... 26
2.4. Характер і можливі наслідки забруднення талієм довкілля ... 28
Розділ 3. **Токсикологічна характеристика талію і його сполук** ... 31
3.1. Токсичність ... 33
3.2. Здатність до кумуляції ... 36
3.3. Токсична дія і прояви токсичних ефектів ... 37
3.4. Токсичність талію при сумісній дії його з іншими токсикантами ... 43
3.5. Токсичність талію для тварин і рослин ... 47
Розділ 4. **Талій в організмі людини. Шляхи проникнення** ... 49
4.1. Талій в організмі здорової людини ... 51
4.2. Талій – мікроелемент чи ксенобіотик? ... 53
4.3. Визначення поняття «талотоксикоз» ... 53
4.4. Шляхи проникнення талію в організм ... 54
4.5. Накопичення, розподіл і перерозподіл талію ... 56
4.6. Виведення талію з організму ... 61
Розділ 5. **Класифікація талотоксикозів** ... 63
5.1. Класифікація талотоксикозів ... 65

5.2. Фактори, що здатні спричиняти масові талотоксикози ... 69
5.3. Роль інших мікроелементів у виникненні талотоксикозів ... 74
***Розділ 6*. Механізми токсичної дії іонів талію. Патогенез талотоксикозів** ... 79
6.1. Механізми прямої токсичної дії іонів талію на клітини ... 81
6.2. Наслідки місцевої дії талію на клітинному рівні ... 84
6.3. Ураження волосся при талотоксикозах ... 86
6.4. Талієва ферментопатія як основа резорбтивної дії талію ... 91
6.5. Інші компоненти, причетні до резорбтивної дії талію ... 93
***Розділ 7*. Патоморфологічні зміни в органах і тканинах при талотоксикозах** ... 99
7.1. Специфічність деяких патоморфологічних змін при талотоксикозах ... 101
7.2. Патоморфологічні зміни у період появи талієвої алопеції ... 104
***Розділ 8*. Розвиток та перебіг талієвих інтоксикацій** ... 107
8.1. Характерні особливості талієвих інтоксикацій ... 109
8.2. Клінічні періоди і стадії талотоксикозів ... 110
8.3. Орієнтовне визначення меж і тривалості періодів та стадій при перебігу талотоксикозів ... 115
8.4. Клінічна класифікація талотоксикозів ... 117
***Розділ 9*. Основні клінічні синдроми і симптоми талієвих отруєнь** ... 121
9.1. Синдром ураження дихальних шляхів ... 123
9.2. Гастроентерологічний синдром ... 126
9.3. Психоневрологічний синдром ... 128
9.4. Ендокринний синдром ... 134
9.5. Гепаторенальний синдром ... 136
9.6. Кардіоваскулярний синдром ... 138
9.7. Гематологічний синдром ... 140
9.8. Дерматологічний синдром ... 144

***Розділ 10*. Особливості розвитку і перебігу окремих клінічних форм талієвих інтоксикацій** 155
10.1. Критерії оцінки ступеня тяжкості талотоксикозів ... 157
10.2. Надзвичайно тяжкі (швидкоплинні) талотоксикози .. 158
10.3. Ятрогенні талотоксикози 161
10.4. Професійні (хронічні) талотоксикози 164
***Розділ 11*. Діагностика талотоксикозів** 179
11.1. Стан проблеми 181
11.2. Клінічна діагностика 184
11.3. Лабораторна діагностика 188
11.4. Інструментальні методи діагностики 192
11.5. Патоморфологічна діагностика (з участю судово-медичних експертів) 193
11.6. Методика діагностики екологічно зумовлених захворювань, у тому числі талотоксикозів 193
***Розділ 12*. Лікування та профілактика талотоксикозів** 199
12.1. Невідкладна допомога. Інтенсивна терапія 201
12.2. Антидотна терапія 204
12.3. Принципи комплексного лікування талотоксикозів 209
12.4. Особливості лікування хронічних талотоксикозів ... 217
12.5. Профілактичні заходи. Гігієнічні стандарти 218
12.6. Знешкодження талію. Оздоровлення довкілля 221
***Розділ 13*. Талотоксикози кримінального характеру** 223
13.1. Гострі форми талотоксикозу кримінального характеру 225
13.2. Гострий груповий талотоксикоз у Львові (1975–1984 рр.) 226
13.3. Гострий груповий талотоксикоз у Києві з тяжким перебігом (1977–1987 рр.) 233
***Розділ 14*. Чернівецька хімічна хвороба як масовий талотоксикоз екогенного походження** 239
14.1. Висновки офіційних комісій про чернівецьку хімічну хворобу та її наслідки 241
14.2. Формування зони техногенного талієвого забруднення як етіологічного фактора масового талотоксикозу 250

14.3. Критична еколого-токсикологічна ситуація у Чернівцях і приміській зоні як стимул спалаху масового талотоксикозу 257
14.4. Спалах та перебіг масового талотоксикозу, його прояви і наслідки 260
Підсумки 288
Список літератури 295

ПЕРЕДМОВА

Восени 2013 року виповнюється 25 років від спалаху масового талотоксикозу (1988) серед мешканців Чернівців. Особливо постраждали діти. Це була безперечно екологічна хвороба – викид талію з подальшим ураженням значного контингенту людей, які жили в Чернівцях. Однак версій стало багато і не так просто було розпізнати істинну причину незвичайного захворювання.

Кожен з авторів цієї монографії посильно займався цією проблемою. Раніше вийшли книги «Чернівецька хімічна хвороба: нова екологічна хвороба?» (Д. Д. Зербіно, А. М. Сердюк, 1998. – 280 с.), «Талотоксикози (Чернівецька хімічна хвороба)» (В. І. Білоус, В. В. Білоус, 2002. – 284 с.). Крім того, було опубліковано есе А. С. Баніта «В погоне за тенью (хроника черновицкой алопеции)». Проводились спеціальні експериментальні й клінічні дослідження. Було виконано декілька дисертацій (О. К. Колоскова, 1994; Л. М. Рєзнік, 1994; І. Д. Бабак, 1994; О. В. Кравченко, 1995; М. М. Шевчук, 1999). Надруковано цикли наукових статей в журналах, збірниках, а також тези на різних конференціях, з'їздах, конгресах.

На жаль, сучасний стан мешканців Чернівців, які перенесли в дитинстві цю хворобу, в науковій літературі до цього часу повністю не представлено.

Список умовних скорочень

ААС – атомно-абсорбційна спектрометрія
АКТГ – аденокортикотропний гормон
АЛК – амінолевулінова кислота
АЛП – амплітуда латентного періоду
АСХЛ – амплітуда спонтанної хемілюмінесценції
АТФ – амінотрансфераза
БАЛ – британський антилюїзит
БДК – безпечно допустиме забруднення
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГДК – гранично допустима концентрація
ГРЗ – гострі респіраторні захворювання
ДДТ – дихлордифенілтрихлорметилметан
ЕЕГ – електроенцефалографія
ЕКГ – електрокардіографія
ЕРГ – електроретинографія
НАЛ – нейронно-активаційний аналіз
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
УВС – уроджені вади серця
УТФ – уридинтрифосфат
ХЕІ – хімічна екзогенна інтоксикація
цАМФ – циклічний адинозинмонофосфат
ЧХХ – чернівецька хімічна хвороба

ВСТУП

Ряд важких металів, зокрема ртуть, миш'як тощо, віднесено до групи найнебезпечніших для людини, оскільки надмірний контакт з ними і професійні та непрофесійні інтоксикації від такого контакту реєструють досить часто.

Талій у цій групі важких металів належного місця не зайняв, незважаючи на приналежність його до речовин першого класу небезпечності, як надзвичайно токсичних і шкідливих для всіх живих організмів. Чомусь прийнято вважати, що токсична дія талію на організм людини може бути лише за виняткових обставин. Така необ'єктивна оцінка небезпечності талію для людини є наслідком незнання клініки та вкрай незадовільної діагностики талієвих інтоксикацій.

Помітно зріс інтерес до талію і талієвих інтоксикацій після спалаху масового талотоксикозу, відомого в світі як чернівецька хімічна хвороба (ЧХХ). Результати досліджень остаточно підтвердили, що хвороба – не що інше як типовий талотоксикоз екогенного походження [17, 36]. Спалах його став наслідком техногенного мікроелементного забруднення навколишнього середовища. В процесі ліквідації цього масового талотоксикозу отримано можливість на практиці перевірити достовірність усіх надрукованих відомостей про талій і талієві отруєння. Дослідники змогли уточнити та доповнити ряд важливих даних з токсикології талію, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування талотоксикозів. Комплекс заходів, які проводили з метою виявлення причин спалаху та ліквідації чернівецької хімічної хвороби, допоміг також пересвідчитися у недостатності знань з токсикології у практичних лікарів та науковців. До цього часу токсикологію та екопатологію у вітчизняних медичних навчальних закладах належно не вивчали [14–16].

Мета роботи – систематизувати та відповідно узагальнити численні матеріали з токсикології талію і талієвих отруєнь. Викладаючи дані про токсикологію талію і талотоксикози, автори хотіли, щоби книга допомагала лікарям своєчасно запідозрити та діагностувати талієві кримінальні, побутові, ятрогенні, професійні талотоксикози,

кваліфіковано надавати необхідну допомогу та лікувати постраждалих. Книга допоможе і лікарям, і екологам запідозрити та своєчасно виявити мікроелементне (талієве) забруднення або виробничої зони, або довкілля і попередити виникнення професійних та екогенних талотоксикозів, як одного із досить поширених екологічно залежних захворювань.

Перебіг і клінічні прояви талотоксикозу в лабораторних тварин досліджували порівняно з перебігом і клінічними проявами талієвої інтоксикації у хворих людей.

Цілком зрозуміло, що окремі висновки і деякі підходи до викладу матеріалів у книзі можуть не задовольнити деяких читачів, особливо науковців. Це природно, і в цьому автори вбачають також велику користь, бо часто якраз незадоволення чи заперечення стає важливим стимулом та відправним пунктом для подальших, більш цілеспрямованих досліджень.

Автори вдячні офіційним рецензентам за критичний аналіз книги та виявлені недоліки і побажання щодо покращення її змісту й структури. Також будуть вдячні й читачам за будь-які відгуки і коментарі на книгу та приймуть як зауваження, так і заперечення.

Розділ 1

Характеристика талію і його розповсюдження у природі

1.1. Характеристика елемента

1.2. Фізичні й хімічні властивості

1.3. Поширення талію і його сполук у природі

1.4. Вміст талію у ґрунтах і рослинах

1.1. Характеристика елемента

Талій відкрив спектроскопічним методом Вільям Крукс (W. Crookes) у 1861 році. Свою назву новий елемент отримав завдяки ***характерному зеленому світінню в спектрі*** ($\lambda = 5350{,}46$A), що нагадує колір молодої зеленої гілочки (грецьке «tallos» – молодий пагін).

Талій є елементом третьої групи побічної підгрупи α-перехідних металів періодичної системи. Атомний номер – 81. Атомна маса 204,37. Природні ізотопи: **стабільні** – Tl-203 (29,50 %); Tl-205 (70,50 %); **радіоактивні** – Tl-206; Tl-207; Tl-208; Tl-210 із періодом напіврозпаду від 1,32 до 4,79 хв. Існують штучні радіоактивні ізотопи талію. Із них практичне використання у виробництві приладів і в медицині мають Tl-199; Tl-201; Tl-204.

1.2. Фізичні й хімічні властивості

Талій являє собою сріблясто-білий метал, м'який, із високою пластичністю, але недостатньою міцністю. За своїми фізичними властивостями близький до свинцю, а за хімічними – подібний до металів першої групи періодичної системи.

На повітрі метал покривається плівкою закису (Tl_2O). При температурі 100 °С швидко окиснюється, утворюючи закис (Tl_2O) або окис (Tl_2O_3), що при підвищенні температури сублімуються. При взаємодії зі спиртами талій утворює більш розчинні алкоголяти. При кімнатній температурі легко взаємодіє з бромом, йодом, хлором і утворює одновалентні чи тривалентні солі (галоїдні сполуки). Більш стійкою є одновалентна форма, а тому тривалентний талій легко відновлюється до одновалентного. Найпоширенішими сполуками одновалентного талію є бромід, йодид, оксид, сульфат, карбонат, хлорид, а із тривалентного талію – оксид.

За хімічними властивостями й розмірами іонних радіусів талій дуже близький до лужних металів і халькофільних елементів, що значною мірою визначає характер його розповсюдження у природному середовищі. Така близькість і подібність дає можливість талію заміщати основні мінерали в кристалах їх сполук.

Особливої уваги медиків заслуговує виражена хімічна і біологічна взаємодії, але не антагонізм, між іонами талію та калію. Іони талію не набагато більші за іони калію, але здатні проникати через біологічні мембрани нарівні з калієм. Хоч іони талію й калію близькі за розмірами, але талій майже в чотири рази здатний більше поляризуватись, ніж калій, утворюючи стійкі комплекси [80].

Галоїдні сполуки талію являють собою порошки білого (хлориди) або різної інтенсивності жовтого (броміди, йодиди) кольору, без запаху і майже без смаку. Мають підвищену світлочутливість, достатню летючість і значну пружність пару. Розчинність сполук талію у воді при температурі 20 °С на 100 г води становить: йодиду – 0,0064 г; броміду – 0,05; хлориду – 0,32 г; сульфату – 4,87 г; карбонату – 5,23 г. Добре розчиняється у воді ацетат талію. Малонат-форміат талію змішується з водою у всіх співвідношеннях. При нагріванні води розчинність солей талію зростає в 5–10 разів. Одновалентний талій, подібно до лужних металів, утворює розчинні у воді гідроксид, нітрат, карбонат та інші (табл. 1).

1.3. Поширення талію і його сполук у природі

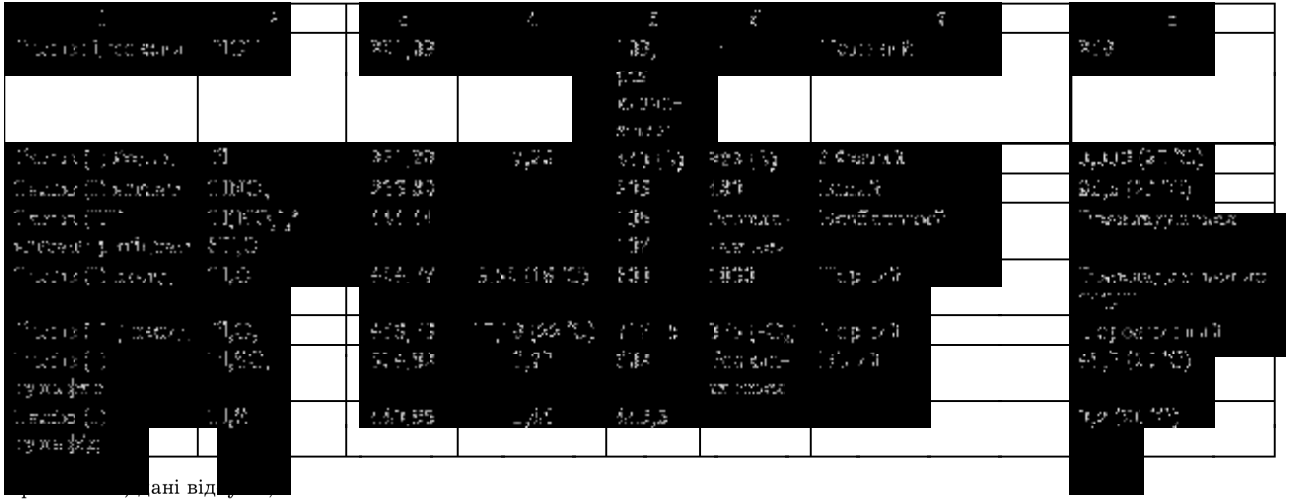
Талій у періодичній системі розміщений між ртуттю й свинцем, але є менш популярним елементом, ніж його сусіди. На це є причини: талій – елемент розсіяний, хоч і не зовсім рідкісний. У земній корі талію більше ніж золота, срібла або ртуті. За даними різних авторів, уміст талію в земній корі становить приблизно 1 г в 1 $м^3$ ґрунту. В ділянці родовищ талію концентрація його у підземних водах може досягати 2,7 мг/л. У вільному стані в природі не зустрічається, можливо через свою високу хімічну активність. Його знаходять у вигляді домішок в різних гірських породах, у ґрунтах, в золі кам'яного вугілля, в окремих видах рослин, у воді мінеральних джерел і морів.

Таблиця 1

Фізичні та хімічні властивості талію і деяких талієвмісних сполук*

Назва	Хімічна формула	Молекулярна маса, кубіка	Хімічна, кубіка	Тепло-ресурс-ності, Т3	Тепло-ресурс-ності, Т3	Вигляд	Розчинність у воді, кубі
1	2	3	4	5	6	7	8
Талій	Tl	20[illegible],[illegible]	11,[illegible]	[illegible]	[illegible]	Нетоксичний, [illegible]	Нерозчинний
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—	[illegible]	Дуже розчинний
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—	Не відомий	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—	[illegible]	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	—	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Дуже розчинний
	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	Не відомий	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Не відомий	—
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Не відомий	[illegible]
Талій-[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—	[illegible]	[illegible]

Продовження табл. 1



2) *– IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1996) Thallium. Environmental health criteria. Vol. 182. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available online at http://www.inchem.org/

documents/ehc/ehc/ehc182.htm.).

Талій розсіяний серед багатьох мінералів інших хімічних елементів. Наприклад, він часто зустрічається в колчеданах та інших піритах, в яких виявляє властивості халькофільного елемента. Талій ізоморфно заміщує лужні метали в алюмосилікатах, хлоридах, галунах. Природно зустрічається як супутник літію, калію, рубідію, цезію. Із силікатних речовин основними природними колекторами талію є калієво-натрієві польові шпати, слюди. У вигляді сполук, переважно одновалентного і рідше тривалентного, талій входить до складу рідкісних розсіяних мінералів (крукезит – до 19 %, марказит – близько 32 %, лорандит – до 60 %, авіценнит – близько 80 % та інші). Вміст талію в деяких поліметалевих і марганцевих рудах досягає 0,01 %. Для виробництва талію промислове значення мають концентрати таких сульфідів, як пірит, марксцит, галеніт, сфалерит.

1.4. Вміст талію в ґрунтах і рослинах

Розподіл талію в ґрунтах і рослинах представили у монографії «Мікроелементи у ґрунтах і рослинах» 1989) А. Кабата-Пендіас і Х. Пендіас [40]. Згідно з цими даними концентрація талію в ґрунті збільшується із зростанням кількості кремнезему в магічних породах і глинистих мінералів у осадових породах. Так, глинисті осади можуть містити талію 0,5–1,5 мг/кг, сланці – 0,5–2,0 мг/кг, піщаники – 0,4–1,0 мг/кг, вапняки і доломіти – 0,01–0,14 мг/кг. Часто талій фіксується в глинах і гелях оксидів марганцю і заліза. При вивітрюванні талій легко мобілізується і переноситься разом із лужними металами.

Природний вміст талію в основних породах може коливатися від 0,05 до 0,4 мг/кг, а в кислих – від 0,5 до 2,3 мг/кг. У поверхневому шарі садових ґрунтів талій міститься у кількості 0,17–0,22 мг/кг, а ***в стандартних зразках ґрунту – 0,27 мг/кг.***

Трав'яні рослини містять талій у межах 0,02–0,1 мг/кг сухої маси. В овочах і зелені (капуста, огірки, кріп, петрушка та інші), які споживає людина, природний вміст талію становить від 0,02 до 0,125 мг/кг сухої маси. Тютюн може містити талій в межах 24–100 нг/г сухої маси і більше [40]. Природний вміст талію в листі дерев і кущів може коливатися від 0,05 до 2,3 мг/кг сухої

маси. ***В концентраціях вище 2,3 мг/кг талій постійно виявляється у траві й листі дерев, які ростуть поблизу антропогенних талієвих джерел і в зонах техногенного мікроелементного забруднення довкілля.*** Наведені дані можуть стати корисними при виявленні у навколишньому середовищі джерел і зон техногенного забруднення.

Аналіз літературних даних свідчить, що концентрація талію в трав'яних і деревних рослинах має пряму залежність від його концентрації в навколишньому середовищі, що є підтвердженням висновку геохіміка академіка О. П. Виноградова* – автора концепції про біогеохімічні провінції. На основі численних досліджень, ***О. П. Виноградов встановив, що концентрація мікроелементів у живих організмах прямо пропорційна концентрації в тому середовищі, де вони мешкають, з урахуванням розчинності сполук, до складу яких входять ці мікроелементи.***

Існують природні аномальні біогеохімічні провінції у Російській Федерації на Алтаї, Уралі, Далекому Сході й Забайкаллі. Такі ж зони є у Казахстані, Таджикистані, в Україні. Це родовища свинцевих, марганцевих і різних поліметалевих руд із підвищеним вмістом талію [1, 25, 34, 40].

---

* Виноградов О. П. Геохімія рідких і розсіяних хімічних елементів у ґрунтах / О. П. Виноградов. – М., 1957.

Виноградов О. П. Біогеохімічні провінції і їх роль в органічній еволюції / О. П. Виноградов // Геохімія. – 1963. – № 3.

Розділ 2

Виробництво і використання талію та його сполук. Забруднення довкілля

2.1. Виробництво талію

2.2. Використання талію і його сполук

2.3. Антропогенні джерела талію

2.4. Характер і можливі наслідки забруднення талієм довкілля

2.1. Виробництво талію

Основною сировиною для виробництва талію є пил і сублімація, що утворюються в процесі переробки поліметалевої сировини. Талій отримують також із напівпродуктів та відходів металургійних підприємств, особливо свинцево-цинкових і мідеплавильних комбінатів, а також заводів, що виробляють сірчану кислоту із залізного колчедану (FeS_2) шляхом випалювання його в спеціальних печах.

Металевий талій високої чистоти для виробництва напівпровідників отримують поєднанням хімічних, електрохімічних і кристалізаційних методів очищення. Використовують також амальгамне рафінування талію й інші методи очищення. Щоб запобігти окисненню злитків металевого талію, його зберігають герметично закритим під дистильованою водою. Для відправки споживачам поверхню злитків покривають шаром парафіну або лаку.

Сполуки талію (понад 18 різновидів) отримують в основному із металевого талію, з використанням при необхідності додаткового очищення. Слід пам'ятати, що ***всі технологічні процеси виробництва талію чи його сполук супроводжуються утворенням високотоксичних аерозолів інтеграції й дезінтеграції, а тому потребують максимальної автоматизації і надзвичайно суворої регламентації.***

2.2. Використання талію і його сполук

Металевий талій і його сполуки широко використовують у багатьох галузях промислового виробництва і в деяких галузях господарської діяльності [7, 17, 32, 80, 93, 97]. Застосування талію постійно зростає. Особливо зріс інтерес до талію через останні відкриття в галузі високотемпературної надпровідності, а тому елемент є обов'язковим компонентом високотемпературних надпровідних керамік.

В електронній і електротехнічній промисловості цінною сировиною є сульфіди, селеніди і телуриди талію. З них виготовляють напівпровідники і напівпровідникові прилади, нерозчинні аноди, електричні контакти, спеціальні запобіжники, безелектродні розрядні лампи, люмінесцентні лампи еритемної дії. Талій і його сполуки використовують у виробництві нових напівпровідникових склоподібних матеріалів. Чистий металевий талій є цінним матеріалом для виготовлення високої якості селенових випрямлячів. Сполуки талію застосовують для градуювання спектральних приладів.

У металургії талій використовують для легування германію, кремнію, сполук кадмію з метою надання їм акцепторних властивостей, а також для виготовлення спеціальних сплавів, які застосовують у виробництві фототріодів, підшипників.

У хімічній промисловості талій і його сполуки застосовують як каталізатори при окисненні вуглеводнів, у полімеризації й оксидуванні, у виробництві хімічних барвників і люмінесцентних фарб, штучних алмазів і перлів, самоцвітів і вибухових речовин.

У геолого-мінералогічних дослідженнях гірських порід і руд для проведення мінералогічних аналізів використовують розчин суміші солей талію, відомий під назвою «рідина Клеричі».

Особливе значення сполуки талію мають в оптичній промисловості. Штучно вирощені монокристали з броміду, йодиду та хлориду талію (кристали КРС-5, КРС-6) являють собою унікальні оптичні матеріали з високою прозорістю в далекій інфрачервоній частині спектра. Оптика з монокристалів КРС-5 (суміш 42 % броміду і 58 % йодиду талію) та КРС-6 (суміш 30 % броміду і 70 % хлориду талію) застосовують в приладах інфрачервоної техніки, а також у приладах, призначених для експлуатації в надзвичайно складних атмосферних умовах. Вони є основою у виробництві інфрачервоних фотоприймачів, напівпровідникових матеріалів і термоелектроніки. Інфрачервона мікрофотоелектроніка є незамінною у технології виробництва всіх видів високоточної зброї, космічної оптики, глобальних космічних систем раннього попередження про пуск балістичних ракет (інфрачервона апаратура космічних телескопів на гео-

стаціонарних орбітах реєструє випромінювання гарячих газів ракетних двигунів з моменту їх запуску). Закис талію є компонентом особливих сортів оптичного скла з надзвичайними оптичними характеристиками.

Для виготовлення отрут (родентицидів, целіопаст), інсектицидів і пестицидів найчастіше застосовують сульфат, карбонат і ацетат талію. Отрути із вмістом талію, окрім прямої токсичної дії, здатні проявляти ембріотоксичну та гонадотропну дії, і тому є найефективнішими засобами боротьби з різними шкідниками. Їх продовжують широко використовувати для знищення шкідливих гризунів, особливо щурів, тарганів, мурашок.

В окремих випадках продовжують застосувати солі талію ***в косметології, медицині, ветеринарії*** (депіляторні креми й мазі, до складу яких входить ацетат талію). Радіоактивні Tl-199 і Tl-201 іноді використовують для проведення радіодіагностичних досліджень серцево-судинної системи. Внутрішньовенно у фізіологічному розчині ізотопи Tl-199, Tl-201 вводять для сцинтографії міокарда (***талій швидко акумулюється м'язом серця як біологічний аналог калію***), для венографії і виявлення інших порушень серцево-судинної системи [82]. В дерматовенерології й офтальмології ізотопи Tl-199, Tl-201, Tl-204 застосовують як аплікатори для лікування окремих захворювань із поверхневою локалізацією патологічного процесу (нейродерміти, екземи, гемангіоми, склерити, кератити та інші). При цьому сумарні дози місцевого опромінення можуть досягати від 600 до 4500 рад (6–45 грей) [82].

Майже ***всі технологічні процеси, пов'язані з талієм і його сполуками або сировиною, що містить їх у своєму складі, супроводжуються утворенням високотоксичних аерозолів (пил, дим, сажа, пара) чи промислових відходів (брухт, залишки сировини).*** Вони здатні забруднювати виробничі приміщення і їх оснащення, повітря робочої зони й атмосфери, воду річок і водоймищ неочищеними стоками підприємств. ***Всі операції, пов'язані з використанням талію та його сполук або сировини, що їх містить, потребують такої ж суворої регламентації як і технологічні операції з виробництва талію.***

2.3. Антропогенні джерела талію

У навколишнє середовище талій може надходити із різних антропогенних джерел. Причини і наслідки забруднення талієм довкілля вивчено недостатньо. Наявні публікації про можливі наслідки талієвого забруднення переконливо доводять, що ця проблема заслуговує значно на більш відповідальне до неї ставлення [17, 36, 64, 94, 97, 108].

Найпотужнішими і небезпечними забруднювачами навколишнього середовища є підприємства, діяльність яких пов'язана з виробництвом чи використанням у ньому талію та його сполук. Крім цих підприємств, небезпечними забруднювачами довкілля талієм та його сполуками є:

– металургійні комбінати, особливо з виробництва кольорових та важких металів;

– підприємства з видобутку й обробки мідних, цинкових та інших поліметалевих руд (шахти, рудники, збагачувальні фабрики й заводи тощо);

– теплові електростанції, котельні й інші енергетичні установки, що працюють на вуглецевих паливах (кам'яне вугілля, мазут, нафта та інші);

– комбінати й заводи з виробництва сірчаної кислоти і мінеральних добрив, цементу;

– промислові комплекси і заводи з виробництва скла, оптики й оптичних приладів, напівпровідників і напівпровідникових приладів, ***особливо пов'язаних із вирощуванням і обробкою монокристалів***;

– підприємства з виробництва люмінесцентних ламп, фарб, лаків, будівельних матеріалів, асфальту.

Технологічні процеси на цих підприємствах супроводжуються утворенням високотоксичних аерозолів інтеграції та дезінтеграції, що постійно перебувають у повітрі робочої зони і забруднюють атмосферне повітря аерозолями талію у вигляді диму, сажі, техногенного пилу і рідше пари. Неочищені стоки цих підприємств можуть забруднювати талієм та його сполуками воду в річках і водоймищах, пасовища, городи, поля.

Виробництво металевого талію, його сполук і монокристалів супроводжується забрудненням повітря робочої зони аерозолями талію на рівні 0,004–0,007 мг/м^3. У процесі виробництва солей талію концентрація металу в повітрі у вигляді пилу може сягати 0,028–0,136 мг/м^3, а при розфасовці зростати до 0,163–0,354 мг/м^3. Отримання рідини Клеричі (процеси розчинення, випаровування, фільтрування) супроводжується забрудненням повітря аерозолями талію в межах 0,004–0,0111 мг/м^3.

Виготовлення оптичних лінз і призм із вирощених монокристалів КРС-5 і КРС-6 супроводжується утворенням при шліфуванні техногенного пилу, що містить особливо шкідливі для органів дихання аерозолі броміду, йодиду і хлориду талію. Забруднення цим пилом повітря може сягати 0,0036–0,0072 мг/м^3 і більше. У змивах зі стін і оснащення виробничих приміщень, в яких обробляли ці монокристали, талій знаходили в кількості 12,5 мг/м^2, у змивах із рук тих, хто працює, у кількості 300–350 мг [1, 7, 80].

Особливо значних величин концентрація талію в повітрі досягає при проведенні робіт з очищенням печей, при передаварійних або аварійних ситуаціях у процесі вирощування монокристалів або переплавки металевого талію у вакуумі.

Шахтарі вугільних шахт, кочегари котелень, які працюють з вугіллям, за зміну можуть отримати дозу талію в 150–180 нг/г. У річках, в які випускали стічні води металургійного комбінату, концентрація талію у водоростях досягала 0,7–88,0 мкг/кг сухої маси [7]. Талій знаходили у стічних водах із хімічних підприємств, а також підприємств з виробництва скла, фарб, лаків, цегли.

Потрапляння талію в продукти харчування, у питну воду виявлено в районах розміщення і розробки мідних, цинкових, кадмієвих рудників, а також у сільськогосподарських регіонах, де широко застосовують мінеральні добрива. Тривале та інтенсивне використання мінеральних добрив сприяє накопиченню у ґрунті важких металів, у тому числі й талію [97].

2.4. Характер і можливі наслідки забруднення талієм довкілля

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), талій належить до тих токсичних елементів із групи важких металів, які розглядають як найнебезпечніші потенційні забруднювачі навколишнього середовища, особливо в промислово розвинутих країнах. Будучи складовою частиною техногенних викидів багатьох підприємств, талій, як аерозоль конденсації чи дезінтеграції, потрапляє в атмосферне повітря і деякий час перебуває там у вигляді аерозолю (пари, диму, сажі, пилу). Внаслідок трансгресії повітряними й водними потоками аерозолі талію здатні переміщатись на значні відстані від антропогенних джерел. Мікроелементний перенос може бути епізодичним (наприклад після техногенних аварій і катастроф) або постійним, при умові недосконалості технологічних процесів чи систематичного їх порушення. Аерозолі талію випадають з атмосфери на поверхню землі й при поступовому накопиченні можуть утворювати зони талієвого забруднення і не тільки поблизу підприємства, що є антропогенним талієвим джерелом, а й на значних відстанях від цього підприємства, як наслідок трансгресії забруднювачів.

Як стійкий і кумулюючий в навколишньому середовищі та в живих організмах мікроелемент, талій здатний утворювати мікроелементне забруднення у сукупності з іншими важкими металами. Геохіміки подібні зони називають техногенними геохімічними провінціями [78]. Такою провінцією може стати місто, район, рідше область. ***Фізико-хімічні та токсикологічні властивості талію свідчать про його здатність створювати стійкі, сповільненої дії зони хімічного ураження, що мають ряд медико-тактичних ознак*** [17].

По-перше, талій у цих зонах зберігається й проявляє токсичну дію роками, навіть при умові припинення подальшого забруднення довкілля. Підвищений вміст токсиканта в ґрунті, повітрі, воді призводить до збільшення його концентрації у рослинах, в організмі тварин і людей із проявом відповідних біологічних реакцій.

По-друге, токсичну дію талій у таких зонах проявляє повільно, поступово. Наслідки талієвої інтоксикації, залежно від концентрації талію в навколишньому середовищі й в організмі, можуть проявлятися в широкому діапазоні, починаючи від дисбалансу імунологічних показників і ознак дезадаптації організму до поступового розвитку і наступного тривалого прояву масових талотоксикозів різного ступеня тяжкості через хронічне отруєння субтоксичними дозами токсиканта.

По-третє, під впливом ряду факторів (метеорологічних, фізико-географічних, соціально-економічних, сезонної діяльності людей) розвиток і прояв інтоксикації в зоні талієвого забруднення може набувати інтермітуючого характеру із зростанням кількості уражених та ***рецидивами талотоксикозів у весняно-літній і особливо в осінній періоди.*** Саме у ці періоди зростає інтенсивність попадання іонів талію в організм із пилом та збільшенням у харчовому раціоні овочів і фруктів, вирощених на забрудненій території.

По-четверте, знешкодження зон техногенного забруднення талієм потребує проведення низки спеціальних організаційних і технічних заходів із використанням необхідних засобів захисту людей. Забруднення талієм довкілля може бути нейтралізоване протягом певного періоду за допомогою ***біогеоценозу*** – стійкої екологічної системи саморегулювання, що забезпечує самоочищення навколишнього середовища [17, 39, 50, 56].

Усі медико-тактичні ознаки зон талієвого забруднення наочно і виразно проявлялися впродовж 1988–1998 років у Чернівцях та на його околицях [17]. ***Згідно із законами концентрування речовин у трофічних ланцюгах*** [39], у зонах талієвого забруднення надзвичайно токсичний талій накопичується в ґрунті, у рослинах, в організмах тварин, птахів, людей. Зростає вміст токсичного елемента в запиленому повітрі, що призводить до забруднення всіх об'єктів, які знаходяться на цій забрудненій місцевості.

Як може накопичуватися отрута ***за законами концентрування речовин в трофічних ланцюгах,*** яскраво свідчать результати вивчення закономірностей такого концентрування

на прикладі ДДТ – пестициду. Тільки за чотири ланки трофічного ланцюга (вода – водорості – риба, що поїдала ці водорості, – птахи, які поїдали цю рибу) концентрація ДДТ зросла ***в 1875 разів.*** Аналогічно відбувається концентрування важких металів. Тільки при переході від однієї ланки трофічного ланцюга до іншої (наприклад ґрунт – овочі) концентрація токсичних металів може зростати в 1,5–8 разів і більше [17, 39, 73]. Така рослина-концентратор як полин може накопичити талій у 16 разів більше, ніж його концентрація у ґрунті. Спалювання трави, бур'янів, листя з дерев і кущів, що містять значні концентрації талію, спричиняє додаткове і надто небезпечне для живих організмів забруднення довкілля димом, в якому токсичний талій перебуває у стані твердого аерозолю і набуває здатності проявляти ***об'ємну*** токсичну дію. ***Забруднення талієм можуть перетворюватися на тривалий час в зони екологічного лиха,*** особливо при накопиченні у них талію разом з іншими мікроелементами, здатними потенціювати його токсичність.

У зонах екологічного лиха організм людини реагує на інтоксикацію не тільки хворобами, а перш за все ознаками дезадаптації, порушенням репродуктивних функцій, функціональними порушеннями імунітету, фізичного та психічного розвитку, патологією вагітності, а вже потім клінікою отруєння [1, 17]. Тривала дія субпорогових концентрацій талію в навколишньому середовищі може стати причиною масових хронічних талотоксикозів як природно-вогнищевих, так і техногенно зумовлених.

У літературі щодо талію маємо свідчення про ***наявність природних аномальних біогеохімічних провінцій*** у Російській Федерації на Алтаї, Уралі, Далекому Сході і Забайкаллі, у Казахстані, Таджикистані. Є аномальні біогеохімічні провінції в Україні. Це родовища свинцевих, марганцевих і різних поліметалевих руд із умістом талію [1]. В підземних водах, що дренують ці родовища, концентрація талію досягає іноді рівня 13,2 мкмоль/л при пороговій концентрації для водоймищ в 1,47 мкмоль/л і гранично допустимій концентрації (ГДК) для питної води 0,49 нмоль/л [1, 6, 97].

Розділ 3

Токсикологічна характеристика талію і його сполук

3.1. Токсичність

3.2. Здатність до кумуляції

3.3. Токсична дія і прояви токсичних ефектів

3.4. Токсичність талію при сумісній дії його з іншими токсикантами

3.5. Токсичність талію для тварин і рослин

3.1. Токсичність

Згідно з гігієнічною класифікацією токсичних речовин, в якій розглянуто токсичність як критерій шкідливості, талій та його сполуки за ступенем небезпечності віднесено до першого класу, тобто до тих отруйних речовин, які надзвичайно токсичні й небезпечні як для людини, так і для інших живих організмів. Свою токсичність талій проявляє при накопиченні в організмі у відповідній концентрації, що виражається в міліграмах талію на кілограм маси тіла [53, 77].

Для вивчених сполук талію при різних шляхах потрапляння в організм установлено такі межі токсичності: $DL_{min} = 6–29$ мг/кг; $DL_{50} = 18–39$ мг/кг; $DL_{100} = 18–92$ мг/кг [106]. Привертає увагу мала різниця між мінімальною, середньою й абсолютно смертельною дозами.

У судовій медицині встановлено смертельну дозу для дорослої людини 0,74 г талію [20, 97]. ***З урахуванням індивідуальної чутливості, для дорослої людини за середню смертельну дозу прийнято концентрацію талію в організмі 6–40 мг/кг, що відповідає його загальній кількості 0,5–3,0 г*** [1, 6, 38].

Експериментально виявлено, що токсичність будь-якої сполуки талію пропорційна кількості талію як елемента в молекулі сполуки, вираженій у мкмолях. Середня смертельна доза для дорослої людини за іоном талію дорівнює 0,29–0,196 мкмоль/кг, а абсолютно смертельна – 3,62 мкмоль/кг [97]. Враховуючи те, що талій в організмі знаходиться в іонній формі, то при отруєннях будь-яка сполука, молекула якої містить талій, є токсичною і може стати причиною талієвої інтоксикації.

Клініка талотоксикозів і їх перебіг є подібними для всіх сполук талію. ***Токсичність талію і його сполук залишається високою незалежно від шляхів потрапляння їх в організм (при інгаляційних, пероральних і перкутанних отруєннях).***

Отримано такі параметри ***токсичності для карбонату талію*** [97]:

➢ *порогова доза для проведення хронічних експериментів становить 0,000 005 мг/кг;*

➢ *порогова доза прояву токсичної дії, яку виявляють за зміною регенерації волосяного покриву, становить 0,00024 мг/кг (при підшкірному введенні);*

➢ *поріг гострої дії становить 0,001 мг/кг;*

➢ *специфічний мутагенний ефект проявляється при введенні в шлунок дози 0,0001 мг/кг;*

➢ *мутагенну активність виявлено при дії протягом 8 місяців дози 0,00005 мг/кг;*

➢ *гонадотропний, тератогенний, ембріотоксичний ефекти виявлено при дії протягом 8 місяців доз 0,0005–0,00 005 мг/кг.*

Спричиняють зміни в організмі при дії протягом 8 місяців дози 0,0005–0,00005 мг/кг карбонату талію. Вони проявляються порушеннями умовно-рефлекторної діяльності, зменшенням сульфгідрильних груп в сироватці крові, зниженням вмісту ДНК і РНК в селезінці, зростанням у крові активності лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і вмісту дельта-амінолевулінової кислоти. ***Своєчасне виявлення цих змін має велике значення у профілактиці та при своєчасній діагностиці професійних талотоксикозів.***

Не спричиняють помітних змін в організмі при дії протягом 8 місяців дози карбонату талію 0,000 005–0,000 0005 мг/кг. Близькими до наведених показників мінімальної токсичності карбонату талію є параметри, встановлені для інших сполук талію.

На легенях щурів вивчали дію аморфних порошків погано розчинних сполук йодиду, броміду та хлориду талію і дію техногенного пилу, що утворюється в процесі обробки кристалічних галогенідів талію – монокристалів талію КРС-5 (суміш 42 % броміду і 58 % йодиду талію) та КРС-6 (суміш 30 % броміду і 70 % хлориду талію). Ці сполуки вводили інтрахеально в дозі 0,5 і 5 мг на одного щура. У забитих щурів виявляли: через 3 місяці – дрібні ателектази й альвеолярну емфізему; через 6 місяців – окремі бронхоектази, емфізему і пневмосклероз; через 9–12 місяців – фіброз, емфізему й ателектази, але менш вира-

жені, ніж у ранні строки. ***Техногенний пил із монокристалів КРС-5 і КРС-6 спричиняв сильніші пошкодження легеневої тканини, ніж взяті в дослід аморфні сполуки цих речовин. Найшкідливішим для легеневої тканини виявився йодид талію*** [99]. Саме на можливе ураження мешканців міста Чернівці аерозолями цих сполук вказали експерти комісії МОЗ СРСР (акт від 10.11.1988 року) [2].

Надзвичайно високу токсичність виявляють усі сполуки талію. Порівняно з іншими сполуками, нерозчинний оксид талію (III) у перерахунку на талій виявляє найменшу токсичність (табл. 2).

Таблиця 2

Токсичність сполук талію

Показник токсичності	Сполуки талію	Смертельна доза		У перерахунку на Tl, мг/кг
		мг/кг	мкмоль/кг	
DL_{min}	Tl_2O_3	5	0,022	4,5
	$TlCH_3COO$	7	0,026	5,4
	Рідин Клеричі*	12	0,0475	9,7
	Tl_2CO_3	16	0,068	13,9
	TlI	28	0,084	17,26
	TlBr	29	0,102	20,8
DL_{50}	Рідин Клеричі	18,8	0,06	15,2
	Tl_2SO_4	20,0	0,08	16,2
	TlCl	21,0	0,09	17,9
	$TlCH_3COO$	23,0	0,121	17,8
	Tl_2CO_3	25,0	0,077	21,7
	Tl_2O_3	39,0	0,170	34,8
DL_{100}	Рідин Клеричі	24,0	0,095	19,4
	$TlCH_3COO$	29,0	0,110	22,5
	Tl_2CO_3	32,0	0,115	27,8
	TlBr	35,0	0,123	25,1
	TlI	55,0	0,166	33,9
	Tl_2O_3	92,0	0,403	82,1

Примітка. * – суміш 1:1 форміату талію HCOOTl та малонату $CH_2(COOT)_2$.

Талій та його сполуки належать до стійких отруйних речовин, що зберігають свою токсичність протягом усього терміну перебування в повітрі, на місцевості, у воді, на забруднених предметах. Вони проявляють токсичну дію в будь-якому агрегатному стані й здатні уражати живі організми всіх рівнів організації. В організмі талій утво-

рює стійкі зв'язки з відповідними рецепторами токсичності, що значно ускладнює його елімінацію. Цю властивість токсиканта слід враховувати при наданні допомоги й лікуванні талієвих отруєнь [17, 42, 64]. Алкоголь ускладнює і обтяжує перебіг талотоксикозів, збільшує смертність серед отруєних. В експериментах алкогольне навантаження збільшувало смертність тварин, яких взяли у досліди, на 60–90 %, що пояснюють утворенням більш розчинних алкоголятів талію [1, 17, 97].

Талій є смертельною отрутою повільної дії, про що свідчить наявність прихованого (латентного) періоду інтоксикації і смертельні наслідки отруєнь навіть мінімальними токсичними дозами металу та його сполук [77].

3.2. Здатність до кумуляції

Талій здатний до кумуляції, тобто до накопичення в організмі при тривалому потраплянні з навколишнього середовища малими субтоксичними дозами. Незалежно від шляхів попадання, кумуляція може діяти залежно від величини сумарної дози токсиканта різними токсичними ефектами, зокрема мутагенним, гонадотропним, тератогенним, ембріотоксичним, бактеріостатичним.

При хронічних отруєннях малими дозами внаслідок кумуляції талій завдає загальнотоксичної (резорбтивної) дії в сумарній дозі, яка часто виявляється меншою від тієї дози, що викликає подібну інтоксикацію при гострому отруєнні. При багаторазовому введенні в шлунок білим щурам карбонату талію у дозах 2,5 і 5,0 мг/кг всі тварини загинули, отримавши шляхом кумуляції сумарну дозу 22,5 мг/кг, яка виявилась значно меншою від абсолютно смертельної дози (32,0 мг/кг), що призводить до таких же наслідків при гострому отруєнні [97]. Щоденне вдихання протягом трьох тижнів пилу з такої ж суміші в концентрації 0,0012–0,152 мг/кг призвело до смерті тварин, взятих у досліди [97].

Експериментальні дослідження [17] показали, що при монотонному надходженні малих доз отрути спочатку в організмі виникає стан фізіологічної адаптації. Тільки після накопичення

токсиканта в організмі до рівня порогової концентрації починає повільно діяти і поступово наростати клініка інтоксикації.

Виразніше процеси кумуляції існують в умовах інтермітуючого (переривчастого) надходження в організм малих доз талію. Інтермітуючий режим призводить до розвитку патологічного процесу з появою клінічних ознак інтоксикації, незважаючи на низьку, допорогову концентрацію токсиканта в організмі. С. М. Голіков та співавт. (1986) вважають такий прояв процесів кумуляції досить характерним для більшості отруйних речовин, які погано розчиняються і повільно виводяться з організму [30].

3.3. Токсична дія і прояви токсичних ефектів

За загальним характером токсичної дії на організм людини талій близький до отруйних речовин шкірно-резорбтивної дії. Він деструктивно впливає на органи і тканини при безпосередньому контакті з ними та виявляє резорбтивну дію через порушення функцій життєво важливих органів і систем. Талій не спричиняє прямої медіаторної дії і тому може бути віднесений до немедіаторних отрут [17]. За характером токсичної дії талій слід віднести до тієї групи немедіаторних отрут, що завдають ***ферментної паралізуючої дії повільно й поступово. В токсикології немедіаторні отрути цієї групи відомі як найпідступніші тому, що клініка отруєння ними розвивається повільно і тривалий час проходить без характерних клінічних симптомів і синдромів, що суттєво ускладнює ранню діагностику. Крім того, незалежно від ступеня отруєння, часто залишаються тяжкі віддалені наслідки перенесеної інтоксикації цими отрутами*** [17,77].

Згідно з патохімічною класифікацією отруйних речовин, запропонованою А. А. Покровським [69], талій можна віднести до тих отруйних речовин, які не є аналогами субстрату чи коферменту, але ***здатні активно реагувати з окремими функціональними групами ферментів.*** Талій може впливати на сульфгідрильні групи, що входять до активних центрів багатьох ферментів.

Іони талію, як й інші важкі метали, порушують біохімічні процеси живих організмів шляхом зв'язування сульфгідрильних груп як високомолекулярних, так і низькомолекулярних сполук (білків). При цьому талій завжди зв'язується з донорним атомом сірки [64]. Талій належить до м'яких іонів металів. Іони Tl^+ більш жорсткі, ніж Tl^{3+}. Відома тенденція м'яких іонів утворювати сполуки з м'якими S-лігандами. Чудовою моделлю такого ліганду з SH-групою в білкових макромолекулах є глутатіон, який являє собою трипептид гамма-L-глутаміл-L-цистеїнілгліцин. Вигідне розміщення SH-груп для взаємодії з іонами талію має цистеїн [64].

Талій впливає на сульфгідрильні групи, зменшуючи їх кількість у сироватці крові, дозволивши окремим дослідникам [6, 97] висловити думку, що в основі токсичної дії талію лежить його хімічна спорідненість із сіркою [64, 80]. Однак увагу лікарів привернула низька терапевтична ефективність хелатоутворюючих антидотів (унітіол, британський антилюїзит (БАЛ), димеркапрол тощо) при лікуванні талотоксикозів. Подальші дослідження хімічних властивостей і токсичності талію показали, що ***метал зв'язує SH-групи й цим порушує активність багатьох ферментів і є лише одним із компонентів його токсичності.***

У прояві токсичності талію головну роль відіграють виявлена і підтверджена хімічна та біологічна спорідненість іонів Tl^+ і K^+ і їх здатність стехіометрично заміщуватися [1]. ***Спорідненість іонів Tl^+ і K^+ та їх здатність стехіометрично заміщуватися і цим порушувати метаболічні процеси в організмі є головним компонентом токсичності талію.***

Талій може заміщати калій і проявляти конкуренцію за місце в біологічних мембранах. Подібно до інших важких металів талій проявляє виражену мембранотоксичну дію, просякаючи через мембрани на рівні з калієм. Встановлено, що іони талію можуть заміщати калій у м'язах і деполяризувати мембрани м'язових клітин. Він у стані заміщати іони калію в Na^+-K^+-АТФ-азі, тому що має в 10 разів більшу спорідненість до цього ферменту, ніж калій [1, 17].

Незважаючи на те, що іони Tl^+ і K^+ близькі за розмірами, талій майже в 4 рази більше за калій поляризується, утворюючи при цьому стійкі комплекси. Талій формує стійкий нерозчинний комплекс із рибофлавіном (вітамін B_2) і в такий спосіб порушувати метаболізм сірки [64, 84]. Споріднений до калію талій може заміщати або витісняти його на певних етапах метаболізму, але через різницю хімічних властивостей не забезпечує нормальний перебіг біохімічних процесів і реакцій в організмі. В клініці талотоксикозів це проявляється ознаками порушення метаболізму. ***Тому при талієвих інтоксикаціях завжди ефективнішим антидотом для лікування виявлявся колоїдний розчин прусської сині та інші препарати калію.***

Виконуючи при талотоксикозах роль лідера, талій порушує обмін або викликає дисбаланс інших мікроелементів організму. Проведені у 1993 році Г. А. Бабенко та співавт. [3] експериментальні дослідження і патобіофізико-хімічні обстеження чернівецьких дітей з тотальною, осередковою та дифузною алопецією показали, що крім калію талій порушує метаболізм таких біометалів, як залізо, алюміній, марганець, мідь, цинк. Достовірно встановлено зменшення вмісту в крові заліза, калію, алюмінію, марганцю і менш помітно зменшувався вміст міді. Зареєстровано достовірне збільшення вмісту цинку в крові.

Одночасно з порушенням метаболізму названих біометалів було виявлено порушення активності залежних від них металоферментів із вираженим зниженням активності сироваткової холінестерази та помітним зменшенням активності карбоангідрази і загальної лактатдегідрогенази. Науковцями було доведено тотожність патобіохімічних процесів як при експериментальному талотоксикозі у щурів, так і в дітей–реконвалесцентів алопеції, що є важливим свідченням того, що восени 1988 року в м. Чернівці (Україна) мав місце спалах типового талотоксикозу. Встановлено також, що порушення метаболізму калію, заліза, марганцю, алюмінію, міді й цинку та активності пов'язаних із ними металоферментів при талієвих інтоксикаціях мають стійкий характер і зберігаються протягом 4–6 місяців від початку інтоксикації [5,17].

Особливої уваги заслуговують мутагенний, гонадотропний, тератогенний і ембріотоксичний ефекти талію. За даними Н. Ю. Тарасенко та співавт. [82], виявлено виразний мутагенний ефект при зміні хромосомних аберацій через 24 год після введення в шлунок білих щурів карбонату талію у дозі 0,0001 мг/кг. ***Виражена мутагенна дія в дозі, що у 10 разів менша від порогу гострої дії (0,001 мг/кг), підкреслює специфічність мутагенного ефекту талію.*** На цю специфічність мутагенного ефекту іонів талію слід звертати особливу увагу при профілактиці професійних талотоксикозів. У дозі 0,0005 мг/кг протягом 8 місяців талій виявляв виражену специфічну мутагенну дію, збільшуючи відсоток хромосомних аберацій і кількість аберантних клітин кісткового мозку щурів. Встановлено, що ***викликані талієм зміни у хромосомному апараті дуже повільно і не в повному обсязі піддаються репарації з відновленням початкової структури ДНК, що може проявитися тяжкими віддаленими наслідками перенесених талотоксикозів*** [89, 97]. P. A. Lehmann та співавт. (1985) на основі проведених досліджень виявили, що ***талій є елективною отрутою для сперматогенних клітин і клітин Сертолі у щурів, а також для клітин волосяних фолікулів***. Як елективна для гонад отрута, талій спричиняє ***функціональні порушення і деструктивні зміни в статевих залозах, які можуть бути порушеннями дітородної функції у чоловіків і жінок як після перенесених талотоксикозів, так і внаслідок тривалого проживання в зонах забруднення довкілля талієм.*** В експериментах виражений гонадотропний ефект від дії протягом 8 місяців талію у дозах 0,0005–0,00005 мг/кг проявився зменшенням кількості й рухливості сперматозоїдів, дегенерацією сперматогенного епітелію сім'яників і послабленням сперматогенезу [97].

Вивчаючи ембріотоксичну й тератогенну дії талію, Г. Н. Красовський та співавт. (1975)* встановили, що виражений тератогенний і ембріотоксичний ефекти талій проявляє протягом 8 мі-

* Красовский Г. Н. Экспериментальные данные к гигиеническому нормированию таллия в воде водоемов / Г. Н. Красовский // Гигиена и санитария. – 1975. – № 9. – С. 11–13.

сяців у дозах 0,0005–0,00005 мг/кг. При цьому було зареєстровано зменшення маси ембріонів, порушення функціонального стану потомства, зниження його виживання, аномалії розвитку плода. Дія талію на материнський організм супроводжувалася впливом як на перебіг вагітності, так і на функціональний стан зародка. У 2-місячного плода виявлено зменшення маси і зниження життєздатності, зменшення рівня SH-груп у крові, підвищення активності лужної фосфатази в сироватці крові.

Експериментальні дослідження ембріотоксичної дії талію встановили, що після хронічного, протягом 8 місяців отруєння щурів-самців карбонатом талію в дозах 0,0005–0,00005 мг/кг і наступного їх спаровування з інтактними самками, спостерігають тенденцію до збільшення загальної ембріональної смертності [35].

Мутагенна, гонадотропна, тератогенна й ембріотоксична дії талію знайшли підтвердження в процесі проведених досліджень клініки й перебігу талотоксикозів та їх віддалених наслідків у мешканців Чернівців у період і після спалаху масового талотоксикозу. Результати проведених досліджень показали, що подібні токсичні ефекти талію можуть проявлятися порушеннями процесів ембріогенезу, смертю або аномаліями розвитку плода, невиношуванням вагітності, безпліддям у чоловіків і жінок, імпотенцією, аменореєю [17, 36, 48, 49, 80]. Часто мутагенні властивості токсичних речовин поєднуються з їх специфічною гонадотропною дією та з ембріотропним і бластомогенним ефектами [30]. До таких токсикантів слід відносити й талій. Якщо мутагенну, гонадотропну, тератогенну й ембріотоксичну дії талію достатньою мірою вивчено, то бластомогенну його дію досліджено мало. Встановлено, що проникнення іона металу в клітину, досягнення ДНК і прореагування з нею є важливою складовою канцерогенезу ряду металів. Талій досягає ДНК, а тому має й бластомогенний ефект [6, 64, 97]. Н. Ю. Тарасенко та співавт. [82] ***акцентують увагу дослідників на мутагенній, гонадотропній й тератогенній діях талію порівняно в малих дозах.***

Талій має токсичну дію на мікроорганізми, що утворюють нормальну автохтонну мікрофлору, і ***цим порушувати при-***

родну мікроекологію відкритих порожнин і шкіри організму в людей і тварин [17, 64, 79]. Виразні зміни мікроекології порожнини рота, товстої кишки і шкіри на місцях алопеції виявили при дослідженнях у Буковинському медичному університеті (І. Й. Сидорчук та співавт., 1991), обстежуючи дітей з таліє-вою інтоксикацією, яка більше відома як чернівецька хімічна хвороба. У хворих дітей було зареєстровано ознаки дисбактеріозу та різке збільшення патогенної мікрофлори внаслідок елімінації резидентних мікроорганізмів [79]. Частим віддаленим наслідком талотоксикозів є стійкий дисбактеріоз.

Для діагностики талієвих інтоксикацій важливі прояви місцевої токсичної дії талію на органи і тканини. А. І. Ейтінгон [97] наводить дані проведених досліджень із вивчення місцевої дії талію та його сполук. У дослідах на кролях виявлено подразнювальну дію карбонату талію на шкіру (некроз епідермісу, набряк й інфільтрація дерми) і слизові оболонки ока (гіперемія, гнійний кон'юнктивіт, помутніння рогівки).

У дослідах щодо токсичності мурашинно-малоновокислого талію зареєстровано гіперемію шкіри у щурів, точкові крововиливи. Дія на слизову оболонку ока проявлялася різкою гіперемією і набряком кон'юнктиви із гнійним виділенням та помутнінням рогівки. При вивченні токсичної дії пилу із вмістом талію на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і легеневу тканину встановлено, що найнебезпечнішими для органів дихання є кристалічні галогеніди талію. Легені найбільше пошкоджує йодид талію.

При одноразовому введенні ацетату талію кролям у дозі 6–7 мг/кг, а щурам – 2,5–3,5–5,0 мг/кг не виявлено ознак ні загального, ні часткового випадання шерсті. Коли додатково розчином ацетату талію подразнили шкіру тварин, то в таких місцях реєстрували осередкове облисіння, що пояснюють посиленням накопичення талію в шкірі під впливом місцевого подразнення [80, 97]. Подібну місцеву дію (виразковий стоматит, кон'юнктивіт тощо) аерозолів талію (дим, пил) було виявлено у чернівецьких дітей під час спалаху масового талотоксикозу (1988–1998 рр.) [17].

Вищенаведені дані про токсичність та особливості токсичної дії іонів талію свідчать, що талій втягує в патологічний процес всі життєво важливі органи й системи, проявляючи залежно від величини токсодози та тривалості дії на організм різнобічні токсичні ефекти: загальнотоксичний, мутагенний, гонадотропний, тератогенний та бактеріостатичний. Спроможність проникати через плаценту дозволяє токсичним іонам талію проявляти пряму ембріотоксичну дію, що важливо знати акушерам-гінекологам.

3.4. Токсичність талію при сумісній дії його з іншими токсикантами

У публікаціях майже відсутній матеріал про характер комбінованої дії талію в сукупності з іншими токсичними речовинами та про його взаємодію з ліками, що є доказом недостатньої уваги до цієї важливої проблеми.

В зарубіжній літературі описано випадки професійних отруєнь пилом піриту й дусту, що містили талій разом з іншими хімічними речовинами. Інтоксикація піритом проявлялася швидким стомленням, втратою апетиту, болем у ногах. Клініка інтоксикації дустом не відрізнялася від отруєння піритом, але в 3 випадках отруєння дустом спричинило атрофію зорового нерва [85].

Результати вивчення токсичності пилу магнієвого сплаву, що містив 1 % талію, показали, що пил з таким вмістом викликає типову талієву інтоксикацію при введенні білим мишам через шлунок у дозі 12 229 мг/кг. Ця доза пилу виявилася смертельною. Аерозоль конденсації магнієвого сплаву із помірною загальнотоксичною дією в концентрації 150 мг/м^3 виявився більш токсичним, ніж аерозоль дезінтеграції [97].

Проведено дослідження токсичної дії талію в комбінаціях бор + талій, алюміній + талій, селен + талій на білих щурах на рівні несмертельних і смертельних токсодоз [11, 12, 17]. У дослідах використовували розчини сульфату талію, борної кислоти, хлористого алюмінію і селенової кислоти, які перорально

вводили у відповідних дозах і комбінаціях тваринам. Несмертельні токсодози хімічних речовин, взятих у досліди, було перевірено і підтверджено експериментально (табл. 3). Для реєстрації токсичних ефектів при комбінованій дії використано такий інтегральний показник як смертність тварин. Досліди проводили із застосуванням стандартних методик, прийнятих у токсикології для вивчення комбінованої дії токсичних речовин. Експерименти повторювали тричі, з деякими змінами у методиках. Дослідження показали, що при комбінованій дії талію з бором як на рівні DL_{50}, так і на рівні несмертельної токсодози реєструють один із видів синергізму, який прийнято позначати терміном потенціювання, тому що отриманий токсичний ефект перевищує суму дії кожної із взятих у цю комбінацію хімічних речовин (табл. 4). Середня смертельна доза (DL_{50}) сульфату талію проявила токсичний ефект, подібний за дією абсолютно смертельній токсодозі (DL_{100}). Смерть усіх тварин настала протягом 3 днів. Несмертельна доза талію (5 мг/кг) при дії у сукупності з бором проявила токсичний ефект, рівний за дією DL_{50}, смерть усіх тварин настала протягом 6 днів.

Потенціювання токсичності талію виявлено також в комбінації алюміній + талій, але меншою мірою. Несмертельна доза сульфату талію (5 мг/кг) при сукупній дії з алюмінієм призвела до смерті всіх тварин протягом 8 днів. При вивченні комбінованої дії талію із селеном не виявлено жодних змін токсичності, що свідчить про незалежність їх дій.

Варто зауважити, що бор та алюміній як і талій належать до третьої групи періодичної системи елементів, тоді як селен є елементом шостої групи, так званих халькофільних елементів. Доцільно також нагадати виявлену для елементів третьої групи закономірність, що із збільшенням атомної маси підвищується токсичність цих елементів і зменшується відсоток їх вмісту в організмі [17, 23]. Так, бор не відзначається особливою токсичністю для тварин, тоді як талій є надзвичайно токсичною отрутою для живих організмів усіх рівнів (людей, тварин, птахів, комах, мікроорганізмів). Ми не досліджували механізм потенціювання токсичності талію бором і алюмінієм, але можливі причини такого синергізму вбачаємо ось у чому:

Таблиця 3

Токсичність хімічних речовин, взятих для дослідів [14, 15, 22]

Речовин	Офіційно прийнят DL_{50}	Використ н в дослід х	
		DL_{50}	несмертельн доз
Сульф т т лію	20 мг/кг	20 мг/кг	5 мг/кг
Борн кислот	3,5–4 г/кг	–	1,2 г/кг
Хлористий люміній	980 мг/кг	–	325 мг/кг
Селенов кислот	7,75 мг/кг	–	2,5 мг/кг

Таблиця 4

Прояви токсичності талію при комбінованій дії з бором, алюмінієм, селеном [14, 15, 22]

Кількість тв рин у групі	Комбін ції речовин і токсодози, використ т ні в експеримент х	Прояв токсичного ефекту			
		термін смерті (дні)	з гинуло (кількість)	вижило (кількість)	смерт-ність (%)
10	Борн кислот 1,2 г/кг + сульф т т лію 20 мг/кг	3	10	–	100
10	Хлористий люміній 325 мг/кг + сульф т т лію 20 мг/кг	6	10	–	100
10	Селенов кислот 2,5 мг/кг + сульф т т лію 20 мг/кг	6	10	–	100
10 (контрольн)	Сульф т т лію 20 мг/кг	6	10	–	100
10 (контрольн)	Сульф т т лію 5 мг/кг	–	–	10	0
10	Борн кислот 1,2 г/кг + сульф т т лію 5 мг/кг	6	10	–	100
10	Хлористий люміній 325 мг/кг + сульф т т лію 5 мг/кг	8	10	–	100
10	Селенов кислот 2,5 мг/кг + сульф т т лію 5 мг/кг	–	–	10	0

– ***по-перше***, талій проявляє токсичну дію на ті ж ферментні системи, на які діють надлишки бору та алюмінію і які здатні спричиняти порушення метаболізму рибофлавіну і функції щитоподібної залози [23, 83];

– ***по-друге,*** можливо синергізм талію з алюмінієм є наслідком їх спільної дії на ті ферменти, які беруть участь у фосфорному обміні. До подібного висновку прийшли В. К. Тоточенко та співавт., вивчаючи епідеміологію чернівецької хімічної хвороби [83];

– ***по-третє,*** більш виразне потенціювання токсичності талію бором можливо є наслідком їх біологічної взаємодії з калієм. О. І. Войнар [24] зауважує, що обмін бору в організмі тварини і людини пов'язаний з обміном калію. Про такий зв'язок свідчать також дослідження, проведені Н. Ф. Ізмєровим (1989)*, який виявив, що дефіцит калію порушує процеси росту і ця патологія успішно лікується бором. Відомо, що талій також проявляє як хімічну, так і біологічну взаємодії з калієм.

Дослідження [11, 17] підтвердили висновок, що при інтоксикаціях, які виникають внаслідок поєднаної дії талію з іншими токсичними речовинами, він зберігає роль провідного фактора впродовж усього патологічного процесу, а за клінічними проявами такі інтоксикації подібні до типових талотоксикозів. Клінічні прояви і перебіг інтоксикації від сукупної дії талію з бором і алюмінієм були аналогічними й не відрізнялися від інтоксикації тварин у контрольних групах, де отруєння було наслідком токсичної дії тільки сульфату талію в токсодозах 5 мг/кг (несмертельна), 20 мг/кг (DL_{50}), 35 мг/кг (DL_{100}). Досліджували також вплив поєднаної дії свинцю, кадмію й талію на постнатальний онтогенез [67, 68], а токсичність талію – при його сукупній дії у комбінаціях Tl+Cd, Pb+Cd, Pb+Cd+Tl. Експерименти проводили хронічним отруєнням перорально нетоксичними для нирок дозами талію, кадмію й свинцю вагітних та лактуючих самок білих щурів [68]. Результати досліджень (В. П. Пішак, К. І. Павлунік, 1995) вказують, що:

➢ ембріотоксична дія металів проявилася найвиразніше в їх комбінації Tl+Cd (загинуло у результаті внутрішньоутробної смерті плода і синдрому резорбції 50 % тварин, взятих у дослід);

* Ізмєров Н. Ф. (цит. за А. П. Авциним [1].

➢ у перші 7 днів смертність потомства в групах тварин від отруєння металами у комбінаціях Pb+Cd+Tl склала 50 %, Pb+Cd –33 % , Tl+Cd –12,5 %;

➢ на 17-й день життя шерстяний покрив у щурів усіх груп розвивався відповідно до контролю, окрім тих щурят, матері яких отримували токсичні речовини в комбінації Pb+Cd+Tl. У потомства цих самок зареєстровано тотальну алопецію.

При цьому середня маса «голих» щурят виявилась майже на 2 г нижчою, ніж в усіх інших групах, і складала 6,75 г при середній масі в інших групах 8,67 г [67, 68].

Кадмій і ртуть не проникають через плацентарний бар'єр, а тому в організмі новонароджених іонів цих металів не виявлено [80]. Талій здатний проникати через плаценту, проявляти пряму ембріотоксичну дію, в тому числі й пригнічувати розвиток плода, викликати його облисіння, а то й смерть [101].

3.5. Токсичність талію для тварин і рослин

Експериментальні дослідження показали, що токсичність талію для тварин практично ідентична з його токсичністю для людини. Найчутливішими до токсичної дії талію виявилися миші й білі щури, менш чутливі – морські свинки та кролі.

У собак і кішок смертельні талотоксикози із виразними печінковими й нирковими розладами й геморагічними діатезами розвивалися після того, як вони поїдали отруєних талієм щурів, мишей, кролів, койотів. У тих кішок і собак, які після такого отруєння залишалися живими, зареєстровано численні й різноманітні запальні процеси шкіри з інфільтраціями і облисінням, розлади координації руху, судоми й паралічі. У домашніх та бездомних кішок і собак осередкова алопеція після отруєння талієм з'являлася після 12–14 дня інтоксикації [7, 76, 97].

Розвиток, клінічні прояви і перебіг хронічних талотоксикозів у лабораторних щурів ідентичні з розвитком, клінічними проявами і перебігом хронічних талотоксикозів у людей (стадії інтоксикації, термін появи й характер талієвої алопеції та інших клінічних синдромів і симптомів) [17].

Вивчення впливу різних концентрацій талію на деякі морфологічні показники кукурудзи, яка проростає, показало, що талій в концентраціях 2–15 мг/кг знижує енергію проростання насіння на 6–24 %, а схожість на 16–50 % порівняно із рослинами контрольної групи. Висота рослин, взятих у досліди, виявилася на 13–60 % меншою від контрольних, а також на 8–30 % нижчими стали довжина і розвиненість коріння у досліджуваних рослин [55].

Розділ 4

Талій в організмі людини. Шляхи проникнення

4.1. Талій в організмі здорової людини

4.2. Талій – мікроелемент чи ксенобіотик?

4.3. Визначення поняття «талотоксикоз»

4.4. Шляхи проникнення талію в організм

4.5. Накопичення, розподіл і перерозподіл талію в організмі

4.6. Виведення талію з організму

4.1. Талій в організмі здорової людини

Відомості про роль талію та його метаболізм в організмі здорової людини практично відсутні. Більшість науковців дотримується думки, що талій не є нормальним інгредієнтом в організмі здорової людини. О. І. Войнар [24] наводить думку Монте-Уілльям і Тіптона про те, що талій в нормі взагалі не зустрічається ні у тварин, ні в рослин навіть у вигляді слідів. Зазначено, що талій у нормі в тканинах людського організму не знаходять*. І в подальшому деякі дослідники [100, 117] продовжували стверджувати, що талій не є нормальним інгредієнтом крові та інших біоструктур інтактних організмів тварин і людини. Наявність металу в біосубстратах вони пояснюють попаданням його із навколишнього середовища, що може свідчити про неблагополучний стан довкілля; вважають ***наявність талію в фекаліях або сечі у будь-яких кількостях ненормальним явищем і розцінюють як провісник можливого розвитку інтоксикації, або як ознаку інтоксикації, що вже розпочалася.*** Подібної думки також рекомендують дотримуватись відомі дерматологи А. Рук і Р. Даубер [76]. Деякі автори, посилаючись на дослідження E. Weinig і P. Zink [116], вважають наявність талію в організмі здорової людини у невеликих концентраціях нормальним явищем і розглядають його як мікроелемент, біологічна роль якого поки що невідома [115]. Якщо розглядати талій як мікроелемент, то це означає, що його слід вважати спорідненим для організму субстратом. В організмі людини талій існує в іонній формі, нерозчинний у жирах.

Оцінок надходження талію із харчовим раціоном немає. Проведені грубі розрахунки дозволяють зробити припущення, що добовий харчовий раціон людини може містити приблизно 1,5 мкг талію. Основними джерелами надходження талію в орга-

* Лазарєв М. В. Шкідливі речовини в промисловості / М. В. Лазарєв. – 1963.

нізм людини є : споживання овочів, зелені, фруктів і куріння цигарок. ***Найтиповішими концентраціями талію в організмі здорової людини у нормі прийнято вважати 0,5–2,0 нг/г сирої маси при середній концентрації 1,2 нг/г.*** Середню концентрацію прийнято для розрахунків загальної кількості талію в організмі здорової людини. Так, при середній концентрації талію 1,2 нг/г і середній масі тіла 75 кг загальна кількість його в організмі у нормі може сягати 0,1 мг. ***Патологічним вважається збільшення наведеної загальної кількості талію в організмі у 50–100 разів*** з урахуванням, що хронічні отруєння можливі при дії токсиканта і в значно менших кількостях. Ці показники беруть до уваги при діагностиці талотоксикозів [17, 80].

Для моделі балансу талію в організмі людини наведено такі показники ***надходження і виділення талію в нормі (мкг на добу)****:

а) надходження в організм:

– з їжею і рідиною (продукти харчування і питна вода) – 1,5;

– з повітрям (через легені) й шляхом абсорбції (через шкіру) – 0,05.

б) виділення з організму:

– з фекаліями – 1,0;

– з сечею – 0,5;

– іншими шляхами (з потом, слиною, через волосся, що випало) – 0,1×10–3.

Наводять і такі показники норми талію в деяких біосубстратах організму здорової людини [1] :

а) ***вміст талію:***

– у волоссі – 4,8–15,8 нг/г (0,0048–0,0158 мкг/г);

– у нігтях – 0,72–4,93 нг/г;

– у стінці товстої кишки – 0,56–5,4 нг/г;

– у сечі – 0,1–2,0 нг/мл (0,13–2,0 мкг/л)

б) виділення талію протягом доби:

– із сечею у звичайних людей – 0,2–0,8 мкг;

– у вегетаріанців – 1,9 мкг;

– у курців – 1,4 мкг.

* Человек : медико-биологические данные : доклад рабочей группы комитета МКРЗ. – М. : Медицина, 1977. – 496 с.

За міжнародну норму вмісту талію в сечі прийнято його концентрацію у межах 0,0001–0,0002 мг/л [1, 6]. Наведені показники беруть до уваги при діагностиці талотоксикозів у судовій медицині [80].

4.2. Талій – мікроелемент чи ксенобіотик?

Згідно з однією із класифікацій (D. K. Kalani, 1980)*, талій як мікроелемент не входить ні в групу есенціальних, ні в групу умовно есенціальних, ні в групу фізіологічно інертних для організму мікроелементів. На основі цього напрошується такий висновок: ***у даний час найдоцільніше розглядати талій як ксенобіотик, тобто чужорідний для здорового організму субстрат.*** У мікродозах цей метал може виявлятися в організмі тварин і людей, які проживають в умовах техногенного забруднення довкілля чи в природних аномальних біогеохімічних провінціях з підвищеним вмістом в земній поверхні або питній воді талію, часто у сукупності з мікроелементами інших важких металів.

4.3. Визначення поняття «талотоксикоз»

Талотоксикозом слід називати інтоксикацію талієм [1]. Поняття «талотоксикоз» характеризує патологічний стан, що виникає внаслідок накопичення в організмі надлишку такого токсичного мікроелемента як талій і є проявом одного з численних мікроелементозів людини.

Термін «мікроелементози» використовують для позначення цілого ряду патологічних процесів біохімічної природи, які можуть бути наслідком надлишку, дефіциту чи дисбалансу мікроелементів в організмі. Патологічний стан від надлишку мікроелементів у організмі характеризують як мікроелементний токсикоз (мікроелементоз).

Поняття «мікроелементний надлишок» і «мікроелементний токсикоз» не рівнозначні. Якщо мікроелемент не токсичний, то мікроелементний надлишок в організмі може існувати тривалий час без жодних ознак інтоксикації. Збільшення, іноді ледве

* Kalani D. K. (цит. за А. П. Авциним [1]).

помітне, концентрації токсичного мікроелемента вище прийнятої норми, проявляється об'єктивними ознаками інтоксикації.

Захист організму від накопичення надлишку мікроелементів, особливо іонів токсичних металів, здійснює ***система елімінації*** шляхом блокування процесів усмоктування, збільшенням виділення надлишку, що надходить в організм, або переводом його в неактивну форму та депонуванням. Таким чином, система елімінації забезпечує в організмі мікроелементний гомеостаз. Наявність дефекту в будь-якій із ланок системи елімінації призводить до порушення мікроелементного гомеостазу й розвитку патологічного процесу від надлишку або дефіциту одного (мономікроелементоз) чи декількох (полімікроелементоз) мікроелементів.

Встановлено, що ***деякі надзвичайно токсичні мікроелементи, як наприклад свинець, кадмій, талій*** можуть відігравати домінуючу роль протягом усього патологічного процесу, порушуючи при цьому дисбаланс в організмі інших, менш токсичних мікроелементів. Такі мікроелементози також відносять до мономікроелементозів, а ***дисбаланс інших мікроелементів розглядають як фоновий,*** який суттєво не впливає на перебіг і наслідки інтоксикації. ***Тому талотоксикози належать до мономікроелементозів.***

Значну, якщо не більшу, частину сучасної терапевтичної патології слід відносити до захворювань хімічної етіології. У своїй більшості це хронічні й підгострі інтоксикації типу мікроелементозів, часто масового характеру. Але сьогодні ця патологія майже не діагностується і реєструється з іншими діагнозами (наприклад «токсикодермія», «діенцефальний синдром», «інтоксикаційна алопеція», «дисбактеріоз», «реактивний гепатит», «авітаміноз» тощо) в інших розділах статистичного обліку.

4.4. Шляхи проникнення талію в організм

Талій та його сполуки можуть потрапляти в організм людини інгаляційним, пероральним, перкутанним шляхами, через слизові оболонки й поверхню ран.

Інгаляційним шляхом талій проникає в організм при вдихуванні повітря, забрудненого аерозолями талію у вигляді диму,

сажі, пилу, пари. Всмоктування відбувається протягом усього дихального шляху, при цьому значна частина отрути із слиною може потрапляти в шлунок, що слід враховувати при діагностиці й наданні допомоги. ***Легені активно поглинають токсичні іони талію і забезпечують їх попадання у рідкі середовища організму в 10 разів ефективніше, ніж шлунково-кишковий тракт.*** Цим визначається небезпечність інгаляційних отруєнь [64].

Через рот (перорально) талій потрапляє в організм із зараженими продуктами, овочами, фруктами, питною водою. Можливі випадки кримінальних і побутових пероральних отруєнь, у тому числі й родентицидами і пестицидами, що містять у своєму складі талій. Всмоктування талію розпочинається і проходить через слизові оболонки рота, стравоходу, шлунка, а найінтенсивніше отрута всмоктується в тонкій кишці. Встановлено, що уже за 2–3 год приблизно 3/4 прийнятої дози талію знаходяться в органах і тканинах. Описано випадки, коли клініка талотоксикозу розвивалась у собак і кішок, які з'їдали гризунів, отруєних талієм [6].

Перкутанно і через відкриті слизові оболонки талій проникає в організм при безпосередньому контакті з порошками і розчинами талію та його сполук, а також внаслідок абсорбції аерозолів талію інтактною шкірою при тривалому перебуванні в зоні техногенного забруднення димом, сажею, пилом, що містять талій. Виявилося, що талій може просякати й забруднювати шкіру через гумові рукавиці [80]. Абсорбований талій утворює з жирними кислотами шкіри жиророзчинні сполуки, які здатні проникати через епідерміс. Захворювання і пошкодження шкіри полегшують проникнення через неї отрути [35, 54]. Слід пам'ятати про підвищену резорбційну функцію шкіри у дітей раннього віку. Експериментально установлено швидкість проникнення через здорову шкіру хвостів мишей для 2 % розчину карбонату талію 0,0025 мг/ $см^2$ за хвилину [96, 97]. Контакт із розчином 2 % карбонату талію протягом однієї години призводив до загибелі 50 % тварин, взятих у дослід, а контакт протягом 3 год призвів до загибелі 100 % взятих у дослід тварин. Небезпечність перкутанних отруєнь підтверджують описані в літературі експериментальні дослідження з мурашинно-малоно-

вокислим талієм. Нанесення 0,2 мл нерозбавленого мурашинно-малоновокислого талію на поверхню шкіри площею 3,14 $см^2$ спричиняло абсолютну смертельну дію. Подібний результат отримали при повторенні експериментів із використанням цієї ж сполуки талію, розбавленої в 20 і 30 разів. Збільшення площі аплікації різко прискорювало токсичну дію [80, 97]. Після проникнення через шкіру талій швидко з'являється в шлунку, тонкій кишці і у жовчі. Інгаляційні й перкутанні отруєння часто є причиною професійних та екогенних талотоксикозів.

4.5. Накопичення, розподіл і перерозподіл талію

Наведені в публікаціях дані щодо накопичення та розподілу талію в органах і тканинах нерідко мають суперечливий характер.

Розподіл і обмін талію в організмі досліджував A. Weibflog [115] та дійшов висновку, що ***кров бере участь тільки при надходженні елемента в органи, де він швидко переходить у тканини, а тому концентрація талію в крові при талотоксикозах завжди залишається надзвичайно низькою***. Він також стверджує, що найактивніше накопичують талій щитоподібна залоза, слинні залози і волосся, а в середній кількості накопичують його легені, м'язи, печінка, сім'яники і зовсім мало – мозок та кров. Згідно з дослідженнями G. Kazantzis [107], талій швидко зникає з крові й розподіляється в органах. Після перорального введення сульфату талію щурам, талій через годину з'являвся у сечі, а найбільші концентрації його виявлено в нирках і слинних залозах. Приблизно однакові концентрації металу знайдено в яєчках, печінці, селезінці, лімфатичних вузлах, м'язах, мозку, серці, шлунково-кишковому тракті. Протягом першого тижня концентрація талію в усіх цих органах залишалася без змін. Через 3 тижні після отруєння вміст талію у волоссі становив 60 % від загальної кількості металу в організмі. При смертельних отруєннях у людей найбільшу концентрацію талію було виявлено в нирках і серці [6, 97].

Результати експериментів з розподілу радіоактивного талію в організмі свідчать про значне накопичення талію в щитоподібній залозі, яєчках, нирках, скелетних м'язах, кишечнику і слинних залозах. Накопичення в печінці, легенях і серці індивідуально різне й залежить від фізіологічних умов [101]. A. Potts, Pin Chit (1971)* виявили накопичення талію в структурах органа зору, особливо багато у меланіновому пігменті (райдужка, судинна оболонка, війкове тіло), в кришталику, сітківці й зоровому нерві [106].

Пошуки з використанням радіоактивного Tl-204 показали, що талій довше ніж цинк, нікель і барій затримується у плазмі крові. Це свідчить про більш виражену здатність талію до кумуляції. ***Виявлено також високу тропність талію до гонад***. Органи і тканини за ступенем тропності їх до ізотопу Tl-204 розміщуються в такій послідовності: нирки > сім'яники > печінка > селезінка > простата > головний мозок > шерсть [1, 6, 42], що не знайшло повного підтвердження в наших дослідженнях. Акцентують увагу на пряму кореляцію між такою тропністю до талію і виразністю морфологічних змін у цих органах і тканинах на основі гістологічних, гістоферментативних та гістохімічних досліджень [1]. Зазначено, що ***в організмі поступово відбувається перерозподіл талію з депонуванням його у кістках і волоссі***. В міжклітинній рідині талій утворює сполуки з амінокислотами, а у кістках відкладається у вигляді фосфорнокислого талію шляхом витіснення кальцію [6]. С. Н. Голиков та співавт. [30] вважають, що депонування в кістках талію аналогічне до депонування в них свинцю. Розподіл металу в організмі не залежить від величини токсодози [17, 30].

E. Sabbioni та співавт. (1980)** вивчали розподіл Tl-204 в деяких органах і у клітинах печінки та сім'яників й встановили, що після інтраперитонеального введення радіоактивного Tl-204 в кількості 2,0 мкг на одного щура внаслідок поступового перерозподілу в організмі початковий вміст токсичного іона в деяких органах протягом 8 днів інтоксикації помітно зміню-

* Potts A. Thallous ion and the eye / A. Potts, Pin Chit // Invest Ophthal. – 1971. – Vol. 10 (12). – P. 925–931.

** Sabbioni E. et al. (цит. за А. Л. Бандманом [6]).

вався (табл. 5). Як свідчать дані з таблиці, в перші години після гострого отруєння найбільша кількість талію, що потрапила в організм, може накопичитися у нирках, тонкій кишці, серці й слинних залозах. Незважаючи на природну елімінацію металу з організму, протягом перших 8 днів інтоксикації шляхом перерозподілу талію в організмі він накопичується і зберігається у високих концентраціях в нирках, серці, статевих залозах. Вивчаючи внутрішньоклітинний розподіл талію через 16 год після інтраперитонеального введення, E. Sabbioni та співавт. виявили його в клітинах печінки та сім'яників (% від дози) відповідно: ядро – 37,4 і 29,5; мітохондрії – 7,9 і 11,8; лізосоми – 8,5 і 6,7; мікросоми – 5,8 і 3,5; цітозоль – 30,4 і 48,5 [8]. Відсутня залежність у розподілі талію в тканинах від величини токсодози, що співпадає з результатами наших експериментальних досліджень [7, 17].

Таблиця 5

Розподіл Tl-204 в органах білих щурів і зміни його концентрації протягом 8 днів інтоксикації [6]

Н зв орг н	Вміст т лію н 1 г тк нини від дози, взятої у дослід (у перер хунку н іон), після інтр перитоне льного введення в кількості 2,0 мкг		
	через 2 год	через 40 год	через 192 год
Нирки	2,57	4,43	2,50
Тонк кишк	1,46	0,95	0,35
Серце	0,63	0,37	0,96
Слинні з лози	0,42	0,39	0,30
Шлунок	0,68	0,43	0,27
Сім'яники	0,20	0,69	0,68
Мозок	0,02	0,16	0,15

Талій як мікроелемент в організмі здорової людини міститься у органах майже на одному рівні (1,96 мкмоль/кг) й тільки в головному мозку його концентрація збільшується до 2,44 мкмоль/кг [1].

Враховуючи фізико-хімічні й токсикологічні властивості талію, ми передбачали можливі відмінності в розподілі та накопиченні металу в органах і тканинах при гострих і хронічних отруєннях [14, 16, 22]. В експериментах на білих щурах заре-

єстровано особливості розподілу і накопичення талію в організмі залежно від характеру отруєння. Одній групі щурів сульфат талію в дозі 6 мг/кг ввели перорально одноразово і отримали клініку гострого талотоксикозу легкого ступеня із прогредієнтним перебігом. Другій групі щурів таку ж дозу талію ввели перорально протягом 2-х тижнів (14 днів) і отримали клініку хронічного талотоксикозу легкого ступеня. Розподіл і накопичення талію в органах і тканинах лабораторних тварин досліджували у період прояву осередкової алопеції на 6 тижні після отруєння (табл. 6). Одразу ж привернула увагу помітна різниця у накопиченні й розподілі талію в органах і тканинах при гострих та хронічних отруєннях. В експериментах помітили також і деякі особливості в розвитку та перебігу талотоксикозів залежно від характеру отруєння.

Таблиця 6

Відмінності у розподілі й накопиченні талію в організмі білих щурів при гострих і хронічних отруєннях (36 день після отруєння)

Орг н, тк нин	Вміст т лію у мг/кг сухої м си	
	гостре отруєння (6 мг/кг Tl_2SO_4 однор зово)	хронічне отруєння (6 мг/кг Tl_2SO_4 протягом 14 днів)
Шкір	2,2	8,6
Шерсть	5,6	18,7
Кістки	19,8	146,6
М'язи	16,5	17,5
Кров	1,3	–
Шлунок	9,6	13,3
Кишечник	10,52	19,0
Печінк	6,6	16,8
Нирки	25,3	84,1
Легені	6,0	16,7
Щитоподібн з лоз	36,1	62,5
Селезінк	24,8	4,4
Н дниркові з лози	30,2	35,5

Можливість впливу на розподіл і накопичення талію в організмі досліджували у комбінації з іншими хімічними речовинами деяких органів і тканин на 4-й день гострої смертельної інтоксикації (табл. 7).

Таблиця 7

Вміст талію в органах і тканинах білих щурів на 4-й день гострої смертельної інтоксикації при комбінованій дії його з бором та алюмінієм

Орг н, тк нин	Вміст т лію в мг/кг сухої м си		
	отруєння Tl_2SO_4 у дозі 20 мг/кг (контроль)	бор $^1/_3DL_{50}$ + Tl DL_{50}	Al $^1/_3DL_{50}$ + Tl DL_{50}
Шкір	–	7,7	16,0
Шерсть	3,0	7,2	9,2
Кістки	–	–	–
М'язи	16,2	55,0	58,2
Кров	32,2	24,6	17,0
Шлунок	30,5	–	49,0
Кишечник	–	–	42,0
Печінк	–	–	–
Нирки	25,7	–	–
Легені	–	–	–
Щитоподібн з лоз	–	–	–
Селезінк	–	–	–
Н дниркові з лози	–	–	–
Ембріон у в гітної с мки	42,3	–	21,9

Привертає увагу при комбінованій дії талію з бором і алюмінієм збільшення його концентрації в 2–3 рази у м'язах (55,0–58,2 мг/кг), у шкірі, шерсті. Результати наших різнобічних експериментальних досліджень, ***здатність талію постійно накопичуватися у значних концентраціях в ембріонах вагітних самок і в залозах внутрішньої секреції, особливо в щитоподібній залозі, надниркових і статевих залозах (30,2–64,8 мг/кг сухої маси), що підтверджує вже раніше виявлену тропність токсиканта до цих органів.***

Дослідження метаболізму талію спонукали багатьох дослідників до висновку, що накопичення талію в організмі тварин і людей подібне до накопичення ртуті та миш'яку і відбувається переважно в тих тканинах організму, які повільно звільняються від цих токсикантів [1, 17, 80].

Зауважимо, що при експериментальних хронічних отруєннях у щурів і в деяких чернівецьких дітей з хронічним перебі-

гом талотоксикозу зареєстровано ознаки остеопорозу трубчастих і плоских кісток.

4.6. Виведення талію з організму

Талій з організму людини виводиться повільно протягом року. Значна кількість елемента виділяється в перші 2–5 місяців. Період напіввиведення талію становить при інтенсивній терапії 4–5 діб, а без лікування – 10–12 діб [1, 6, 97]. Основними шляхами виділення є шлунково-кишковий тракт і нирки. В незначній кількості талій виділяється через залози зовнішньої секреції (молочні, слинні, потові, сальні) й через слизові оболонки бронхів, носа, рота, очей. Дослідження екскреції 18 металів [1] показали, що для талію загальна екскреція із фекаліями й сечею була достатньо швидка і дорівнювала 50–20 % уведеної внутрішньовенно дози протягом 4 днів. Близько 70 % талію виділялося з фекаліями [1]. В перші 10 днів інтоксикації, особливо при гострих отруєннях, більше талію виділяється через нирки. При цьому рівень талію в сечі дозволяє зробити розрахунки величини токсодози прийнятої отрути, а в окремих випадках оцінити ступінь тяжкості талієвої інтоксикації.

Інфузія калію збільшує нирковий кліренс талію, і цей ефект слід враховувати при наданні допомоги й лікуванні талотоксикозів, а також у профілактиці професійних захворювань. Експериментально встановлено, що збільшення вмісту калію у дієті щурів призводить до збільшення середньої смертельної дози талію (DL_{50}) [80].

Певною мірою динаміку виведення талію із організму характеризують такі дані з експериментальних досліджень і клінічних спостережень. Після одноразового введення кроликові 1 мл розчину азотнокислого талію внутрішньом'язово, що еквівалентно 5,37 мг чистого металу, виведення основної частини талію проходило протягом 13 діб. За цей період із сечею виділилось 1,053 мг талію (23,4 %), а з фекаліями – 3,574 мг (66,6 %). Усього було виділено 4,827 мг металу (90 %) [97]. У хворого, який випив 80 мл 1,15 % розчину азотнокислого талію, через 45 діб вміст талію в сечі становив 3,6 г%, а в плазмі крові – 1,4 г% [94].

Незалежно від шляхів потрапляння в організм, талій виводиться з усіх тканин практично за єдиним експоненціальним законом із часом напіввиведення 80 год (4–5 днів) [94]. За цим законом, виведення талію з організму та його концентрація в сечі через 26 днів від початку інтоксикації не буде відрізнятись від максимального значення для норми на 25 день, що слід враховувати при дослідженні проб сечі на вміст токсичного мікроелемента при отруєннях [112].

Ми зареєстрували покращення загального стану хворих на талотоксикоз після тотального чи осередкового облисіння. В процесі детоксикації організму від талію спостерігається фізіологічна та патологічна десквамація епітелію, ентероцитів, випадання волосся. Саме ці процеси досить виражено проявляються при талотоксикозах і здатні забезпечити місцеве, а можливо і загальне зменшення концентрації мікроелемента в організмі.

Розділ 5

Класифікація талотоксикозів

5.1. Класифікація талотоксикозів

5.2. Фактори, що здатні спричиняти масові талотоксикози

5.3. Роль інших мікроелементів у виникненні талотоксикозів

5.1. Класифікація талотоксикозів

За походженням талотоксикози є: природні, техногенні, ятрогенні, кримінальні, побутові (випадкові).

Природні талотоксикози пов'язані з особливостями місцевого біогеохімічного середовища. Подібно до ендемічного зоба, флюорозу, селенотоксикозу та інших мікроелементозів виникнення талотоксикозу можливе в аномальних біогеохімічних провінціях із природним підвищеним вмістом талію в навколишньому середовищі. Такі провінції існують у багатьох країнах світу, в тому числі й в Україні. Це родовища свинцевих, марганцевих і різних поліметалевих руд із вмістом талію. Деякі родовища марганцевої руди у Центральному Казахстані містять до 0,01 % талію. У підземних водах Ангаро-Ленського артезіанського басейну – до 2,7 мг/л [1, 6, 56, 97]. В цих регіонах виявляються часті випадки раннього «безпричинного» облисіння. Умови для виникнення та існування природних талотоксикозів мають місце, але відомості про них на даний час відсутні як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі. Причин такого явища може бути декілька. ***По-перше,*** цю проблему ніхто не вивчав і не досліджував. ***По-друге***, відсутність необхідних діагностичних критеріїв для талотоксикозів не дозволила навіть запідозрити наявність такої проблеми.

Техногенні талотоксикози пов'язані з мікроелементним талієвим забрудненням як промислової зони підприємств, так і навколишнього середовища. До техногенних треба відносити: професійні талотоксикози, трансгресивні.

Професійні талотоксикози прямо пов'язані із виробничою діяльністю чи тривалим перебуванням у промисловій зоні підприємств, що належать до категорії антропогенних талієвих джерел. До професійних слід віднести гострі й хронічні талієві отруєння, виникнення яких стало можливим через порушення

технологічних процесів або правил безпеки при виробництві чи використанні талію та його сполук, а також внаслідок виникнення аварійних і передаварійних ситуацій на відповідних підприємствах. Описані в літературі випадки хронічних професійних талотоксикозів свідчать, що основною причиною їх виникнення є ***тривала інтермітуюча*** (позмінний режим роботи) дія субтоксичних доз талію через органи дихання, шкіру, відкриті слизові оболонки. Можливе виникнення групових гострих професійних талотоксикозів при аварійних чи передаварійних ситуаціях на підприємствах-виробниках талію і його сполук та вирощування монокристалів [71, 74].

У виробничих умовах талій на організм людини діє у вигляді різноманітних аерозолів (техногенний пил, пара, дим, сажа) і рідше шляхом забруднення шкіри розчинами солей талію. У публікаціях Т. С. Тихової [85], Л. П. Шабаліної [94], В. С. Спиридонової [80] наведено результати вивчення умов праці на деяких підприємствах із виробництва талію і його сполук. Дослідження показали, що талій і його сполуки є основними шкідливими факторами на цих підприємствах. Однак свідчення про професійні талотоксикози у працівників цих підприємств відсутні, незважаючи на умови для їх виникнення й існування.

Значна кількість інформації стосовно причин і клініки професійних талотоксикозів є в зарубіжних медичних виданнях. Професійні талотоксикози виявлено й описано серед робітників підприємств, на яких виготовляють оптичне скло, оптичні прилади, штучні коштовні камені, фосфорисціруючі лаки й фарби, вольфрамові лампи, боєприпаси для вогнепальної зброї, родентициди та інсектициди. Професійні талотоксикози виявлено на заводах із очищення алмазів, на багатьох хімічних підприємствах. Описано професійні талотоксикози як наслідок тривалого дихання повітрям із вмістом пилу піриту. Талотоксикози професійного характеру виявлено у робітників спеціальних державних служб, що займались знищенням гризунів та інших шкідників дустом, який містив сполуки талію [80]. При дослідженні професійних талотоксикозів поза увагою дослід-

ників і профпатологів залишилися прояви гонадотропної, мутагенної, тератогенної і ембріотоксичної дії талію. Токсичні ефекти талій здатний проявляти при тривалій дії (місяці, роки) на організм в концентраціях, які відповідають навіть нині діючим для промислової зони гранично допустимим концентраціям. Наслідки таких токсичних ефектів можуть проявлятися достатніми для реєстрації порушеннями репродуктивних функцій як у чоловіків, так і жінок, при відсутності будь-яких інших ознак інтоксикації. У жінок, які в період вагітності працювали в умовах талієвого забруднення, часто реєструються уроджені вади у народжених ними дітей.

Трансгресивні чи сусідські талотоксикози не пов'язані з виробничою діяльністю, є наслідком постійного проживання або тривалого перебування в зонах техногенного талієвого забруднення (техногенні ендемії). Техногенні ендемічні талотоксикози можна реєструвати як по сусідству з підприємствами-забруднювачами, так і на значних відстанях від них (трансгресивні). Класичними прикладами епідеміологічного впливу талію на рослинність, комах, тварин і людей є описані епідемії техногенних талотоксикозів у м. Лангерих (ФРН) та м. Чернівці (Україна) [17, 36, 108].

Деякі науковці екологічно залежні хвороби пропонують розглядати як аналоги відповідних професійних хвороб, спричинених дією «розбавленого» навколишнім середовищем професійно шкідливого фактора [88]. Якщо чернівецький талотоксикоз екогенного походження розглядати як аналог професійного, то масове ураження населення міста спричинив «розбавлений» навколишнім середовищем шкідливий професійний фактор декількох місцевих підприємств.

Ятрогенні талотоксикози пов'язані із використанням талію в медицині й косметології. У літературі описано ятрогенні талотоксикози, які виникли при використанні талію як засобу для лікування сифілісу, нічного потовиділення при туберкульозі, мікозів волосся голови. Найбільше ятрогенних талотоксикозів зареєстровано серед дітей як наслідок лікування мікозів сульфатом і ацетатом талію за методом Бушке [109]. Із відомих до

1934 року 778 випадків талієвих отруєнь, 692 випадки (в тому числі 40 летальних) стали наслідком клінічного використання солей талію. Ятрогенні талотоксикози можливі як наслідок застосування депіляторних кремів з ацетатом талію в косметології. Можливі прояви ятрогенного талотоксикозу і як наслідок використання в медицині радіоактивних ізотопів талію у радіоізотопній діагностиці захворювань серцево-судинної системи, а також для місцевого опромінення при лікуванні деяких хвороб у дерматології, офтальмології, неврології [82].

Кримінальні талотоксикози пов'язані з використанням сполук талію як отрути. Перше відоме кримінальне отруєння мало місце у 1928 році, а уже в 1940 році було зареєстровано 152 таких отруєнь [101]. Докладно описано 10 випадків кримінальних отруєнь сполуками талію на фабриці харчових продуктів у Голландії в 1944–1945 рр. Кримінальну мікроепідемію талієвих отруєнь в Об'єднаних Арабських Еміратах описав J. Mc Cormack та співавт. у 1983 році*. В 2008 році Д. Д. Зербіно описав дві кримінальні мікроепідемії талотоксикозів, які мали місце в Україні у містах Львові (1975–1982) та Києві (1977–1987) [38]. У червні 2004 року 25 російських солдатів було отруєно талієм, коли вони виявили банку з невідомим білим порошком близько смітника на їх військовій базі в Хабаровську (Росія). Вони пробували його курити та застосовували замість тальку як присипку для ніг.

Побутові талотоксикози, описані у зарубіжній літературі та в окремих вітчизняних виданнях, пов'язані з необережним використанням пестицидів і родентицидів для боротьби із гризунами та шкідливими комахами. Зафіксовано випадок групового побутового отруєння талієм у великій мексиканській сім'ї після споживання пирога, який помилково було випечено з борошна, що містило 1% сульфату талію. Отруїлося 20 осіб, із яких 6 померло протягом 16 днів, а один – через місяць. У всіх отруєних зареєстровано характерні синдроми талотоксикозу [80, 101].

*J. Mc Cormack et al. (цит. за А. П. Авциним [1]).

5.2. Фактори, що здатні спричиняти масові талотоксикози

Масові талотоксикози різного ступеня тяжкості можуть виникати як ендемічні захворювання серед населення, яке проживає в геохімічних аномальних провінціях з надлишком у навколишньому середовищі талію. Такі аномальні провінції можуть бути природного чи техногенного походження. Вони виникають як наслідок тривалого хронічного отруєння субтоксичними дозами кумулюючого талію, що забруднює довкілля в концентраціях вище гранично допустимих. Тривале потрапляння в організм підвищених концентрацій талію порушує його добовий баланс і призводить до накопичення надлишку цього мікроелемента в органах і тканинах з проявом мутагенного, гонадотропного і тератогенного ефектів [17].

На основі досліджень мікроелементозів людини [1] ***виявлено таку закономірність:*** виразність дисбалансу імунологічних показників і ступінь функціональних порушень імунітету корелюють з рівнем техногенного мікроелементного забруднення навколишнього середовища. Якщо своєчасно не припинити подальше попадання субтоксичних доз талію в організм, то поступове накопичення його в органах і тканинах спричиняє розвиток патологічного процесу із проявом клініки талотоксикозу того чи іншого ступеня тяжкості, аж до летальних наслідків інтоксикації [16, 17].

В зонах техногенного мікроелементного забруднення важливу роль у виникненні талотоксикозів відіграють такі фактори:

– потрапляння талію в організм у сукупності з іншими мікроелементами, що здатні потенціювати його токсичність. Експериментально виявлено можливість потенціювання токсичності талію такими мікроелементами, як бор, алюміній, свинець, кадмій;

– використання в харчуванні овочів, фруктів, ягід, вирощених у садах і на городах, що знаходяться у зоні забруднення;

– вживання для пиття забрудненої талієм, а також бором, алюмінієм, свинцем, кадмієм води, враховуючи здатність цих мікроелементів потенціювати токсичність талію;

– використання для побутових потреб, зокрема води для поливання городів, садів із техногенно забруднених ставків і річок, а також купання в забруднених промисловими стоками річках і водоймищах;

– запилення й задимлення атмосферного повітря техногенними викидами промислових підприємств, а також інтенсивним рухом автотранспорту на забруднених і невпорядкованих вулицях;

– спалювання сміття, скошеної трави, бур'янів, опалого листя і перетворення в твердий аерозоль у вигляді диму й сажі накопичених в них великих концентрацій талію та мікроелементів інших важких металів.

Особливо небезпечне забруднення повітря пилом і димом в умовах тривалої інверсії без вертикальної циркуляції повітряних потоків, без достатнього приземного й висхідного перемішування повітря. Про таку небезпечність наочно свідчить гіркий досвід Чернівців (Україна) [17]. Спалювання в умовах тривалої інверсії опалого листя і бур'янів у місті й приміській зоні восени 1988 року з повторенням подібного ще раз восени 1989 та 1990 років призвело до тривалого забруднення димом атмосферного повітря. У повітрі було створено таку концентрацію аерозолю талію в поєднанні з іншими важкими металами, що призвела до повного знищення в місті мух, комарів (прояв інсектицидної дії). Не витримали такого обкурювання, частково загинули, а здебільшого покинули місто птахи нижнього ярусу мешкання (горобці, синиці, горлиці та інші). Як показали дослідження, концентрація талію в окремих пробах опалого восени 1988 року листя в парках і скверах міста досягала 8–9 мг/кг сухої маси.

Про характер і можливі наслідки техногенного забруднення талієм навколишнього середовища дають уявлення, опубліковані A. Brockhaus та співавт. [108], результати обстеження 1265 осіб чоловічої й жіночої статі віком від 1 до 85 років, які проживали в зоні забруднення довкілля одним із цементних

заводів, на якому для виробництва спеціального цементу використовували пірит [108]. Техногенні викиди заводу забруднили повітря, ґрунт і рослинність. Високі концентрації талію було виявлено в овочах і фруктах, вирощених в садах та на городах у зоні забруднення. Встановлено, що концентрація токсиканта зменшувалася в овочах і фруктах відповідно до збільшення відстані від заводу до садів і городів.

Серед населення, яке проживало в зоні забруднення, зафіксовано масові захворювання із клінічними проявами, характерними для талотоксикозів (ураження відкритих слизових оболонок, неврологічні й нейровегетативні розлади, ураження шлунково-кишкового тракту, дерматози, посилене випадання волосся, різні види алопеції). Більш виразні ознаки талотоксикозу спостерігали у людей, які споживали овочі й фрукти зі своїх садово-городніх ділянок, розташованих в зоні техногенного забруднення. 40 % обстежених мешканців, які проживали в зоні забруднення, показали перевищення норми вмісту талію у волоссі в 2–60 разів. Концентрація талію в сечі у 12 % обстежених була в межах від 10 до 80 мкг/л, а у решти – 0–10 мкг/л (при контрольних показниках 0,1–1,2 мкг/л). В групі обстежених, які споживали овочі й фрукти із садово-городніх ділянок, що знаходилися в зоні забруднення, концентрація талію в сечі в 2–5 разів була вищою, ніж у тих, хто такі овочі не споживав.

Характерно, що концентрація талію в сечі мешканців, які споживали овочі й фрукти зі своїх садово-городніх ділянок, зменшувалася відповідно до збільшення відстані від цементного заводу до їхніх садів і городів. Виявлено пряму кореляцію між концентрацією талію в сечі й виразністю психоневрологічних порушень. Такої кореляції між концентрацією талію в сечі й вираженням порушень шлунково-кишкового тракту, випадання волосся й алопеції не відмічено.

Під впливом ряду факторів, особливо метеорологічних та геохімічних, а також характеру сезонної діяльності й харчування людей, розвиток і прояв інтоксикації в зонах талієвого забруднення може набути інтермітуючого характеру із зростанням кількості уражених у весняно-літній і особливо в

осінній періоди, із рецидивами талотоксикозів у дітей та людей похилого віку і хронічно хворих. При цьому сумарна доза талію, що спричинила прояв рецидиву талотоксикозу, може бути значно меншою від тієї дози токсиканта, яка викликала першу інтоксикацію.

Зменшувати величину токсичної дози талію, що стає здатною викликати інтоксикацію або її рецидив, а також обтяжувати клініку і перебіг талотоксикозів, можуть інші хімічні елементи, які здатні потенціювати токсичність талію, зокрема бор, алюміній, свинець. Наприклад, бор шляхом потенціювання здатний несмертельну дозу талію перетворити на смертельну.

Найчутливіші до ураження талієм діти і люди похилого віку, а серед них особи із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, з розладами функцій печінки, ендокринної системи, із проявами діатезів, алергій, авітамінозів. Особливо чутливі до дії субтоксичних доз талію діти раннього віку, які при загалових талотоксикозах стають своєрідним індикатором стану хімічного забруднення. Через недостатність бар'єрних функцій і можливість швидше набрати токсичну дозу талію в міліграмах на кілограм маси тіла, діти реагують на інтоксикацію першими, а отруєння у них має тяжчий перебіг. Діти раннього (дошкільного) віку складають майже 80 % від офіційно визнаної кількості уражених чернівецькою хворобою [10, 17, 36]. Маленькі чернівчани віком 1–5 років стали індикатором екологічної катастрофи. Раннє виявлення ознак талієвого отруєння у маленьких дітей врятувало мешканців міста від більш тяжких наслідків масового ураження. Розрахунки, за даними E. Weining і P. Zink (1967) [116], показують, що без урахування резистентності організму до талію, перебуваючи в однакових умовах в зоні техногенного забруднення, протягом певного часу токсичну дозу небезпечного талію здатні швидше накопичити діти. Наприклад, дітям віком 1–3 роки для отруєння достатньо накопичити в організмі всього 1 мг талію, тоді як дітям віком 12–14 років потрібно дозу більшу в 7 разів (7 мг), а підліткам та дорослим – у 10 разів (10 мг) (табл. 8).

Таблиця 8

Можлива послідовність виникнення талотоксикозів при хронічних отруєннях залежно від віку, маси тіла та величини токсодози талію [117]

Контингент ур жених з віком (роки)	Ст нд ртний пок зник м си тіл , прийнятий педі тром з норму для оцінки фізичного розвитку (кг)	З г льн кількість т лію в орг нізмі (мг)*	
		не виклик є озн к інтоксик ції (мг)	збільшен в 100 р зів спричиняє інтоксик цію з клінічними прояв ми т лотоксикозу (мг)
1–3	10–15	0,01	1,0
4–5	15–18	0,02	2,0
6–8	18–25	0,03	3,0
12–14	38–50	0,07	7,0
>16	Середня 75	0,1	10,0

Примітка. * – за даними E. Weining і P. Zink (1967), в організмі здорової людини масою 75 кг загальна кількість талію у нормі становить 0,1 мг. Збільшення цієї кількості в 50–100 разів може проявитися талотоксикозом [116].

Діти приречені на роль індикатора небезпечності довкілля, а проживаючи в зонах техногенного забруднення, вони приречені на екологічно залежні хвороби. Детерміновані діатези і малі (мінорні) аномалії імунної системи у дітей є основою їх підвищеної чутливості до токсичного агента.

Згідно з токсикологічними дослідженнями лікарів-гомеопатів, ***при інтоксикаціях важкими металами в малих концентраціях перш за все страждають блакитноокі люди (особливо діти).*** Блакитноокі люди здатні швидше накопичувати й довше утримувати у своєму організмі токсичні елементи через сповільнене їх виведення з організму. Темноокі особи накопичують малі дози токсикантів довше, бо краще виводять їх з організму. Тому клініка інтоксикації малими дозами отрут проявляється у темнооких людей пізніше й перебігає у легшій формі. Лікарі-гомеопати використовують результати таких досліджень при дозуванні своїх ліків. Наприклад, дозу однакових ліків для світлооких та темнооких пацієнтів визначають з урахуванням цих особливостей.

Спеціальні експериментальні дослідження показали, що перехід від недостачі металу в організмі до його токсичності від-

бувається в досить вузькому інтервалі, приблизно двох порядків його допустимої в нормі кількості, а при відповідних умовах, наприклад комбінована дія талію з бором, який збільшує токсичність талію вдвічі – навіть концентрація недостатності мікроелемента в організмі може стати токсичною [64].

5.3. Роль інших мікроелементів у виникненні талотоксикозів

У виникненні талотоксикозів значну роль можуть відігравати інші мікроелементи, посилюючи чи послаблюючи токсичність талію. Експериментальні дослідження показали, що, наприклад, несмертельна доза сульфату талію може проявити смертельну дію на рівні DL_{50} при сукупній дії з бором [11, 12].

Біофізико-хімічні дослідження провели науковці Івано-Франківського національного медичного університету під час клінічного обстеження чернівецьких дітей з тотальною і осередковою алопецією, де показали порушення обміну біометалів та зміни в активності металопротеїдів у чернівецьких дітей-реконвалесцентів [3] (табл. 9).

Даний комплекс біофізико-хімічних досліджень проводили через 7, 10, 17 місяців від початку хвороби з одночасним клінічним обстеженням дітей педіатром та невропатологом. Ці лікарі через 8–10 місяців після маніфестації хвороби виявили психоневрологічні й диспептичні порушення, характерні для гострого періоду захворювання, тоді як ріст волосся на цей час відновився.

З метою обґрунтованого вирішення питання щодо причинного фактора, який зумовив спалах чернівецької алопеції, науковці моделювали талієвий токсикоз на білих щурах парентеральним введенням сульфату талію в дозі 5,8 мг/кг маси тіла в перерахунку на чистий метал. Досліджували прояви талотоксикозу в щурів проведенням комплексу біофізико-хімічних досліджень, тотожних клінічному в дітей-реконвалесцентів алопеції. Встановлено і доказано тотожність патобіохімічних процесів при експериментальному талієвому токсикозі у щурів та дітей-реконвалесцентів алопеції. Це дає підстави стверджувати, що

Таблиця 9

Порівняння деяких показників порушень обміну біометалів та активності металопротеїдів в організмі дітей із Чернівців, які перенесли алопецію [3]

Біофізико-хімічний тест, взятий для досліджень	Груп обстежених дітей із Чернівців з різними клінічними прояв ми облисіння		
	тот льн лопеція	осередков і дифузн лопеції	здорові діти
1	2	3	4
1. Вміст біомет лів (M±m) у формених елемент х крові (мг% н сиру речовину):			
– к лій;	85,9±12,57	110,45±22,09	123,0±7,01
– з лізо;	35,72±4,34	37,86±6,34	49,4±4,61
– мідь;	0,15±0,01	0,10±0,04	0,15±0,26
– цинк;	1,50±0,21	2,03±0,17	0,91±0,135
– м рг нець;	0,002±0,0004	0,002±0,0004	0,0064±0,0009
– люміній	0,56±0,28	0,43±0,01	1,129±0,23
2. Утрим ння в орг нізмі к лію, з ліз , цинку (% від н дходження)	Одн ковою мірою знижене бо проявляється від'ємними пок зник ми		40–70 % від н дходження
3. Пок зники ктивності ферментів т мет ло-протеїдів (M±m) у крові:			
– н сиченість тр нсферину з лізом (УО);	0,45±0,07	0,41±0,02	0,23±0,003
– н сиченість тр нсферину хромом (УО);	15,5±1,2	14,3± 0,6	9,7±0,2
– церулопл змін (УО);	35,4±3,26	105,66±7,27	44,4±3,08
– к т л з (УО);	15,60±1,12	14,22±1,2	9,52±12,92
– к рбо нгідр з (УО);	1,40±0,08	1,92±0,19	1,81±0,21
– холінестер з (мкмоль/мл х год);	46,4±10,7	189,7±27,6	347,0±36,6
– з г льн л кт тдегідроген з (МЕ)	25,8±6,1	17,2±2,7	79,16±19,9
4. Пок зники хемілюмінесценції (M±m) сиров тки крові (УО):			
– мплітуд спонт нної хемілюмінесценції (СХЛ);	13,0±0,70	16,89±0,87	10,8±0,60
– мплітуд швидкого сп л ху світіння, що виник є після доб вки 2-в лентного з ліз (CFe);	202,6±7,27	210,6±6,07	180,0±8,90

Продовження табл. 9

1	2	3	4
– мплітуд л тентного періоду (ЛП);	15,1±2,61	27,4±1,97	14,6±1,60
– мплітуд повільного сп л ху після швидкого	13,4±1,73	28,5±2,84	29,5±3,90
5. Імуноглобуліни (M±m) у сиров тці крові (г/л):			
– G;	7,19±0,85	8,49±0,77	10,09± 0,74
– M;	1,23±0,15	1,25±0,10	1,43±0,10
– A	0,70±0,11	0,96±0,13	1,39±0,09
6. Ст н нтиокиснюв льної системи сиров тки крові	Ст н декомпенс ції	М йже норм	Відповід є нормі
7. Вміст гідроперекисів у сиров тці крові	Одн ково підвищений		Відповід є нормі

не тільки тотальне, а й осередкове облисіння чернівецьких дітей слід розглядати як ознаку мікроелементозу, спричиненого іонним антагонізмом між талієм та калієм, цинком, залізом і марганцем. Значення дисбалансу калію, заліза, міді й цинку при виникненні та перебігу алопеції доведено. Відоме пряме відношення названих металів до активності досліджуваних в цій роботі металоферментів. ***Виявили також іонний антагонізм між талієм і такими мікроелементами, як калій, залізо, мідь, цинк, марганець, алюміній.*** Балансові дослідження показали здатність талію порушувати метаболізм цих мікроелементів та утримуватись в організмі. Порушення метаболізму біометалів викликало зміни в активності металопротеїдів у крові, появу гіпоімуноглобулінемії, розлад пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Зазначено, що порушення в обміні біометалів та активності металопротеїдів під впливом талію є досить стійкими і зберігалися протягом 6 місяців від початку талотоксикозів. Встановлені клінічними та експериментальними дослідженнями порушення обміну біометалів та активності ферментів при тотальній та осередковій алопеції слід вважати обґрунтуванням для їх корекції в комплексному лікуванні облисіння як в гострому (токсикогенному), так і в реабілітаційному (соматогенному) періодах [3].

Наведені в таблиці дані слід розглядати й оцінювати як ***один із обґрунтованих доказів прояву чернівецької хімічної хвороби не тільки тотальним, а й іншими формами облисіння (осередковим, дифузним, універсальним), саму ж чернівецьку недугу – проявом талієвого мікроелементозу, тобто талотоксикозом.***

У цьому розділі дані стосовно небезпечності талію і етіології талотоксикозів свідчать, що в нинішніх умовах надмірний контакт з талієм чи його сполуками є досить частим і може мати місце за різних обставин: в умовах промислового виробництва; через забруднення води, повітря, продуктів харчування техногенними викидами і промисловими відходами; в процесі лікування; при випадковому споживанні заражених цим токсикантом продуктів чи використанні талієвих отрут у побутових умовах. Хоча талій не віднесено до регулярно циркулюючих хімічних елементів, що впливають на біосферу, можливість виникнення талотоксикозів у даний час є реальною. Відсутність на сьогодні належного діагностичного оснащення та невміння діагностувати талієві інтоксикації, які в більшості так і залишаються нерозпізнаними, є тим підґрунтям, що дозволяє поки що вважати гостро токсичну дію талію на організм людини рідко можливою.

В умовах техногенного мікроелементного забруднення довкілля можливі порушення в організмі балансу талію (схема 1).

Схема 1. **Можливі причини і наслідки порушення в організмі балансу талію в умовах техногенного мікроелементного забруднення довкілля.**

Розділ 6

Механізми токсичної дії іонів талію. Патогенез талотоксикозів

6.1. Механізми прямої токсичної дії талію на клітини

6.2. Наслідки місцевої дії талію на клітинному рівні

6.3. Ураження волосся при талотоксикозах

6.4. Талієва ферментопатія як основа резорбтивної дії талію

6.5. Інші компоненти, причетні до резорбтивної дії талію

Талій в організмі людини проявляє свою токсичну дію, перебуваючи в іонній формі. Ступінь можливого токсичного ураження талієм тієї чи іншої біомішені (тканини, органа) залежить як від їх тропності до талію, так і від рівня захищеності від різнобічних шкідливих впливів, у тому числі й від токсикантів.

Талій здатний проявляти *специфічну та загальну токсичну дію на організм*. Іони талію проявляють гонадотропну, мутагенну, тератогенну та ембріотоксичну дії.

6.1. Механізми прямої токсичної дії іонів талію на клітини

Знання механізмів прямої токсичної дії іонів талію на клітинному рівні дозволяє лікарю краще зрозуміти механізми його резорбтивної дії та з'ясувати, чому ефективнішими при наданні допомоги і лікуванні талотоксикозів є препарати калію як антидотний засіб і малоефективні хелатоутворювальні сполуки, молекули яких містять SH-групи.

Прояви прямої токсичної дії іонів талію через порушення метаболізму калію. Для розуміння механізмів прямої токсичної дії іонів талію на клітинному рівні важливе значення має хімічний та біологічний зв'язок між іонами талію й калію, а також здатність надзвичайно токсичних іонів талію стехіометрично заміщати малотоксичні іони калію в біосередовищах [1, 64]. Через різницю їх хімічних властивостей таке заміщення або витіснення на певних етапах іонів калію іонами талію порушує нормальний перебіг реакцій і біохімічних процесів. Наприклад, іони калію виступають регулятором біологічного окиснення в мітохондріях за рахунок впливу на активність АТФ-синтетази, що має пряме відношення до механізму окиснювального фосфорилування. Заміна іонів калію іонами талію порушує цей механізм окиснювального фосфорилування. Збільшення концен-

трації калію в тканинах організму призупиняє його заміщення талієм і стимулює «очищення» клітин від токсичних іонів талію. Цю особливість заміщення слід враховувати при проведенні антидотної терапії талотоксикозів.

Калій – основний внутрішньоклітинний елемент, що необхідний для забезпечення дії багатьох ферментів, для нормальної роботи серця і скорочення м'язів тощо. Встановлено, що в тканинах усіх живих організмів різних рівнів організації вміст калію коливається у дуже вузьких межах (6–10 мекв на 100 г вологої маси тканини). Це свідчить про необхідність підтримки досить стабільних концентрацій калію для забезпечення життя будь-якої клітини. В організмі людини 98 % калію знаходиться в клітинах. Тому його дефіцит проявляється перш за все внутрішньоклітинною гіпокаліємією, а надлишок – внутрішньоклітинною гіперкаліємією без помітних змін концентрації елемента в плазмі крові. Ознакою порушення метаболізму калію в організмі є м'язова слабкість, спочатку в ногах, потім у м'язах тулуба. Пізніше з'являється слабкість дихальних м'язів і м'язів обличчя із парестезіями нервового генезу (при гіперкаліємії) або без парестезій (при гіпокаліємії). Аналогічно м'язова слабкість виникає й проявляється при талотоксикозах – із парестезіями при середніх і тяжких клінічних формах отруєнь та без парестезій – при легких інтоксикаціях. Талій здатний заміщувати калій у м'язах і цим деполяризувати мембрани, а при сцинтографії міокарда і веносцинтографії з використанням радіоактивних ізотопів Tl-199, Tl-201 він швидко акумулюється міокардом і стінками судин як біологічний аналог калію. При хронічних (протягом 6 місяців) експериментальних талотоксикозах світлооптичним методом виявлено зникнення поперечної смугастості волокон скелетних м'язів, а електронна мікроскопія допомогла знайти зруйновані міофіламенти, дегенерацію ендоплазматичної сітки, розриви мембран мітохондрій, вакуолізацію їх та деструкцію крист [1, 17].

С. Е. Inturrisi (1969)* виявив здатність Tl^+ заміщати K^+ в активованій Na^+-K^+-АТФ-азі, маючи в 10 разів більшу спорід-

* Inturrisi C. E. (цит. за А. П. Авциним [1]).

неність до ферменту, ніж калій. Така заміна пошкоджує функцію цього важливого натрієвого насоса, що ***забезпечує нормальну діяльність клітин усіх живих організмів.*** Пошкодження Na^+-K^+-АТФ-ази порушує активний транспорт речовин через біологічні мембрани (прояв мембранотоксичної дії талію), що спричиняє розлад внутрішньоклітинного метаболізму. Ламаються механізми, які забезпечують процес вільного (субстратного) окиснення і окиснювального фосфорилування з утворенням АТФ. Тієї АТФ, що є макроергічною сполукою і універсальним донором енергії, необхідної для синтезу різноманітних речовин та при виконанні цілого ряду надзвичайно важливих для організму функцій, зокрема робота нирок, шлунка, м'язів, нервів тощо.

Порушення клітинного метаболізму й синтезу АТФ не може обійти стороною аденілатциклазний каскад, який є регуляторною системою в передачі фізіологічного сигналу із зовнішнього середовища всередину клітини. Передача цього фізіологічного сигналу відбувається за участю гормонів через утворення із АТФ циклічного адинозинмонофосфату (цАМФ). Утворений цАМФ запускає в клітині-мішені каскад ферментативних реакцій, які й зумовлюють кінцевий біологічний ефект.

Пряме пошкодження талієм мітохондрій порушує синтез білків, який здійснюється на рибосомах цитоплазми, ядра і мітохондрій (трансляція) за матричним принципом. Дегенеративні зміни в мітохондріях від токсичної дії іона талію не можуть залишити без порушення функції розміщеної в них протонної помпи (H^+-АТФ-ази) із можливими наслідками цього порушення.

Прояви прямої токсичної дії іонів талію через зв'язування сульфгідрильних груп. У прояві прямої токсичної дії талію на клітини не виключається можливість спричиняти загибель клітин шляхом блокади SH-груп білкових молекул, які складають основу біомембран і входять в активні центри багатьох ферментів. Літературні дані свідчать, що іони талію, як і інших важких металів, здатні порушувати біохімічні процеси будь-якого живого організму шляхом зв'язування сульфгідрильних груп. Помітні зміни сульфгідрильних груп постійно

реєструють в експериментальних і клінічних дослідженнях. Підтвердженням є прояви токсичного пошкодження при талотоксикозах тих органів і тканин, які багаті на сірку, зокрема волосся, нігті, епідерміс шкіри, жовч, нервові клітини, хрящі, кістки тощо.

Дехто з дослідників дійшов навіть висновку, що хімічна спорідненість талію з сіркою лежить в основі його резорбтивної дії [6, 80, 97]. Однак перебіг і клінічні прояви талотоксикозів не підтверджують можливість тільки такого механізму резорбтивної дії талію. Про недосконалість такого погляду свідчить також мала ефективність антидотної терапії талотоксикозів із використанням таких антидотів, як БАЛ та унітіол, які протягом десятиліть зарекомендували себе надійними засобами детоксикації організму при інтоксикаціях тіоловими отрутами.

6.2. Наслідки місцевої дії талію на клітинному рівні

Встановлено тропність талію до епітеліальних та нервових клітин, клітин-гландулоцитів і гепатоцитів.

Іони талію проявляють виражену мембранотоксичну дію, пошкоджуючи месенджерну систему та активний транспорт, пов'язаний з K^+-Na^+-АТФ-азою. Внаслідок ураження мембранних транспортних систем руйнується транспорт іонів та амінокислот, внаслідок чого пригнічується білковий синтез. Розлад метаболізму в клітинах супроводжується токсичною дистрофією з надлишковим накопиченням у клітинах якісно та кількісно змінених продуктів обміну. Крім інфільтрації уражених клітин продуктами метаболізму, талієва дистрофія проявляється змінами внутрішньоклітинних органоїдів та розладами взаємодії між ними.

Відомо, іони талію здатні впливати на ферментні системи дихального ланцюга з порушенням біоенергетичних процесів у мітохондріях, спричиняючи дегенеративні зміни часто із набряком та збільшенням об'єму мітохондрій та втратою крист. Внаслідок деструктивних змін мітохондрії може перетвори-

тися на пухирець, обмежений тільки зовнішньою оболонкою (вакуольна дистрофія). Саме дегенеративні зміни мітохондрій з порушенням структури їх гребенів і збільшенням та підвищенням щільності гранул M. Hermann і K. Bensch (1967) вважають специфічною ознакою прояву токсичної дії талію [80].

Відчутні для організму дегенеративні зміни у секреторних клітинах-гландулоцитах, де відбувається біосинтез гормонів. Особливо страждають від талію ті залози внутрішньої секреції, що виділяють секрети стероїдного або ліпідного характеру (надниркові та статеві, сальні, великі потові залози). Дегенеративні зміни в гландулоцитах спричиняють порушення функції залоз, особливо щитоподібної, статевих, надниркових. Ці порушення проявляються ендокринним синдромом при талотоксикозах. Для компенсації недостатності функції в окремих залозах, наприклад у щитоподібній, починаються процеси гіперплазії, але без ознак гіперфункції.

Особливо чутливі до іонів талію ті епітеліальні клітини, що характеризуються активними регенеративними процесами й основною функцією яких є обмін речовин між організмом і зовнішнім середовищем (наприклад епітелій відкритих слизових оболонок і дихальних шляхів). Талій спричиняє метаплазію епітеліальних клітин і цим порушує функцію багатьох органів і систем [80, 97]. Виявили метаплазію епітелію органів дихання та вивідних проток залоз внутрішньої секреції при вивченні талотоксикозу в експериментах на білих щурах. Наслідки талієвого ураження епітеліальних клітин виразно проявляються синдромом ураження відкритих слизових оболонок та слизової носоглотки та дихальних шляхів і гастроентерологічним синдромом.

Специфічність токсичної дії талію на епітеліальні клітини підтверджують патогістологічні дослідження як в експериментах, так і при вивченні талотоксикозів у людей. Властивим є ураження специфічного епітелію нирок, печінки, залоз внутрішньої секреції, органів дихання, шлунка, кишечнику, відкритих слизових оболонок, шкіри, волосяних фолікулів [1, 17, 80, 97]. У. І. Кенесарієв та О. Г. Чарнєв (1979) достовірно встановили

пряму кореляцію між тропністю до талію та виразністю патоморфологічних змін в органах і тканинах [42]. Ще на початку XX століття А. Бушке відзначав тропність талію до щитоподібної, підшлункової та слинних залоз і здатність цього токсиканта порушувати їх функцію. Експериментальні дослідження показали (T. A. Lehmann et al., 1985), що талій є елективною отрутою для сперматогенних клітин, а також для клітин волосяних фолікулів [1].

Найчутливішими до токсичної дії іонів талію серед нервових клітин виявилися проміжний мозок та гіпоталамус. Характер токсичної дії талію на нервові клітини і клінічні прояви ураження центральної та периферичної нервової системи свідчать, що малі дози талію здатні порушити тільки функцію нервових клітин без деструктивних змін у них. Тривала дія субтоксичних доз талію порушує метаболічні процеси в нервових клітинах, що призводить до токсичної дистрофії. Науковці P. S. Spencer та співавт. (1973) і J. B. Cavanagh та співавт. (1974) [1] особливого значення в патогенезі центральних і периферичних талієвих невропатій приділяють ультраструктурним змінам мітохондрій нейронів і аксонів. P. S. Spencer (1975) набряк аксонів вважає ранньою маніфестною ознакою талотоксикозів [1]. Таким чином, талієвий поліневрит є одним із проявів деструктивних змін у нервових клітинах й утворених ними нервах. При талієвих токсикозах виявлено зниження активності холінестерази до 46,4–189,7 мкмоль/мл • год (контроль 347,0 мкмоль/мл • год) [5], що ймовірно свідчить про вплив на синаптичну передачу імпульсів.

6.3. Ураження волосся при талотоксикозах

Механізми ураження волосся при талотоксикозах описано у фундаментальній праці «Хвороби волосся і волосистої частини голови» [76]. У клітинах волосся міститься майже 50 різних білків, більшість яких багата на сірку. Основну масу волосини складає кератин, до складу якого входить амінокислота цистеїн. Волосяні фолікули багаті на ферменти, в тому числі й на лужну фосфатазу, яка виявляється вподовж усієї базальної

мембрани та по периферії клітин волосяного сосочка, що вказує на важливу роль цього ферменту в процесах розвитку та росту волосся.

Волосся людини здатне накопичувати й зберігати в собі тривалий час різні мікроелементи. Тому його часто використовують як чутливий індикатор забруднення навколишнього середовища. Інкорпоруються мікроелементи у волосся з різних джерел як екзогенного, так і ендогенного походження [103]. Б. А. Ревіч та співавт. [74] встановили, що концентрація мікроелементів у волоссі є об'єктивним показником мікроелементної ситуації як у самому організмі, так і в навколишньому середовищі [74]. Сучасні методи досліджень у волоссі виявили понад 24 мікроелементи, більшість яких потрапляє у волосся тільки екзогенним шляхом.

Талій і миш'як з'являються у волоссі тільки ендогенним шляхом, тобто після їх потрапляння в організм. Нагадаємо, що після попадання в організм поступовим перерозподілом протягом 2–3 тижнів талій депонується в кістках (у вигляді фосфорнокислого талію) та у волоссі. Встановлено, що через 3 тижні від початку гострого отруєння вміст талію у волоссі досягає 60 % від його загальної кількості в організмі [7].

При хронічних отруєннях іони талію без перерозподілу відразу накопичуються в шкірі та волоссі. Порівняно з гострими, вміст талію в шкірі та волоссі при хронічних інтоксикаціях та при отруєннях від комбінованої дії талію з бором або алюмінієм може збільшуватися в 3–4 рази. Відповідно і місцева токсична дія талію на епідерміс та клітини волосяних фолікулів при таких отруєннях зростає пропорційно до збільшення концентрації токсиканта в них [17].

Розвиток та ріст волосся відбувається протягом усієї фази анагена, середня тривалість якої дорівнює 1000 дням. Це фаза активності волосяного фолікула. Корінь волосини у фазі анагена має форму крючка й оточений клітинами зовнішньої та внутрішньої кореневої піхви. У фазі анагена волосся є у взаємозв'язку з організмом і відображає стан обмінних процесів у ньому. Із анагена волосся переходить у короткотривалу проміжну

стадію катагена, в якій воно поступово втрачає зв'язок кореня з волосяним фолікулом. Волосина повільно відмирає, а корінь її з форми крючка поступово набуває веретено-, а далі колбоподібної форми.

Після повного відмирання волосся із стадії катагена переходить у фазу телагена, тривалість якої у середньому дорівнює 100 дням. У фазі телагена волосся не життєздатне і не відображає стан організму на даний момент, але зберігає інформацію про стан організму в минулому, що слід мати на увазі й враховувати при дослідженнях волосся на вміст талію. У здорової молодої людини співвідношення волосся у фазі анагена до волосся у фазі телагена становить 9:1. Порушення співвідношення анагенового і телагенового волосся із збільшенням відсотка телагенового вказує на патологічний стан.

Якщо значна частина волосся передчасно вступає у фазу телагена, а фаза анагена при цьому запізнюється, то через деякий час з'являються ознаки порідіння волосся та алопеції. Характерною ознакою механізму телагенового облисіння є відновлення росту волосся й зникнення алопеції після припинення дії патогенного фактора. Раптове дифузне випадання волосся, яке знаходиться у фазі телагена, є реакцією фолікулів на дію одного або декількох патогенних факторів та першою ознакою подальшого облисіння. ***Талієва алопеція є типовим телагеновим облисінням, яке частіше проявляється дифузною та осередковою плішивістю.*** А. Рук і Р. Даубер зауважують, що при наявності незрозумілої інтенсивної втрати волосся слід запідозрити дію токсичного хімічного агента, чия роль у виникненні алопеції та інших розладів росту волосся поки що недооцінюється і рідко береться до уваги дерматологами [76]. Наведені відомості допомагають зрозуміти чому талій є елективною отрутою для клітин епідермісу і волосяних фолікулів та чому при хронічних отруєннях або при отруєннях від сукупної дії талію з бором чи алюмінієм виявляються виразніші деструктивні зміни шкіри і волосся, ніж при гострих інтоксикаціях [1, 6, 17, 76, 80, 97].

Можливі механізми токсичного ураження волосся талієм. На думку більшості дослідників, ураження волосся при талієвих інтоксикаціях пов'язане із прямою токсичною дією іонів талію на кератиносинтезуючий апарат [6, 17, 97]. Для обґрунтування такої думки посилаються на результати експериментальних досліджень, які показали, що талій накопичується волосяними фолікулами у фазі анагена і порушує процес кератинізації у кератогенній зоні волосини. Вивчення динаміки талієвої алопеції показало, що початкові зміни у волоссі пов'язані з токсичними пошкодженнями тільки всередині волосяного фолікула. Проявляється на ранній стадії токсичне ураження фолікулів дифузним випаданням волосся. Приблизно через 3 доби від початку талієвої інтоксикації у тактильних клітинах матриксу було виявлено вакуолізацію матричних клітин, а пізніше виявлялося вузлувате збільшення стержня ураженої волосини та її крихкість і здатність обламуватись у прикореневій зоні при розчісуванні або інших механічних впливах [99]. Через декілька тижнів від початку інтоксикації, при наявності ознак дифузної алопеції 80 % волосяних фолікулів уже знаходилися у фазі катагена, що є підтвердженням телагенового механізму талієвої алопеції. ***Такий стан волосяних фолікулів із порушенням співвідношення анагенового та телагенового волосся W. Arnold та співавт.*** **[99]** ***радять розглядати як передвісник і причину наступної тотальної чи осередкової талієвої алопеції.***

З появою ознак алопеції зменшуються розміри волосяних фолікулів і знижується або повністю втрачається активність лужної фосфатази вподовж усієї базальної мембрани та по периферії клітин волосяного сосочка. ***Фаза анагена розпочинається після припинення токсичної дії іонів талію і супроводжується відновленням активності лужної фосфатази волосяних сосочків.***

Талій уражає життєздатне волосся і може руйнувати взаємозв'язок кутикули волосини з кореневою піхвою. Виявлені в ураженому волоссі зміни і «плями талію» свідчать про короткотривалість дії токсиканта з його участю в обмінних процесах.

Короткочасність дії талію підтверджує наявність темного пігменту тільки в кореневій частині й відсутність його у стержні ураженого волосся. При більш тривалій дії талію, з урахуванням швидкості росту волосся 0,32 мм на добу, подібні вкраплення темного пігменту могли б бути і в стержневій частині ураженого волосся. Участь талію в обмінних процесах підтверджує поява темного пігменту тільки після потрапляння талію в організм.

Талотоксикози можуть проявлятися різними клінічними формами алопеції з дифузним, тотальним, універсальним, осередковим облисінням або тільки поріджінням волосся на голові. Осередки облисіння можуть виникати від обламування ураженого волосся в прикореневій зоні, подібно до облисіння при трихофітії або внаслідок випадання ураженого волосся разом із колбою, через пошкодження у волосяному мішечку зв'язку колби з цибулиною. На нижньому конусоподібному кінці обламаної волосини може бути помітною виразна темна зона («пляма талію») розміром у середньому 0,1–0,15 мм, утворена накопиченням темного пігменту [17, 64, 76, 80].

Хронічні талотоксикози, в тому числі й професійні, частіше проявляються осередковим облисінням або тільки поріджінням волосся [64, 76, 104]. Як правило, уражене волосся при хронічних отруєннях випадає разом з колбою і в такому волоссі темна зона помітніша, оскільки накопичення пігменту видно протягом усієї кореневої частини. Рецидиви осередкової алопеції при талотоксикозах можуть стати причиною виникнення рубцевого облисіння, яке не піддається лікуванню.

Співставлення проявів ураження волосся при трихофітії й талотоксикозах корисне для диференційної діагностики алопеції. Дослідження показали, що грибок росте вниз і уражає тільки те волосся, яке знаходиться у фазі анагена, споживаючи кератин у міру його утворення. Зона флуоресценції ураженого волосся збільшується доверху із швидкістю росту волосся і стає видима на поверхні шкіри на 12–14 день від початку захворювання. Через обламування ураженого волосся в прикореневій зоні з'являються осередки облисіння [76].

Аналогічно в часі розвивалося токсичне ураження волосся при талотоксикозах, коли для лікування мікозів у дітей мето-

дом А. Бушке використовували ацетат чи сульфат талію в дозі 5–8 мг/кг перорально одноразово. В такій дозі талій проявляв токсичну дію тільки на кератиносинтезуючий апарат без деструктивних змін у волосяних фолікулах та шкірі. Порушення процесів кератинізації лишало грибка необхідного йому продукту харчування і перешкоджало нормальному формуванню та визріванню волосся. Внаслідок цього воно ставало крихким і здатним легко обламуватися у прикореневій зоні. Через 7–14 днів після прийому такої дози талію починалося інтенсивне випадання волосся (дифузна алопеція), яке закінчувалося тотальною, субтотальною чи осередковою алопецією. Залишки волосся легко і безболісно видаляли пінцетом або гребінцем при розчісуванні.

Порівняння кінетики грибкового та талієвого ураження волосся переконливо свідчить про ***їхню тотожність у часі та однаковий зв'язок з кератогенною зоною волосся***. Цей факт дозволяє зрозуміти механізм терапевтичної дії талію при лікуванні мікозів і одночасно є переконливим аргументом на користь прямої токсичної дії токсиканта на кератиносинтезуючий апарат.

6.4. Талієва ферментопатія як основа резорбтивної дії талію

Загальні механізми токсичної дії доцільно умовно поділити на структурно-функціональні та біохімічні й з такої позиції простежити за резорбтивною дією талію. Зауважимо, що для гострої патології хімічного генезу специфічна дія випереджує загальні ефекти і набуває значення пускового механізму.

При хронічній дії отруйних речовин спостерігають оборотну залежність. На початку інтоксикації характерні прояви специфічної дії отрути відсутні, а на перший план виходять ті прояви, які пов'язані з порушенням стабільності функції ряду органів та систем, перш за все регулюючих. Резорбтивна дія може проявитися й «токсичним зривом» одного із шляхів природної детоксикації організму [30].

Аналіз літератури та результати наших експериментальних і клінічних досліджень дозволяють стверджувати [17, 19], що ***в основі резорбтивної дії талію на живі організми, у тому числі й на організм людини, лежить талієва ферментопатія з порушеннями імунного статусу організму***. Талієва ферментопатія повільно розпочинається ще в період прояву прямої токсичної дії іонів талію на клітинному рівні й поступово зростає, ускладнюючи патологічний процес, під впливом деяких факторів, а саме:

– порушення в організмі іонами талію метаболізму іонів калію і сірки, а також іонного антагонізму талію з такими біометалами, як залізо, цинк, мідь, марганець [6];

– клітинної деструкції від дії талію на клітини з порушенням синтезу АТФ і виникненням дефіциту енергозабезпечення;

– виникнення стану недостатності з поступовим переходом до стану відсутності коферменту внаслідок розвитку гіповітамінозів, а в подальшому – авітамінозів через токсичне ураження епітелію шлунково-кишкового тракту, виникнення токсичного дисбактеріозу, токсичного дерматозу, що призводить до порушення всмоктування, фосфорилування і синтезу вітамінів у кишечнику, шлунку та шкірі. При розвитку гіпо- й авітамінозу слід обов'язково враховувати здатність талію пошкоджувати ферменти дихального ланцюга.

Під впливом цих факторів ***резорбтивна дія талію зростає і проявляється повільно, з поступово наростаючим пригніченням обмінних процесів, які мають життєво важливе значення***. У свою чергу, резорбтивна дія посилює пряму токсичну дію талію на клітинному рівні, що в сукупності прискорює розвиток токсичної дистрофії, перш за все у тропних до металу органах і тканинах.

Перебіг талотоксикозів набуває тривалого, виразно фазового характеру з виникненням дистрофічних змін в органах і тканинах, формуванням і проявом класичних специфічних для талієвих інтоксикацій симптомів і синдромів впродовж 2–3 тижнів від початку захворювання.

Виявлено характерну для важких талієвих отруєнь кореляцію між виразністю токсичної дистрофії в печінці та міокарді й підвищенням рівня трансаміназ у крові. Цю кореляцію слід обов'язково враховувати при діагностиці та визначенні ступеня тяжкості талотоксикозів.

6.5. Інші компоненти, причетні до резорбтивної дії талію

Важливими складовими прояву резорбтивної дії талію є наступні: порушення водно-сольового обміну; талієвий дисбактеріоз; гіповітаміноз, а надалі авітаміноз; талієвий імунодефіцит.

Ознаки порушення водно-сольового обміну при талієвих інтоксикаціях встановлено достовірно, але механізми їх виникнення вивчено мало. Виразні розлади водно-сольового обміну описано при тяжких талієвих отруєннях. Вони проявлялись ознаками згущення крові, змінами її реологічних властивостей, ускладненнями метаболічних процесів в організмі, токсичною нефропатією, часто у сукупності з гепатопатією [80]. Талотоксикози легкого ступеня та більшість отруєнь середньої тяжкості проявляються переважно ознаками порушення функції нирок без симптомів, що вказують на декомпенсацію і деструктивні зміни в них.

Посилює токсичну дію талію на нирки алкогольне навантаження, про що свідчать дані експериментальних досліджень та описаний випадок смерті від отруєння йодидом талію, який в кількості 2 мл було випадково випито у стані алкогольного сп'яніння [41]. У хворого розвинувся тяжкий нефрозонефрит, що став причиною летального наслідку отруєння [80].

Відомо, що в проксимальному сегменті нефрону реабсорбція натрію пасивна, а в дистальному – енергетично залежна і забезпечується трансформацією енергії АТФ в осмотичну. ***Очевидно, малі дози талію здатні розладом роботи натрієвого насоса (Na^+-K^+-АТФ-ази) і пошкодженням процесів синтезу АТФ в мітохондріях клітин ниркового епітелію порушувати функцію дистального сегмента нефрону та пригнічувати дистальний транспорт натрію.***

У зв'язку з цим заслуговують уваги результати проведених експериментальних досліджень із вивченням на білих щурах впливу хлориду талію в дозі 0,5 мг/кг на хроноритми та видільну функцію нирок. Проведені досліди [18] виявили пригнічення дистального транспорту натрію, що підтверджує переважне пошкодження талієм дистального сегмента нефрону. Аналізуючи отримані результати, автор [18] досліджень дійшов висновку, що хлорид талію в досліджуваній дозі більше пошкоджує хроноритми ниркового транспорту натрію, ніж екскреторну та кислотовидільну функції. Такий висновок дозволяє стверджувати, що хронічна дія субтоксичних доз талію може проявитися тільки порушеннями хроноритмів ниркового транспорту натрію, що важливо і заслуговує уваги в діагностиці екогенних та професійних талотоксикозів.

Дисбактеріоз виявляється при всіх клінічних формах талотоксикозів і є важливою складовою резорбтивної дії цього токсиканта. Іони талію, подібно до інших важких металів, здатні впливати на розвиток і ріст мікроорганізмів. В основі механізму бактеріостатичної дії талію лежить прояв ним прямої токсичної дії на клітинному рівні та вплив на активність ферментів [64].

При дослідженнях, що проводили у Буковинському медичному університеті, виявлено виразні зміни мікроекології окремих відкритих порожнин та шкіри у чернівецьких дітей з хімічною екзогенною інтоксикацією восени 1988 року [79]. Дисбактеріоз II–III ступенів, як прояв чернівецького масового талотоксикозу, залишився віддаленим наслідком і діагностували його роками у кожної другої дитини з числа тих, кому діагноз талієвої інтоксикації було виставлено восени 1988 року [36].

Талотоксикози супроводжуються глибокими порушеннями видового та кількісного складу автохтонної мікрофлори товстої кишки, мікроекології порожнини рота та змінами резидентної мікрофлори шкіри. Зміни при талієвих інтоксикаціях резидентної мікрофлори в сукупності з дистрофічними змінами клітин епітелію слизових оболонок та шкіри є основною причиною досить частих фолікулітів, піодермій,

аденотонзилітів, стоматитів, захворювань верхніх дихальних шляхів тощо, що набувають часто торпідного перебігу.

Порушення видового та кількісного складу автохтонної мікрофлори кишечнику в поєднанні з токсичним ураженням епітелію та секреторних клітин кишкової стінки слід розглядати як основну причину порушення функцій травлення з розладом синтезу вітамінів та інших важливих для організму речовин.

Гіповітамінози та авітамінози є важливою складовою резорбтивної дії талію. Особливо виразно проявляється дефіцит вітамінів групи В. Стійкі гіпо- й авітамінози, які виявляють при талотоксикозах, неможливо ліквідувати лише пероральним прийомом вітамінних препаратів.

Основною причиною стійкого і тривалого дефіциту вітамінів є виражений талієвий дисбактеріоз у сукупності з токсичним ураженням слизової шлунка і кишечнику, що пошкоджує процеси синтезу і всмоктування вітамінів [17]. Кишкові мікроорганізми причетні до синтезу таких важливих вітамінів, як піродиксин (B_6), фолієва кислота (B_c), філохінон (К), біотин (Н). Токсичне ураження слизової кишечнику порушує всмоктування ретинолу (А), ергокальциферолу (D), токоферолу (Е), тіаміну (B_1), рибофлавіну (B_2), нікотинової кислоти (РР), аскорбінової кислоти (С), інозиту. Паракератоз та інші прояви токсичної дистрофії у шкірі здатні порушувати синтез ергокальциферолу, що призводить до виникнення дефіциту вітаміну D.

Встановлено, що талій взаємодіє в організмі з рибофлавіном, утворюючи нерозчинні солі, й у такий спосіб може викликати авітаміноз із відсутністю вітаміну B_2 і порушеннями метаболізму сірки та тканинного дихання [80]. Частково або повністю талій інактивує в організмі кокарбоксилазу, тобто вітамін B_1, який у такому вигляді є простатичною групою цілого ряду важливих ферментів. Тіамін виконує функції коферменту при різних видах декарбоксилування [80].

Талієвий дисбактеріоз у сукупності з токсичним ураженням слизової шлунково-кишкового тракту та шкіри слід розглядати не тільки як причину звичайного гіпо- чи авітамінозу, а й як складові патогенетичних механізмів, що пошкоджують

синтез надзвичайно важливих коферментів, особливо таких груп:

– коферментів аліфатичного ряду (глутатіон, ліпоєва кислота);

– коферментів – гетероциклічних сполук (похідні піридину (B_6), тіаміну (B_1), біотину (Н), фолієвої кислоти (B_c);

– коферментів – нуклеотидів і нуклеозидів (АТФ, ЦТФ, УТФ, КоА, кобамідні, флавінові, нікотинаміднуклеотиди).

Поступово наростаюче порушення синтезу цілого ряду коферментів, які входять до активного центру багатьох життєво важливих ферментів, є головною причиною талієвої ферментопатії, що лежить в основі резорбтивної дії талію. Є дві групи немедіаторних отрут. За характером токсичної дії талій належить до тієї групи немедіаторних отрут, ферментна паралізуюча дія яких проявляється повільно, з поступово наростаючим пригніченням в організмі життєво важливих біохімічних процесів. Незалежно від ступеня тяжкості отруєння, такі отрути часто залишають віддалені наслідки перенесеної інтоксикації [77].

Імунодефіцитний стан супроводжує всі форми талотоксикозів. Особливо порушеннями імунного статусу організму вирізняються хронічні, в тому числі й професійні, талотоксикози. Імунний статус при талотоксикозах характеризується досить виразною дизімуноглобулінемією із тенденцією до значного зниження Ig A, помірного зменшення Ig G та підвищення рівня імуноглобулінів Ig M, Ig E. Виявлено збільшення вмісту сироваткових імунних комплексів. У всіх дітей-реконвалесцентів чернівецького масового талотоксикозу встановлено стійкі та несприятливі порушення показників імунітету на клітинному та гуморальному рівнях [95]. Це зумовило часті захворювання носоглотки, гострі респіраторні захворювання, хвороби гепато-біліарної системи та шлунково-кишкового тракту. До виникнення імунодефіцитного стану при талотоксикозах можуть бути причетні декілька механізмів, серед яких важливе значення мають талієва ферментопатія та токсичне ураження ендокринних залоз [1, 17, 97]. Талієва ферментопатія спричиняє порушення багатьох життєво важливих біохімічних процесів, у тому числі й синтез глутатіону, що виконує важливу роль

в детоксикації та захисті організму від дії шкідливих факторів. Глутатіон в організмі відіграє зв'язувальну і регулювальну ролі у функціонуванні єдиної синхронізованої системи детоксикації, що включає мікросомальні моноксигенази, ферменти кон'югації, антирадикального та пероксидного захисту. Зниження рівня відновленого глутатіону до 12 % (контроль 32 %) зареєстровано у чернівецьких дітей із проявами як тотальної, так і осередкової алопеції. Тривалий час зменшення активності ферментів глутатіонової системи еритроцитів спостерігалося і продовжує виявлятися як віддалений наслідок чернівецького масового талотоксикозу [17, 36, 95]. Знаходячись у двох формах (відновній та окисненій), глутатіон є для організму людини найважливішою редокс-системою, що захищає його від токсичної дії різноманітних пероксидів. Від концентрації відновленого глутатіону, який запобігає окисненню тіолових груп Ca^{+}-АТФ-ази, залежить рівень іонів кальцію в клітині, а концентрація кальцію в цитозолі клітин острівців Лангерганса, наприклад, має вирішальне значення в регуляції виділення інсуліну. Відомо, що глутатіон є трипептидом, який утворений глутаміновою кислотою, цистеїном та гліцином. Синтез включає дві реакції і потребує [71] трьох амінокислот (глутамінової, цистеїну, гліцину); двох ферментів (гамма-глутамілцистеїнсинтетази 2-ГЦС: КФ 6.3.2.2 та глутатіонсинтетази ГС: КФ 6.3.2.3); іонів магнію і калію та обов'язкової енергії у вигляді АТФ. Експериментально було вивчено вплив іонів талію на стан глутатіонової системи печінки білих мишей шляхом уведення сульфату талію в сумарній дозі 17,5 мг/кг. Експеримент показав, що біологічна дія іонів талію пов'язана із блокуванням SH-груп. Блокування проявилося зменшенням на 18 % вмісту відновленого глутатіону в печінці мишей [58]. Таке зниження вмісту відновленого глутатіону при талієвих токсикозах пов'язане не тільки з його інактивацією, а й з посиленим використанням у глутатіонпероксидазних та глутатіонтрансферазних реакціях, про що свідчило зниження їх активності на 51 та 32 % відповідно. Цей ефект підвищувався поєднаною дією іонів талію та фракціонованого рентгенівського опромінення.

Розділ 7

Патоморфологічні зміни в органах і тканинах при талотоксикозах

7.1. Специфічність патоморфологічних змін при талотоксикозах

7.2. Патоморфологічні зміни в період появи талієвої алопеції

7.1. Специфічність деяких патоморфологічних змін при талотоксикозах

Центральна нервова система та периферичні нерви. В головному мозку при талотоксикозах виявляють набряк, чисельні діапедезні крововиливи, осередкову проліферацію глії, дистрофічні зміни в нейронах, хроматоліз нейронів моторної зони кори та деяких підкоркових центрів [1, 6, 38, 97]. Акцентують увагу на жировій дегенерації гліозних клітин (незалежно від віку) та на розвитку гострого набряку олігодендрії [80]. Специфічними для талієвих інтоксикацій M. Herman і K. Bensch вважають збільшення гранул мітохондрій нервових клітин, а D. Motoroni та співавт. – вакуолізацію мітохондрій в нейронах підкіркових вузлів головного мозку [1, 6]. У спинному мозку виявляють виражений набряк з пошкодженням тканини мозку, токсичне пошкодження тяжів Бурдаха і Голля [115]. Пошкодження талієм периферичних нервів виразно проявляється в дистальних відділах нервових стовбурів. Описані дегенерація осьових циліндрів, набухання і розпад мієлінових оболонок периферичних нервів. Особливо виразні дегенеративні зміни виявляються в дистальних відділах блукаючого і литкового нервів та в його найбільших розгалуженнях – у м'язах. ***P. S. Spencer набряк аксонів розглядає як найраннішу маніфестну ознаку талотоксикозів***. Патоморфологічні зміни в черепних нервах подібні до змін в периферичних. Найчастіше виявляється токсичне ураження зорового нерва, який бере початок в проміжному мозку [6, 38].

Патоморфологічні зміни шкіри та волосся. Дегенеративні зміни в шкірі та волоссі настають повільно і виявляються через 2–3 тижні від початку захворювання при гострих отруєннях і через 4–6 тижнів при хронічних талотоксикозах. ***У своїх повідомленнях про гістологічні зміни при талотоксикозах***

Schwartzman і Kirschbaum (1962) звертають особливу увагу на ураження епідермісу та ознаки передчасної появи фази телагена [112]. Ураження шкіри проявляється розладом процесів ороговіння клітин епідермісу (паракератозом). Характерними для талотоксикозів є гіперкератоз та набряк шкіри на долонях і підошвах [1, 80]. При мікроскопії виявляється зменшення товщини всіх шарів шкіри, особливо епідермісу. В роговому шарі знаходять клітини з ядрами і відсутнім зернистим шаром. Немає накопичення кератогеаліну [80]. При хронічних талотоксикозах на місцях облисіння помітні атрофія шкіри, зникнення лімфатичних просторів і кровоносних судин, подібно до склеродермії. Часто в осередках облисіння помітні ніжні атрофічні рубчики округлої чи лінійної форми, деструкція волосяних фолікулів і потових залоз, підвищена активність сальних залоз. Виявляється зникнення кальцію та магнію в базальних шарах епідермісу [80].

В ураженому волоссі гістологічно знаходять колбоподібне розширення кореневої частини із значним відкладенням у ній темного пігменту, а також деструкцію кореневої сумки та відсутність волосяної цибулини. При поздовжній і поперечній світлоскопічній мікроскопії ураженого волосся найбільше темного пігменту виявляють близько вільного кінця волосяної цибулини. Далі чорні вкраплення розміщуються у вигляді окремих глибок (тигроїдність). У стержні волосини чорні вкраплення відсутні. Тільки на межі стержня з волосяною цибулиною знаходять чорні вкраплення у вигляді глибок і мазків [1, 6, 17, 20, 36, 97]. Відкладення темного пігменту виявлені й описані також безпосередньо в шкірі поблизу коренів ураженого волосся [6, 20]. Ці характерні вкраплення темного пігменту в ураженому волоссі та безпосередньо в шкірі отримали назву «плями талію» або «талієві плями» [1, 6, 97].

Серце і кровоносні судини. При талотоксикозах виявлено та описано набряк міокарда, екхімози, ознаки проміжного продуктивного міокардиту, осередкову дрібнозернисту дистрофію міокарда, жирову дегенерацію серця, некрози м'язових волокон. Найчастіше при розтинах померлих виявляють паренхіматозну дистрофію міокарда [1, 6, 80, 97].

Постійними є гістологічні зміни в кровоносних судинах із тромбозом судин шкіри, легенів, мозку, транссудацією плазми. Зареєстровано жирову інфільтрацію внутрішньої оболонки артерій, порушення стінки з перевазальними змінами та частими крововиливами під перикард [6, 38, 80, 97, 114].

Печінка та нирки. У печінці постійно виявляється різко виражена жирова дистрофія центральної частини печінкових часток та центролобулярний некроз при тяжких і хронічних талотоксикозах, а також дегенеративні пошкодження мітохондрій із зміною гребенів та підвищенням щільності гранул [1, 6]. При розтинах померлих найчастіше виявляють паренхіматозну дистрофію печінки. Описано ацидофілію цитоплазми гепатоцитів, цирозний гепатит при хронічних талотоксикозах. Постійно виявляють омертвілі гепатоцити [17, 113, 114].

Описано розширення просвіту всіх відділів нефрону в нирках, зернисту дистрофію епітелію звивистих канальців, мікроабсцеси нирок. Виявлено та описано інтерстиціальні нефрити, паренхіматозну дистрофію, некроз кори нирок [80, 97].

Шлунок та кишечник. При талотоксикозах постійно виявляють гіперемію, екхімози, окрім нижнього відділу товстої кишки. Описано виразні деструктивні зміни лімфатичних фолікулів, дегенеративні зміни мітохондрій клітин кишкового епітелію, набряк строми ворсин кишкової стінки, контрактурні зміни м'язового шару шлунка [1, 6, 17, 80, 97, 114].

Патоморфологічні зміни в інших органах та тканинах.

У легенях при талієвих інтоксикаціях виявляють найчастіше метаплазію епітелію бронхів, фіброз, ранню осередкову пневмонію, ателектази (H. Johanson, 1974) [80].

В ендокринних залозах простежують характерну для талотоксикозів метаплазію епітелію вивідних проток, дегенерацію мітохондрій, деструктивні зміни в щитоподібній, підшлунковій, надниркових, статевих залозах. ***В надниркових залозах*** постійно виявляють крововиливи.

Патоморфологічні зміни органів і тканин при хронічних талотоксикозах. ***Тільки при хронічних талотоксикозах*** виявлено й описано: помутніння кришталика (талієва катаракта); порушення процесів осифікації з ознаками остеопорозу;

ахондроплазію із порушенням росту довгих трубчастих кісток, іноді з утворенням зон омертвіння хряща [6, 80, 97]. Порушення процесів осифікації із проявами остеопорозу в центральній ділянці кісток виявлялися впродовж 1988–1992 років при морфологічних дослідженнях кісток ембріонів та плодів чернівецької популяції [2, 36, 38].

7.2. Патоморфологічні зміни у період появи талієвої алопеції

Попередники вбачали деструктивні зміни в органах і тканинах організму в період появи талієвої алопеції [17]. Цю проблему досліджували в експериментах на білих щурах (табл. 10). Отримані дані не суперечать подібним із опублікованих у літературі, але важливі тому, що показують саме ті патоморфологічні зміни в органах і тканинах, на тлі яких з'явилась осередкова алопеція.

Заслуговують особливої уваги результати патогістологічних досліджень шкіри й волосся ***тих чернівецьких дітей, яким було виставлено діагноз екзогенної талієвої інтоксикації.*** В актах комісій зазначено, що в процесі досліджень встановлено факт вираженої водянкової дистрофії у клітинах волосяної цибулини, посилення процесів кератинізації у зовнішній кореневій піхві й деструкція внутрішньокореневої піхви.

Виявлено виражений гідропічний набряк дерми, дегенерацію міоепітеліальних клітин секреторних відділів та вивідних проток потових залоз, гідропічну дистрофію цитоплазми клітин м'язів, які піднімають волосся, проліферацію адвентиціальних клітин капілярів та інших кровоносних судин. Цибулини волосся мали колбоподібну форму і були повністю позбавлені дермальних елементів.

У хворих із гострим тотальним чи субтотальним облисінням виявлено ті патоморфологічні зміни в ураженому волоссі, які характерні тільки для інтоксикації талієм: оголені корені волосся через відсутність волосяної сумки і значне накопичення в них темного пігменту; веретеноподібне розширення прикореневої частини волосся, заповнене темним пігментом [2, 17, 36, 81, 83].

Таблиця 10

Патоморфологічні зміни в органах і тканинах білих щурів у період появи осередкової алопеції при хронічних талотоксикозах (36-й день інтоксикації) [17]

Орг н, тк нин	Х р ктер п томорфологічних змін
Головний мозок	Вир зний н бряк тк нини мозку з перицелюлярним т внутрішньоволоконним н дходженням рідини. Помірн демієлініз ція
Печінк	Зернист дистрофія, прояви поліплоїдності ядер. Зн чн кількість гіг нтських ядер і окремо розкид них поліплоїдних омертвілих геп тоцитів
Нирки	Розширення просвіту к н льців усіх відділів нефрону. Зернист дистрофія епітелію звивистих к н льців
Легені	Повнокров'я, осередков емфізем . Обширні крововиливи. Гіперпл зія перибронхі льного лімфоїдного п р ту
Міок рд	Н бряк, повнокров'я. В куольн дистрофія. Фуксинофільн дегенер ція. Контр ктурні зміни міок рдіоцитів
Шлунок	Контр ктурні зміни м'язового ш ру. Помірно вир жений гіперкер тоз епітелію. В куоліз ція клітин м льпігієвого ш ру і прояви п р кер тозу
Тонк кишк	Н бряк строми ворсин кишечнику з розрив ми рихлої клітковини під б з льною мембр ною т вир зною поліморфноклітинною інфільтр цією
Підшлунков з лоз	Помірне повнокров'я, крововиливи. П ренхім й островки Л нгерг нс без змін
Щитоподібн і п р щитоподібн з лози	Гіперпл зія. Гіперфункція
Н дниркові з лози	трофічні зміни в клубочковій зоні. В куоліз ція пучкової зони. Крововиливи в корковий ш р
Селезінк	Повнокров'я. Гіперпл зія лімфоїдного п р ту
Скелетний м'яз	Н бряклість. Н бряк міжм'язової тк нини
Шкір	Різко вир жений гіперкер тоз і п р кер тоз. Зменшення товщини епідермісу. Н копичення кер тоге ліну відсутнє. Видно внутрішньодерм льні мікро бсцеси, місцями омертвіння епідермісу з утворенням вир зок, з селених колоніями мікроорг нізмів
Шерсть	Порушення структури волосини. Формув ння мозкового й кіркового ш рів порушене, вн слідок чого волосяний стержень не м є звич йної структури

Розділ 8

Розвиток та перебіг талієвих інтоксикацій

8.1. Характерні особливості талієвих інтоксикацій

8.2. Клінічні періоди і стадії талотоксикозів

8.3. Орієнтовне визначення меж і тривалості періодів та стадій при перебігу талотоксикозів

8.4. Клінічна класифікація талотоксикозів

8.1. Характерні особливості талієвих інтоксикацій

Аналіз публікацій з токсикології талію і талієвих отруєнь та результати експериментальних і клінічних досліджень дають підстави стверджувати, що всі талотоксикози мають ряд характерних особливостей, які прямо пов'язані з кінетикою токсичних ефектів іонів талію.

По-перше, домінуючу роль при всіх формах талотоксикозів протягом усього терміну захворювання відіграють токсичні іони талію, навіть у тих випадках, коли отруєння стало наслідком комбінованої дії талію з іншими токсичними речовинами.

По-друге, для всіх форм талотоксикозів характерні повільний, затяжний перебіг інтоксикації з наявністю довготривалого токсикогенного періоду, який поступово переходить у соматогенний. У більшості випадків середня тривалість талотоксикозів становить 1,5–2 місяці для гострих отруєнь, 3–4 місяці для підгострих і 6–12 місяців для хронічних. Винятком є швидкоплинні гострі отруєння з летальним наслідком упродовж 7–15 днів від початку захворювання [80, 111].

По-третє, талотоксикозам характерна відповідна послідовність ураження тканин і органів-мішеней і, відповідно, така сама послідовність прояву клінічних симптомів та синдромів. При цьому патогномонічний для талієвих інтоксикацій дерматологічний синдром з талієвою алопецією і «плямами талію» в прикореневій частині ураженого волосся виникає не раніше 2–3 тижня від початку захворювання при гострих і підгострих отруєннях та 4–20 тижня при хронічних отруєннях субтоксичними дозами талію.

По-четверте, дерматологічний синдром є ніби завершальною клінічною ознакою талотоксикозів. Він проявляється на

тлі всіх інших клінічних синдромів, часто у сукупності із уже досить виразними психоневрологічним та синдромом ураження слизових оболонок.

8.2. Клінічні періоди і стадії талотоксикозів

Подібно до інших інтоксикацій [64], при перебігу талотоксикозів слід виділяти токсикогенний і соматогенний періоди.

Токсикогенний, або токсико-динамічний [22, 38] ***період*** характеризується наявністю в організмі токсичних іонів талію у такій концентрації, що забезпечує прояв як місцевої, так і резорбтивної дії на органи і тканини із помітними лікарю зовнішніми ознаками інтоксикації. Протягом токсикогенного періоду відбувається поступове формування характерного для талотоксикозів патологічного стану. Виникають перші ознаки талієвого отруєння, яке може досягати екстремального рівня і закінчитися летально. Специфічну токсичну дію іони талію здатні проявляти протягом усього токсикогенного періоду хвороби.

Є. А. Лужніков (1982) вважає, що токсикогенний період проявляється такою клінікою, яка відображає формування структурних змін у тропних до токсиканта органах під дією отрути, що не знаходиться в організмі. Середня тривалість токсикогенного періоду при талієвих інтоксикаціях коливається в межах 4–8 тижнів. Реально вона залежить від характеру отруєння (гостре чи хронічне) та ефективності й своєчасності дезінтоксикаційних заходів, направлених на виведення талію з організму.

Розвиток (кінетика) та клінічні прояви талієвих інтоксикацій у токсикогенному періоді мають виражений фазовий перебіг, на що звернули увагу майже всі науковці, які займалися вивченням талотоксикозів [17, 80]. У розвитку талотоксикозів впродовж токсикогенного періоду виділяють приховану (латентну), ранню (функціональну) і пізню (органну) стадії хвороби [17].

Латентна (прихована) стадія талотоксикозу зумовлена тим, що на початку інтоксикації розвиток токсичного ефекту відстає від наростання ефекту іонів талію на біомішенях. Прояв токсичного ефекту починається після накопичення токсичної

концентрації талію. Тривалість латентної стадії залежить від характеру отруєння (гостре, хронічне), величини токсодози та резистентності організму і може бути від декількох годин до 1–2 днів при гострих тяжких отруєннях або від декількох днів до тижня (рідко довше) при гострих легкого ступеня та хронічних отруєннях. Клінічні прояви інтоксикації у латентній стадії відсутні й тільки в окремих випадках можливі відчуття тривоги, втоми, погіршення апетиту, сну, неприємні відчуття нудоти.

На ранній (функціональній) стадії талотоксикозу, тривалість якої коливається в межах 2–6 тижнів, ще відсутні ознаки токсичної дистрофії і пов'язані з нею специфічні синдроми й симптоми талотоксикозів. Токсичний ефект на цій стадії проявляється місцевою дією талію на ті органи і тканини, з якими він вступає в безпосередній контакт у процесі надходження і накопичення в організмі. ***Порушення структури тканин відбувається повільно. Тривалий час талотоксикози проявляються тільки ознаками функції, перш за все тропними до талію і систем*** (відкриті слизові, гіпоталамус, залози внутрішньої секреції, нирки, печінка). Тому ***ранню стадію називають ще функціональною стадією талотоксикозів.*** Функціональні розлади поступово трансформуються в більш небезпечні. Наприклад, вегетосудинна дистонія поступово трансформується до діенцефального синдрому. Зростання концентрації талію надає йому можливість розпочати резорбтивну дію з посиленням місцевої дії.

На цій стадії талотоксиказу токсичний ефект проявляється таким поліморфізмом клінічних симптомів, що запідозрити й діагностувати талієве отруєння буває складно, якщо відсутні достовірні дані про причину інтоксикації і не проводяться ***систематичні лабораторні дослідження*** на виявлення талію в біопробах. Смертельні швидкоплинні отруєння на цій стадії закінчуються летально протягом 7–15 днів і залишаються не розпізнаними, якщо при судово-медичній експертизі не проводили дослідження на вміст талію в тропних до нього органах і тканинах.

Комплекс клінічних симптомів на ранній (функціональній) стадії талієвої інтоксикації складають:

• прояви місцевої дії талію на слизові оболонки (кон'юнктивіти, ларинготрахеїти, аденотонзиліти, стоматити тощо);

• прояви захисних реакцій організму на хімічну травму (стрес-реакція, зміна реологічних властивостей крові, централізація кровообігу тощо);

• прояви порушення функції життєво важливих органів і систем (нейрогормональні розлади, порушення функцій системи травлення, серцево-судинної, ендокринної, кровотворення та печінки й нирок).

Розвиток і перебіг талотоксикозів закінчується формуванням і проявом у певній послідовності наступних клінічних симптомів і синдромів талієвого отруєння [22].

В органній стадії токсикогенного періоду талотоксикоз проявляється класичними синдромами і симптомами, характерними для всіх клінічних форм талієвих інтоксикацій, зокрема:

• **синдром ураження відкритих слизових оболонок, носоглотки і дихальних шляхів** з ознаками ураження слизової очей, носа, ротової порожнини, дихальних шляхів, вульви;

• **гастроентерологічний синдром** з ознаками ураження шлунково-кишкового тракту, дисбактеріозу, гіповітамінозу й кахексії;

• **психоневрологічний синдром** з ознаками ураження центральної нервової системи, переважно проміжного та спинного мозку та периферичних нервів, особливо литкового;

• **ендокринний синдром** з ознаками ураження щитоподібної й підшлункової залоз, статевих та надниркових залоз;

• **гематологічний синдром** з ознаками вираженої еозинофілії, лімфоцитозу, порушенням формули вліво і наростанням анемії;

• **кардіосудинний синдром** з ознаками токсичної кардіодистрофії, можливого інфаркту міокарда та спазматичного чи спазматично-атонічного стану капілярів;

• **гепаторенальний синдром** у більшості з ознаками «реактивного гепатиту», «малої печінкової недостатності» й порушенням видільної функції нирок;

• **дерматологічний синдром** з ознаками токсичного ураження шкіри та її придатків, з проявами різних форм облисіння.

Дерматологічний синдром виявляється не раніше 2-го тижня від початку інтоксикації і ***завжди на тлі інших клінічних синдромів талотоксикозу***. Саме такий прояв дерматологічного синдрому стає причиною суттєвих помилок у діагностиці талотоксикозів. Про це свідчить і багаторічний досвід діагностики професійних та хронічних талотоксикозів екогенного походження [80, 94, 108].

Малообізнані або зовсім не обізнані в токсикології талію і його сполук лікарі, які не знають особливостей перебігу та клінічних проявів талотоксикозів, ***діагностують талієву алопецію як самостійне захворювання, а всі інші клінічні синдроми, що проявилися раніше, розглядають як самостійні захворювання*** і діагностують як «фонову патологію» або «супутні захворювання», яким приписується роль патогенетичних механізмів у виникненні алопеції. ***Класично ця помилка проявилася у діагностиці масового талотоксикозу, відомого як чернівецька хімічна хвороба. Діагностували не талотоксикоз, а тільки облисіння*** [17].

Деструктивні зміни життєво важливих органів і систем можуть стати в органній стадії причиною екстремального стану з летальним наслідком від гострої серцево-судинної недостатності, інфаркту міокарда, нейроендокринних розладів, гепаторенальної недостатності, вторинного колапсу, тромбозу кровоносних судин.

Соматогенний період розпочинається з моменту, коли специфічна токсична дія талію нейтралізована шляхом зменшення його концентрації в організмі нижче порогового рівня внаслідок природної і штучної детоксикації. ***Повністю від токсичного талію оргнізм людини очищається протягом року за умови, що припинено подальше потрпляння цього мікроелемента в організм із наколишнього середовища.*** Неврахування цієї умови може стати причиною рецидивів талотоксикозу від накопичення і повторної дії талію в значно менших концентраціях, ніж це мало місце при першому отруєнні. [1, 6, 17, 97].

Соматогенний період, як зазначає Є. А. Лужніков (1982) [52], характеризується такою клінічною симптоматикою, яка відображає основну локалізацію «хімічної травми». В цьому періоді талотоксикози проявляються клінічними ознаками «слідового» пошкодження талієм структури та функції органів і систем.

Характерний для талотоксикозів сповільнений (протрагірований) перебіг інтоксикації часто стає причиною збереження в соматогенному періоді типових для талієвого отруєння симптомів і синдромів, що можуть проявлятися деякий час навіть після припинення токсичної дії талію [17, 30]. Слід пам'ятати, що у соматогенному періоді талій в організмі тривалий час може зберігатися у концентраціях нижче порогового рівня. Але талій в такій концентрації ще зберігає можливість проявляти мутагенний, гонадотропний і тератогенний ефекти без зовнішніх клінічних ознак інтоксикації.

Для талотоксикозів у соматогенному періоді можливі три варіанти клінічної динаміки: **регресія; стабілізація; прогредієнтний перебіг** із наростанням негативних симптомів і поступовим обтяженням стану хворого. Спровокувати небажаний прогредієнтний перебіг талотоксикозу в соматогенному періоді можуть дві причини: 1) розпочата із запізненням та недостатньо ефективна дезінтоксикаційна терапія в токсикогенному періоді; 2) не призупинене потрапляння токсичного іона талію в організм із навколишнього середовища у процесі лікування або після дезінтоксикаційної терапії.

Тривалість соматогенного періоду може коливатися від 5–6 тижнів до декількох років і залежить від швидкості відновлення структури й функції уражених талієм органів та систем. У свою чергу, швидкість їх відновлення залежить від якості й ефективності комплексної терапії в токсикогенному періоді й оздоровлення навколишнього середовища. При цьому особливого значення набуває усунення впливу на організм тих шкідливих факторів, що спричинили виникнення талотоксикозу, або є джерелом подальшого потрапляння й накопичення талію в організмі [17].

Якщо лікар не обізнаний з талотоксикозами і можливим прогредієнтним перебігом талієвих отруєнь в соматогенному періоді

або не знає причин, які здатні спровокувати таку динаміку хвороби, то тривалий прояв виявлених ще в токсикогенному періоді клінічних синдромів і симптомів із поступовим обтяженням стану хворого починають розглядати не як продовження хімічної хвороби, а як «хронізацію функціональних розладів уражених органів та систем» [17, 36]. Яскраво подібне проявилося в діагностиці та лікуванні уражених дітей і дорослих в період епідемії масового талотоксикозу в Чернівцях упродовж 1988–1998 років.

При значних деструктивних змінах повного відновлення структури й функції пошкоджених талієм органів і систем може не відбутися. За таких умов можуть залишатися і тривалий час проявляються в тих чи інших клінічних формах віддалені наслідки талотоксикозів. Найчастіше вони проявляються пошкодженням репродуктивних функцій у чоловіків і жінок, патологією вагітності й уродженими вадами, дисбактеріозом, порушенням імунного статусу, вегетосудинними дистоніями, енцефалопатіями, хронічними гастродуоденітами, холецистохолангітами, дискінезією жовчовивідних шляхів, рубцевою алопецією. Рубцева алопеція стає невиліковною і є результатом перенесених рецидивів талієвої інтоксикації.

8.3. Орієнтовне визначення меж і тривалості періодів та стадій при перебігу талотоксикозів

Для діагностики, лікування та профілактики віддалених наслідків талотоксикозів важливо знати не тільки в якому періоді, але й на якій стадії знаходиться розвиток патологічного процесу. В процесі експериментальних і клінічних досліджень методи орієнтовного визначення тривалості періодів та стадій талієвих інтоксикацій виявилися корисними у вивченні розвитку патологічного процесу, в діагностиці й лікуванні талотоксикозів, у проведенні профілактичних заходів, а тому можуть бути рекомендовані для використання в практичній діяльності лікарів і науковців [17, 36].

При позначенні початку і кінця періодів та стадій інтоксикації потрібно орієнтуватись на окремі клінічні симптоми й синд-

роми талотоксикозів. Так, ***тривалість токсикогенного періоду*** визначали проміжком часу від появи перших ознак ураження відкритих слизових оболонок та слизової носоглотки до появи ознак відростання волосся на ділянках облисіння. Початок відростання волосся сприймали як ознаку зменшення вмісту токсичного талію в організмі хворих до такої концентрації, при якій він уже не здатний проявляти ні резорбтивну, ні місцеву токсичну дію. Визначена тривалість токсикогенного періоду талотоксикозів, у тому числі й чернівецької хімічної хвороби, коливалася в межах 1,5–3 місяці (6–12 тижнів).

Тривалість соматогенного періоду визначали проміжком часу від появи перших ознак відростання волосся до повного відновлення волосяного покриву й зникнення ознак атрофії шкіри на уражених ділянках. Протягом соматогенного періоду повністю відновлювався волосяний покрив і зникали ознаки атрофії шкіри в осередках облисіння. Тривалість соматогенного періоду талотоксикозів, у тому числі й чернівецької хімічної хвороби, за даними наших спостережень, коливалася від 2 до 4 місяців (8–16 тижнів).

Тривалість ранньої (функціональної) стадії токсикогенного періоду талієвих інтоксикацій – проміжок часу від появи перших ознак ураження слизових оболонок до появи алопеції. Алопецію розглядали як один із видимих проявів токсичної дистрофії, яка здатна порушити структуру уражених органів і тканин. Тому алопецію доцільно вбачати як рубіж, на якому закінчується розвиток патологічного процесу з порушенням тільки функцій уражених органів і систем.

Тривалість наступної, органної стадії токсикогенного періоду талієвих інтоксикацій – проміжок часу від появи алопеції до початку відростання волосся в осередках облисіння. Алопеція свідчить, що патологічний процес у своєму розвитку перейшов в органну стадію, на якій з'являються клінічні симптоми й синдроми талотоксикозів, що вказують на порушення не тільки функції, але й структури органів і систем. Початок відростання волосся сприймали як ознаку закінчення органної стадії і токсикогенного періоду в цілому і як перехід талоток-

сикозу в соматогенний період. Офіційні дані [36] вказують на те, що у тих дітей, яким було виставлено діагноз талієвої інтоксикації, тривалість періодів і стадій талотоксикозу позначилася такими показниками: рання (функціональна) стадія хімічної хвороби тривав від 10 до 30 днів, а в більшості випадків – 2–3 тижні; пізня (органна) стадія хімічної хвороби тривала від 18 до 60 днів, а у більшості випадків 3–6 тижнів. У цілому тривалість токсикогенного періоду чернівецького талотоксикозу, без урахування латентної стадії, коливалася від 30 до 80 днів. Установлено, що гостра дифузна алопеція розвивалася протягом 3,5 дня і закінчувалася повним відновленням волосяного покриву голови приблизно через 105 днів [44].

Наведені показники щодо чернівецької хімічної хвороби як масового талотоксикозу слід сприймати як орієнтовні через те, що часто (як під час лікування, так і після його закінчення) мешканці міста продовжували перебувати в зоні мікроелементного техногенного забруднення. ***Підтвердженням того є досвід лікування чернівецького талотоксикозу в клініках міста, який засвідчив, що дострокове припинення лікування в токсикогенному періоді проявлялося рецидивом хвороби через 3–7 днів після відміни дезінтоксикаційної терапії.*** Протягом 1989–1995 років офіційно зареєстровано 117 рецидивів осередкової алопеції [36, 83].

В експериментальних дослідженнях із моделюванням декількох варіантів хронічного отруєння білих щурів сульфатом талію реєстрували тривалість латентної стадії талотоксикозу в межах 6–10 днів [17]. Визначити достовірну тривалість латентної стадії чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу) виявилося майже неможливим, як це буває при хронічних отруєннях субтоксичними дозами отруйної речовини.

8.4. Клінічна класифікація талотоксикозів

В огляді В. С. Спиридонової і Л. П. Шабаліної з токсикології талію і його сполук [80] наведено класифікації талієвих отруєнь, але вони не можуть бути визнані досконалими навіть тому, що не повною мірою враховують токсичні властивості та

кінетику токсичних ефектів талію. Недостатньо обґрунтованим є розподіл талієвих отруєнь на смертельні та несмертельні, тому що талій – отрута смертельної дії і будь-яке отруєння ним слід розглядати як смертельне. Прикладом є летальні наслідки при лікуванні мікозів методом А. Бушке з використанням ацетату або сульфату талію в терапевтичних дозах 5–8 мг/кг одноразово перорально [80].

Усі відомі класифікації талієвих отруєнь не передбачають систематики талотоксикозів як екологічно залежних хвороб. Екологічні хвороби сьогодні стають актуальною практичною проблемою, а тому в сучасних умовах слід очікувати досить частого виявлення талотоксикозів саме як екологічно зумовлених захворювань.

Для практичного використання простежується провізорна клінічна класифікація талотоксикозів (схема 2) [17].

Ця класифікація враховує токсичні властивості й особливості токсикокінетики талію, підходи до патогенезу, систематики і діагностики хвороб хімічної природи [88]. Враховані також поки ще діючі в класичній профпатології методичні основи та принципи класифікації і діагностики професійних захворю-

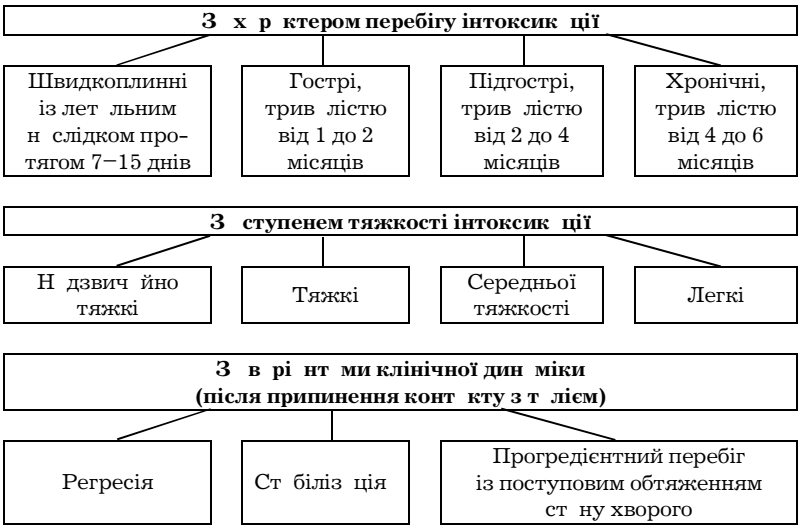


Схема 2. **Клінічна класифікація талотоксикозів** [17].

вань. Наприклад, детерміновано-механістичне розуміння природи специфічної дії хімічного фактора потребує: а) визнання його специфічної етіотропності; б) прояву максимальної інтенсивності («розпалу») патологічного процесу при продовженні дії токсиканта; в) зниження інтенсивності («затихання») процесу після припинення дії патологічного агента [88].

Розділ 9

Основні клінічні синдроми і симптоми талієвих отруєнь

9.1. Синдром ураження дихальних шляхів

9.2. Гастроентерологічний синдром

9.3. Психоневрологічний синдром

9.4. Ендокринний синдром

9.5. Гепаторенальний синдром

9.6. Кардіосудинний синдром

9.7. Гематологічний синдром

9.8. Дерматологічний синдром

Клініку талотоксикозів описано у працях: I. Prick, W. Sillevis Smitt [109]; F. Hausschild [30]; A. Wtibflog [115]; D. Bonsignore, R. Scelsi [101]; Т. С. Тіхова [85]; Н. Ю. Тарасенко, В. С. Спірідонова, Л. П. Шабаліна [80]; А. П. Авцин та співавт. [1] (1991); Д. Д. Зербіно [38]. Дослідники звертали увагу на характерні особливості екологічно незалежних і екогенних, гострих і хронічних, професійних і непрофесійних талотоксикозів.

По-перше, для всіх форм талієвих отруєнь характерним є повільний перебіг інтоксикації з наявністю латентної фази (години – дні) і довготривалого токсикогенного періоду, що поступово переходить у соматогенний. Навіть після одноразового прийому смертельної дози цієї отрути, талотоксикоз набуває прихованого перебігу з максимальним проявом клініки отруєння не раніше 2–3 тижнів від початку хвороби. Відомі швидкоплинні, надзвичайно тяжкі гострі отруєння з летальним наслідком упродовж 7–15 днів.

По-друге, усім талієвим отруєнням притаманна певна послідовність ураження тканин і органів-мішеней. Відповідно формується такий же послідовний прояв клінічних ознак токсичного ураження, які входять у ***вісім класичних клінічних синдромів*** (симптомокомплексів) талотоксикозів, зазначених вище (див. розділи 2, 8).

9.1. Синдром ураження дихальних шляхів

Цей синдромокомплекс є однією із найранніших ознак талієвої інтоксикації і реєструється в 97–100 % хворих при всіх клінічних формах талотоксикозів. З нього все починається. Талій уражає слизові оболонки при потраплянні в організм і у процесі виділення з нього. Тому ознаки ураження слизових з'являються на початку інтоксикації і спостерігаються, періодично загострюючись, протягом усього токсикогенного періоду тало-

токсикозу. Для талієвого ураження слизових характерною є схильність до торпідного перебігу й ускладнення гнійним запаленням. Майже завжди початок або періодичні загострення синдрому супроводжуються субфебрильною чи високою температурою. Часто загострення катарального стану слизових спостерігають за 2–3 дні до початку гострого тотального чи субтотального облисіння. Синдром ураження слизових оболонок і верхніх дихальних шляхів зберігається до і після появи алопеції, тобто впродовж всього токсикогенного періоду талотоксикозу.

Токсична дія талію на слизові оболонки проявляється гіперемією, набряком, іноді точковими крововиливами або екхімозами, утворенням виразок. Тривала дія аерозолів у виробничих умовах чи в зонах техногенного талієвого забруднення може спричинити помутніння рогівки [80]. Інгаляційні отруєння при хронічній дії субтоксичних доз талію часто проявляються респіраторним синдромом із затяжним, хвилеподібним перебігом. Залежно від тривалості дії талію на слизові й концентрації його в навколишньому середовищі ураження слизових оболонок може набувати гострого, підгострого чи хронічного перебігу.

При огляді хворих увагу лікаря може привертати гіперемія кон'юнктиви і слизової оболонки повік, склерит, ураження слинних залоз, сухість і тріщини слизової губ. Огляд носоглотки дозволяє в багатьох випадках виявити ознаки аденоїдних вегетацій, гіпертрофовані й помірно гіперемійовані рихлі мигдалини, виразковий стоматит, гіпертрофію фолікулів на задній стінці зіва. Часто на слизовій помічають точкові крововиливи або екхімози, а іноді висипання, подібні до кору чи скарлатини [80]. Виявляють гіперемію слизової вульви у жінок. Ураження слизової суглобів проявляється «талієвим псевдоревматизмом» (термін французьких авторів), який може з'являтися на ранній чи пізній стадії токсикогенного періоду і частіше уражає верхні кінцівки. Талієвий псевдоревматизм проявляється болями, іноді з припухлістю суглобів. ***Якщо лікар не запідозрив талієву інтоксикацію, то ураження слизових оболонок діагностують*** як кон'юнктивіт, риніт, ангіну, гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), ларинготрахеїт, стоматит, трахеобронхіт

інфекційного характеру. Позитивної динаміки від лікування традиційними терапевтичними засобами не спостерігають. Якщо настає смерть отруєного, то в таких випадках її пояснюють як наслідок ускладнення грипу, ангіни тощо.

Із клініки чернівецького масового талотоксикозу. Синдромом ураження відкритих слизових оболонок (очей, носа, рота, горла) та дихальних шляхів розпочинався спалах масового талієвого отруєння у Чернівцях (1988). За даними досліджень у Львівському медичному університеті [37], чернівецький синдром дебютував у вигляді гострого респіраторного захворювання (ГРЗ) із затяжним хвилеподібним перебігом, частими ускладненнями – обструктивним бронхітом і осередковою пневмонією. Тільки серед дитячого населення Чернівців у серпні – листопаді 1988 року було зареєстровано 17 297 випадків гострих респіраторних захворювань. Із 1368 обстежених дорослих і дітей лише у 212 (15,5 %) виявили віруси респіраторної групи [81].

Подібні спалахи ГРЗ у місті та приміській зоні реєстрували влітку і восени в наступні роки (особливо масово у 1989 році). Обстеження 100 дітей з екзогенною алопецією показало, що ураження слизових оболонок було виявлено у 92 %, а респіраторний синдром – в 63 % хворих, що дало підстави ураження слизових оболонок віднести до провідних симптомів чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу). У підсумкових документах спеціалісти комісій МОЗ СРСР та УРСР і різного фаху експерти констатують, що за 2–3 тижні до виникнення алопеції у всіх випадках їй передувала поява катарального стану [17, 36, 83]. Досить виразно респіраторний синдром проявлявся у дітей дошкільного віку (тяжчі отруєння), тоді як у дітей шкільного віку та серед підлітків і дорослих він проявлявся більш помірно (легкі отруєння) [36].

Непідозрюючи талієвої інтоксикації (незнаючи її клініки), самий ранній синдром талотоксикозу в дітей і дорослих лікарі розглядали як прояв респіраторних інфекцій, а ураження слизових діагностували як уже відомі звичайні кон'юнктивіти, блефарити, фарингіти, глосити, хейліти, гострі респіраторні захворювання і гострі респіраторні вірусні інфекції, адено-

тонзиліти, ангіни, стоматити. Але діагностовані хвороби не піддавалися лікуванню стандартними методами і часто супроводжувалися різними ускладненнями (виразки на слизових рота, носа, очей, статевих органів, обструктивний бронхіт, пневмонія, крововиливи, тонзиліти, гіпертрофія мигдалин тощо). Незвичайним і незрозумілим для лікарів виявився торпідний, часто хвилеподібний перебіг цих «добре відомих захворювань». І ще дуже дивувала лікарів слабка ефективність всіх традиційних терапевтичних засобів, які ефективно і з добрими наслідками застосовували для лікування подібної патології в усі попередні роки.

9.2. Гастроентерологічний синдром

Цей синдром зустрічається при всіх клінічних формах талотоксикозів. Але виразно проявляють і реєструють ураження шлунка і кишечнику в 72–85 % талієвих отруєнь. На ранній стадії талотоксикозів гастроентерологічний синдром проявляється функціональними розладами шлунка та кишечнику, диспанкреатизмом, дисбактеріозом, з поступовою появою ознак гіповітамінозу, кахексії. Формуються і на органній стадії інтоксикації проявляються симптомокомплекси гастродуоденіту, ентероколіту, авітамінозу.

Суб'єктивно гастроентерологічний синдром може проявлятися нудотою, погіршенням або повною втратою апетиту, спрагою, болем у животі, локалізованим в епігастрії або розлитого характеру, подібним до кишкової коліки. При гострих отруєннях – блювота, іноді з домішками крові в перші 2–3 дні. Часті випорожнення, характерні для перших трьох днів інтоксикації, через 2–3 дні можуть змінюватися періодичними закрепами.

Залежно від стадії і тяжкості інтоксикації виявляють гіперемію слизової порожнини рота, афтозний стоматит, іноді з набряком і виразками на яснах і кінчику язика, згладженість сосочків і блискучість слизової язика, посилене слиновиділення. При пальпації живота – біль в епігастрії і вздовж кишечнику. Ентероколіт при талотоксикозах може проявлятись у різних формах, від катарального до виразково-некротичного і супрово-

джуватися протягом усього періоду захворювання повторними шлунково-кишковими кровотечами. При тяжких талотоксикозах клініка токсичного гастроентероколіту може набувати холероподібного характеру. ***Характерною ознакою надзвичайно тяжких талієвих отруєнь є поява через 2–3 дні від початку захворювання симптомів стійкої паралітичної непрохідності кишечнику, що не піддається лікуванню і небезпечна для прогнозу*** [80]. Тривала відсутність апетиту, дисбактеріоз, порушення функції органів травлення призводять до помітного схуднення хворих і появи виразних ознак стійкого гіпо- або авітамінозу. Погіршення загального стану може досягати свого максимуму через 2–3 тижні від початку гострого отруєння і тривати впродовж всього токсикогенного періоду талотоксикозу. Хворі можуть втрачати від 10 до 25 % маси тіла (прояв талієвої кахексії).

Легкі й середнього ступеня тяжкості талотоксикози в більшості випадків проявляються симптомами, що свідчать про функціональні порушення шлунково-кишкового тракту без ознак виразних деструктивних змін. У процесі лікування таких талотоксикозів настає, як правило, повне відновлення структури та функції органів травлення без помітних ознак їх недостатності.

При тяжких або тривалих, з прогредієнтним перебігом, талотоксикозах розвиваються виражені деструктивні зміни в органах травлення, які порушують їх структуру й функції без наступного повного відновлення. Неповне відновлення структури й функції залишається як віддалений наслідок талотоксикозу і тривалий час може проявлятися у формі хронічних гастритів, гастродуоденітів, ентероколітів, дисбактеріозу та інших форм гастроентеропатій.

Із клініки чернівецького талотоксикозу. Найчастіше гастроентерологічний синдром чернівецької хімічної хвороби діагностували і лікували як супутні для інтоксикаційної алопеції гастродуоденіт, дисбактеріоз II–III ступенів, панкреатит, ентероколіт, дискінезії жовчовивідних шляхів тощо, який зареєстровано у 72,7 % хворих чернівецьких дітей із діагнозом хімічної

хвороби і в 47 % хворих з осередковою алопецією, яких не визнали ураженими хімічним фактором (талієм). Гастроентерологічний синдром проявлявся протягом усього токсикогенного і соматогенного періодів хімічної хвороби і мав рецидивний характер. У хворих дітей в клінічній картині домінували рецидивний біль у животі (78 %), погіршення апетиту (86 %), епізоди диспептичних розладів (62 %). Зареєстровано погіршення загального стану хворих із посиленням болю у животі, затримкою випорожнення або проносом за 2–3 дні до початку гострого тотального облисіння.

У дітей як з тотальною, так і з осередковою алопецією виявлявся один і той же однотипний дисбактеріоз із зниженням ферментативно-повноцінної кишкової палички, різким зниженням кількості біфідобактерій (менше 10^5 КОЕ/г), а лактобактерії знаходили на рівні нижньої межі норми [17, 79]. У перехворілих дітей хронічний гастродуоденіт і дисбактеріоз залишились як віддалені наслідки хімічної хвороби (талотоксикозу).

Десятирічне диспансерне спостереження за дітьми, які перенесли хімічну інтоксикацію, засвідчило загострення гастроентерологічної патології. Захворювання шлунково-кишкового тракту як наслідок чернівецької хімічної хвороби посідали друге місце в структурі захворювань, виявлених у процесі диспансерного нагляду за дітьми в 1988–1997 роках [36]. Дисбактеріоз виявлено у кожної другої особи з тих дітей, що мали тотальну чи осередкову алопецію. Хронічний гастродуоденіт виявлено як віддалений наслідок у 65 % дітей, які перенесли чернівецьку хімічну хворобу (талотоксикоз), а зростання частоти функціональних розладів шлунка серед усіх чернівецьких дітей помічено з 1993 року й утримується на рівні 10,4 % [17, 36, 47].

9.3. Психоневрологічний синдром

Психоневрологічний синдром виявлено у 100 % випадків талієвих отруєнь і його розглядають як одну з характерних (патогномонічних) ознак усіх форм талотоксикозів. Синдром свідчить про переважне токсичне пошкодження глибинних гіпоталамічних відділів головного мозку, бокових рогів та пучків

Бурдаха і Голля спинного мозку і периферичних нервів. У більшості випадків психоневрологічний синдром розвивається на тлі гастроентерологічного, а найчастіше виявляється у сукупності з респіраторним, ендокринним і дерматологічним синдромами.

Спочатку синдром проявляється характерною тріадою – порушенням сну, загальною слабістю, швидким стомленням. Порушення сну характеризуються безсонням уночі, яке важко зняти навіть сильними снодійними ліками, частими прокиданнями вночі й дрімотним станом упродовж дня. У дорослих сон тривожний, із неприємними сновидіннями; у дітей виникають нічні страхи, галюцинації. Загальна слабість і швидка втомлюваність виникають навіть при ходьбі на невелику відстань і найбільше виражені у ногах і руках. При тяжких талотоксикозах або при відсутності лікування загальна слабість може перейти в стан повної адинамії.

Хворі скаржаться на оніміння і появу парестезій в дистальних відділах рук та ніг й інколи навколо рота. Парестезії при легких формах талотоксикозів проявляються поколюванням у підошвах ніг і в пальцях, відчуттям «повзання мурашок», легким онімінням, іноді в поєднанні із порушеннями больової й тактильної чутливості. Хворих непокоїть біль з короткотривалими судорогами стискаючого характеру в литкових м'язах при ходьбі або підйомі по сходинках і особливо біль підошовної поверхні ніг. Поліневротичний біль супроводжується болючістю при пальпації периферичних нервів і проявом їх больової реакції на розтягування і стискання.

При отруєннях талієм, особливо при відсутності належного лікування, парестезії підошовної поверхні ніг змінюються появою нестерпного болю. Він набуває такої інтенсивності, що стає подібним до каузалгії, різко посилюючись навіть від дотику до постільної білизни, чим позбавляє хворого сну [80]. Зауважимо, що ***біль підошовної поверхні ніг подібного характеру не зустрічається при нейропатіях іншої етіології і є однією із найхарактерніших ознак талотоксикозів*** [1, 7, 17]. Біль у ногах поступово доповнюється оперізувальним болем навколо

тулуба, іноді й болем в ділянці обличчя. Хворі скаржаться, що їм тяжко стояти і навіть сидіти. В цей період появляються ознаки набряку й стиснення спинного мозку з можливими відповідними наслідками.

Поступово біль доповнюється об'єктивними ознаками низхідного талієвого поліневриту. ***Для талієвих нейропатій на ранніх стадіях інтоксикації характерне збереження рефлексів при вже виражених ознаках нейропатії*** [1, 80]. Ця особливість важлива при проведенні диференційної діагностики талотоксикозу від синдрому Гійєна–Барре. Рефлекторні порушення при талотоксикозах іноді неможливо пояснити наявністю периферичного невриту тому, що незважаючи на енергійні підошовні рефлекси і рефлекси ахіллесового сухожилля, при колінному рефлексі з'являвся симптом перехресного адуктора. Іноді спостерігали позитивний рефлекс Бабинського. При обстеженні верхніх кінцівок виявлялися виразні періостальні рефлекси при відсутності рефлексів з біцепсів і трицепсів. ***Такий взаємозв'язок рефлексів свідчить, що крім ураження іонами талію периферичних нейронів також має місце токсичне ураження центральних моторних систем.*** Важливою для талотоксикозів є атаксія, що виявляється часто і є характерною для талієвого отруєння більш вираженою втратою рівноваги ніж порушенням координації руху [1].

У пізній стадії інтоксикації можуть з'явитися ознаки нейропатії черепно-мозкових нервів. Найчастіше виявляється нейропатія зорових нервів, ядра яких розміщені в гіпоталамусі. Хворі можуть скаржитися на порушення зору, часто у вигляді диплопії в поєднанні із мідріазом і птозом. У дітей талотоксикози супроводжуються порушенням зору і птозом. При тяжких отруєннях або внаслідок тривалої дії талію можлива поступова атрофія зорового нерва. Неврит блукаючого нерва може спричиняти порушення дихання, серцевої діяльності, перистальтики товстої кишки. Токсичне ураження трійчастого й блокового нервів часто проявляється ністагмом. Рідко уражається при талотоксикозах відвідний, додатковий і під'язиковий нерви. Для талієвих отруєнь характерною є відсутність ознак ураження язикоглоткового нерва [1].

Поліневрит не є обов'язковою і провідною ознакою талотоксикозів. Kaps* (1927), який уперше описав симптомокомплекс легких (несмертельних) талієвих отруєнь, взагалі не звернув уваги на талієвий поліневрит [80]. Аналіз публікацій стосовно клініки та перебігу талотоксикозів, результати наших експериментальних і клінічних досліджень дозволяють стверджувати [17], що ***прояви поліневриту при талієвих отруєннях можливі, особливо при тяжких формах, але не обов'язкові й не можуть бути характерною та постійною ознакою талієвих інтоксикацій.*** Прояви поліневриту залежать від величини токсодози, тривалості дії іонів талію на нервові клітини, а також від резистентності організму до отруйної речовини.

Ознаки ураження гіпоталамуса виявляються при всіх формах талотоксикозів. При тяжких талієвих отруєннях ураження гіпоталамуса проявляється досить виразним діенцефальним синдромом з ознаками порушення єдиної, утвореної разом із гіпофізом, нейрогуморальної системи регуляції фізіологічних функцій. ***Про ураження гіпоталамуса свідчать розлади поведінкових реакцій, регуляції чергування сну й бадьорості, задоволення спраги, голоду, статевих потреб.*** Вважають, що прояв талієвої алопеції на тлі або в сукупності із психоневрологічними розладами є достовірним підтвердженням ураження проміжного мозку токсичними іонами талію [1]. Ураження гіпоталамуса проявляється по-різному, залежно від тяжкості отруєння або тривалості дії токсиканта. При тяжких отруєннях виявляють виразні ознаки діенцефального синдрому. Легші талотоксикози і хронічні отруєння талієм проявляються переважно різноманітними пароксизмальними станами, вегетативною дисфункцією, вегетошкірними розладами. Часто пароксизмальні стани проявляються у формі дискінезії шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, церебрально-коронарними і церебрально-ренальними порушеннями, судинними і міастенічними кризами, вісцеральними та корчовими пароксизмами. Для хронічних талотоксикозів характерні вегетативні неврози і вегетошкірні розлади. Електрофізіологічні

* Kaps (1927) (цит. за В. С. Спиридоновою, Л. П. Шабалиною [80]).

дослідження вказують на розвиток периферичної нейропатії «згасаючого типу» і пошкодження глибинних гіпоталамічних відділів головного мозку. На ЕЕГ у дітей при тяжких талотоксикозах виявляють характерну неспецифічну хвильову повільну активність центральної нервової системи [6].

Психічні порушення при талотоксикозах також мають помітну залежність від тяжкості інтоксикації і тривалості дії токсиканта на організм. Для більшості талотоксикозів характерними є розторможеність, збудженість, іноді агресивність, нестриманість у реагуванні, а нерідко – неадекватне реагування на ситуацію, порушення сну із тривожними сновидіннями, нічними страхами, страхітливими галюцинаціями, зоогалюцинаціями. При тяжких талотоксикозах можливі прояви виразного делірійного синдрому і коматозного стану.

Описано психомоторні збудження з делірієм і епілептоформними судомами при талотоксикозах, маніакально-депресивні прояви, ознаки хореї і розлади корсаківського типу [80]. Також спостерігали випадки раптової тотальної алопеції на тлі виразного талієвого поліневриту з повним облисінням голови протягом 1–3 днів. Тому виразний талієвий поліневрит або страхітливі галюцинації при талотоксикозах доцільно розглядати як передвісник гострої тотальної алопеції.

Дегенеративні зміни в нервових клітинах центральної та периферичної нервової системи з пошкодженням мієлінових оболонок нервів можуть тривалий час проявлятися віддаленими наслідками талотоксикозу у вигляді таких патологічних станів, як енцефалопатія, вегетодистонія, астеноневротичний синдром, ретробульбарний неврит, невралгія, атаксія, тремор, а в окремих випадках – енцефаломієлітом.

Із клініки чернівецького масового талотоксикозу. Результати досліджень епідемії масового талотоксикозу в Чернівцях (1988) свідчать, що психоневрологічний синдром було зареєстровано у 48,5 % хворих із діагнозом чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу) [8, 17, 36] і у 46 % пацієнтів з осередковою алопецією, яких не визнали ураженими талієм [10, 17, 36]. У хворих дітей, які лікувалися у клініках Москви, психоневро-

логічний синдром зареєстровано в 72 % [83]. Цей синдром у сукупності з розладами шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи виявлявся у всіх дітей з тотальною і осередковою алопецією (тяжкі й середнього ступеню тяжкості талотоксикози). У дітей з осередковою алопецією (легкі й середнього ступеня тяжкості талієві інтоксикації) в більшості випадків реєстрували астеноневротичний стан із меншою глибиною психоневрологічних розладів, але з перевагою невротичного рівня реагування. Тенденцію до рецидиву психоневрологічного синдрому виявлено протягом 1989–1990 років у кожної десятої дитини, яка перехворіла [17, 36, 44].

Проявами талотоксикозів у клініці були галюцинації (22 %), порушення сну (43,6 %), поведінки (42,4 %) [36, 44]. Ознаки психоневрологічних розладів починали проявлятися на 6–10 день від початку захворювання і зберігалися протягом усього токсикогенного і соматогенного періодів талотоксикозу [17, 83].

До появи алопеції у дітей дошкільного віку домінував респіраторний синдром над психоневрологічним, а серед дітей шкільного віку – навпаки [2, 36]. Загострення психоневрологічних розладів спостерігали за 1–3 дні до початку тотального облисіння. У 20 % хворих протягом 2–3 днів перед початком гострого тотального облисіння реєстрували делірій з галюцинаціями страхітливого характеру. Делірій закінчувався з початком облисіння, але психоневрологічні розлади зберігалися після алопеції ще протягом 2–4 тижнів [83]. Клінічних ознак поліневриту не виявлено.

Суб'єктивно психоневрологічний синдром проявлявся скаргами на слабкість і біль у ногах та руках, швидку втомлюваність та відчуття «повзання мурашок» чи поколювання в ділянці стоп і кистей рук, на безсоння вночі й дрімотний стан протягом дня, на судоми литкових м'язів при швидкій ходьбі або підйомі по сходинках, на підвищену дратівливість, збудженість, агресивність, на страхітливі або неприємні сновидіння.

При огляді хворих найчастіше виявляли вегетосудинні зміни на шкірі обличчя і плечового пояса у вигляді рум'янцю на щоках та «мармурового» малюнка шкіри плечового пояса [17, 36].

Спостерігали помітне пожвавлення сухожильних рефлексів. Дермографізм був без особливостей. Розладів черепно-мозкових нервів не виявлено. На ЕЕГ домінував альфа-ритм, більш виражений у задніх відведеннях, що свідчить про посилення активності верхньостовбурових структур головного мозку. На ЕЕГ у частини дітей, які лікувалися у клініках Москви, виявлено дифузні зміни, без грубої або локальної симптоматики [83].

Як віддалені наслідки чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу) серед дітей, які мали тотальну або осередкову алопецію, зареєстровано вегетосудинні дистонії, переважно ваготонічного типу, астеноневротичний стан, розлади реагування з церебральними порушеннями, прояви поліорадикулопатії, поліорадикулоневрит [17, 36].

9.4. Ендокринний синдром

Цей синдром при талотоксикозах проявляється найчастіше ознаками токсичного ураження статевих, надниркових, щитоподібної та підшлункової залоз. При тяжких талієвих отруєннях токсичне ураження надниркових залоз може проявитися надниркововозалозним кризом і стати причиною смерті хворого.

Токсична дія талію на статеві залози проявляється імпотенцією у чоловіків (впродовж всього токсикогенного періоду) і розладами менструації або аменореєю у жінок (тривалістю 2–3 місяці й більше). Токсичне ураження щитоподібної залози проявляється гіперплазією без підвищення рівня гормонів у крові та незначними порушеннями функції і змінами основного обміну. Інтоксикація підшлункової залози проявляється ознаками прихованого діабету протягом усього токсикогенного періоду, а часом і довше, із глюкозурією та збільшенням глюкози в спинальній рідині.

Токсичне пошкодження надниркових залоз може проявлятися залежно від тяжкості інтоксикації ознаками меланодермії (коричнева пігментація зворотної сторони кистей рук, пахвинних складок, мармуровим малюнком на шкірі плечового пояса і між лопатками), синдромом астеноадинамії, зменшенням

кількості 17-кетостероїдів у добовій порції сечі, виразною еозинофілією, що майже не знижується після ін'єкції АКТГ. При легких формах талотоксикозів виявляють ознаки недостатності надниркових залоз, а при тяжких талієвих отруєннях токсичне ураження може проявлятись надниркововозалозним кризом і стати причиною смерті хворого.

Нейрогормональні розлади, що виникають як наслідок токсичного пошкодження проміжного мозку та ендокринних залоз, відіграють значну роль у патогенезі талотоксикозів, але цю проблему вивчено мало. На даний час достовірні дані про роль і місце нейрогормональних розладів у патогенезі талотоксикозів відсутні, за винятком теоретичних міркувань про значення нейрогормональних порушень в патогенезі талієвої алопеції, наведених у деяких публікаціях [17, 80].

Віддалені наслідки синдрому ураження ендокринної системи можуть тривалий час проявлятися розладами функцій репродукції (найчастіше безпліддям, патологією вагітності, уродженими вадами), гіперплазією без гіперфункції щитоподібної залози.

Із клініки чернівецького масового талотоксикозу. Епідемія чернівецького масового талотоксикозу та його наслідків показали, що ендокринний синдром разом з алергічним зареєстровано у 15,2 % пацієнтів з чернівецькою хімічною хворобою (талотоксикозом) [8] і у 18 % хворих із осередковою алопецією, яких ураженими талієм не визнали [17].

Ендокринний синдром проявлявся у вигляді диспанкреатизму, гіперплазії щитоподібної залози, недостатності функції статевих залоз, схильності до гіперглікемії, мармуровим малюнком на шкірі плечового пояса і спини. Виявлені ендокринні розлади діагностували і розглядали не як синдром, а як супутню хімічній хворобі патологію [17, 36]. У 1988 році захворюваність на цукровий діабет у місті зросла в 4 рази при підвищенні в районах області з 0,2 до 0,4 %. Збільшення підшлункової залози в 1988 році у хворих із хімічною екзогенною інтоксикацією спостерігали у кожної восьмої дитини [29].

Як наслідок хімічної хвороби і техногенного мікроелементного забруднення навколишнього середовища слід розглядати

збільшення в мешканців міста і приміської зони кількості захворювань щитоподібної залози, погіршення показників сперми у чоловіків (чоловіче безпліддя складає 50 % від загального), зростання випадків невиношування вагітності й підвищення кількості випадків уроджених вад розвитку серед новонароджених молодими матерями [26, 27, 36]. Десятирічне диспансерне спостереження за станом здоров'я дітей, які перенесли чернівецьку хімічну хворобу (талотоксикоз), засвідчило, що зміни ендокринної системи в основному були представлені гіперплазією щитоподібної залози (84 % у структурі захворюваності) без підвищення рівня її гормонів у крові [36].

9.5. Гепаторенальний синдром

Діагностують цей синдром при талотоксикозах приблизно у 60–75 % випадків [17, 29, 36]. ***На ранній стадії токсикогенного періоду*** він проявляється розладом функції печінки і нирок без ознак патології у цих органах. Характерна дискінезія жовчовивідних шляхів. При обстеженні виявляють альбумінурію, збільшення уробіліногену, зростає рівень сироваткового заліза і міді, з'являються форменні елементи крові в осаді сечі [80, 97]. Легкі й більшість талотоксикозів середньої тяжкості проявляються в токсикогенному періоді ознаками так званого синдрому малої печінкової недостатності без виражених ознак токсичної дистрофії печінки і токсичної нефропатії.

У пізній (органній) стадії токсикогенного періоду при тяжких талотоксикозах можуть з'явитися ознаки токсичної дистрофії печінки одночасно з ознаками токсичної нефропатії. «Локальними ознаками» талієвої гепатопатії на пізній стадії інтоксикації є збільшення розмірів і болючість печінки при пальпації. Геморагічні діатези, печінкова коліка, іноді жовтяничність при збільшених розмірах і болючості печінки вказують на гепатопатію середньої тяжкості. Морфологічним субстратом талієвої гепатопатії найчастіше виявляється жирова дистрофія.

На розвиток токсичної дистрофії в печінці (як і у міокарді) вказує підвищення рівня трансаміназ у крові. Для талієвих ге-

патопатій характерною є кореляція між виразністю дистрофії і рівнем трасаміназ у крові [1, 97]. Про токсичну дистрофію в печінці при талотоксикозах і порушення її дезінтоксикаційної функції свідчить також поява у сечі лейцину. Дегенеративні зміни в печінці можуть стати причиною печінкової недостатності й смерті в соматогенному періоді талотоксикозу. Після тяжких талотоксикозів із виразними ознаками токсичної гепатопатії повного відновлення структури і функції печінки не настає і залишаються віддалені наслідки талотоксикозу в формі гепатозу з жировою дистрофією. Віддалені наслідки після легких форм талотоксикозів проявляються у вигляді холецистохолангітів і дискінезії жовчовивідних шляхів [17].

Талієва нефропатія проявляється зменшенням діурезу, нирковими кровотечами, порушенням азотовидільної функції, фільтрації та резорбції. Описано рідкі випадки олігурії. Знижується кліренс креатиніну, підвищується концентрація сечовини в крові, з'являється протеїнурія. Можливий прояв комплексу симптомів нефрозонефриту, особливо при отруєнні талієм на тлі алкогольної інтоксикації або при потраплянні в організм талію у сукупності з алкоголем [80]. У соматогенному періоді токсична нефропатія може проявитися ознаками розвитку гострої ниркової недостатності на тлі анемії і печінкової недостатності.

Із клініки чернівецького талотоксикозу. Виявленню ознак гепаторенального синдрому в дітей з діагнозом чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу) належної уваги не надавали. Серед дітей з діагнозом хімічної хвороби зареєстровано лише скарги на біль у нирках під час ходьби та інших фізичних навантаженнях [2]. Ознаки ураження гепатобіліарної системи зареєстровано у 75,4 % хворих чернівецьких дітей як супутні хвороби. Токсичне ураження печінки найчастіше проявлялося холециститом (44,1%). За даними Ю. Д. Годованець [29], у 19,4 % хворих холецистохолангіт виявлений у сукупності з аномалією жовчного міхура. У 5,4 % хворих ураження печінки проявилося реактивним гепатитом із збільшенням правої частки печінки. Синдром малої печінкової недостатності виявлявся у хворих

чернівецьких дітей холестазом, цитолізом, ознаками мезенхімально-запальної реакції. Збільшення печінки зареєстровано у 2/3 пацієнтів із хімічною хворобою.

На даний час висловлюють припущення [29], що всі діти з діагнозом хімічної екзогенної інтоксикації мали патологію гепатобіліарної системи як одну із ознак талотоксикозу. Недовраховання цього факту під час гострого періоду хвороби сприяло формуванню в подальшому стійких змін у гепатобіліарній системі та зростанню частоти захворювань печінки і жовчовивідних шляхів протягом 1988–1995 років. Як віддалені наслідки у реконвалесцентів «хімічної хвороби» (талотоксикозу) залишилися ознаки гепатозу, холецистохолангіти, дискінезії жовчовивідних шляхів.

9.6. Кардіоваскулярний синдром

Виявляють цей синдром при всіх клінічних формах талотоксикозів, але діагностують як прояв талієвого отруєння приблизно в 50–55 % випадків. Ураження серця і кровоносних судин діагностують або як окреме, не пов'язане із талотоксикозам захворювання, або як ускладнення отруєння.

За даними Y. Kazantzis [107], при гострих отруєннях людини найбільші концентрації талію знаходили в серці та нирках. ***Тому в токсикогенному періоді гострих талотоксикозів основної уваги заслуговує гострий токсичний міокардит, що розвивається через порушення талієм метаболізму калію і проявляється варіабельною клінікою залежно від тяжкості отруєння та гостроти процесу.*** Найвиразніше кардіоваскулярний синдром проявляється в пізній (органній) стадії токсикогенного періоду [17]. ***Тому не забуваймо про можливість виникнення в цей період токсикогенного колапсу, внаслідок зменшення серцевого викиду і паралічу кровоносних судин та інфаркту міокарда від порушення коронарного кровообігу.***

В соматогенному періоді описано випадки смерті хворих від вторинного колапсу через виснаження компенсаторних резервів серцево-судинної системи або від інфаркту міокарда, що

можуть бути наслідком токсичної дистрофії міокарда через некробіотичні зміни в серцевому м'язі [111, 114].

Ураження кровоносних судин при талотоксикозах проявляється капіляроспазмом, ураженням стінки кровоносних судин з транссудацією плазми, тромбозом судин шкіри, мозку, легенів, геморагічними діатезами у формі васкуліту чи тромбоцитопенії, вісцеральними кровотечами й крововиливами, найчастіше в шлунково-кишковому тракті, нирках і надниркових залозах [17].

Хронічні талотоксикози характеризуються схильністю до вегетосудинної дистонії та розвитку жирової дистрофії міокарда й атеросклерозу як наслідків тривалої токсичної дії талію. Вплив його на кровообіг проявляється тахікардією, підвищенням артеріального тиску. Максимальну гіпертензію при гострих та підгострих талотоксикозах спостерігають між 2–8 тижнями інтоксикації [114] з підвищенням систолічного та діастолічного тиску. На електрокардіограмах при талієвих інтоксикаціях виявляють метаболічні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу зі зниженням сегмента S-T, сплющенням або інверсією зубця Т. Часто діагностують синусову тахікардію, ознаки міокардіодистрофії.

Із клініки чернівецького талотоксикозу. Токсичне ураження серцево-судинної системи у чернівецьких дітей розглядали як супутню для хімічної хвороби (талотоксикозу) патологію та діагностували її в 1988 році лише у 20 % обстежених дітей. Упродовж 1989–1994 років спостерігали поступове збільшення захворювань серця до 47 % [36]. Ураження міокарда у чернівецьких дітей з хімічною хворобою проявлялося болем у ділянці серця, що посилювався навіть при незначних фізичних навантаженнях, тахікардією, іноді з аритмією. Токсичне ураження кровоносних судин проявлялося спазмом капілярів та вираженою блідістю шкіри, геморагічними діатезами. У значної частини хворих виявлено схильність до вегетосудинної дистонії.

На електрокардіограмах у хворих дітей як з осередковою, так і з тотальною алопецією виявляли синусову тахікардію, ознаки міокардіодистрофії, сплющення або інверсію зубця Т.

Застосування навантажувальних тестів для виявлення прихованої патології при обстеженні дозволило встановити у 44 % осіб неадекватну реакцію на фізичне навантаження з реституцією пульсу більше як 10 хв [36].

Екологотоксична ситуація у Чернівцях восени 1988 року та захворюваності найчутливіших до патології груп населення (дітей і осіб похилого віку) показало [43], що за офіційними статистичними даними, в 1988 році, порівняно до 1987 року, дитяча смертність у місті серед дітей віком 2–6 років зросла в 3,7 раза, а серед дітей віком 7–14 років – у 2 рази. В цей же період смертність дорослого населення від інфаркту міокарда та гіпертонічної хвороби – в 4,5 раза, від психічних розладів та ендокринних захворювань – у 2 і більше разів.

Ще у 1988–1989 роках лікарі чернівецьких клінік зареєстрували зростання у міських дітей кількості випадків геморагічного діатезу, геморагічних васкулітів та тромбоцитопеній [17, 47]. При перебігу геморагічного діатезу встановлено збільшення в 1,5 раза кількості вісцеральних кровотеч, особливо шлунково-кишкових та ниркових.

Наведені дані ставлять під сумнів тезу, що хімічна хвороба у всіх закінчилася одужанням. Проблема актуальна і потребує досконалого вивчення з метою підтвердження тези, що хімічна хвороба закінчилась у всіх дітей одужанням, а дорослі з чернівецькою хімічною хворобою (талотоксикозом) не хворіли.

Як віддалені наслідки перенесеного талотоксикозу, в чернівецьких дітей зареєстровано вегетосудинну дистонію та неадекватну реакцію на фізичне навантаження з реституцією пульсу більше 10 хв, що слід віднести до прояву посттоксичної міокардіодистрофії з ознаками хронічної коронарної недостатності.

9.7. Гематологічний синдром

Симптомокомплекс виявляється при всіх формах талотоксикозів. Досить виразно й специфічно він проявляється в 60–75 % випадків талієвих отруєнь. Літературні дані свідчать, що най-

частіше гематологічний синдром при талотоксикозах проявляється еозинофілією, лімфоцитозом, відносною нейтропенією і порушенням лейкоцитарної формули вліво. Гострі тяжкі талотоксикози на ранній стадії токсикогенного періоду проявляються ознаками згущення крові та змінами її реологічних властивостей (збільшення кількості еритроцитів, лейкоцитів, високий відсоток гемоглобіну) [17, 19, 33, 80].

В органній стадії токсикогенного періоду з'являються ознаки анемічного синдрому з його раннім прогресуванням. Можливий розвиток гемобластозів із раннім і стійким синдромом анемій. Часто анемії і ознаки гемобластозів спостерігають у дітей молодшого віку і можливо є наслідком тривалої дії талію з його депонуванням у кістках.

Результати біохімічних та імунологічних досліджень крові при талотоксикозах характерні наступними показниками.

Біохімічний статус характеризується різким зниженням рівня сироваткового заліза, значним підвищенням активності лужної фосфатази, тимолової проби, а також диспротеїнемією. Збільшення кількості α_2-фракції глобуліну і зменшення кількості альбумінів свідчить, що вражені найчутливіші й швидко проліферуючі клітини (дивись прояви місцевої токсичної дії іонів талію), особливо епітелій шлунково-кишкового тракту, волосяних фолікулів, еритроїдного ростка кісткового мозку, фібробластів легень. Виявляють також помірне підвищення креатинфосфокінази, тенденцію до гіперглікемії, досить виразний дефіцит заліза в крові.

Імунний статус проявляється виразною дезімуноглобулінемією з тенденцією до значного зниження концентрації Ig A, помірного зниження Ig G, підвищення рівня імуноглобулінів Ig M і Ig E. У дітей реєструють збільшення вмісту сироваткових імунних комплексів. Часто біохімічні та імунні зміни виявляються при хронічних талієвих інтоксикаціях, що слід враховувати при діагностиці професійних талотоксикозів.

Нейрохімічний статус при талотоксикозах характеризується значним порушенням метаболізму катехоламінів. Зміни стану катехоламінергічних ланок периферичної нервової системи виявляють частіше при тяжких формах талотоксикозів.

Із клініки чернівецького талотоксикозу. Гематологічний синдром віднесли науковці до провідних синдромів чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу). Проявляється синдром виразною еозинофілією, лімфоцитозом, відносною нейтропенією, зрушенням лейкоцитарної формули вліво, в 77 % обстежених чернівецьких дітей [17, 36, 37]. У чернівецьких клініках в 1988–1989 роках зареєстрували збільшення кількості анемій, особливо серед дітей віком від 1 до 5 років, та геморагічних васкулітів і тромбоцитопеній. При перебігу геморагічних діатезів у ці роки збільшилась в 1,5 раза кількість вісцеральних, особливо шлункових, кишкових і ниркових кровотеч [17, 19].

При обстеженні чернівецьких дітей з хімічною екзогенною інтоксикацією, які лікувались у клініках Москви, виявлено: підвищення активності лужної фосфатази від 300 до 500 од./л (контроль 300 од./л); зниження рівня сироваткового заліза до 2,9–10,5 мкмоль/л (контроль 12–26 мкмоль/л); збільшення α_2-глобулінової фракції до 11,3–21,6 % (контроль 6,9–10,5 %). Виявлено також незначне зменшення в сироватці крові сульфгідрильних груп та компонента C_3-комплементу [36]. Усі ці зміни в Москві розглядали як важливі ознаки, що переконливо підтверджують ***хімічний генез чернівецької хвороби*** [83]. Як приклад, наводимо один із варіантів найчастіших і типових показників, які отримані в результаті біохімічних досліджень крові хворих чернівецьких дітей та їх батьків, які виконали 8–10 листопада 1988 року в Московському науковому центрі з розробки і впровадження сучасних методів молекулярної діагностики (НЦМД) МОЗ СРСР [36].

У чернівецьких дітей з діагнозом хімічної екзогенної інтоксикації (талотоксикозу) лужну фосфатазу визначали в межах 245,9–633,0 од./л, тимолову пробу в межах 0,8–10,2 SH-од., α_2-глобуліни в межах 8,7–14,3 %, Ig G – 6,8–19,52 г/л [36] (табл. 11). Виявлені в процесі лабораторних досліджень зміни біохімічного, нейрохімічного та імунного статусу ***підтверджують наявність виразної хімічної інтоксикації з можливим розвитком хронічного запального процесу і переважним ураженням печінки, кровотворної системи, з порушенням функції сер-***

цевого м'яза, а також із розвитком вторинного імунодефіциту як наслідку зниження імуноглобулінів А і G. Можливе також виникнення розладів функції центральної нервової системи [17, 36, 81, 83].

Таблиця 11

Результати біохімічних досліджень крові хворої дитини з діагнозом талотоксикозу і її здорової матері (за даними НЦМД МОЗ СРСР)

Скл дов досліджень	Пок зник норми	Результ т досліджень	
		хворий . з ді гнозом ХЕІ, вік 3 роки	м м хворого ., умовно здоров , вік 31 рік
1	2	3	4
З г льний білок	64–84 г/л	75,0	83,0
льбумін	56,3–66,8 %	54,3	55,7
Глобуліни:			
α_1	3–5,6 %	4,9	4,4
α_2	6,9–10,5 %	18,4	14,5
β	7,5–12,5 %	8,3	7,0
γ	12,8–19 %	14,0	18,4
Сечовин	2,5–8,3 ммоль/л	6,2	5,7
Кре тинін	44–110 ммоль/л	63,4	99,6
Холестерин з г льний :			
– діти	3,6–3,9 ммоль/л	2,7	-
– дорослі	3,5–8,8 ммоль/л	-	4,2
– КФК	15–110 од./л	109,8	76,9
β-ліпопротеїди	30–80 ум.одекстр.	67,9	71,0
Білірубін з г льний	8,5–20,5 мкмоль/л	4,3	4,3
Лужн фосф т з	80–295 од./л	361,0	172,8
ЛТ	80–30 од./л	9,5	8,4
СТ	8–27 од./л	9,7	11,9
α-гідроксибути- р тдегідроген з	діти/дорослі 92–183/55–140 од./л	159	99,8
Глюкоз	3,3–5,5 ммоль/л	4,9	4,9
З лізо	14,3–26 мкмоль/л	3,1	11,6
Тимолов проб	0–5 SH-од.	11,8	15,6
γ-глут мін- тр нсфер з	5–50 од./л	10,8	11,0
Рівень к техол мінів т їх мет болітів у крові			
Нор дрен лін	150–350 ПГ/мл	250	260
дрен лін	40–150 ПГ/мл	115	< 50

Продовження табл. 11

1	2	3	4
Доф мін	50–170 ПГ/мл	97	< 50
Серотонін	100–300 ПГ/мл	115	90
М О	1–1,3 НМ/мг·хв	2,5	1,4
Пок зник гумор льного імунітету			
Сиров ткові імунні комплекси	50–250 од./л	263,8	196,8
Ig A	2,35–3,5 г/л	0,69	2,76
Ig M	1,08–1,41 г/л	1,62	2,7
Ig G	11,5–16,5 г/л	6,72	12,6
Ig E	50–200	300	230

9.8. Дерматологічний синдром

Цей симптомокомплекс із характерними проявами талієвого ураження шкіри та волосся слід сприймати як патогномонічний компонент клініки всіх форм талотоксикозів. Такого висновку дійшли всі причетні до вивчення токсикології талію і талотоксикозів. Дерматологічний синдром є ніби завершальною клінічною ознакою талотоксикозів [17].

Проявляється він характерними для талотоксикозів симптомами не раніше 2 тижня від початку хвороби при гострих і 4 тижня – при хронічних отруєннях на тлі уже добре виражених решти класичних синдромів талотоксикозу. Вираження синдрому може бути різним залежно від характеру отруєння (гостре чи хронічне), від величини токсодози талію, від тривалості дії та толерантності організму до цієї отруйної речовини. Наприклад, гострі отруєння здебільшого проявляються тотальним чи субтотальним облисінням без помітних ознак токсичної дистрофії шкіри та її придатків, тоді як хронічні отруєння субтоксичними дозами талію частіше проявляються дифузним поріджінням волосся на голові або осередковим облисінням на тлі виразних дистрофічних змін шкіри та її придатків. Експериментальні та клінічні дослідження показали [80], що інтенсивність випадання волосся й виразність алопеції зростають майже пропорційно до збільшення концентрації талію в організмі.

На ранній (функціональній) стадії інтоксикації, особливо в перші 7–10 днів від початку хвороби, ознаки токсичного ураження шкіри та її придатків виявляються рідко. Іноді талотоксикоз починає проявлятися гіпергідрозом, себореєю, фолікулітом, ознаками дифузної алопеції зі швидким прогресуванням, що свідчить про порушення функції шкіри та її придатків. Тільки надзвичайно тяжкі, швидкоплинні отруєння уже на першому тижні захворювання можуть проявитися токсичним ураженням шкіри обличчя з набряком і гіперемією у вигляді метелика, себореєю та гнійним дерматитом. Деколи при тяжких отруєннях на ранній стадії виявляють коричневу пігментацію шкіри на зворотній стороні кистей рук та в пахвинних складках. Появу таких ознак меланодермії на тлі зростаючої адинамії, еозинофілії, зменшення в сечі 17-кетостероїдів ***слід сприймати як достовірну ознаку токсичного ураження надниркових залоз і оцінювати як знак біди.***

На пізній (органній) стадії, що настає не раніше 2–3 тижнів від початку хвороби, з'являються специфічні для талотоксикозів симптоми, які свідчать про порушення не тільки функцій, а й структури шкіри та її придатків. Хворих змушують звернутися до лікаря: свербіж і болючість шкіри волосистої частини голови та обличчя; інтенсивне випадання волосся при розчісуванні або під час миття голови; вульгарні вугри, себорея, поверхневий або глибокий фолікуліт; крихкість та ламкість нігтів на руках і ногах; сухість та лущення шкіри; заїди або тріщини слизової губ, які майже не піддаються лікуванню загальноприйнятими засобами; точкові крововиливи на шкірі та слизовій носоглотки. При огляді пацієнтів увагу привертає воскова блідість шкіри і мармуровий малюнок на деяких її ділянках (найчастіше на спині між лопатками та шкірі плечового пояса). Помітні гіперкератоз та набряк шкіри на підошвах і долонях, ознаки ліхенізації шкіри, вульгарні вугри, себорея, заїди або тріщини на губах, фолікуліт на щоках, підборідді, на дорзальних поверхнях рук і ніг. Часто виявляються точкові крововиливи чи екхімози на шкірі та видимих слизових оболонках, а іноді висипки, подібні до скарлатини або кору [80].

На нігтях відмічають білу поперечну смугу біля нігтьового ложа (смуга Меєса), що з'являється вперше на 4–5 тижні від початку хвороби. Кількість поперечних смуг може збільшуватися у міру росту нігтів протягом усього токсикогенного періоду хвороби.

На голові помітні ознаки порідіння волосся або облисіння. Тотальне чи субтотальне облисіння протягом 1–5 днів, без ознак деструктивних змін шкіри та її придатків на поверхні, що облисіла, при наявності «плям талію» і характерних змін ураженого волосся може бути свідченням короткотривалої дії талію і надихнути лікаря на думку про гостру чи підгостру форму талотоксикозу. ***Осередкова алопеція з різними за формою та величиною ділянками облисіння, з ознаками деструктивних змін шкіри та її придатків на поверхні, що облисіла, з наявністю по периферії осередків облисіння зони розхитаного волосся може бути свідченням тривалої дії субтоксичних доз талію*** [17].

Подальше потрапляння талію в організм і збільшення його концентрації в органах і тканинах, як це часто буває через несвоєчасну діагностику хронічних отруєнь, може проявитися поступовим збільшенням ділянок облисіння за рахунок зон розхитаного волосся, а також утягненням у процес брів і вій. Прогресування осередкової алопеції може закінчитися субтотальним або універсальним облисінням із повною втратою брів і вій. Описані випадки, коли випадало волосся тільки латеральної й медіальної третини брів (ділянки симпатичної іннервації) із залишком волосся середньої третини («короткі брови») [17, 80].

Експериментальні й клінічні дослідження підтвердили думку [76, 80], що характер алопеції та вираження її прояву значною мірою залежить від резистентності організму до талію. Так, після хронічного перорального отруєння білих щурів сульфатом талію в однаковій сумарній дозі 5 мг/кг для кожної тварини, токсичне ураження волосяного покриву розпочалося на 4–5 тижні інтенсивним випаданням шерсті, яке спостерігалося протягом 8–14 днів і закінчувалося на шостому тижні хвороби різними клінічними проявами інтоксикаційного облисіння, зокрема ди-

фузним порідінням шерсті, дрібногніздовим облисінням, осередковим облисінням різної патогномонічної форми й величини. Тотальної або субтотальної алопеції не спостерігали [17].

Ознакою талієвої алопеції є колбоподібне (грушоподібне, веретеноподібне) розширення кореневої частини ураженого волосся із виразною деструкцією кореневої сумки й наявністю в прикореневій і кореневій частині випалого волосся темної зони розміром 0,1–0,15 мм («пляма талію») через накопичення в ній темного пігменту. Темне забарвлення прикореневої та кореневої частини випалого або вирваного для обстеження ураженого волосся можна помітити навіть неозброєним оком. Звичайна мікроскопія дозволяє краще бачити «плями талію». Іноді подібну пігментацію знаходять у самій шкірі на місці випалого ураженого волосся [6, 20].

Темне забарвлення кореневої частини ураженого волосся не зустрічають при інших інтоксикаціях або захворюваннях, котрі супроводжуються алопецією. Тому ***дослідники і судові медики наявність «плям талію» у розширеній кореневій частині ураженого волосся відносять до достовірних ознак талієвої інтоксикації і використовують цю ознаку для обґрунтування діагнозу талотоксикозу навіть у тих випадках, коли талій у біопробах не знаходять і джерело талію невідоме*** [2, 6, 17, 20, 80].

Вивчення патогенезу та клініки ятрогенних талотоксикозів дає підстави стверджувати, що при отруєннях малими дозами талію (у межах 5–8 мг/кг) як гострі, так і хронічні талотоксикози можуть перебігати без будь-яких інших, помітних для лікаря клінічних симптомів інтоксикації, окрім алопеції, яка у таких випадках може бути єдиним симптомом талотоксикозу.

Про можливість такого перебігу й прояву талотоксикозів, особливо хронічних, вказують W. R. Hubler [104] і X. Зігель [64]. Підтверджують можливість такого перебігу і клінічних проявів талотоксикозу дерматологи А. Рук і Р. Даубер [76]. Часто подібні прояви хімічної хвороби (талотоксикозу) спостерігали у чернівецьких дітей восени 1988 року та в наступні 1989–1998 роки.

Появу на тлі або в поєднанні з психоневрологічним синдромом дифузної алопеції зі швидким прогресуванням і переходом її в осередкове, тотальне чи субтотальне облисіння слід розглядати як генеральну ознаку талотоксикозів. Якщо в ураженому волоссі знаходять розширення кореневої частини з наявністю в ній темного пігменту («плями талію»), то алопецію в сукупності із психоневрологічним синдромом слід визнати незаперечним доказом талотоксикозу і такий симптомокомплекс доцільно використовувати для обґрунтування кінцевого діагнозу в тих випадках, коли джерело талію не вдається виявити [17]. Такий висновок не суперечить подібним думкам інших авторів. Так, A. O. Getier і L. Weiss [102] радять сприймати зміну протягом 2–3 тижнів від початку захворювання дифузного випадання волосся тотальним чи субтотальним облисінням як найважливішу діагностичну ознаку талотоксикозів, незалежно від того, виникла алопеція ізольовано чи разом з іншими неспецифічними симптомами [103].

J. R. Webster та співавт. [114] дійшли висновку, що наявність незрозумілої дифузної алопеції, якщо спростовано відомі причини її виникнення, повинна навести лікаря на думку про отруєння талієм навіть у тих випадках, коли джерело талію не вдається виявити. Автори зауважують, що підозра на талієве отруєння ще більше зростає, якщо алопеція супроводжується психоневрологічним синдромом [113].

Із клініки чернівецького талотоксикозу. Патогномонічний для талотоксикозів дерматологічний синдром у всіх його суб'єктивних та об'єктивних проявах зареєстровано у 96 % обстежених чернівецьких дітей з хімічною екзогенною інтоксикацією (талотоксикозом), а тому віднесено до провідних синдромів масової інтоксикації мешканців міста і приміської зони.

Дерматологічний синдром виявлявся у хворих дітей на тлі таких синдромів, як ураження відкритих слизових оболонок і слизових носоглотки та дихальних шляхів, психоневрологічного, гастроентерологічного, ендокринного та інших клінічних синдромів хімічної інтоксикації. Синдром проявлявся через 10–30 днів (2–4 тижні) від початку захворювання ознаками

токсичного ураження шкіри та її придатків з різноманіттям клінічних форм алопеції. Серед лікарів та науковців чернівецьких клінік симптомокомплекс токсичного ураження слизової носоглотки та дихальних шляхів отримав назву «респіраторний синдром», але без включення в нього інтоксикаційних кон'юнктивітів, стоматитів, аденотонзилітів, вульвітів у дівчаток та жінок.

За даними московських дослідників, у 69 чернівецьких дітей з хімічною екзогенною інтоксикацією (талотоксикозом) через 2–3 тижні від початку хвороби токсичне ураження волосся проявилося тотальною алопецією у 28 осіб, дифузним випаданням 50 % волосся в 16 осіб, гніздовим облисінням у 6 осіб. У 19 дітей (сибсів) ознак алопеції не виявлено [83].

Дослідники в Чернівцях і Львові ***запропонували вважати сукупність респіраторного синдрому, психоневрологічних розладів та інтоксикаційної алопеції генеральною ознакою чернівецької хімічної хвороби (талотоксикозу)*** [36, 44, 66, 75].

Увагу фахівців та експертів привернули деякі особливості у виникненні й проявах такого важливого компонента дерматологічного синдрому, як алопеція. Так, ***у групах дітей дошкільного віку*** хімічна хвороба проявлялася раптовим облисінням на тлі вираженого респіраторного і (або) бронхообструктивного синдрому та помірно виражених психоневрологічних розладів. Гостра дифузна алопеція, яку за даними О. К. Колоскової (1994), спостерігали майже в 100 % випадків хвороби, закінчувалася протягом 1–5 днів (у середньому (3,46±0,45 дня)) субтотальним або тотальним облисінням. Іноді залишалася смуга сухого, крихкого волосся шириною 1–1,5 см на межі із гладкою шкірою та на скронях, що справляло враження подібності до «кардинальської шапочки». Без видимих змін залишалося пушкове волосся тулуба і кінцівок, брови та вії. Волосся легко і безболісно видалялося з уражених фолікулів при будь-яких механічних впливах (намилювання, миття голови, розчісування, заплітання коси у дівчаток тощо). Раптове облисіння – найбільш емоційно забарвлений і визначальний прояв талотоксикозу. Зареєстровано випадки субтотальної і тотальної алопеції у дошкільнят, коли

значна частина ураженого волосся випадала протягом ночі, залишаючись вранці на подушці, або коли воно безболісно й легко видалялося майже повністю під час розчісування чи заплітання коси вранці після сну. Саме такі випадки справляли страхітливе враження як на батьків, так і на лікарів, які вперше у своїй практиці зустрічалися з таким явищем [17, 36, 44].

Починалася алопеція наростаючим розхитуванням стрижневого волосся і появою перших ознак облисіння на потилиці, тім'яних ділянках, рідше – на скронях [2]. На гостро облисілій поверхні видимі ознаки деструктивних змін шкіри та її придатків були відсутні. У деяких дітей після гострого тотального облисіння на поверхні було помітно чисельні краплеподібні плями, які являли собою не що інше як «плями талію», утворені залишком обламаного в прикореневій зоні волосся та пігментацією шкіри навколо уражених таліем волосяних фолікулів. Після такого гострого облисіння волосяний покрив повністю відновлювався в середньому до (104,9±15,1) дня [44].

У дітей шкільного віку та підлітків алопеція з'являлася на тлі вираженого психоневрологічного синдрому з головним болем в потилиці, розладами сну і поведінки. Респіраторний синдром у школярів та підлітків або був виражений помірно, або зовсім не зустрічався. В більшості випадків чернівецька хімічна хвороба у цих вікових групах проявлялася через 3–6 тижнів від початку захворювання осередковою чи дрібногніздовою алопецією або дифузним поріджнням волосся на голові, іноді з поріджнням брів та вій. Волосся випадало поступово. Осередки облисіння різної форми та величини формувалися в середньому протягом 7–18 днів. На ділянках, що полисіли, були помітні деструктивні зміни шкіри та її придатків у вигляді атрофії, згладженості фолікулів, наявності ніжних атрофічних рубців лінійної чи округлої форми, а по периферії виявлялася зона розхитаного волосся, за рахунок якої у період прогресування хвороби осередки облисіння могли збільшуватись.

Покращення загального стану хворих супроводжувалося ***зникненням зон розхитаного волосся, що слід сприймати як ознаку початку одужання.*** У дітей шкільного віку понад

60 % гніздової плішивості складали дрібноосередкові форми алопеції з розмірами осередків 5–8 мм у діаметрі. Понад 80 % випадків дрібногніздової алопеції протягом 23 місяців закінчувалися відновленням волосяного покриву. При цьому осередки облисіння та ознаки атрофії шкіри зникали без лікування, за умови припинення потрапляння токсичного агента в організм. У решти хворих (20 %), які продовжували мешкати у зоні техногенного забруднення довкілля, спостерігали прогресування патологічного процесу із збільшенням розмірів та кількості осередків облисіння, іноді з втягненням у процес брів та вій і пушкового волосся [28, 87].

Спостерігали декілька випадків талотоксикозу, коли через несвоєчасну діагностику хімічної хвороби та відсутність належної дезінтоксикаційної терапії, прогресування патологічного процесу проявилося поступовим трансформуванням осередкової алопеції у субтотальну з ураженням брів, вій, пушкового волосся. Талієва інтоксикація закінчилася універсальним облисінням. У період прогресування хімічної хвороби в сечі цих хворих було виявлено талій у концентраціях 0,063 і більше [17].

Через порушення не тільки функції, але й структури шкіри та її придатків, у дітей шкільного віку відновлення волосяного покриву в осередках облисіння наставало пізніше і відбувалося повільніше, ніж у дітей ранніх вікових груп після гострого тотального облисіння.

Досвід ліквідації спалаху масового талотоксикозу засвідчив, що коли достроково припиняли лікування хворих без досягнення достатньої детоксикації організму або якщо не було усунуто причин подальшого потрапляння талію в організм із навколишнього середовища, то виникали рецидиви осередкової алопеції, іноді до 2–3 разів протягом року. За 1989–1994 роки офіційно зареєстровано 117 рецидивів осередкового облисіння [17, 36]. Рецидиви осередкового облисіння з деструктивними змінами шкіри та її придатків ставали причиною рубцевої алопеції без подальшого відновлення нормального волосяного покриву на ділянках облисіння через токсичну дистрофію волосяних фолікулів.

Об'єктивно, при обстеженні хворих в період появи алопеції виявлялися воскова блідість (спазм капілярів) та виражена сухість шкіри, мармуровий малюнок шкіри плечового пояса, сухість та тріщини слизової губ, крайовий кон'юнктивіт, прояви фолікуліту на щоках і підборідді, на дорзальних поверхнях рук і ніг. Нігті у хворих були рожеві, блискучі, ніби налаковані, крихкі, а біля нігтьового ложа виявлялися одна або декілька поперечних білих смуг. Кількість таких смуг збільшувалася у міру росту нігтів протягом усього токсикогенного періоду хвороби.

Алопеція у чернівецьких дітей проявлялася різними формами облисіння: тотальним, осередковим (гніздовим) та дифузним поріднінням волосся голови. За офіційними даними, протягом 1988–1994 років зареєстровано 178 випадків талієвої інтоксикації, із них з тотальною алопецією – 107, з вогнищевою (осередковою) алопецією – 38, із дифузним поріднінням волосся голови – 9, без видимої патології волосся – 24. У цій же публікації наведено дані, які вказують, що протягом 1988–1994 років офіційно зареєстровано серед дітей 1425 випадків захворювань з осередковою алопецією, яку не віднесли до талієвого ураження [48]. Акт про наслідки роботи комісії Міністерства охорони здоров'я СРСР від 10 листопада 1988 року [2] та інші публікації [36] свідчать, що спалах осередкової алопеції розпочався одночасно зі спалахом тотальної і субтотальної алопеції восени 1988 року, але до хімічної хвороби осередкове облисіння не віднесли (за винятком окремих випадків). У звіті Урядової комісії УРСР від 05.12.1988 року і в Довідці комісії МОЗ УРСР від 25.11.1988 року будь-які відомості про спалах осередкової алопеції, як окремого захворювання, відсутні [36]. З. В. Осадчук [36] встановила, що хімічна хвороба вразила в основному дітей віком до 10 років і проявилася тотальною алопецією у 13,2 % хворих, крупновогнищевою – у 15,6 %, дрібновогнищевою – у 55,6 % хворих, дифузним поріднінням волосся – у 8,9 %, з одночасним випаданням брів та вій – у 6,7 % хворих.

Уражене волосся чернівецьких дітей досліджували за допомогою різних методик. Методом поздовжньої світлооптичної мікроскопії виявлено включення чорного кольору впродовж

усієї кореневої частини та в стрижні ураженого волосся на межі з цибулиною. При світлооптичній мікроскопії поперечних зрізів ураженого волосся розрізнити структуру його не вдалося через включення чорного пігменту. Растрова електронна мікроскопія коріння ураженого волосся виявила такі варіанти патології: атрофічні корені без залишків кореневих оболонок; із залишками кореневих оболонок; з кореневими оболонками [37]. Цибулини ураженого волосся мали колбоподібну форму і були повністю позбавлені дермальних елементів. Зміни в шкірі та її придатках, які були виявлені у дітей з талотоксикозом, є типовим проявом місцевої дії токсичного іона талію при хронічних отруєннях субтоксичними дозами [64, 76].

Характерною ознакою всіх клінічних форм алопеції чернівецького зразка є поступове відновлення волосяного покриву без лікування після припинення дії токсичного іона талію. Лише у частини хворих через тривалу дію токсиканта та багаторазові рецидиви осередкового облисіння наставала токсична дистрофія волосяних фолікулів, що проявлялася рубцевою алопецією.

Розділ 10

Особливості розвитку і перебігу окремих клінічних форм талієвих інтоксикацій

10.1. Критерії оцінки ступеня тяжкості талотоксикозів

10.2. Надзвичайно тяжкі (швидкоплинні) талотоксикози

10.3. Ятрогенні талотоксикози

10.4. Професійні (хронічні) талотоксикози

10.1. Критерії оцінки ступеня тяжкості талотоксикозів

Оцінка ступеня тяжкості має важливе значення для визначення об'єму необхідного детоксикаційного і симптоматичного лікування, а також для прогнозування можливих наслідків отруєння. У токсикології основним критерієм оцінки ступеня тяжкості будь-якої інтоксикації прийнято вважати рівень концентрації отруйної речовини в крові, з урахуванням резистентності організму [52, 53].

Виділяють три основні рівні концентрації токсичних речовин в організмі, що дозволяють скласти й оцінити токсикодинамічну картину отруєння:

– **пороговий**, із якого починається прояв початкових симптомів отруєння;

– **критичний**, при якому розвиваються невідкладні стани, що потребують екстреної корекції;

– **необоротний (смертельний)**, що викликає повне виснаження компенсаторних можливостей організму і призводить до летального наслідку отруєння.

Поки що відсутні конкретні дані про рівні порогової, критичної й необоротної (смертельної) концентрації талію в організмі людини при талотоксикозах. В експериментах на білих щурах встановили, що для сульфату талію необоротна (смертельна) концентрація його в організмі може становити 15–35 мг/кг, критична – 10–15 мг/кг, порогова – 6–8 мг/кг [17].

Для визначення тяжкості талотоксикозів H. Kamerbeek [105] радить враховувати наступні критерії. Якщо відома кількість талію, що потрапив в організм, то ознакою тяжкого отруєння прийнято вважати концентрацію талію в організмі більше 10 мг/кг. У випадках, коли кількість талію, що потрапила в організм, невідома, то ознакою тяжкого отруєння слід вважати виділення

із сечею більше 10 мг талію на добу, що визначають шляхом токсикологічних лабораторних досліджень. Питання щодо визначення ступеня тяжкості талотоксикозу залежно від кількості талію в сечі потребує подальших досліджень.

Для профпатології корисними є дані експериментальних і клінічних досліджень. Встановлено, що з початком прояву клінічних симптомів отруєння, концентрація талію в сечі може становити 0,05–0,06 мг/л, а при отруєннях середнього ступеня тяжкості концентрація його в сечі у цей період може досягати 0,09–0,9 мг/л. У процесі динамічного спостереження невропатолога за працівниками, які мали контакт із талієм у процесі виробництва, зафіксовано зв'язок між наявністю талію в сечі (0,05 мг/л) і появою астеновегетативного синдрому [92].

При надзвичайно тяжких талотоксикозах характерною є поява на 2–3 день від початку інтоксикації ознак паралітичної кишкової непрохідності, яка не піддається лікуванню жодними засобами і є небезпечною для прогнозу [80]. Оцінюючи ступінь тяжкості талотоксикозів, також слід брати до уваги, що екогенії в більшості випадків розвиваються в пороговому та субпороговому діапазонах патологічної дії факторів довкілля, а сам патологічний процес у таких випадках розвивається переважно за неспецифічним стресовим механізмом ураження «locus minors Resistencia». Різкі коливання рівнів дії патогенних факторів зовнішнього середовища в пороговому діапазоні можуть призвести до розвитку екогенії згідно з механізмом травматичного біологічного стресу [88].

10.2. Надзвичайно тяжкі (швидкоплинні) талотоксикози

Описано гострі смертельні отруєння талієм із швидкоплинним перебігом і летальним наслідком протягом 7–15 днів від початку інтоксикації. При розтині й дослідженні органів і тканин померлих від таких отруєнь людей постійно виявляють ознаки судинного колапсу і застою крові у всіх внутрішніх органах, особливо в мозку, кишечнику, печінці, селезінці, надниркових залозах, а також крововиливи в деяких органах, але

ніколи не відмічали патоморфологічних змін в органах і ознак алопеції.

Експериментальні дослідження дозволяють висловити припущення, що найчастіше причиною смерті в ранній (функціональній) стадії гострих смертельних отруєнь стає гостре порушення нейрогуморальної регуляції (вегетонадниркововозалозний криз) від токсичного ураження надниркових залоз та проміжного мозку. Підтвердженням порушення функції надниркових залоз і гіпоталамуса при таких швидкоплинних отруєннях можуть бути різко виражена адинамія, прояви меланодермії, еозинофілії, лімфоцитозу, зменшення в сечі 17-кетостероїдів, прояви судинного колапсу, який важко піддається лікуванню загальноприйнятими методами з використанням стандартних для ліквідації колапсу терапевтичних засобів. При дослідженні надниркових залоз померлих від таких талієвих отруєнь людей, постійно виявляють переповнення їх кров'ю та часті крововиливи в мозковий шар [17, 101, 114].

Талій відносять до нейротоксичних отрут. У зв'язку з цим заслуговує уваги наступна характерна особливість багатьох нейротоксичних отрут, на яких акцентують увагу С. Н. Голіков та співавт. [30]. Встановлено здатність багатьох нейротоксичних речовин безпосередньо втручатись у функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз і цим спричиняти зміни «катехоламінового дзеркала», маскувати або спотворювати реакцію стресу на хімічну травму і знижувати таким чином резистентність організму.

Рівень нейрогуморальної регуляції при патологічних станах хімічного генезу вивчено недостатньо. Разом з тим, значна частина станів після перенесеної інтоксикації може бути віднесена якраз до так званих хвороб регуляції, зокрема вегетосудинна дистонія, а також усі типи неадекватних реакцій на подразники малої інтенсивності.

Аналіз кінетики токсичного ефекту талію, біохімічні дослідження рівня катехоламінів і їх метаболітів у крові чернівецьких дітей з діагнозом хімічної екзогенної інтоксикації дозволяють зробити припущення, що іони талію здатні втручатись

у функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз. Але конкретні наслідки такого втручання поки що невідомі й потребують вивчення в процесі експериментальних та клінічних досліджень.

Приклади з клінічної практики. Описано клініку і перебіг гострого, надзвичайно тяжкого отруєння сульфатом талію [67]. Хворому 36 років, фотограф. З метою самогубства випив 4 г не повністю розчиненого у воді сульфату талію. Госпіталізований у лікарню. Шлунок промили через 2 год після отруєння. Хворий скаржився на біль у животі, нудоту, печію в роті. З'явилася блювота з домішками крові, діарея. Зникла перистальтика кишечнику (знак біди, авт.). Стопи і кисті рук оніміли з появою в них нестерпного болю. Почалися судоми, подібні до нападу епілепсії з тимчасою зупинкою дихання. На деякий час втратив зір (5 год бачив тільки сірий колір). Артеріальний тиск піднявся до 200/120 мм рт. ст. З'явився делірійний синдром. У легенях вислуховувалися хрипи. Виявлено інтенсивне випадання волосся, прогресуючу альбумінурію (до 770 мг %). Для детоксикації призначено: теплі сифонні клізми, альмагельтіосульфат натрію внутрішньовенно, хлорид калію 6 г перорально, колоїдний розчин прусської сині 20 г перорально та посимптомне лікування. Хворий помер через зупинку серцевої діяльності.

При судово-медичній експертизі виявлено: набряк і точкові крововиливи по всьому шлунково-кишковому тракті, токсичну дистрофію нирок, печінки, двосторонню пневмонію, набряк головного мозку. При лабораторних дослідженнях в органах і тканинах виявлено талій.

Наступний випадок надзвичайно тяжкого (швидкоплинного) отруєння розчином мурашинно-малоновокислого талію (Ю. П. Бурдін, К. А. Мещерська, 1975) [28]. Хворій 25 років, лаборант. При титруванні випадково проковтнула реактив, що містив мурашинно-малоновокислий талій. З'явився сильний біль у нижніх кінцівках. Доставлена в лікарню. Наступного дня у хворої з'явилися ознаки поліневриту. В сечі білок (0,66 %), мікрогематурія, зернисті циліндри. На 14 день отруєння виявлено розлади мови і ковтання. На 16 день почалося нестримне

сечовиділення та дефекація, посилене випадання волосся. На 17 день настала смерть внаслідок гострої серцево-судинної недостатності.

Посмертно виявлено: запалення слизової кишечнику, екхімози і набряк у міокарді, атрофічні зміни шкіри й підшкірної клітковини, дистрофічні та дегенеративні зміни у паренхіматозних органах. Гістологічно: у головному мозку – численні діапедезні крововиливи, осередки проліферації гліїї, поодинокі лімфоїдно-периваскулярні інфільтрати, дистрофічні зміни у нейронах; в легенях – метаплазія епітелію бронхів; у міокарді – проміжний продуктивний міокардит.

10.3. Ятрогенні талотоксикози

Такі талотоксикози етіологічно пов'язані з використанням талію як лікувального або діагностичного засобу. Більшість зареєстрованих до 50-х років XX сторіччя талієвих отруєнь виявилася наслідком клінічного використання солей талію для лікування сифілісу, мікозів, нічного потовиділення при туберкульозі. За даними J. C. Munch*, до 1934 року було відомо 778 описаних випадків талієвих отруєнь, у тому числі 46 летальних. Вивчення причин цих отруєнь показало, що 692 випадки, включаючи 31 летальний, стали наслідком клінічного використання солей талію [80]. Особливої популярності в лікуванні мікозів волосся голови набув метод професора Берлінського університету, відомого дерматолога А. Бушке з використанням перорально одноразово ацетату або сульфату талію в дозі 5–8 мг/кг (доза Бушке).

Результати лікування мікозів у дітей методом А. Бушке свідчать, що після такого лікування із 3648 дітей 6 померло, а 216 отруїлися талієм [80]. Виявилось, що доза талію 8 мг/кг є достатньою для тотального чи субтотального облисіння через 2–3 тижні, але при цьому регулярно реєстрували паралічі [1]. Вітчизняні лікарі для епіляції волосся голови при мікозах до 70-х років використовували спеціальні пластирі з умістом від

* Munch J. C. (цит. за В. С. Спиридоновою, Л. П. Шабалиною [80]).

0,5 до 1 % талію. Дані про талотоксикози при використанні талієвих пластирів у вітчизняній літературі відсутні.

Починаючи з 70-х років, використання солей талію в дерматології було заборонено. Але в цей період започатковано застосування радіоактивних ізотопів Tl-199 і Tl-201 у радіоізотопній діагностиці й у лікуванні радіоактивним опроміненням деяких захворювань в дерматології та офтальмології. Дані про випадки ятрогенних талотоксикозів, пов'язаних із використанням радіоактивних ізотопів талію в медицині, відсутні як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі.

Найдосконаліше узагальнили та описали побічні прояви при лікуванні мікозів методом A. Бушке J. Plick та W. Sillevis Smitt [109]. ***Такі прояви і летальні випадки, як і сам метод лікування мікозів ацетатом або сульфатом талію, є не що інше як клінічна картина гострого перорального отруєння мінімально смертельними дозами сполук талію.***

При перебігу ятрогенних талотоксикозів простежують таку ж фазовість як і при звичайних гострих отруєннях талієм. Привертає увагу особливість ятрогенних талотоксикозів: одна і та ж доза A. Бушке (5–8 мг/кг) сульфату чи ацетату талію після прийому перорально одноразово викликала прояв інтоксикації у різних формах, що, можливо, залежало від резистентності організму і від віку дітей. В одних дітей талотоксикоз проявлявся тільки алопецією через 2–3 тижні, без інших видимих побічних проявів. В інших дітей інтоксикація проявлялась не тільки алопецією, а й різноманітними побічними симптомами різного ступеня вираження. Талієва епіляція розпочиналася, як правило, проявом дифузної алопеції на 7–12 день після прийому терапевтичної дози ацетату чи сульфату талію і закінчувалася тотальною, субтотальною, осередковою чи гніздовою алопецією через 2–3 тижні від початку лікування. Решту невипалого волосся легко й безболісно видаляли пінцетом. Після припинення токсичної дії талію, через 1,5–2 місяці від початку лікування відростало здорове, не уражене грибком волосся. Середня тривалість ятрогенних талотоксикозів становила 1,5–3 місяці з тривалістю латентної стадії 2–3 доби, ранньої стадії –

2–3 тижні, пізньої стадії токсикогенного періоду – 2–3 тижні й соматогенного періоду – 2–5 тижнів.

На ранній стадії ятрогенні талотоксикози проявлялися скаргами хворих на слабкість і швидку втомлюваність, біль у животі, суглобах, литкових м'язах. Пацієнти скаржилися на розлади нічного сну, погіршення апетиту, помітне схуднення, на легке оніміння пальців рук і ніг, на судоми литкових м'язів при швидкій ходьбі. При обстеженні виявляли: підвищення температури, прояви респіраторного синдрому, риніти, трахеобронхіти, кон'юнктивіти, стоматити. Описано функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, печінки, дискінезію жовчовивідних шляхів. Починаючи із 7 дня від початку лікування мікозів, спостерігали інтенсивне випадання волосся і свербіж шкіри голови (ознака дифузної алопеції), ліхеноїдні висипання на шкірі, а також на слизових ротової порожнини, які подібні до висипок при скарлатині або кору [80].

Упродовж пізньої стадії токсикогенного періоду при ятрогенних талотоксикозах спостерігали характерні для талієвих інтоксикацій синдроми різного ступеня вираження і серед них талієву тріаду: 1) ознаки ураження відкритих слизових і верхніх дихальних шляхів; 2) психоневрологічні розлади; 3) талієва епіляцію, що була на тлі або в сукупності із психоневрологічними розладами і проявлялася у формі тотальної, субтотальної, осередкової чи гніздової алопеції. У медичній літературі описано в цій стадії ятрогенних талотоксикозів птоз, хорейні рухи, тремор пальців рук, синдром невриту сідничного нерва, кишкові коліки із закрепами, біль у м'язах, суглобах, кістках, фолікуліти, альбумінурію. Тобто ятрогенні талотоксикози проявлялися різного ступеня вираження класичними синдромами, характерними для талієвих інтоксикацій.

У соматогенному періоді, після припинення токсичної дії талію, відновлювалися порушені функції органів і систем організму, розпочинався ріст волосся на місцях облисіння. Значна кількість ятрогенних талотоксикозів проявлялася тільки талієвою епіляцією волосся на тлі невиразних психоневрологічних розладів, яким хворі й лікарі не надавали особливого

значення. Часто окремі прояви характерних синдромів талотоксикозу діагностували не як побічні прояви лікування, а як окремі захворювання. У рідких випадках ятрогенні талотоксикози при лікуванні мікозів проявлялися клінікою тяжкого талієвого отруєння і могли закінчуватись летально. Подібну до ятрогенних талотоксикозів клініку ми спостерігали при проведенні експериментальних досліджень на білих щурах після пероральної затравки сульфатом талію в дозі 6 мг/кг одноразово [17].

10.4. Професійні (хронічні) талотоксикози

Особливості хронічної дії субтоксичних доз талію. Прояви тривалої дії субтоксичних доз талію слід брати до уваги і обов'язково враховувати при діагностиці хронічних талотоксикозів, особливо ендемічних та професійних, коли етіологічний фактор захворювання відомий або виявлення його не викликає особливих труднощів.

Тривала дія субтоксичних доз талію впливає на активність тих ферментів, що відповідають за фосфорний обмін [97]. Досліджуючи дію малих доз талію, О. А. Булавінцева (1975) встановила значне й стійке зниження лужної фосфатази на 62–72 % і зменшення сульфгідрильних (SH) груп у сироватці крові до 35–40 мм в 100 мл (контроль 70–100 мм) [19]. При хронічних отруєннях постійно виявляють збільшення активності загальної АТФ-ази до (53,4±3,4) ОД (контроль (41±2,3) ОД), а також Na^+-K^+-АТФ-ази до (13,1±0,4) ОД (контроль (8,3±0,2) ОД) [7, 97], зростання тимолової проби до 10–15,6 SH-од. (контроль 0–5 SH-од.), а також диспротеїнемія, що проявлялася вираженим збільшенням α_2-фракції глобулінів до 14–18 % (контроль 6,9–10,5 %). Такі ж показники біохімічних досліджень зареєстровано у чернівецьких дітей з осередковою чи тотальною алопецією [2, 17, 36, 83].

При тривалій дії малих, субтоксичних доз талію характерна здатність токсичного іона металу проявляти мутагенну (хромосомні мутації), гонадотропну, тератогенну та ембріотоксичну дії. В таких випадках токсична

дія талію проявляється на клітинному рівні ***без помітних лікарю клінічних ознак інтоксикації*** [17, 53, 80, 82, 97]. Обов'язково слід брати до уваги здатність іона талію, на відміну від іонів ряду інших важких металів, проникати через плаценту, потрапляти в організм плода і накопичуватися в його органах і тканинах [80]. Це підтвердили й експериментальні дослідження [17]. Як наслідки тривалої дії субтоксичних доз талію в сукупності з кадмієм, алюмінієм, свинцем та іншими мікроелементами належить оцінювати ураження плаценти з деструктивними змінами клітин та їх мітохондрій, виявлені при вагітності, пологах та функціональний стан системи мати-плацента-плід у жінок екологічно небезпечного чернівецького регіону України [48, 49].

Про проблеми народження здорової дитини [98], про порушення репродуктивних функцій у чоловіків та жінок [27] і стан здоров'я населення чернівецького екологічно небезпечного регіону після 1988 року йдеться у публікаціях Буковинського медичного університету та лікарів чернівецьких міських клінік [17, 36, 67]. Результати різнобічних досліджень чернівецького синдрому дозволяють стверджувати, що хімічна екзогенна інтоксикація за механізмами розвитку, перебігом та клінічними проявами є типовим талотоксикозом техногенного походження, подібним до проявів хронічної інтоксикації малими, з незначним перевищенням ГДК, дозами талію.

Токсикологічна характеристика іонів талію і механізми його токсичної дії, результати численних експериментальних та клінічних досліджень, досвід вивчення професійних та масових талотоксикозів у містах Лангерих (ФРН, 1980) і Чернівці (Україна, 1988) дозволяють стверджувати, що в умовах тривалої дії в субтоксичних дозах талій здатний ***проявляти мутагенну (хромосомні мутації), гонадотропну, тератогенну та ембріотоксичну дії без видимих клінічних ознак інтоксикації.*** Хронічні інтоксикації субтоксичними дозами талію можуть проявлятися хромосомними аберраціями, порушенням сперматогенезу і функціонального стану сперматозоїдів, порушеннями визрівання яйцеклітини, зниженням маси

ембріонів та аномаліями їх розвитку, уродженими вадами та зниженням виживання новонароджених, патологічним перебігом вагітності [17, 80, 97]. Талій здатний до кумуляції, і тому слід завжди очікувати, що незупинена дія субтоксичних доз талію поступово проявиться класичними клінічними симптомами інтоксикації.

Деякі дослідники екологічно залежні хвороби пропонують розглядати як аналоги відповідних професійних хвороб, спричинених дією «розбавленого» навколишнім середовищем професійно шкідливого фактора [88]. Якщо чернівецький талотоксикоз екогенного походження розглядати як аналог професійного, то масове ураження населення міста спричинив «розбавлений» навколишнім середовищем шкідливий професійний фактор декількох місцевих підприємств. І в такій пропозиції є рація.

При хронічних отруєнях субтоксичними дозами талію спостерігають деякі особливості у розвитку талотоксикозів. Отруєння субтоксичними дозами талію можливі як професійні або як хронічні талотоксикози екогенного походження. Як правило, хронічні талотоксикози проходять у формі легкого або середнього ступеня тяжкості отруєнь зі сповільненим (протрагірованим) чи підгострим перебігом. У літературі відсутні відомості про тяжкі хронічні отруєння талієм, хоч можливість їхнього виникнення ніхто не заперечує. Є відмінності у розвитку патологічного стану при гострих і хронічних талієвих інтоксикаціях.

При гострих отруєннях розвиток патологічного стану досить динамічний, тому що потрапляння в організм одноразово протягом доби талію в токсичній дозі «надає йому можливість» майже одночасно розпочати і поступово нарощувати як місцеву, так і резорбтивну дії на організм з проявом інсектицидної дії на резидентну мікрофлору відкритих порожнин та шкіри.

При хронічних отруєннях субтоксичні дози талію тривалий час проявляють тільки місцеву токсичну та інсектицидну дії. При цьому виразніше місцева дія проявляється на ті тканини та органи, які є тропними до талію або пов'язані із шляхами потрапляння та депонуванням його в організмі. Тому для про-

фесійних і хронічних непрофесійних талотоксикозів характерні стертий початок і повільний розвиток захворювання. Патогномонічний дерматологічний синдром з алопецією появляється не раніше 4–6 тижнів від початку інтоксикації [17].

Тривале потрапляння субтоксичних доз талію в організм порушує добовий баланс і призводить до накопичення його в щитоподібній і статевих залозах, у шкірі й волоссі, кістках, печінці й нирках. При цьому він зразу ж розпочинає місцеву токсичну дію на ці органи і тканини, посилюючи її у міру збільшення концентрації токсиканта в організмі. Поступове накопичення токсичного іона в організмі викликає спочатку стан «маргінальної токсичності». На ранній стадії хронічних талотоксикозів стан «маргінальної токсичності» тривалий час може проявлятися ознаками дезадаптації організму від впливу талію на досить чутливу симпатичну зону ретикулярної формації і дисбалансом імунологічних показників. При цьому ступінь функціональних порушень імунітету корелює з рівнем забруднення довкілля або інтенсивністю дії шкідливих факторів на виробництві [1, 17].

Хронічна дія отрут проявляється на початку порушенням стабільності функцій ряду органів і систем, перш за все тропних до цієї отруйної речовини, без прояву ознак специфічної дії [30]. Подальше накопичення талію надає йому можливість уже в ранній стадії токсикогенного періоду поступово посилювати гонадотропну, мутагенну, тератогенну й ембріотоксичну дії.

Тому хронічні талотоксикози (найчастіше професійні) тривалий час можуть проявлятися порушеннями репродуктивних функцій в чоловіків і жінок, патологією вагітності, уродженими вадами, дисбактеріозом, наростаючими ознаками авітамінозу, посиленим випаданням волосся, психоневрологічними розладами, дискінезією жовчовивідних шляхів, функціональними розладами шлунка, кишечнику, аденотонзилітами, кон'юнктивітами, фолікулітами тощо [71, 89, 94]. Якщо не припинити подальше потрапляння талію в організм, то спостерігатимуться типові клінічні синдроми талотоксикозу, включаючи й можливість летального наслідку. Появу дермато-

логічного синдрому, який при хронічних отруєннях супроводжується частіше осередковою алопецією або дифузним поріднням волосся на голові [105], слід вважати ознакою закінчення функціональної стадії та початку органної стадії токсикогенного періоду талотоксикозу, вже з ознаками порушення не тільки функції, а й структури уражених органів і систем. Внаслідок тривалої і поступово зростаючої дії талію, токсична дистрофія при хронічних отруєннях розвивається повільніше, але проявляється більш вираженими деструктивними змінами в органах і тканинах, ніж при гострих чи підгострих отруєннях.

Характерні деякі ***відмінності прояву токсичної дистрофії при гострих і хронічних отруєнняx*** на прикладі дерматологічного синдрому талотоксикозів.

При гострих чи підгострих отруєннях короткотривала місцева дія невеликих (на рівні доз Бушке) концентрацій талію пошкоджує процеси кератинізації, формування й визрівання волосся, внаслідок чого воно стає крихким і легко надламується в прикореневій зоні (як при трихофітії). Тотальне чи субтотальне облисіння при цьому настає гостро, протягом 1–5 днів від обламування ураженого волосся в прикореневій зоні при розчісуванні, заплітанні чи інших механічних впливах на нього. У таких випадках при лабораторних дослідженнях волосся, що випало, талій у ньому знаходять рідко. На ділянках облисіння відсутні атрофічні зміни шкіри, рубці.

При хронічних отруєннях тривала і поступово зростаюча місцева токсична дія талію, посилена надалі резорбтивною дією, спричиняє спочатку порушення функцій шкіри та її придатків із поступовим виникненням дистрофічних змін, які проявляються атрофією шкіри, деструкцією волосся, фолікулів, сальних і потових залоз, утворенням рубців на ділянках облисіння. Облисіння відбувається повільніше, ніж при гострих отруєннях, з утворенням зон розхитаного волосся і проявляється частіше дрібно осередковою алопецією або дифузним поріднням волосся на голові [76, 105]. Волосся випадає з пошкодженою цибулиною. У вибраному для лабораторних досліджень розхитаному волоссі знаходять талій. На ділянках облисіння при

хронічних талотоксикозах помітні ознаки токсичної дистрофії у вигляді атрофії шкіри, невеликих рубців на місці зруйнованих волосяних фолікулів, потових і сальних залоз.

При хронічних отруєннях у зонах техногенного забруднення (як це було у Чернівцях 1988 року) розвиток патологічного процесу може бути прискореним через накладання екологічного інциденту (аварії, катастрофи) на постійну дію порогових чи субпорогових концентрацій талію або через інші дії (спалювання листя, бур'янів, промислових відходів тощо), які здатні збільшити концентрацію токсичного іона в об'єктах навколишнього середовища і, таким чином, прискорити та збільшити потрапляння токсиканта в організм. У соматогенному періоді хронічні талотоксикози, як правило, набувають прогредієнтного перебігу з поступовим обтяженим станом хворих. Своєчасним припиненням потрапляння талію в організм на ранній, функціональній стадії талотоксикозів можна запобігти розвитку токсичної дистрофії та уникнути прогредієнтного перебігу хвороби в соматогенному періоді.

При тяжких отруєннях може статися смерть на ранній стадії від розладу нейрогормональної регуляції (вегетонадниркововалозний криз, гостра надниркововалозна недостатність) або гострої серцево-судинної недостатності (екзотоксичний шок, колапс). Наростання концентрації талію на біомішенях шляхом перерозподілу його в організмі підвищує місцеву і резорбтивну дію отрути та прискорює розвиток токсичної дистрофії у тропних органах і тканинах.

Пізня (органна) стадія талотоксикозів починається не раніше 2–3 тижнів від початку захворювання появою характерних (патогномонічних) для талотоксикозів симптомів і синдромів. Поява цих симптомів і синдромів свідчить про наявність в органах і тканинах токсичної дистрофії та порушення не тільки функції, але й структури життєво важливих органів і систем. Тому пізню стадію токсикогенного періоду називають ще органною стадією талотоксикозів. Тривалість органної стадії, як і вираження деструктивних змін у тропних органах і тканинах, мають пряму залежність від своєчасно розпочатого прове-

дення й ефективності вибраних методів дезінтоксикації організму від талію.

Особливості клінічних проявів хронічних талотоксикозів залежать від особливостей кінетики токсичних ефектів талію. Тривала дія субтоксичних доз талію на організм обов'язково проявляється особливостями в розвитку і клінічних проявах хронічних талотоксикозів. Так, дія субтоксичних доз отруйної речовини не дозволяє достовірно встановити зв'язок у часі між початком захворювання та дії токсичного талію. Повільний розвиток патологічного процесу, із появою характерних клінічних симптомів і синдромів талієвого отруєння не раніше 3–6 тижнів від початку захворювання, є причиною діагностики хронічних професійних та непрофесійних талотоксикозів тільки в стадії розпалу хвороби. Тому професійні талотоксикози діагностують часто через декілька років від початку захворювання, а непрофесійні хронічні талієві інтоксикації (кримінальні, екогенні) у більшості своїй так і залишаються не діагностованими.

На ранній стадії хронічної інтоксикації звернутися хворого до лікаря змушує гостре респіраторне захворювання, стоматит, кон'юнктивіт або загострення хронічного тонзиліту, аденоїдні вегетації тощо. Саме синдромом ураження відкритих слизових оболонок і слизової носоглотки та дихальних шляхів із характерним торпідним перебігом і схильністю до ускладнень гнійною інфекцією розпочинають свій прояв хронічні талотоксикози [17]. Поступово, упродовж 4–6 тижнів, до синдрому ураження слизових оболонок починають приєднуватися клінічні прояви інших синдромів талотоксикозу і перш за все психоневрологічного, гастроентерологічного, гематологічного і гепаторенального.

На прийомі у лікаря або під час диспансерного обстеження хворі скаржаться на швидку втомлюваність при будь-якому фізичному навантаженні, на прогресуючу слабість, особливо в ногах і руках, на відчуття оніміння пальців рук і ніг та повзання мурашок або поколювання в шкірі стоп і рук, на стиснення й судоми литкових м'язів під час швидкої ходьби або підйомі по сходинках. Хворі помічають і повідомляють лікаря про порушення

апетиту і схуднення, про свербіж шкіри й посилене випадання волосся на голові, потовиділення, підвищену збудливість та нервозність, про порушення сну, яке проявляється часто в'ялістю та сонливістю протягом дня й неможливістю заснути або неприємними сновидіннями, а в дітей нічними страхами, частими прокиданнями протягом ночі. Хворі звертають увагу лікаря на біль у серці, подібний до стенокардії, який не знімають валідолом та періодичний біль у животі, правому підребер'ї.

При огляді хворого привертає увагу виражена блідість шкіри, гіперемія кон'юнктиви і слизової вій, тремор вій і пальців на руках, виражений гіпергідроз. Помітні ліхенізація шкіри, ознаки себореї, фолікуліту, піодермії, вульгарних вугрів. Обстеження хворих на ранній стадії хронічної інтоксикації дозволяє виявити гіперемію слизової носоглотки, іноді виразки на слизовій ясен та язика, гіпертрофію мигдалин, ознаки аденоїдних вегетацій, точкові крововиливи або екхімози на слизовій, а іноді висипання, подібні до кору чи скарлатини. Виявляють ознаки гастроентеропатії, дискінезії жовчовивідних шляхів, вегетодистонії, астено-невротичного стану, порушення рівня реагування, пожвавлення сухожильних рефлексів, розлитий стійкий червоний дермографізм, виражений гіпергідроз, прояви гіповітамінозу. Приблизно у третини хворих на ранній стадії хронічних талотоксикозів у сечі виявляють талій у концентраціях від 0,003 до 0,56 мг/л [17, 94].

Дослідження, які проводили у Московській медакадемії імені І. М. Сечєнова та Науково-дослідному інституті очних хвороб імені Гельмгольця, показали, що при капіляроскопії на ранній стадії талотоксикозів виявляють ознаки спастичного або спастично-атонічного стану капілярів пальців рук, а при електроретинографії (ЕРГ) реєструють підвищення хвилі «α» у межах 50–100 мкВ (контроль 10–30 мкВ) як наслідок подразнення фоторецепторів і порушення електрогенезу в сітківці під дією іонів талію. При цьому зміни в електроретинограмі було виявлено у тих осіб, виробнича діяльність яких пов'язана з талієм і у яких за 3 місяці до проведення ЕРГ в сечі було виявлено талій у концентраціях від 0,01 до 0,75 мг/л [71, 94].

Крім використання в обстеженні осіб, які працюють з талієм, капіляроскопії та ЕРГ [94], досліджували в сечі δ-АЛК, маючи на меті перевірити припущення про можливе використання цього показника для ранньої діагностики професійних талотоксикозів, подібно до того, як цей показник використовують для ранньої діагностики отруєнь свинцем і оловом. Саме з цими металами талій має відповідну спорідненість у механізмі взаємодії із сульфгідрильними групами. Відомо, що свинець та олово свій первинний токсичний ефект проявляють порушенням біосинтезу гему, зв'язуючи SH-групи ферментів, що причетні до синтезу гему, в тому числі δ-амінолевулінатдегідрогенази (δ-АЛКД). Зниження активності δ-АЛКД супроводжується збільшенням рівня δ-АЛК у сечі, виявлення якої є ранньою діагностичною ознакою інтоксикації оловом або свинцем. Відмітили підвищення у сечі в 14 із 21 обстежених концентрації δ-АЛК від 19,5 до 32,4 мкмоль/г креатиніну (контроль 3,9—19,0 мкмоль/г). При цьому не було виявлено збільшення вмісту в сечі корпопорфірину й порфобіліногену.

Можливо талій, подібно до свинцю чи олова, здатний уже в малих дозах інгібувати δ-АЛКД, що каталізує утворення порфобіліногену з δ-АЛК, і в такий спосіб порушувати процес синтезу порфобіліногену та поліпіролів. Таким чином слід пояснювати підвищення вмісту δ-АЛК у сечі. За результатами досліджень дійшли висновку, що ЕРГ та дослідження вмісту δ-АЛК у сечі є важливими і достовірними засобами діагностики професійних і непрофесійних хронічних талотоксикозів на ранній стадії інтоксикації, а капіляроскопія є достатньо інформативним засобом підтвердження токсичного ураження кровоносних судин талієм [94].

На пізній (органній) стадії хронічного талотоксикозу звернутися хворих до лікаря часто спонукає помітне порідіння волосся на голові або прояви дрібногніздової алопеції чи інших форм осередкового облисіння, іноді з порідінням брів і вій. Пацієнти скаржаться на безсоння вночі й дрімотний стан протягом дня, на неприємні або страхітливі галюцинації, на надмірну нервозність, підвищену збудливість, нестриманість у реагу-

ванні, а нерідко – неадекватне реагування на події. Жінки повідомляють лікарю про розлади або відсутність менструацій, а чоловіки – про прояви імпотенції. Хворих турбує частіший, ніж був раніше, й інтенсивніший біль у серці. На цій стадії захворювання починає непокоїти біль у довгих трубчастих кістках, суглобах, впродовж кровоносних судин та нервів, у підошовній поверхні ніг. Пацієнти помічають і звертають увагу лікаря на сухість і огрубіння шкіри на підошвах і долонях, на появу сухих мозолів, тріщин і набряку шкіри підошовної поверхні, на крихкість нігтів і появу білих поперечних смуг (смуги Меєса) на нігтях рук.

При обстеженні хворих або тих, хто працює із талієм, на пізній (органній) стадії інтоксикації виявляють сухість і лущення шкіри, виражений гіперкератоз і набряк її, особливо на підошовній поверхні стоп, крихкість нігтів і смуги Меєса на нігтях рук, наявність лупи та інтенсивне випадання волосся. Іноді помітне порідіння або повне випадання волосся медіальної та латеральної частини брів, рідше – відсутність брів. При огляді помітні мармуровий малюнок на шкірі, ознаки себореї, фолікуліту, висипки, іноді подібні до висипок при захворюванні на кір або скарлатину. Виявляється дифузне порідіння волосся на голові або осередки облисіння різної форми і величини. В осередках облисіння – ознаки атрофії шкіри, рубці на місці зруйнованих токсичною дистрофією волосяних фолікулів, сальних та потових залоз. Навколо осередку облисіння виявляється зона розхитаного волосся з тенденцією до прогресування й збільшення осередків облисіння.

Обстеження хворих чи тих, хто працює із талієм, на пізній стадії інтоксикації дозволяє виявити ознаки дисбактеріозу, авітамінозу та прояви всіх клінічних симптомів і синдромів, які є характерними для талієвих отруєнь. Але якщо лікар не виявив талієву інтоксикацію, то кожний з виявлених синдромів діагностують як самостійне захворювання. Наприклад, дерматологи талієву алопецію при хронічних талотоксикозах досить часто діагностують не як патогномонічну ознаку інтоксикації, а як самостійне захворювання, у виникненні якого майже

завжди звинувачують авітаміноз або нейрогормональні розлади [94]. Чомусь окремі дерматологи і профпатологи, у тому числі й ряд експертів із комісій, які розслідували причини виникнення спалаху чернівецької хімічної хвороби, переконані в тому, що алопеція є проявом тільки гострих талієвих отруєнь, а для хронічних інтоксикацій вона не характерна. ***В публікації «Втрата волосся як симптом хронічного талотоксикозу» W. R. Hubler (1966) наголошує, що при хронічних талотоксикозах алопеція може бути єдиною ознакою талієвого отруєння і досить часто при хронічних талотоксикозах алопеція виявляється в сукупності зі скаргами хворих на швидку втомлюваність, схуднення та біль у кінцівках*** [104].

На відміну від гострих та підгострих талієвих отруєнь, виразні деструктивні зміни шкіри та її придатків при хронічних талотоксикозах слід розглядати як наслідок тривалої місцевої дії депонованого в шкірі та волоссі талію, посиленої такими патогенетичними механізмами його резорбтивної дії як гіпо- та авітаміноз, порушеннями гормонального балансу, ферментопатією.

На рентгенограмах через 1,5–2 місяці від початку захворювання виявляють аномалії остеогенезу – ділянки «розрихленої» кісткової тканини, подібної до остеопорозу в центральній частині зони окостеніння. Остеопороз у центральній ділянці кістки характерний саме для хімічних тератогенів. Остеопороз трубчастих кісток було виявлено на рентгенограмах через 1,5–2 місяці від початку захворювання у дітей з діагнозом чернівецької хімічної хвороби. У Львівському науково-дослідному інституті спадкової патології при проведенні морфологічного аналізу кісток ембріонів та плодів чернівецької популяції виявили аномалії остеогенезу за типом остеопорозу в центральній частині зони окостеніння. У 1991 році цю патологію було виявлено у 26 % досліджених кісток, а в наступні 1992–1996 роки відмічено стабілізацію цієї патології на рівні 10 % (1996), що «насторожує та свідчить про наявність і в даний час постійнодіючого небезпечного чинника хімічного походження в Чернівцях» [36].

На пізній стадії інтоксикації виявляють ознаки виразного дисбактеріозу кишечнику із зниженням ферментативно-пов-

ноцінної кишкової палички, зменшенням кількості біфідобактерій і лактобактерій [36], а також зниження рівня імуноглобулінів класів А і G при збільшенні класу Ig M та помітному дефіциті заліза [5, 81].

При тривалій дії в субпорогових і порогових концентраціях талій викликає хронічні отруєння зі стертою клінікою і відсутністю специфічних клінічних симптомів та синдромів. Тривала дія талію в таких концентраціях не спричиняє помітного порушення функцій організму, але пошкоджує гонади, викликає хромосомні аберації, діє на кровоносні судини, порушує репродуктивну функцію, ембріональний розвиток, призводить до патології вагітності [97]. Талій проникає через плаценту і накопичується в організмі ембріонів.

Дослідження за програмою генетичного моніторингу можливих наслідків чернівецької хімічної хвороби дали підстави науковцям Львівського науково-дослідного інституту спадкової патології Ю. Й. Гаврилюк, О. З. Гнатейко та іншим (1994) на основі виявлених змін генетичних структур семантичних клітин в обстежених у 1988–1994 роках мешканців Чернівців зробити висновки, що ураження має переважно хімічну природу і поломки в генетичній структурі ембріонів із року в рік прогресують, а їхня ідентичність тим поломкам, які спостерігали восени 1988 року свідчить про продовження токсичної дії ксенобіотика в мінімальній дозі протягом 1988–1994 років. Аналіз кількості та частоти уроджених вад розвитку (УВР) серед новонароджених у Чернівцях протягом 1985–1992 років виявив ріст абсолютної кількості УВР кістково-мозкової, нервової та сечостатевої систем [17, 36]. На підставі комплексного цитогенетичного дослідження лімфоцитів крові у групі новонароджених дітей та вагітних жінок, а також ембріонів із чернівецької популяції, порівняно з контролем, науковці Львівського НДІ зробили висновок, що одночасно з періодом виникнення і маніфестації чернівецької хімічної хвороби із проявом алопеції серед дітей міста зросла частота уроджених вад розвитку як наслідок зростання мутагенного і тератогенного навантаження на популяцію Чернівців [17, 36].

Талій є причиною захворювання дітей у Чернівцях, про що свідчать численні документальні дані та результати експериментальних і клінічних досліджень.

Приклади з практики. У 1958 році описано випадок професійного талотоксикозу, виявленого у 14 робітників, які працювали в Огайо (США) на підприємстві з очистки алмазів від різних мінералів методом осадження у розчинах органічних солей талію [106]. Талій потрапляв в організм через шкіру при контакті з розчинами солей талію та забрудненими приладами. У повітрі виробничих приміщень талій не знаходили. При обстеженні працівників підприємства виявлено такі симптоми хронічної талієвої інтоксикації: біль і слабкість у ногах – в 9 працівників, втрату в масі тіла (похудання) – у 8, нервозність, дратівливість – у 7, біль і спазми в животі – у 7, відчуття постійної втомлюваності – у 6, втрату апетиту – в 5, нудоту, блювоту – в 5, парестезії, генералізований м'язовий біль – у 4, біль в грудях, відчуття стискання у грудній клітці – у 4, епігастральний біль, біль у спині – в 3, випадання волосся, висипи на шкірі – у 4, розлади сечостатевої системи, припухлість суглобів – у 2, спалахи гніву, розлади мислення, постійне відчуття розгубленості – в 3 працівників. У 2 із описаних випадків було зроблено помилково апендектомію. Талій у сечі виявлено у 6 робітників (0,09–0,092 мг/л). У 4 робітників спостерігали альбумінурію інтермітуючого типу.

М. М. Полякова та співавт. (1977) [88] показали результати вивчення стану здоров'я робітників підприємства, виробнича діяльність якого пов'язана із забрудненням аерозолями талію виробничих приміщень і повітря виробничої зони з незначним перевищенням гранично допустимих концентрацій (ГДК). 49 % із обстежених скаржилися на підвищену дратівливість, на швидку втомлюваність – 39 %, на порушення сну – 27 %, на біль і слабкість у ногах – 19 %, на виражений гіпергідроз – 33 %. Значна частина осіб відзначала посилене випадання волосся, крихкість нігтів, вказувала на розлади функції і біль у шлунку й животі. В 24 % пацієнтів у сечі виявлено талій в концентраціях 0,003–0,56 мг/л (у нормі до 0,002 мг/л).

Наведені приклади показують, що етіологічний фактор і виявлені при обстеженні скарги й об'єктивні дані, а також знайдений у сечі в підвищених концентраціях талій, достовірно свідчать про наявність професійного талотоксикозу. Однак в медико-санітарній частині цього підприємства обстежені знаходилися на диспансерному обліку з діагнозами: астеноневротичний синдром, астенічний синдром, астеновегетативний синдром, вегетосудинна дистонія тощо. Подібне зареєстровано на підприємствах із вирощування та обробки монокристалів КРС-5 і КРС-6, а також нових напівпровідникових склоподібних матеріалів та селенових випрямлячів.

Розділ 11

Діагностика талотоксикозів

11.1. Стан проблеми

11.2. Клінічна діагностика

11.3. Лабораторна діагностика

11.4. Інструментальні методи діагностики

11.5. Патоморфологічна діагностика
(з участю судово-медичних експертів)

11.6. Методика діагностики екологічно
зумовлених захворювань, у тому числі
талотоксикозів

11.1. Стан проблеми

Діагностика талотоксикозів і сьогодні залишається складною та недосконалою. Більше ніж столітній досвід свідчить, що хронічні талотоксикози, в тому числі й професійні, практично не діагностують і не реєструють як професійну чи ендемічну патологію техногенного походження. На вітчизняних підприємствах професійні талотоксикози не зареєстровані навіть там, де виявлені, й відповідними дослідженнями підтверджені об'єктивні умови для існування такого виду патології. Розслідування мікроепідемій кримінальних талієвих отруєнь у Львові та Києві показало, що досить складною залишається діагностика і гострих талотоксикозів, особливо на ранній (функціональній) стадії розвитку патологічного процесу, коли ще невідомо, що для отруєння було використано саме талій [38]. У Львові й Києві не діагностовано жодного випадку талієвої інтоксикації як лікарями, так і судово-медичними експертами. Етіологію захворювання у Львові вдалося встановити лише ретроспективно завдяки ретельно проаналізованій картині кожного випадку талієвого отруєння. У Києві діагноз талієвого отруєння було встановлено тільки посмертно. Після знайденої слідчим на квартирі злочинців посудини з рідиною Клеричі, в процесі судового слідства було проведено ексгумацію і спектральне дослідження внутрішніх органів померлих. У тканинах внутрішніх органів померлих знайдено талій [38].

Наочно на труднощі діагностики талотоксикозів вказує широкий діапазон помилкових діагнозів, під якими лікують і реєструють цю патологію: грип, гостре респіраторне захворювання, загострення хронічного тонзиліту, скарлатина, гострий інфекційний ентероколіт, апендицит, паралітична кишкова непрохідність, вегетосудинна дистонія, діенцефальний синдром, істерія, остеохондроз шийного чи поперекового відділу хребта,

атеросклероз кровоносних судин нижніх кінцівок, дерматоз, алопеція, авітаміноз різного генезу тощо [17, 80, 94].

Талієву алопецію найчастіше діагностують як тотальне, субтотальне, осередкове чи гніздове облисіння себорейного, нейроендокринного, трофоневротичного чи дистрофічного генезу або як наслідок «осередкового сепсису» в формі хронічного тонзиліту, гайморит чи карієсу зубів. При хронічних талотоксикозах алопецію найчастіше пов'язують із порушенням функції надниркових залоз, із гіпо- або авітамінозом. Привертає увагу схожість цих помилкових діагнозів із класичними клінічними симптомами й синдромами талотоксикозів.

Діагностика – вирішення логічного завдання і, щоби знайти правильну відповідь, потрібно визначити генеральну ознаку чи комплекс відповідних ознак, які прийнято називати патогенетичними чи маніфестними симптомами або синдромами. Суперечливість даних, наведених у літературі, про клініку та діагностику талотоксикозів, відсутність належної систематизації клінічних симптомів і синдромів із визначенням характерних для талієвої інтоксикації клінічних ознак значно ускладнило роботу всіх комісій у виявленні причин та ліквідації спалаху хімічної екзогенної інтоксикації (талотоксикозу) екогенного походження в Чернівцях (Україна) восени 1988 року.

Висока кваліфікація фахівців та експертів з академічних і галузевих науково-дослідних інститутів і лабораторій, експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я дозволила виявити причину і виставити діагноз цього масового талотоксикозу. І все ж, ***маючи у своєму розпорядженні численні й достовірні аргументи і факти, Урядова комісія та її експерти так недосконало сформулювали діагноз і обґрунтували причину талотоксикозу, що талієва версія техногенного масового отруєння в Чернівцях викликала певні сумніви й недовіру*** [36].

Експерти ВООЗ Б. Сангстер і Г-де-Грут навіть повірили, що спалах чернівецької хімічної хвороби закінчився 25 листопада 1988 року, й засумнівалися в причетності талію до захворювання мешканців міста. Нові випадки подібного осередкового і то-

тального облисіння, які масово виявляли впродовж 1989 року, ці експерти віднесли до «тих хвороб, етіологія яких добре і давно відома» [109].

Чернівецька недуга широко відома під назвою «чернівецька хімічна хвороба» (ЧХХ). Залишилося незрозумілим, як можна попередити нове чи повторне виникнення цієї хвороби, якими можуть бути при ній віддалені наслідки і як їх запобігти чи ліквідувати. Лікарі так і не усвідомили, на що варто направляти основні зусилля при наданні допомоги потерпілим і які антидоти є ефективними при лікуванні цієї хвороби, як діагностувати і які діагностичні критерії слід використовувати для обґрунтування діагнозу ЧХХ.

Можливо, все так склалося саме тому, що, як зауважує Х. Зігель, ***у сучасних умовах аналізи біохімічних матеріалів на вміст в них токсичних мікроелементів із суто наукових досліджень набули досить виразного політичного й економічного характеру та значення, а тому потребують до себе відповідного ставлення*** [64].

Чернівецька трагедія – не перша масова талієва інтоксикація техногенного походження. Описано також масовий талотоксикоз мешканців у м. Лангерих (ФРН). Наслідки того масового техногенного талотоксикозу висвітлив A. Brockhaus та співавт. (1980)*, які були причетні до обстеження потерпілих [108].

Методика діагностики гострих і хронічних талотоксикозів ґрунтується на прийнятих у токсикології загальних принципах діагностики отруєнь [17]. Із урахуванням ряду особливостей, що характерні для виникнення й перебігу масових талотоксикозів, наводимо також особливості діагностики масових талієвих отруєнь. Складовими частинами токсикологічної діагностики є клінічна, лабораторна, інструментальна, а при певних умовах також патоморфологічна діагностики за участю патогістологів, судово-медичних експертів.

* Brockhaus A. et al. (1980) (цит. за Mechanism of toxicity and Hazard Evaluation/ Eds. B. Holmstedt [et al.]. – Elsevier, 1980. – P. 565–568 [108]).

11.2. Клінічна діагностика

Як правило, клінічну діагностику проводять лікарі, які надають допомогу хворим на догоспітальному етапі й у стаціонарах. Вона ґрунтується на вивченні лікарем перш за все токсикологічної тріади, а саме: токсикологічної ситуації, токсикологічного анамнезу і характерних проявів клініки талотоксикозу. Безперечно, якість і результати клінічної діагностики інтоксикацій значною мірою залежать від токсикологічної підготовки лікаря. Набагато полегшують діагностику талотоксикозів знання лікарем токсичної характеристики й механізмів токсичної дії талію, результати доступних лабораторних та інструментальних досліджень. У клінічній діагностиці талотоксикозів великого значення набуває комплексна оцінка суб'єктивних і об'єктивних даних, які лікар отримав при обстеженні хворого.

На ранній стадії токсикогенного періоду, яку ще прийнято називати функціональною, діагностика як гострих, так і хронічних талієвих отруєнь настільки складна, що часто достовірний діагноз дозволяють виставити тільки результати токсикологічних досліджень із виявленням талію в біопробах.

Особливості кінетики токсичного ефекту талію, фазовість розвитку та перебігу інтоксикації і відповідна черговість формування та прояву клінічних симптомів та синдромів при талотоксикозах зобов'язують лікаря звернути особливу увагу на динаміку клінічних проявів отруєння.

Запідозрити талієву інтоксикацію в ранній фазі часто допомагає сукупність скарг хворого на: наявну чи перенесену простуду або часті простуди; порушення сну й апетиту; прогресуючу слабість і швидку втомлюваність при незначних фізичних навантаженнях; парестезії та оніміння пальців рук і ніг; біль у литкових м'язах і короткотривалі судоми стискуючого характеру при ходьбі чи підйомі по сходинках; підвищену збудливість і дратівливість; посилене випадання волосся й схуднення. При проведенні медичних оглядів, із метою виявлення професійних талотоксикозів

або у випадках масових уражень, лікар зобов'язаний активно виявляти такі скарги.

Можливі причини інтоксикації дозволяють запідозрити ряд обставин, які можна виявити при вивченні токсикологічної ситуації і токсикологічного анамнезу (дані про професійну діяльність та пов'язану з нею виробничу шкоду, відомості про аварійні чи передаварійні ситуації, про техногенне забруднення довкілля тощо).

При огляді та обстеженні хворих ***на ранній стадії інтоксикації*** часто виявляють такі клінічні симптоми: пожвавлення сухожильних рефлексів, гіпергідроз, розлитий червоний дермографізм, жирну себорею, прояви фолікуліту, гіперкератоз і набряк шкіри підошовної поверхні ніг. Може привернути увагу лікаря виразна блідість шкіри й гіперемія відкритих слизових оболонок, слизової верхніх дихальних шляхів і порожнини рота. При капіляроскопії виявляють спазматичний чи спазматично-атонічний стан капілярів пальців рук. Проведення електроретинографії із використанням звичайної (стандартної) методики в цей період інтоксикації дозволяє виявити функціональні зміни в сітківці ока, що проявляються порушенням електрогенезу зі збільшенням амплітуди хвилі «α» до 50–100 мкВ (у нормі 10–30 мкВ) і підвищення до верхньої межі норми (норма 200–350 мкВ) або різким зниженням амплітуди хвилі «β». Схуднення хворих виявляють у процесі динамічного контролю за масою тіла. Починаючи з 7–10 дня, поступово зростає інтенсивність випадання волосся на голові.

Наприкінці ранньої стадії інтоксикації посилене випадання волосся переходить часто в дифузну алопецію зі швидким прогресуванням, яка в пізній (органній) стадії талотоксикозу закінчується тотальним, осередковим чи дрібногніздовим облисінням. Більшість волосся, вирваного в ранній фазі талотоксикозу для дослідження, показує, що його коріння уже перейшло у фазу катагена чи телагена, про що свідчить порушене співвідношення анагенового й телагенового волосся, яке в нормі дорівнює 9:1.

Встановлені й практикою підтверджені такі діагностичні ознаки талотоксикозів:

1. Поява дифузної алопеції на ранній стадії інтоксикації є найважливішою діагностичною ознакою талотоксикозів, незалежно від того, виникла алопеція ізольовано чи в сукупності з іншими симптомами [102].

2. Наявність незрозумілої дифузної алопеції, якщо виключені всі відомі причини її виникнення, повинна навести лікаря на думку про отруєння талієм, навіть у тих випадках, коли джерело талію не вдається виявити. Підозра на талієве отруєння ще більше зростає, якщо алопеція супроводжується неврологічними симптомами [76, 113].

3. Раптове дифузне випадання волосся у фазі телагена є однією з реакцій фолікула на дію патогенного фактора, що веде до гніздової алопеції. Швидкий розвиток дифузної алопеції того чи іншого ступеня вираження може стати першим передвісником наступного гніздового облисіння, особливо у дітей [76].

4. При тяжких талотоксикозах алопеція починається з дифузної і закінчується повним облисінням голови протягом 48 год [76].

При дослідженні випалого або вирваного волосся виявляється розширення його прикореневої зони і наявність у ній накопичень темного пігменту («плями талію») довжиною 0,1–0,15 мм [52, 53]. Психоневрологічний синдром на ранній стадії талотоксикозу може проявитися всіма своїми ознаками упродовж 6–12 днів від початку захворювання.

На ранній стадії інтоксикації, особливо протягом перших двох тижнів від початку захворювання, існує реальна можливість виявити в сечі талій. Установлено, що навіть при отруєннях талієм на рівні порогової концентрації, при появі перших ознак алопеції концентрація його в сечі може становити 50 нг/мл [112]. Також зареєстровано зв'язок між появою астеновегетативного синдрому й концентрацією талію в сечі 0,05 мг/л [94]. На цій стадії є достатньо клінічних ознак, які надають можливість лікарю запідозрити талієве отруєння і виставити попередній діагноз талотоксикозу. Необхідно лише їх виявити і правильно оцінити.

На пізній стадії токсикогенного періоду, тобто на органній стадії талотоксикозу, клінічна діагностика значно полегшується завдяки появі патогномонічних для талієвих інтоксикацій симптомів і синдромів.

Правильна оцінка патогномонічних ознак талієвих інтоксикацій, враховуючи характерну черговість їх формування і прояву, а також результати лабораторних досліджень дозволяють лікарю виставити і детально обґрунтувати остаточний діагноз талотоксикозу навіть у тих випадках, коли талій в біопробах не виявлено, або знайдені лише його сліди.

Достовірною ознакою для виставлення і обґрунтування діагнозу талотоксикозу на пізній стадії інтоксикації (не раніше 2–3 тижнів від початку хвороби) є прояв у сукупності трьох характерних синдромів талієвих отруєнь [66]:

• синдром ураження відкритих слизових оболонок і верхніх дихальних шляхів;

• психоневрологічний синдром;

• дерматологічний синдром з ознаками порідіння волосся або осередкового чи тотального облисіння.

Дерматологічний синдром з ознаками ураження волосся голови виявляють як патогномонічну ознаку талієвого отруєння майже в 100 % випадків при всіх клінічних формах талотоксикозу. Характерною особливістю дерматологічного синдрому з ураженням волосся голови є поява його на тлі або в сукупності із психоневрологічним синдромом, чого не спостерігають при інших інтоксикаціях [1, 17, 36, 66, 76, 113].

Патогномонічною для талотоксикозів є певна послідовність прояву облисіння, коли на тлі психоневрологічних розладів виникають ознаки дифузного випадання волосся із швидким прогресуванням і переходом протягом 2–4 тижнів у тотальне чи осередкове облисіння з появою «плям талію» у кореневій частині ураженого волосся. Часто «плями талію» виявляють у самій шкірі поблизу ураженого волосся. В таких випадках після тотального облисіння, особливо у світловолосих дітей, шкіра виглядає так, ніби вона покрита темними крапковими висип-

ками. При осередковій алопеції «плями талію» виявляють на шкірі частіше в зоні розхитаного волосся, а пізніше й на ділянках облисіння [1, 20].

Наявність «плям талію» у кореневій частині ураженого волосся, а також в самій шкірі слід розглядати як патогномонічну ознаку саме талієвих отруєнь і використовувати як достовірний доказ для обґрунтування діагнозу при талотоксикозах [1, 20]. Досить часто у процесі обстеження хворих саме в період появи алопеції виявляють ознаки дисбактеріозу й авітамінозу. Особливо помітний дефіцит вітамінів групи В, таких, як тіамін, рибофлавін, пантотинова кислота, інозин, а також біотин і ретинол. Частина вітамінів групи В синтезується тільки мікрофлорою кишечнику. Такий поєднаний прояв авітамінозу й алопеції може спонукати лікаря помилково діагностувати облисіння як прояв авітамінозу, не запідозрюючи жодної інтоксикації і не використовуючи в лікуванні заходів для детоксикації організму.

Тріаду характерних для талієвих отруєнь синдромів (ураження відкритих слизових оболонок і верхніх дихальних шляхів; психоневрологічного; дерматологічного) слід визнати генеральною ознакою для всіх форм талотоксикозів і використовувати для обґрунтування остаточного діагнозу талієвих інтоксикацій навіть у тих випадках, коли талій в біопробах не знайдено, а джерело талієвого забруднення залишається невиявленим. Тріаду цих синдромів у Буковинському медичному університеті визнали і обґрунтували як характерну ознаку масової хімічної екзогенної інтоксикації (талотоксикозу) восени 1988 року в Чернівцях. ***У процесі клінічної діагностики постулатом є висновок W. K. Hublera (1966) – алопеція, особливо при хронічних отруєннях, може бути єдиним клінічним проявом талотоксикозу без наявності будь-яких інших характерних клінічних ознак захворювання*** [104].

11.3. Лабораторна діагностика

Така діагностика – обов'язковий компонент у токсикологічній практиці. Її проводять в трьох напрямках і включає токсиколо-

гічні, специфічні біохімічні й неспецифічні біохімічні лабораторні дослідження.

Токсикологічні лабораторні дослідження проводять в біосередовищах організму(кров, сеча, слина, піт, фекалії, волосся, нігті, зіскрібки зі шкіри та із-під нігтів пальців на руках, змиви зі шкіри і відкритих слизових оболонок, блювотні маси, промивні води, діалізуючі рідини, грудне материнське молоко). Токсикологічні лабораторні дослідження набувають особливого значення в діагностиці талотоксикозів на ранній (функціональній) стадії, коли ще відсутні характерні клінічні симптоми талієвого отруєння, але існують реальні можливості протягом перших двох тижнів знайти в біопробах талій [112]. Токсикологічна лабораторна діагностика ефективна, інформативна, ***якщо системно проводять упродовж всього токсикогенного періоду. Особливо показана постійна токсикологічна лабораторна діагностика в період проведення антидотної терапії та при застосуванні інших методів детоксикації.***

Виходячи з експоненціальної моделі виведення талію із організму, коли період напіввиведення дорівнює 80 год (приблизно 4–5 діб), встановлено, що концентрація металу в сечі через 2–3 тижні буде або мало відрізнятися, або зовсім не буде відрізнятися від максимального значення, прийнятого за норму (0,13–1,69 нг/мл). Достовірно визначити різницю між концентрацією талію у сечі хворих і здорових дозволяє тільки п'ятиразове перевищення контрольного рівня його в сечі. Таке перевищення контрольного рівня можливе в перші 10–12 днів інтоксикації талієм і найчастіше виявляється не пізніше 2 тижнів після отруєння. При цьому концентрація талію в сечі може становити 8,6 нг/мл, а чутливість доступних лікарю достовірних методів токсикологічного дослідження дозволяє виявити його в біопробах на рівні концентрації у 50 нг/мл [112].

Бажано направляти для токсикологічних досліджень добову порцію сечі, зібрану протягом 24 год. При хронічних отруєннях субтоксичними дозами талію, особливо в діагностиці екогенних і професійних талотоксикозів, ***важливого значення набуває динамічний лабораторний контроль за виявленням талію***

в біопробах (фекалії, сеча, слина). Значні втрати мікроелемента можливі в процесі підготовки проб для досліджень, наприклад при випаровуванні з метою отримання мінералізату. Для виявлення мінімальних концентрацій талію застосовують екстракцію при значенні Ph між 2 і 5. Волога мінералізація окиснювачами (HNO_3 і H_2O_2) запобігає втратам мікроелемента при мінералізації шляхом випаровування [64]. ***Токсикологічні дослідження слід проводити в максимально короткі строки.*** Найдостовірніші дані при лабораторних дослідженнях можливі при проведенні аналізів у перші 1–2 год після забору проби.

Практичний досвід показує – достатньо чутливими і достовірними оперативними методами токсикологічних досліджень біологічних матеріалів на вміст у них талію та інших токсичних мікроелементів є:

– *атомно-абсорбційна спектрометрія (ААС)*. Чутливість методу становить 200 нг/мл або нг/г. Атомний абсорбціометр фірми РЄ (модель 300 із графітовим аналізатором типу ХГА-72) дозволяє кількісно виявити талій в добовій порції сечі з точністю до 10^{-6} мг [94];

– *флюорометричний метод із родаміном В*. Чутливість методу 50 нг/мл або нг/г. Метод засновано на здатності одновалентного талію окиснюватись бромною водою до тривалентного з наступним утворенням комплексу Fe^{+3}+ родамін В і екстракцією його в бензол. Бензольний екстракт комплексу набуває червоно-фіолетового кольору (λ-56 нм) і здатності до флуоресценції (λ-570 нм). До елементів, що здатні легко реагувати з родаміном В в умовах проведення досліджень на виявлення талію, відносять сурму (Sb), золото (Au), кальцій (Ca), що слід обов'язково враховувати при проведенні аналізів [64, 112];

– *нейтронно-активаційний аналіз (НАА)*. На його проведення потрібно затратити 2 тижні. Чутливість цього методу становить 0,1 нг/мл. Метод ґрунтується на активації стабільних ізотопів у біологічних зразках нейтронами з наступним вимірюванням випромінювання. Метод дозволяє виявити вміст стабільних ізотопів різних мікроелементів у тканинах, органах і біосубстратах [64]. Саме цим методом отримали найкращі й найдосто-

вірніші результати в процесі досліджень наявності мікроелементів у тканинах, органах і біосубстратах хворих дітей з Чернівців.

Для виявлення в червні–липні 1989 року талію та інших мікроелементів у сечі чернівецьких дітей з осередковою алопецією використовували ***метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії***. Досліджували талій та інші токсичні мікроелементи в мінералізаті добової порції сечі на атомно-абсорбційному спектрофотометрі СФ-115М1, який (згідно з розпорядженням Урядової комісії) було надано в 1989 році кафедрі біохімії Чернівецького національного університету. Чутливість методу для талію становила 0,05 мг/л.

Добову порцію сечі мінералізували в азотній кислоті з додаванням перекису водню, а для збільшення концентрації токсикантів упарювали на піщаній бані. Кінцевий об'єм мінералізату становив 50 мл і був у 10–20 разів меншим від початкового об'єму. Обстежили 108 хворих дітей з осередковою алопецією та 25 їх умовно здорових батьків. Результати досліджень показали, що концентрація міді, цинку, стронцію й хрому в дітей та дорослих знаходилась у межах норми. Вміст нікелю у 36 % обстежених перевищував норму в 2–7 разів, а свинцю у 85 % обстежених – в 2–10 разів [60, 62]. Концентрація талію в сечі тільки у 32 дітей і 8 дорослих відповідала прийнятій міжнародній нормі – 0,002 мг/л. У решти дітей і дорослих концентрація талію в сечі перевищувала прийняту норму в 1,5–96 разів (до 0,192 мг/л) [76]. Виявлений талій навіть у слідових кількостях у біопробах може бути значущим для підтвердження діагнозу талотоксикозу. А. Рук і Р. Даубер вважають, що наявність у сечі або фекаліях талію в будь-яких кількостях є ненормальним явищем і свідчить про талієву інтоксикацію [76].

Специфічні біохімічні лабораторні дослідження проводять з метою розкриття характерних для даної патології змін біохімічного складу того чи іншого субстрату. Так, тривала дія малих доз талію призводить до змін активності ферментів, що відповідають за фосфорний обмін із значним і стійким зниженням активності лужної фосфатази та зменшенням сульфгідрильних груп у сироватці крові.

Виявляють збільшення активності загальної фосфатази, Na^+-K^+-АТФ-ази, тимолової проби [1, 17, 36, 97]. В діагностиці професійних талотоксикозів на ранніх стадіях інтоксикації важливе значення має виявлення δ-амінолевулінової кислоти (δ-АЛК) у сечі. Збільшення вмісту δ-АЛК у сечі вище 19,0 мкмоль (норма 3,9–19,0 мкмоль/г креатиніну) свідчить про талієву інтоксикацію. Серед робітників одного з підприємств із виробництва неорганічних солей талію збільшення вмісту δ-АЛК у сечі було виявлено в сукупності з психоневрологічними розладами [94].

Неспецифічні біохімічні лабораторні дослідження проводять для визначення ступеня тяжкості отруєння і токсичного ураження життєво важливих органів та систем. Так, для тяжких талотоксикозів характерне підвищення рівня трансаміназ в крові, яке корелюється із виразністю токсичної дистрофії у печінці та міокарді [1].

Про розвиток дистрофічних процесів у печінці й порушення її дезінтоксикаційних функцій свідчить поява в сечі лейцину, зниження у крові окисненого глутатіону.

11.4. Інструментальні методи діагностики

З інструментальних методів у діагностиці талотоксикозів можуть бути інформативними:

– ***капіляроскопія для виявлення токсичного ураження кровоносних судин,*** який доцільно використовувати в профпатології для раннього виявлення професійних талотоксикозів, а також для діагностики хронічних талотоксикозів у зонах техногенного мікроелементного забруднення [93];

– ***електроретинографія (ЕРГ) є найінформативнішим методом у ранній діагностиці професійних талотоксикозів.*** Токсична дія талію проявляється порушенням електрогенезу в сітківці ока, і це порушення дозволяє виявити ЕРГ [93];

– ***спектральний аналіз і світлоскопічна мікроскопія ураженого волосся*** дозволяють дослідити якісний склад неорганічних домішок у волоссі, виявити патогістологічні зміни ураженого волосся, «плями талію» [36].

Ознаки ураження талієм центральної нервової системи і міокарда можуть бути виявленими за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ) і електрокардіографії (ЕКГ) [80, 83, 97].

В усіх випадках остаточний діагноз виставляє лікар-токсиколог на основі клінічних, хіміко-токсикологічних, біохімічних та інструментальних досліджень. Обов'язковим компонентом токсикологічного діагнозу є етіологічний компонент, що відображає походження даної інтоксикації і допомагає лікарю як у лікуванні, так і в профілактиці талотоксикозів [17].

11.5. Патоморфологічна діагностика (з участю судово-медичних експертів)

Таку діагностику проводять судово-медичні експерти з метою виявлення специфічних для талотоксикозів посмертних ознак отруєння, а також концентрації токсиканта в органах і тканинах. Іноді тільки патоморфологічна діагностика дозволяє виставити остаточний діагноз надзвичайно тяжких талієвих отруєнь із швидкоплинним перебігом і летальним наслідком на ранній стадії інтоксикації.

При виконанні патоморфологічних досліджень слід брати до уваги тропність талію до відповідних органів і тканин. Талій знаходили у праху померлих від отруєння через 50 і більше років після смерті. Патоморфологічна діагностика відіграє надзвичайну роль у розкритті кримінальних талієвих отруєнь, які не були діагностовані в процесі лікування.

11.6. Методика діагностики екологічно зумовлених захворювань, у тому числі талотоксикозів

Значно більші труднощі в діагностиці талотоксикозів при групових чи масових отруєннях, що виникають, як правило, несподівано, а токсичний агент у момент «спалаху» інтоксикації часто залишається невідомим. В такій ситуації доводиться враховувати безліч побічних даних, щоб виявити справжню

причину масового отруєння і виставити достовірний діагноз [17]. Надзвичайно важлива спільна й обов'язково злагоджена робота лікувально-профілактичних закладів, органів санітарного нагляду, адміністративних, слідчих органів, судово-медичних експертів, ветеринарної служби, служби протихімічного захисту населення, гідрометеослужби у проведенні лікувально-евакуаційних заходів, визначенні зон хімічного забруднення. У проведенні заходів із знешкодження токсиканта важливого значення набуває взаємодія цивільних адміністрацій і служб з військовими адміністраціями, хімічною і медичною службами частин, що дислокуються в зоні хімічного ураження або в сусідніх з нею гарнізонах.

Для виявлення причин і характеру отруєння при масових інтоксикаціях організується й проводиться комплекс заходів [17]:

– ***ситуаційне дослідження*** з метою вивчення обставин і причин, що могли призвести до виникнення загальної інтоксикації;

– ***епідеміологічне обстеження;***

– ***хіміко-токсикологічне,*** дослідження навколишнього середовища;

– ***бактеріологічні, мікробіологічні й вірусологічні дослідження*** для диференціювання інтоксикації від інфекційних хвороб;

– ***клініко-токсикологічні обстеження отруєних і потерпілих з підозрою на отруєння.***

Ситуаційне дослідження передбачає ретельне вивчення всіх обставин, які передували або тісно пов'язані із виникненням «спалаху» інтоксикації. Особливу увагу в дослідженні токсикологічної ситуації слід звернути:

– на вивчення аварійних чи передаварійних ситуацій на підприємствах, в науково-дослідних лабораторіях та інститутах, на залізничних чи автомобільних магістралях і станціях;

– на виявлення порушень технологічних процесів, пов'язаних із використанням токсичних речовин або матеріалів з умістом таких речовин, або збереженням і нейтралізацією небезпечних промислових відходів;

– на виявлення випадків забруднення довкілля промисловими підприємствами, науково-дослідними інститутами й лабораторіями, військовими частинами;

– на перевірку стану й ефективності дії очисних споруд, фільтровентиляційних установок та інших засобів захисту навколишнього середовища від забруднення на промислових, сільськогосподарських і комунальних підприємствах, у військових частинах, науково-дослідних і навчальних закладах;

– на дотримання граничнодопустимих норм техногенних викидів і на виконання санітарних норм щодо накопичення, збереження, вивезення і утилізації токсичних та небезпечних хімічних речовин і промислових відходів на підприємствах, в різних закладах і установах, робота яких пов'язана із використанням таких речовин чи утворенням їх в процесі виробництва;

– ***на вирощування в зоні техногенного забруднення овочів та фруктів і їх споживання постраждалими.***

Ретельно проведене ситуаційне дослідження дає можливість виявити той момент, з якого почалося масове отруєння і наблизитись до джерела масової інтоксикації.

Епідеміологічне обстеження проводять згідно з загальноприйнятою методикою. Важливе при цьому ведення карти або плану території, на якій виявлено масову інтоксикацію. На карту або план наносять:

– зони хімічного ураження та їх межі;

– метеорологічні дані (напрямок вітру, дані про температуру, погоду, про переміщення повітряних потоків);

– ***дані про концентрацію токсичних речовин у ґрунті, повітрі, питній воді та воді природних водойм, у місцевих рослинах, овочах і фруктах;***

– кількість випадків отруєнь і розподіл їх по зонах і днях виникнення;

– виявлене чи запідозрене джерело забруднення;

Нанесені на карту чи план дані повинні відображати динаміку всіх цих процесів, що дуже важливо для розслідування й вивчення наслідків екотехногенної катастрофи.

Хіміко-токсикологічне дослідження стану довкілля передбачає своєчасне проведення таких заходів:

– взяття проб повітря, ґрунту, води, рослин, овочів, фруктів, які вирощені в зоні забруднення, продуктів харчування, змивів із об'єктів чи предметів, що підозрюють в причетності до отруєння, тушок загиблих тварин і птахів та проведення їх термінового хіміко-токсикологічного дослідження. Взяття проб та їх дослідження проводять систематично за встановленим графіком;

– виявлення зон хімічного ураження, встановлення і позначення їх меж, реєстрація даних про концентрацію токсичних речовин у цих зонах;

– ведення динамічного контролю за станом еколого-токсикологічної ситуації, за зміною меж зон хімічного ураження і концентрації в них виявлених токсичних речовин під впливом метеорологічних факторів і проведених заходів із детоксикації довкілля.

Проводячи хіміко-токсикологічні дослідження, слід враховувати можливу «об'ємну токсичну дію» надзвичайно небезпечних хімічних речовин, яку вони здатні проявляти, перебуваючи в аерозольному стані (пил, дим, сажа, пара, туман) і вражати людей, тварин, птахів, комах у негерметично закритих приміщеннях. В зонах масових інтоксикацій треба обов'язково шукати й вивчати ознаки токсичного ураження рослин, тварин, птахів, комах. Патоморфологічні й хіміко-токсикологічні дослідження загиблих птахів, тварин, уражених рослин, забруднених овочів і фруктів можуть дати необхідні й надзвичайно важливі дані для встановлення джерела, причин масового отруєння й діагнозу талотоксикозу.

Хіміко-токсикологічне дослідження в сукупності з епідеміологічним забезпечує можливість достовірно встановити етіологічний фактор інтоксикації, виявити його джерело й обґрунтувати діагноз масового токсикозу. ***Про ступінь забруднення довкілля та вирощених у зонах забруднення овочів, ягід, фруктів негайно інформують населення та відповідні служби і вводять необхідні режимні заходи.*** Досвід свідчить, що

найкращі можливості виявити джерело хімічного забруднення довкілля існують у перші 2–3 тижні від початку масової інтоксикації.

Клініко-токсикологічне обстеження потерпілих із підозрою на отруєння й отруєних для діагностики масових талотоксикозів має особливе значення. При цьому особливої уваги заслуговують:

– ***динамічний контроль*** за розвитком патологічного процесу та послідовністю виникнення й характером прояву клінічних синдромів і симптомів як в отруєних людей, так і в підозрілих на отруєння;

– ***системне проведення*** токсикологічних лабораторних досліджень на виявлення талію в біопробах, взятих як в отруєних осіб, так і у підозрілих на отруєння.

Обов'язково слід проводити дослідження на виявлення талію в біосередовищах організму хворих ***у процесі лікування*** [17]. Часто саме повторні дослідження при лікуванні антидотами дозволяють виявити талій в добових порціях сечі, у фекаліях, нічній слині, нігтях, волоссі як хворих, так і умовно здорових із підозрою на отруєння.

Проведення комплексу заходів щодо діагностики загалових талотоксикозів у сукупності з клінічними методами діагностики дозволяє виявити джерело масового отруєння, діагностувати талотоксикози, раціонально і досконало організувати й провести лікувально-профілактичні заходи, детоксикацію й оздоровлення навколишнього середовища, попередити виникнення або звести до мінімуму віддалені наслідки токсичної дії талію.

Розділ 12

Лікування та профілактика талотоксикозів

12.1. Невідкладна допомога. Інтенсивна терапія

12.2. Антидотна терапія

12.3. Принципи комплексного лікування талотоксикозів

12.4. Особливості лікування хронічних талотоксикозів

12.5. Профілактичні заходи. Гігієнічні стандарти

12.6. Знешкодження талію. Оздоровлення довкілля

На сьогодні немає надійного й ефективного антидоту талію. Тому надання невідкладної допомоги при гострих талієвих отруєннях і лікування талотоксикозів доцільно проводити на основі прийнятих у клінічній токсикології загальних принципів, з урахуванням уже набутого практичного досвіду. ***Обов'язково слід пам'ятати і враховувати, що талій в організмі людини утворює стійкі зв'язки з відповідними рецепторами токсичності, що значно ускладнює його елімінацію.*** Цю властивість не можна забувати при наданні допомоги і лікуванні отруєних талієм людей [52].

12.1. Невідкладна допомога. Інтенсивна терапія

При наданні невідкладної допомоги перелік необхідних заходів і черговість їх виконання визначають конкретною токсикологічною ситуацією.

В усіх випадках перш за все необхідно зупинити подальше потрапляння токсичного талію в організм і негайно розпочати проведення заходів, спрямованих на виведення або знешкодження токсиканта, що уже просякнув у кров і тканини організму [51–53].

Для припинення подальшого попадання талію в організм важливо своєчасно евакуювати потерпілих із зони талієвого забруднення, наприклад із місця аварії, та провести повну санітарну обробку з миттям і зміною одягу.

Для попередження професійних талотоксикозів при виявленні перших ознак інтоксикації подальше потрапляння талію в організм припиняють тимчасовим звільненням працюючих від виконання обов'язків, пов'язаних із впливом професійних шкідливостей. Залежно від конкретної токсикологічної ситуації використовують різні способи, які найефективніше запобі-

гають потраплянню отрути в організм усіма можливими шляхами або значно зменшують її надходження в органи й тканини.

При пероральних кримінальних чи випадкових отруєннях обов'язковим і необхідним є промивання шлунка. Питання про оптимальні строки промивання шлунка в сучасній токсикології вирішують однозначно: ***промивання необхідне і важливе завжди, незалежно від часу отруєння, але найефективніше в перші 2–5 год з моменту потрапляння отрути в організм*** [51, 52, 91]. ***При талієвих отруєннях дорослих*** промити шлунок рекомендують теплою водою. Для першого промивання в теплу воду додають активоване вугілля (одна столова ложка на склянку води), а для наступних промивань замість активованого вугілля додають, при наявності, 0,3 % розчин тіосульфату натрію або 1 % розчин йодиду натрію, що здатні осаджувати талій в шлунку й кишечнику (3–5 столових ложок розчину на склянку води) [51, 53]. Щоб пришвидшити виведення з організму й обмежити всмоктування тієї частини талію, що вже потрапила в кишечник, перед вийманням зонда після промивання шлунка доцільно ввести як проносне сульфат натрію (30–60 г на 150–200 мл води) або сульфат магнезії (30 г на 200 мл води) [80, 97].

Для промивання шлунка у дітей віком до 3 років найефективніше використання гемодезу або реополіглюкіну, що здатні активно сорбувати токсичні речовини і запобігати порушенню електролітного стану в організмі.

Для прискореного виведення талію, який проник у кров і тканини організму, ***ефективним є форсований діурез*** [80]. ***Абсолютним показником для застосування штучної детоксикації при гострих талієвих отруєннях є критичний рівень токсиканта в крові або сечі й ознаки ниркової недостатності*** [80, 94]. Досвід використання гемодіалізу в терапії талотоксикозів показав, що при гемодіалізі за 8 годин можна вивести з організму 13 мг талію, тоді як при нормальній функції нирок стільки токсиканта виділяється із сечею протягом доби. Тому використання гемодіалізу доцільне й ефективне лише при ознаках ниркової недостатності (R. Koch et al., 1972).

При тяжких талієвих отруєннях з ознаками ниркової недостатності ефективнішим є гемодіаліз із внутрішньовенним краплинним уведенням 5 % розчину унітіолу протягом усієї операції – 30–40 мл на годину при тяжких формах та 20–30 мл на годину при отруєннях середньої тяжкості. Унітіол здатний утворювати комплекс «метал+унітіол», що значно менший за розмірами, ніж комплекс «метал+білок», а тому легше діалізується [52, 53].

На ранній, тобто ***функціональній стадії талотоксикозів, усі методи активної детоксикації носять характер етіологічного лікування,*** а тому застосовують їх незалежно від тяжкості стану хворого на момент його обстеження й лікування. Найкращих наслідків досягають тоді, коли активну детоксикацію розпочато до повного розподілу талію в організмі, особливо на стадії резорбції, коли ще може зберігатися достатня концентрація його в крові.

У пізній (органній) стадії талотоксикозів, коли настає порушення детоксикаційних функцій паренхіматозних органів, ***штучні методи детоксикації набувають характеру патогенетичного лікування*** [52, 53].

При тяжких талотоксикозах часто виникає необхідність одночасного проведення детоксикації організму і лікувальних заходів, спрямованих на підтримку життєдіяльності уражених талієм органів і систем, а в деяких випадках і тимчасового штучного заміщення їх функцій.

Посиндромна терапія талотоксикозів у період проведення активної детоксикації забезпечує лікування основних патологічних синдромів і її роль залежить від ступеня тяжкості інтоксикації. При тяжких талієвих отруєннях посиндромна терапія може набувати характеру реанімаційних заходів, що мають зберігати той мінімум життєдіяльності, який ще здатний забезпечити можливість проведення активної детоксикації організму.

У процесі проведення посиндромної терапії особливу увагу слід приділяти попередженню екзотоксичного шоку, гострої серцево-судинної недостатності, надниркововазалозної недостатності й розладу дихання [52, 53]. У випадках появи серцево-

судинної недостатності, розладів дихання або ознак наднирковозалозного кризу, реанімаційні заходи стають пріоритетними, тому що тільки від їх успішності залежить можливість детоксикації організму.

У період проведення заходів активної детоксикації організму в комплексі з посиндромною терапією лікарю необхідно пам'ятати про можливість виникнення дисбактеріозу, авітамінозу або гіповітамінозу та можливий вплив цих порушень на загальний стан хворих і ефективність дезінтоксикаційних заходів. Тому ***обов'язковим компонентом терапії упродовж токсикогенного періоду талотоксикозів повинні бути вітамінні препарати, і перш за все вітаміни групи В та засоби лікування або профілактики дисбактеріозу***.

Пероральне введення ліків при талотоксикозах малоефективне через порушення функції шлунково-кишкового тракту і жовчовивідних шляхів, а тому вітаміни та інші ліки вводять переважно ін'єкційним способом [80, 97]. Використання вітамінів B_1, B_2, B_6 при талотоксикозах запобігає виникненню паралічів та інших ускладнень. Особливої уваги при лікуванні інтоксикації заслуговує пектофлавін (флавін) [80]. Установлено, що пектофлавін здатний утворювати з талієм нерозчинні солі й таким чином нейтралізувати токсичність цього металу. Тому в терапії талотоксикозів пектофлавін (флавін) відіграє одночасно роль лікувального і детоксикаційного засобу [80].

12.2. Антидотна терапія

Для кращого розуміння механізмів антидотної терапії не зайве нагадати, що в токсичності талію важливу роль відіграють хімічна й біологічна спорідненість іонів Tl^+ і K^+ та їх здатність стехіометрично заміщуватися [1], а також хімічна спорідненість талію із сіркою [80]. ***Спорідненість іонів Tl^+ і K^+ та їх здатність стехіометрично заміщуватись і цим порушувати метаболічні процеси в організмі є основним компонентом токсичності талію.*** Спорідненість талію із сіркою забезпечує йому ***здатність зв'язувати SH-групи і цим порушувати активність багатьох ферментів, в чому прояв-***

ляється ще один компонент його токсичності. Тому практичний досвід свідчить, що для антидотної терапії при талотоксикозах найефективніше сумісне використання препаратів калію і хелатоутворювальних сполук [51, 94, 106].

В антидотній терапії талотоксикозів рекомендують використання препаратів калію. Експериментальні й клінічні дослідження ***встановили, що інфузія калію збільшує нирковий кліренс талію і мобілізує його виведення із усіх тканин організму.*** Хоч іони талію й калію близькі за розмірами, талій здатний майже в 4 рази більше поляризуватися, утворюючи стійкі комплекси. Наприклад, він утворює сильний нерозчинний комплекс із рибофлавіном і в такий спосіб порушує метаболізм сірки, що слід враховувати при лікуванні талотоксикозів [64, 80]. При лікуванні хронічних талотоксикозів і гострих талієвих отруєнь легкого ступеня з протрагірованим перебігом ефективними виявилися препарати хлористого і йодистого калію [80, 97]. ***Хлористий калій*** призначають із розрахунку 3–9 г щоденно протягом 2–3 тижнів внутрішньовенно або перорально [80, 94]. Досвід збільшення калію в раціоні харчування показав його важливе значення у профілактиці професійних талотоксикозів. Найефективнішим і безпечним антидотом при лікуванні талотоксикозів зарекомендував себе ***залізистий ціаноферрат калію*** (синоніми: ***прусська синь, берлінська блакить, Kalium ferrihexocyanoferratum***). Особлива цінність цього антидоту полягає в його здатності значно зменшувати токсичне ураження нервової системи і цим запобігати летальних наслідків навіть при отруєннях смертельними дозами талію.

Експериментально встановлено [105], що прусська синь помітно зменшує концентрацію іонів талію в плазмі крові, значно прискорює його виведення з організму, порушує реабсорбцію талію із кишечнику і збільшує екскрецію його з калом [105, 106]. При лікуванні препаратами прусської сині зменшується в 2 рази концентрація талію в мозку, а концентрація у м'язах становила всього четверту частину від його концентрації у м'язах тварин контрольної групи. Розпочали використовувати препарати

прусської сині – Kalium ferrihexocyanoferratum, як антидот талію, у 1971–1973 роках. Антидотну дію прусської сині обґрунтовують здатністю іонів талію заміщати іони калію на поверхні кристалічної решітки залізистого ціанофераату. При цьому зазначено, що активніше обмін іонів калію на іони талію відбувається в колоїдних розчинах прусської сині. Розчин прусської сині (Antidotum Thallii Heel) містить значно більше іонів калію, ніж нерозчинений продукт. Тому з 1975 року, як офіційний препарат та ефективний антидот талію, використовують Antidotum Thallii Heel [80, 94, 106].

J. Lange при талієвих отруєннях рекомендує застосовувати прусську синь як активний антидот, що запобігає реабсорбції талію в кишечнику. Він радить Antidotum Thallii Heel призначати по 1 капсулі 6 разів щодобово (сумарна добова доза становить 3 г прусської сині). При підозрі, що талій виведено з організму не повністю, J. Lange радить призначити повторно всю дозу препарату одноразово (6 капсул порошку розчиняють у склянці теплої води і випивають) [94]. Незважаючи на наявність такого антидоту і досвіду успішного використання його в лікуванні талієвих отруєнь, у вітчизняній медицині використовують частіше метод посиндромного лікування талотоксикозів. Навіть при масовому отруєнні талієм дітей у Чернівцях проводили тільки симптоматичне лікування хворих [17, 36, 94].

Аналог ***Antidotum Thallii Heel*** під назвою ***феррацин*** було розроблено і представлено Науково-дослідним інститутом біофізики (Москва) і затверджено фармацевтичним комітетом Російської Федерації як антидот радіоактивного цезію [94]. Будучи аналогом імпортного антидоту (Antidotum Thallii Heel), феррацин можна використовувати як специфічний антидот при всіх формах талотоксикозів (виробником феррацину є Курський комбінат лікувальних засобів у Російській Федерації) [94].

У процесі надання допомоги й лікування талотоксикозів препаратами прусської сині не зареєстровано проявів побічної дії антидоту. Виявлено єдиний недолік антидоту – недостатня ефективність при пероральному введенні, коли значно порушена функція шлунка і кишечнику, що часто трапляється уже на ранній стадії талієвих інтоксикацій.

На основі експериментальних і клінічних досліджень [106] запропоновано ***метод антидотного лікування талотоксикозів препаратами прусської сині:***

1. Хворих із тяжкими формами талієвих отруєнь слід госпіталізувати в реанімаційне відділення для забезпечення постійного контролю за станом життєво важливих функцій організму і своєчасного проведення необхідних заходів при появі ускладнень.

2. При пероральних отруєнях обов'язковим є промивання шлунка навіть у тих випадках, коли існують сумніви в діагнозі талієвого отруєння. Особливо показане старанне промивання шлунка в перші 4 год після перорального потрапляння отрути в організм.

3. Лікування талотоксикозів колоїдними розчинами прусської сині слід починати і проводити на тлі постійного контролю за концентрацією талію в сечі.

4. При впевненості в діагнозі талієвого отруєння, колоїдний розчин прусської сині вводять через дуоденальний зонд із розрахунку 250 мг розчину на 1 кг маси тіла щодобово. Загальну добову порцію колоїдного розчину ділять на 4 однакові порції і додають до кожної з цих порцій 50 мл 15 % розчину манітолу. Добову дозу колоїдного розчину прусської сині вводять через зонд протягом доби 4 рази через рівні проміжки часу. Таким методом щоденне введення антидоту триває до тих пір, поки виділення талію із сечею не буде перевищувати 0,5 мг за 24 год.

5. При сумнівах у діагнозі талієвого отруєння, що часто зустрічається у дітей, антидот використовують для лікування таким же методом, тільки колоїдний розчин вводять перорально без зонда й лікування продовжують до тих пір, поки виділення талію із сечею не підтвердить діагноз отруєння.

6. Для щоденного очищення кишечнику потрібний сильний проносний засіб. У перший день дають касторову олію або вазелінове масло і роблять очисну клізму. В наступні дні для послаблювальної дії на кишечник достатньо буває того манітолу, який вводять із кожною порцією колоїдного розчину

антидоту. Додатково проносні засоби призначають при необхідності.

Деякі токсикологи виступають проти сукупного використання при лікуванні талотоксикозів прусської сині з іншими препаратами калію, тому що, наприклад, хлористий калій може порушувати обмін іонів калію на іони талію на кристалічній решітці прусської сині [93, 105, 106].

Однак Х. Міхов (1985) радить призначати дітям при талієвих отруєннях прусську синь перорально в дозі 0,15 г/кг 2 рази на день до припинення виділення талію з калом. Додатково автор радить призначати перорально хлористий чи йодистий калій [59].

Антидотне лікування талотоксикозів прусською синню слід проводити за будь-якою із наступних методик:

– 250 мл/кг маси тіла колоїдного розчину прусської сині 4 рази на день через зонд (за методом H. Katerbeek et al., 1972) [106];

– Antidotium Thallii Heel по 1 капсулі 6 разів щодобово (сумарна добова доза 3 г прусської сині) (метод J. Lange, 1975) [106];

– прусська синь перорально по 0,15 г/кг маси тіла 2 рази на день (метод Х. Міхова, 1985) [59];

– залізистий ціаноферрат калію перорально по 10 г 2 рази на день (метод Д. Р. Лоуренса, П. Н. Бенітта, 1991) [51].

Хелатоутворення – один із ефективних способів інактивації та елімінації токсичних іонів талію. Будучи донаторами SH-груп, хелатоутворювальні сполуки є конкурентами ферментів організму за зв'язок з іонами талію. ***Зв'язуючи токсичні іони талію зі своїми SH-групами, ці сполуки захищають від дії отрути ферментну систему організму*** [51]. Інактивація токсичних іонів талію шляхом включення їх у структуру кільця молекул хелатоутворювальних сполук відбувається за рахунок структурного зв'язку активних груп (утворення лігандів). ***Утворені хелати малотоксичні й є більш стабільними і міцними структурами, ніж структури, які утворюються при взаємодії іонів талію з ферментами.*** Зрозуміло, що поки не елімінуються всі іони талію, хелатоутворювальні

сполуки в організмі повинні знаходитися в надмірній кількості. Оскільки ці сполуки теж окиснюються й виводяться із сечею, то потрібне їх повторне введення залежно від рівня концентрації талію в організмі [51].

При лікуванні талотоксикозів найефективнішими виявились унітіол, дімеркапрол, БАЛ. У їх молекулах SH-групи активніші й конкуренто спроможніші у взаємодії з іонами талію, ніж SH-групи молекул ферментів.

Дімеркапрол або БАЛ призначають по 2,5–5 мг/кг глибоко внутрішньом'язово кожні 4 год протягом 2 днів. На третій день вводять 2,5 мг/кг 2 рази на день, а в наступні дні по 2,5 мг/кг один раз на день. За такою ж схемою використовують БАЛ [51].

Унітіол уводять краплинно по 60–100 крапель на хвилину 5 % розчин 50–150 мл за добу на 400–800 мл 10 % розчину глюкози, поділивши добову дозу розчинів унітіолу і глюкози на 4 частини, для введення 4 рази протягом доби через рівні проміжки часу. Термін детоксикації за цією схемою – 4–6 діб [52, 53]. В лікуванні талотоксикозів у 1988–1989 роках серед чернівецьких дітей дія унітіолу проявлялася ефективніше при його використанні у сукупності з полівітамінами, особливо з токоферолом та ессенціалє [95].

Досвід використання при лікуванні талотоксикозів таких відомих антидотів, як хелікс-100, детіокарб, детіокарбонат, дітізон та ряду інших, свідчить про їх ненадійність і навіть небезпечність. Збільшуючи виведення талію з організму через нирки, деякі з цих антидотів впливали на перерозподіл токсиканта в організмі таким чином, що зростала його концентрація в головному та спинному мозку. Такий перерозподіл токсичного іона посилював неврологічні порушення, які ставали причиною летальних наслідків отруєнь.

12.3. Принципи комплексного лікування талотоксикозів

Досвід, описаний в літературі, свідчить, що найкращих наслідків при лікуванні талотоксикозів було досягнуто в тих випадках, коли лікування було комплексним і враховувало як

фізико-хімічні, так і токсикологічні властивості талію, а також кінетику та особливості прояву його токсичних ефектів при гострих і хронічних отруєннях. **Комплексне лікування гострих талієвих отруєнь** передбачає проведення в певній послідовності й сукупності таких терапевтичних заходів [17]:

1. Припинення потрапляння талію в організм: захист органів дихання; евакуація із зони забруднення; санітарна обробка потерпілого із зміною одягу.

2. Припинення всмоктування іонів токсичного талію: через відкриті слизові оболонки й шкіру; через дихальні шляхи, шлунок і кишечник (проведення ентеросорбції із використанням активованого вугілля; промивання відкритих слизових; очищення кишечнику за допомогою клізм). ***Метод ентеросорбції*** особливо ефективний в перші 24 год і ***дозволяє очистити організм від талію, що потрапив у кишечник будь-яким шляхом (перорально, внаслідок кишково-печінкової рециркуляції або дифундував у кишечник із крові)***. Інші ліки разом із вугіллям перорально приймати не слід, тому що вони обов'язково сорбуються й інактивуються та ще й зменшують сорбційні можливості вугілля щодо інактивації отрути. Ефективність методу – протягом перших 4–5 днів після отруєння (період напіввиведення талію). Ентеросорбцію застосовують в лікуванні талотоксикозів разом із форсованим діурезом, гемодіалізом. Радять лікування активованим вугіллям проводити протягом 4–21 дня. Призначають його для прийому per os із розрахунку 0,5 г/кг маси тіла 2 рази на день із одночасним парентеральним застосуванням препаратів, що стимулюють жовчовиділення, а також ***хлористого калію внутрішньовенно (3–9 г на добу) для мобілізації виділення іонів талію із тканин організму і зменшення його реабсорбції у ниркових канальцях*** [51, 91, 93].

3. Прискорення елімінації (виведення) талію, що уже проник у кров і тканини організму [51, 52, 94], застосуванням ***форсованого діурезу,*** який є ефективним методом пришвидшеного виведення талію із крові й тканин організму [80, 94]. Досвід надання допомоги і лікування талотоксикозів свідчить, що підвищення діурезу до 12 л на добу збільшує виведення талію із

сечею приблизно в 3,5 раза (R. Koch et al., 1972). При тяжких і середньої тяжкості талотоксикозах форсований діурез рекомендують проводити на тлі внутрішньовенного введення 200–300 мл 5 % унітіолу [51, 53]. Слід зауважити, що форсований діурез при талотоксикозах є одночасно надійним засобом захисту нирок від токсичного ураження їх талієм.

4. Активна детоксикація організму з використанням антидотної терапії препаратами калію і хелатоутворювальних сполук та методів штучної детоксикації (гемодіалізу, гемоперфузії тощо). Антидотну детоксикацію проводять за вищенаведеними методиками. ***Антидотна терапія вкрай необхідна та ефективна в токсикогенному періоді талотоксикозів і втрачає своє практичне значення у соматогенному періоді. Методи штучної детоксикації (гемодіаліз, гемоперфузія та інші)*** використовують із урахуванням прийнятих у токсикології додаткових критеріїв. Наприклад, у випадках тяжких або наростаючих інтоксикацій, коли концентрація талію в організмі свідчить про її критичний рівень або при порушенні функції нирок. Особливо висока ефективність усіх методів активної детоксикації при талотоксикозах проявляється при їх використанні на ранній стадії токсикогенного періоду (перші 1–7 днів після отруєння).

Одноразового використання якогось із методів штучної детоксикації буває недостатньо. Тому при наростанні або збереженні клініки отруєння, особливо коли ще залишається високою концентрація талію в біопробах, може виникнути необхідність повторного проведення активної детоксикації.

Повторне проведення детоксикації повинно бути таким же тривалим, як і одноразове, тому що депонований в органах і тканинах талій вимивається повільно й поступово. Потрібну тривалість штучної детоксикації забезпечує сукупне або послідовне використання декількох методів, особливо при критичній чи необоротній концентрації талію в організмі. Досвід клінічної практики свідчить, що ***ефективність усіх методів штучної детоксикації гарантована при умові одночасного проведення антидотної терапії.***

Передчасне припинення дезінтоксикаційної терапії провокує рецидив талотоксикозу, особливо коли хворі продовжують постійно перебувати після лікування в зоні техногенного забруднення. Наприклад, у дітей, які з талієвою інтоксикацією лікувалися у чернівецьких клініках, і були із зони техногенного забруднення, зареєстровано випадки загострення захворювання через 3–7 днів після відміни дезінтоксикаційної терапії. Рецидиви проявлялися зростанням психоневрологічних розладів, появою галюцинацій, повторним облисінням. У 2 дітей віком до 1-го року було виявлено сіро-синювате забарвлення шкіри голови у вигляді нерівномірних смуг і плям [2, 81].

Враховуючи кінетику токсичного ефекту талію при гострих отруєннях та її особливості при хронічних талотоксикозах, ***мінімальна тривалість дезінтоксикаційної терапії при талотоксикозах має бути аналогічною тривалості токсикогенного періоду.*** Тобто заходи із детоксикації організму від токсичних іонів талію слід проводити впродовж функціональної та органної стадій талотоксикозу.

Вітамінна терапія при талотоксикозах є надзвичайно важливим компонентом комплексного лікування і здатна попередити або зменшити токсичне ураження нервової, ендокринної та імунної систем, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, системи кровотворення, шкіри й волосся та значно підвищити ефективність антидотної терапії [51, 94]. Своєчасно розпочата і тривала вітамінотерапія дає можливість запобігти тяжким віддаленим наслідкам талієвих отруєнь, особливо коли її проводять у комплексі з антидотною терапією та лікуванням талієвого дисбактеріозу [95]. Поєднання вітамінотерапії та терапії дисбактеріозу дозволяє нормалізувати функцію кишечнику і значно покращити функцію печінки, відновити синтез у кишечнику ряду життєво важливих вітамінів, поліпшити всмоктування вітамінів та інших важливих для організму речовин, що надходять із продуктами харчування. Про важливість і необхідність вітамінотерапії при талотоксикозах свідчить досвід лікування екзогенної талієвої інтоксикації у чернівецьких дітей, а також характер прояву віддалених наслідків у процесі

8-річного катамнестичного спостереження за дітьми, які перенесли чернівецьку хімічну хворобу.

Комплексне використання унітіолу, вітаміну Е та ессенціалє мало позитивний вплив на динаміку клініко-параклінічних параметрів у дітей, які перехворіли ЧХХ. Найефективнішим виявилося раннє призначення ессенціалє. Це проявилося: меншою частотою рецидивів хронічних захворювань; зниженням розповсюдженості гепатобіліарної патології; збереженням позитивного резерву киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові; й незначними змінами активності ферментів глутатіонової системи еритроцитів [95].

У дітей, для лікування яких в токсикогенному періоді інтоксикації застосовували лише унітіол, в процесі 8-річного диспансерного спостереження частіше спостерігали випадки захворювань на хронічний холецистохолангіт та аденотонзиліт. Часто у співвідношенні з від'ємним резервом киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові й зниженням активності ферментів глутатіонової системи еритроцитів [131].

Талотоксикози супроводжуються порушенням оптимального співвідношення в організмі процесів вільнорадикального окиснення і антиоксидантної активності. Це відбувається через активізацію іонами талію реакції пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран та пригнічення антиоксидантної системи організму виникненням дефіциту таких антиоксидантів, як вітаміни А, Е, B_6, С, К, РР. Особливого значення набувають у лікуванні талотоксикозів токоферол (Е), ретинол (А), тіамін (B_1), рибофлавін (B_2), пантотинова кислота (B_3), піродиксин (B_6), нікотинова кислота (РР), аскорбінова кислота (С).

Особливо ефективним в терапії талотоксикозів виявився вітамін Е, який являє собою суміш токоферолів, що входять до складу рослинних жирів. Вітамін Е – активний антиоксидант, здатний «гасити» пероксидне окиснення ліпідів, стабілізувати клітинні мембрани і підвищувати стійкість еритроцитів. Необхідність використання ретинолу (вітаміну А) при лікуванні талотоксикозів зумовлена тим, що цей вітамін є ефективним антиокиснювачем пероксидів ліпідів. Він здатний регулювати

проникність клітинних мембран і диференціювання епітелію. Вітамін А синтезується тільки в організмі людини (у тонкій кишці, печінці, щитоподібній залозі), а рослинні продукти містять лише каротиноїди (α- і β-каротини), із яких і синтезується вітамін А.

Враховуючи здатність іонів талію інактивувати рибофлавін і тіамін та повністю порушувати синтез в кишечнику піродиксину (ендогенний авітаміноз від токсикогенного дисбактеріозу), слід надавати перевагу парентеральному введенню цих вітамінів у досить великих дозах [17, 80, 94, 97]. Досвід використання ессенціалє в лікуванні талотоксикозів і у попередженні віддалених наслідків талієвих отруєнь, особливо енцефалопатій і гепатопатій, дає підстави передбачити можливу ефективність у лікуванні талотоксикозів сучасних полівітамінно-мікроелементних комплексів.

Дієтотерапія [17] є невід'ємною складовою комплексного лікування усіх форм талотоксикозів. Однак ефективна вона при лікуванні талотоксикозів лише тоді, коли її ***призначають з обов'язковим урахуванням таких факторів***:

– наявності токсикогенного (талієвого) дисбактеріозу з порушенням обміну білків, жирів, мікроелементів, синтезу і всмоктування вітамінів у кишечнику;

– ураження шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної та ендокринної систем;

– підвищеної потреби організму в таких елементах, як калій, сірка, залізо, марганець.

В харчовому раціоні хворих слід максимально використовувати продукти, багаті на калій, сірку, залізо, білки, вітаміни, пектини, фосфоліпіди, крохмаль, феноли рослинного походження (рутин, кумарин, флавоноїди), органічні кислоти, цистин, холін, метіонін. А також хворих необхідно підбирати та включати в достатній кількості такі продукти рослинного і тваринного походження, що забезпечують комплексне надходження в організм цих речовин, які сприяють пришвидшенню детоксикації організму, поліпшенню відновлювальних процесів в ураженому кишечнику та інших органах і тканинах, нормалізації

оптимального співвідношення в організмі процесів вільнорадикального окиснення й антиоксидантної активності.

Високі лікувальні властивості при талотоксикозах проявляють молоко і молочні продукти, як джерело білків, мікроелементів, вітамінів, фосфоліпідів та ефективний засіб нормалізації кишкової мікрофлори. Сметана, яйця, яловичина, вівсяна крупа містять у собі корисні своїми протиокиснювальними властивостями фосфоліпіди. Близько 60 % таких необхідних для організму фосфоліпідів є у соєвій та соняшниковій оліях. Активним антиоксидантом є токоферол (вітамін Е). Багаті на токоферол гречана й вівсяна крупи, всі рослинні олії, особливо соєва та кукурудзяна, обліпиха, квасоля, соя. В дієті хворих особливо важливого значення набувають продукти, які забезпечують синтез в організмі вітаміну А (морква, обліпиха, шипшина, помідор, зелена цибуля, а також абрикос, вишня, слива). Належне місце в дієті хворих з талієвими інтоксикаціями повинен займати звичайний хліб, що містить глютамінову кислоту, із якої в організмі утворюються γ-аміномасляна та γ-оксимасляна кислоти, здатні нейтралізувати процеси пероксидного окиснення ліпідів.

У детоксикації організму помітну роль відіграють пектини. При взаємодії з водою пектини набухають і поглинають у кишечнику різні отрути, патогенні мікроорганізми та інші непотрібні для організму речовини і виводять їх. Поглинальна здатність пектинів зростає при сукупності їх з органічними кислотами, що містяться в овочах та фруктах. Надзвичайно багаті на пектини червоний буряк, чорна смородина, груші, яблука, сливи, морква, абрикоси (в тому числі курага й урюк), персик, білокачанна капуста. У сливах, вишнях, абрикосах, персиках накопичуються камеді, які являють собою комплекс калієвих, магнієвих та кальцієвих солей цукрокадмієвих кислот. ***Камеді є біологічно активними речовинами. Їхня біологічна активність подібна до активності адренокортикотропного гормону (АКТГ). Тому ці фрукти та ягоди надзвичайно необхідні в дієті хворих.***

Цінними також є продукти, багаті на крохмаль, що здатний стимулювати синтез у кишечнику рибофлавіну. Крім того,

крохмаль гальмує розвиток гіперглікемії, стимулюючи секрецію інсуліну.

Для пришвидшення дезінтоксикації, покращення роботи міокарда у харчуванні хворих важливу роль відіграють виноград, яблука, вишні, груші, кавуни, гарбузи, баклажани, білокачанна капуста, багаті на калій, пектини, фітонциди, вітаміни. Названі овочі й фрукти при талотоксикозах активізують «вимивання» талію із депо і стимулюють його виведення із організму через нирки.

Вищеназвані продукти тваринного і рослинного походження, особливо овочі, ягоди, фрукти, є найціннішими й обов'язковими в дієті хворих при всіх формах талотоксикозів.

Посиндромна терапія є обов'язковою складовою комплексного лікування усіх форм талотоксикозів. Її проводять за загальноприйнятими принципами **з метою *забезпечити вирішення першочергових завдань***:

– ***запобігти*** виникненню небезпечних ускладнень, перш за все гострої серцево-судинної недостатності, наднирниковозалозного кризу, інфаркту міокарда, екзотоксичного шоку, талієвої невропатії із розладом дихання й кровообігу;

– ***підвищити й підтримувати*** на достатньому рівні ефективність детоксикаційних заходів, особливо антидотної терапії;

– ***попередити токсичну дистрофію*** нервових і печінкових клітин, розвиток дистрофічних процесів у міокарді, в щитоподібній залозі, в надниркових і статевих залозах, дистрофію волосяних фолікулів, що може призвести до необоротної алопеції.

Знання специфічних проявів токсичної дії талію, патогенезу та черговості формування і прояву клінічних симптомів і синдромів при талотоксикозах ***дозволяють лікарю проявити максимальну творчість та логічність у призначенні й проведенні посиндромної*** терапії з урахуванням системного порушення гемостазу та можливих віддалених наслідків талотоксикозів, у тому числі й наслідків мутагенної, гонадотропної, тератогенної, ембріотоксичної, бактеріостатичної й бластомогенної дій талію.

12.4. Особливості лікування хронічних талотоксикозів

При хронічних і підгострих талотоксикозах антидотна терапія має деякі особливості, які визначають характером і специфікою кінетики токсичного ефекту талію при тривалому потраплянні його в організм субтоксичними дозами [51, 53, 93].

Внаслідок поступового накопичення з депонуванням іонів талію в органах і тканинах при хронічних отруєннях він утворює міцні зв'язки із клітинними структурами, чим ускладнює елімінацію токсиканта і робить практично неефективними гемодіаліз, гемосорбцію і навіть форсований діурез [51].

Тому антидотна терапія при хронічних талотоксикозах стає основним засобом детоксикації організму. При цьому, тільки тривалі курси антидотної терапії (1–2 місяці), часто з повтореннями їх декілька разів, можуть дати позитивний ефект із поступовим зменшенням концентрації іонів талію в організмі та зникненням клінічних проявів хронічного талотоксикозу. Описані методики лікування хронічних отруєнь і клінічний практичний досвід свідчать, що при хронічних і підгострих талієвих інтоксикаціях для антидотної терапії також слід використовувати:

– ***препарати калію***, як хімічного й біологічного антагоніста талію (хлористий калій, прусська синь, феррацин);

– ***хелатоутворювальні сполуки*** (унітіол, БАЛ, димеркапрол, діметилцистеїн);

– ***засоби загальної дезінтоксикаційної терапії*** (вітаміни групи В, аскорбінова кислота, розчин глюкози, реополіглюкін та інші).

При хронічних і підгострих талотоксикозах названі засоби детоксикації застосовують комплексно, тривалими курсами (1–2 місяці). Залежно від динаміки патологічного процесу курси лікування повторюють. Повторні курси проводять зі зміною комбінації препаратів. Повторно використовують найефективніші з уже апробованих комбінацій препаратів. Не можна виключити можливість подальшого потрапляння талію в організм із

виробничого або навколишнього забрудненого середовища, що слід враховувати при складанні плану лікування потерпілих.

12.5. Профілактичні заходи. Гігієнічні стандарти

На підприємствах з виробництва та використання талію та його сполук усі технологічні операції, за яких можливе техногенне забруднення повітряного середовища, повинні бути максимально механізовані й автоматизовані, а оснащення, на якому виконують роботи – герметичне й забезпечене аспіраційними засобами для уловлювання токсичного пилу [6, 97]. Операції механічної обробки та полірування талієвих монокристалів і спеціального скла із вмістом талію слід виконувати на верстатах, оснащених витяжною вентиляцією.

З метою недопущення забруднення атмосферного повітря техногенними викидами підприємств для уловлювання талію та його сполук у вигляді аерозолів (пилу, диму, сажі, пару) використовують спеціальні фільтри. Ремонтні роботи і роботи, пов'язані з очищенням виробничих приміщень та їх обладнання, виконують в пневмокостюмах.

Роботи з виробництва талію та його сполук, обробки матеріалів, що містять у своєму складі талій, виконують у спеціальному одязі й засобах захисту органів дихання й зору. Міняють спецодяг не рідше одного разу на тиждень, а при виконанні ремонтних чи аварійних робіт – зразу після закінчення роботи [80, 97].

Для профілактики і своєчасного виявлення професійних талотоксикозів серед осіб, які працюють на підприємствах і діяльність пов'язана з виробництвом чи використанням талію та його сполук, проводять комплекс профілактичних заходів: обов'язкове попереднє (первинне) медичне обстеження при прийомі на роботу, а в подальшому – періодичні медичні обстеження із щомісячним обов'язковим дослідженням сечі на наявність у ній талію. При проведенні чергових медичних обстежень використовують запропоновані у Московській медичній академії імені І. М. Сєчєнова та Інституті очних хвороб імені Гельмгольця (Москва) такі обстеження, як капіляроскопію, електро-

ретинографію, виявлення β-амінолевулінової кислоти (β-АЛК) в сечі, дослідження добової порції сечі на наявність у ній талію атомно-абсорбційним методом [94]. Подібні профілактичні заходи слід передбачити в регламентах діяльності всіх підприємств, які можуть бути віднесені до небезпечних антропогенних талієвих джерел і діяльність яких може стати причиною техногенного талієвого забруднення довкілля.

Для тих, хто працює із талієм та його сполуками, обов'язково слід призначати лікувально-профілактичне харчування з підвищеним вмістом у харчовому раціоні калію, вітамінів групи В, пектинів. Продукти харчування повинні містити у своєму складі достатню кількість білків, особливо метіоніну, цистину, холіну, а також калію, кальцію, магнію, заліза, цинку, вітамінів.

На підприємствах з категорії антропогенних талієвих джерел особливу увагу слід приділяти знешкодженню виробничих відходів; промислових стоків; техногенних викидів в атмосферу як надзвичайно токсичних та небезпечних – першого класу небезпечності. Всі роботи із знешкодження промислових відходів, збереження таліймісткої сировини слід виконувати згідно з санітарними правилами, які регламентують порядок накопичення, транспортування, знешкодження й захоронення токсичних промислових відходів [80, 97].

У законодавчому порядку прийнято наступні гігієнічні нормативи гранично допустимих концентрацій (ГДК) і безпечно допустимого забруднення (БДК) повітря та води з урахуванням можливих віддалених наслідків. У Держстандарті обговорено, що подібні концентрації можуть бути прийняті й для інших сполук талію.

Порогова доза талію, що може впливати на санітарний режим водоймищ, становить 0,3 мг/л [97]. Для ґрунтів гігієнічні стандарти щодо талію не визначено.

Нагадаємо, що природний вміст талію в основних породах може коливатися від 0,05 до 0,40 мг/кг, а в кислих – від 0,5 до 2,3 мг/кг. Стандартні зразки ґрунту містять талій 0,26 мг/кг [40]. Якісно талій виявляють спектральним методом за забарвленням полум'я у зелений колір (λ=5350,46А), а також різними

мікрокристалоскопічними реакціями і калориметричними методами, що малоефективні й уже давно застаріли.

Для виявлення талію в повітрі виробничої зони й у виробничих приміщеннях використовують спектрографічний метод із застосуванням кварцового спектрографа ІСП-22 при ширині його щілини 0,015 мм. Можливе також кількісне визначення цим спектрографом вмісту талію за методикою трьох еталонів [97].

Для виявлення талію в атмосферному повітрі використовують наступні два офіційно визнані методи [86, 97]:

1. Метод виявлення талію у повітрі на основі реакції утворення рейнекату талію – осаду рожевого кольору, що з'являється при взаємодії сполук талію із сіллю Рейнеке (тетрародандіамінофоліат амонію). Чутливість методу 3 мкг талію у досліджуваному об'ємі розчину. Для аналізу забирають 200 л повітря через фільтр АФА-ХА або через беззольний фільтр (1965).

2. Метод виявлення талію у повітрі, заснований на окисненні талію до тривалентного і реакції взаємодії останнього у вигляді іона $TlCl_4^-$ із метиловим фіолетовим в соляно-кислому середовищі. Отриманий під час реакції забарвлений продукт «витягується» толуолом. Метод дозволяє виявити сумарну кількість одновалентного й тривалентного талію. Чутливість методу 0,5 мкг талію в 1 мл об'єму, що аналізується. Для дослідження відбирають 50–100 л повітря через фільтр АФА-ХП-18, який поміщають у спеціальний патрон. Швидкість забору повітря для дослідження як першим, так і другим методом однакова – 15 л/хв.

Для кількісного виявлення талію в біологічних пробах (сеча, фекалії, кров) без попередньої мінералізації органічних речовин використовують метод, заснований на здатності іона талію тривалентного утворювати із брильянтовим зеленим солеподібні сполуки, які легко витягуються бензолом чи толуолом. При цьому однаково і бензол, і толуол забарвлюються у синьо-зелений колір. Чутливість методу – 0,5 мг талію у досліджуваній речовині. Помилка не перевищує 5 %. Метод можна застосовувати у лабораторній діагностиці талотоксикозів.

Названі офіційні методи виявлення талію не тільки застарілі, а й свідчать про відсутність належної уваги до контролю небезпечного талієвого забруднення.

12.6. Знешкодження талію. Оздоровлення довкілля

Для знешкодження сполук талію в стічних водах підприємств його осаджують у відстійниках до карбонатів або гідрооксидів. У випадках значного забруднення талієм виробничих приміщень, споруд, території із твердим покриттям, що трапляється при аварійних чи передаварійних ситуаціях, слід застосовувати для очищення від токсиканта методи, які передбачені для дезактивації радіонуклідного забруднення з використанням розчинів речовин, що здатні утворювати при взаємодії з талієм карбонати або гідроксиди.

Усі роботи з очищення території, приміщень, будівель та інших об'єктів від забруднення аерозолями талію та його сполук слід виконувати з використанням спецодягу і засобів захисту органів дихання та зору. Після виконання роботи необхідна повна санітарна обробка людей і очищення техніки та інших засобів, які використовували для ліквідації талієвого забруднення.

Антропогенне забруднення талієм довкілля може бути нейтралізоване протягом певного періоду за допомогою ***біогеоценозу — стійкої екологічної системи саморегулювання, що забезпечує самоочищення навколишнього середовища*** [50, 56]. Активне очищення зони мікроелементного талієвого забруднення відбувається згідно із законом біогенної міграції атомів, тобто міграції хімічних елементів при безпосередній участі живої речовини [39]. Тому ***в зонах постійного техногенного забруднення довкілля важливого значення набуває озеленення територій, збереження існуючих зелених насаджень (трави, кущів, дерев), що накопичують талій та інші токсичні речовини, очищуючи від них повітря і ґрунт.***

Регулярне скошування трави, бур'янів, збирання опалого листя з кущів і дерев та їх утилізація ***(категорично забороняється спалювання!)*** дозволяє поступово очистити ґрунт і повітря

від талію та інших токсичних мікроелементів та підтримувати на належному рівні екологічний стан довкілля за умови, що вжито такі заходи, які забезпечують припинення його подальшого забруднення.

Контролюючи стан навколишнього середовища та його здатність до саморегулювання, потрібно враховувати такий показник, як ***екологічна пластичність,*** тобто ступінь «терплячості організмів» до впливів різних факторів середовища і межу цієї терплячості, поза якою існування організмів стає неможливим. Стійкість будь-якого організму до впливу факторів навколишнього середовища визначається найслабшою ланкою в ланцюгу його екологічних потреб, так званим ***фактором мінімуму*** [39].

Розділ 13

Талотоксикози кримінального характеру

13.1. Гострі форми талотоксикозу кримінального характеру

13.2. Гострий груповий талотоксикоз у Львові (1975–1984 рр.)

13.3. Гострий груповий талотоксикоз у Києві з тяжким перебігом (1977–1987 рр.)

13.1. Гострі форми талотоксикозу кримінального характеру

Ще до масового отруєння у м. Чернівці, Львів та Київ спостерігали дві токсичні епідемії – криміногенні отруєння талієм двох груп людей. Особливо трагічною була друга група – у Києві.

У Львові (1975–1984 рр.) була мікроепідемія криміногенного характеру. В хімічній лабораторії одного з вищих навчальних закладів Львова психічно нездорова співпрацівниця затруювала своїх колег сполуками талію. Усього отруїла 9 осіб. Етіологію захворювання в цій групі (перша група) вдалося встановити лише ретроспективно завдяки ретельно проаналізованій картині кожного випадку.

Друга група – 28 померлих, отруєних двома сестрами, які жили у Києві. Вони це робили за допомогою рідини Клеричі, яку застосовують у геохімічних дослідженнях. Сестри мали на меті заволодіти майном отруєних, а також усунути інших, що якимсь чином їм заважали. До отруєних «випадково» потрапили й діти (одна із сестер працювала у шкільній їдальні).

Усі деталі цього масового групового талотоксикозу було виявлено в процесі судового слідства у кінці вісімдесятих років минулого століття. Винних було засуджено. На жаль, ні в першій (Львівській), ні у другій (Київській) групах не було поставлено своєчасного діагнозу. Це й призвело до пролонгованого захворювання (у першій групі) й загибелі усіх отруєних (у другій групі).

Ми володіли усіма даними про хворих і повинні були використовувати ті далеко не повні дані, що містилися у медичній документації. Важливо підкреслити, що й досі, не дивлячись на «паперове багатство» у медицині, як і в багатьох інших галузях, використати це «багатство» для наукового аналізу неможливо через неконкретну, неуніфіковану інформацію. Більш того, навіть і такі відомості не так просто отримати – заважає псевдосекретність або бажання чиновників підстрахуватися.

13.2. Гострий груповий талотоксикоз у Львові (1975–1984 рр.)*

Мікроепідемія отруєнь сполуками талію почалася у Львові в 1975 році. Вона мала криміногенний характер, що було достовірно встановлено, але у прокуратурі м. Львова цю справу закрили. Історії хвороби були вже у той час в нашому розпорядженні й ми змогли почати їх вивчення, а пізніше приступити до обстежень і самих хворих. Одна дитина загинула на початку «епідемії» – у 1975 році (це спостереження буде наведено нижче (табл. 12, випадок 1). Ще одна хвора померла від лейкозу (табл. 12, випадок 9).

Таблиця 12

Хворі, які перенесли гострий талотоксикоз (Львів, 1975–1982 рр.)

Вип док	Призвіще, ім'я	Ст ть	Вік, роки	Рік з хворюв ння бо смерті
1	Т. О.	чол.	7	Помер у 1975 р
2	Ю. .	жін.	47	1977
3	Т. Т.	жін.	36	1978
4	В. Р.	жін.	42	1982
5	Б. С.	чол.	19	1982
6	Б. В.	чол.	19	1982
7	О. .	жін.	38	1982
8	З. Д.	жін.	46	1982
9	Л. .	жін.	30	Померл у 1984 р.

Було досліджено 9 хворих з яскравою клінічною картиною отруєння сполуками талію. Серед них: одна дитина семи років; двоє хлопців-близнюків, решта – жінки віком від 30 до 47 років. П'ять жінок працювали в одній лабораторій (одна з них була мати близнюків). Ще одна жінка (табл. 12, випадок 9) – родичка 7-річної дитини. Для дітей джерелом отруєння була їжа, яку зберігали в холодильнику лабораторії, у неї і потрапили сполуки талію.

* Зербино Д. Д. Химические эпидемии, вызванные соединениями таллия / Д. Д. Зербино, Л. Н. Резник, И. Д. Бабак // Токсикологические проблемы химических катастроф : тез. докл. – Л., 1991. – С. 45–46.

Зербино Д. Д. Экологическая патология: проблема превентивной медицины. Концепция первичной профилактики. Таллиевая болезнь / Д. Д. Зербино // Мистецтво лікування. – 2011. – № 3, ч. 13 – С. 112–115.

Із 9 хворих двоє померло – 7-літня дитина з вираженими проявами алопеції, поліневриту, а також 30-літня жінка, причиною смерті якої став гострий лейкоз (мієлобластна форма); він розвинувся на тлі залишкових явищ після гострої талієвої хвороби (табл. 12, випадки 1, 9).

Основні симптоми об'єдналися в три синдроми: поліневротичний; синдром алопеції; гастроінтестинальний (з ураженням печінки), що проявлялися різною мірою вираження. Поліневротичний синдром відзначено у 8 хворих (виняток – хвора, яка померла від лейкозу). Ураження ЦНС спостерігали у всіх 9 хворих: енцефалопатію – в семи; ураження мозочка – в двох; тремор – в одного; слабкість черепних нервів – у трьох; ураження діенцефальної ділянки у вигляді порушення циклу сну і неспання – у шести хворих. Алопеція розвинулася в усіх постраждалих, причому виявлявся даний синдром на 10–14 день захворювання, що і дозволив запідозрити отруєння талієм. Шкірно-трофічні порушення були у вигляді смуг Меєса в чотирьох хворих. Гастроінтестинальний синдром – у семи пацієнтів. Ураження печінки у вигляді токсичного гепатиту мало місце у трьох хворих. Ураження нирок виявлено в трьох осіб, міалгії – у двох хворих. В двох жінок порушився менструальний цикл. Одна з хворих до виникнення даного захворювання страждала від нецукрового діабету, клінічні прояви якого посилилися під час отруєння.

Тяжким був перебіг захворювання у хворої В. Р. Її всебічно обстежували, зокрема й у віддаленому періоді (через 9 років). Наводимо виписку з історії хвороби (табл. 12, випадок 4).

Виписка з історії хвороби № 1948 хворої В. Р.

Хвору 1940 року народження госпіталізовано в Першу інфекційну клінічну лікарню (ІКЛ) зі скаргами на слабість, млявість, анорексію, біль у животі, блювоту, полідипсію, дратівливість, порушення сну, нічні страхи, біль у ногах. Біль різкий, більше в дистальних відділах за типом каузалгій.

Захворіла за 9 днів до прибуття у стаціонар. На час госпіталізації: сухість шкіри, підвищене випадання волосся, виражена міалгія. Домінувала неврологічна симптоматика у

вигляді тяжкого поліневриту, ураження VII пари черепних нервів за центральним типом. Слід також відзначити і те, що у хворої посилилися симптоми нецукрового діабету, який мав місце раніше, а також порушився менструальний цикл. Було діагностовано хронічну енцефалополірадикулоневропатію. Під впливом дезінтоксикаційної і відновної терапії настало поліпшення, хвору було виписано додому.

У хворої впродовж тривалого часу були залишкові явища поліневриту: відсутність чутливості у нижній кінцівці за поліневротичним типом, пригнічення ахіллових рефлексів, зниження м'язової сили.

Було проведено поздовжню світлооптичну мікроскопію волосся, що випало (хвора його зібрала і зберігла). Цибулина волосся була витягнутої грушоподібної форми, з двох боків покрита безструктурними оболонками, що доходять до початку стрижневої частини волосини. У порожнині цибулини відмічено велику кількість безструктурних включень чорного кольору. Подібні ж включення було видно впродовж волосини, в основному по периферії стрижня (рис. 1). Перераховані зміни у волоссі патогномонічні для талотоксикозу.

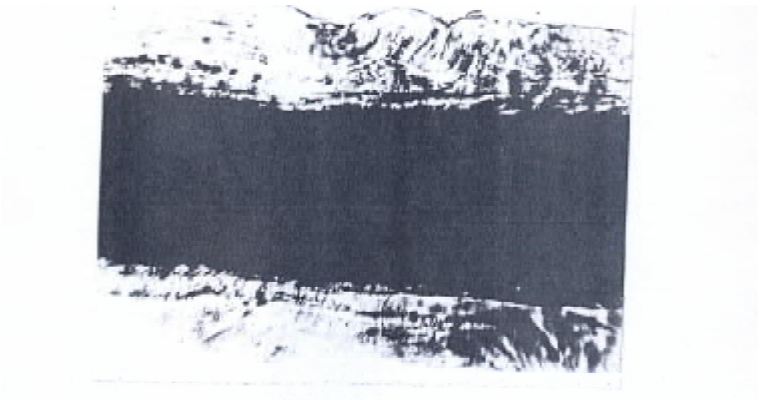


Рис. 1. **Стрижень волосини, що містить включення чорного кольору. Хвора В. Р., 42 роки. Клінічний діагноз хронічної енцефалополірадикулоневропатії.**

У хворої було взято волосся, що відросло після випадання, з кореневими оболонками (через 9 років після отруєння – 25 травня 1991 року).

Проведено поздовжню світлооптичну мікроскопію: цибулина грушоподібної форми. Пігмент волосся середньо-зернистий, в кореневій частині – у вигляді ніжної сітки, через яку є видимими структурні елементи. У стрижні волосини пігмент розподілений рівномірно. Таким чином, через декілька років чорні включення зникли.

Зібране пацієнткою в період хвороби волосся, було досліджено на вміст мікроелементів (спектрограф ІСП-30) (табл. 13).

Таблиця 13

Мікроелементи у волоссі хворої В. Р. (табл. 12, випадок 4)

Мікроелемент	Кількість елементів
З лізо, м гній, кремній, цинк	Б г то
люміній, м рг нець, свинець, хром, тит н, мідь, к льцій, срібло, стронцій, к лій	Н явні
Н трій, олово, нікель, бор	Сліди
Т лій, вісмут, герм ній, к дмій, індій	Не виявлено

Один син цієї хворої також тяжко переніс недугу, але, на щастя, без залишкових явищ. Наводимо виписку з його історії хвороби (табл. 12, випадок 5).

Виписка з історії хвороби № 1949/491 хворого Б. С.

Хворого 1962 року народження госпіталізовано в Інфекційну клінічну лікарню 24.04.1982 р. на 5 день хвороби зі скаргами на загальну слабість, млявість, біль у ногах, животі, підвищене випадання волосся. Хлопець захворів одночасно з матір'ю В. Р.

Під час потрапляння стан хворого тяжкий. Виражені симптоми загальної інтоксикації, блідість шкірних покривів, озноб, приглушеність серцевих тонів, тахікардія. Живіт роздутий, хворобливий при пальпації. Надалі розвинулися явища токсичного гепатиту, а також токсична нирка з синдромом артеріальної гіпертензії. На 7-й день перебування у стаціонарі відмічено осередкову алопецію. Біль у м'язах був

тривалим. У неврологічному статусі: слабкість в ногах й зниження м'язової сили. Сухожильні рефлекси у ногах рівномірно понижені, патологічних знаків не виявлено. Різко позитивні симптоми натягнення. Відмічалися також вегетативні розлади у вигляді акрогіпергідрозу, розлитого червоного демографізму.

У результаті проведеної дезінтоксикаційної і посиндромної терапії стан хворого поліпшився. Виписано додому в задовільному стані.

Діагноз: отруєння неясної етіології. Токсичний поліневрит. Токсичний гепатит. Токсична нирка з синдромом гіпертензії.

Отруєння дорослих у цій групі залежали, мабуть, не тільки від «отриманої» дози сполук талію, але і від багатьох інших параметрів самого організму. Це «демонструє» різноманітні симптоми, серед яких найяскравішими були поліневрит і тотальна алопеція. Таке спостереження є у цій же групі (львівській). Хвора, на щастя, вижила, але залишкові явища дуже тяжкі.

Наводимо виписку з історії хвороби хворої О. А. (табл. 12, випадок 7).

Виписка з історії хвороби № 12058/803 хворої О.А.

Хвору 38 років госпіталізовано у неврологічне відділення ОКЛ 17.11.1982 р. на 3 день хвороби зі скаргами на загальну слабість, порушення сну, млявість, адинамію, анорексію, біль у м'язах, слабкість в ногах і руках, випадання волосся.

Під час госпіталізації стан хворої тяжкий. Виражена блідість і сухість шкірних покривів. Хвора відмовляється від їжі, погано спить вночі. Будь-який дотик до тіла викликає посилення болю (гіперестезія). Різко болючі м'язи при пальпації, особливо литкові. У неврологічному статусі: ністагм у крайніх відведеннях, слабкість конвергенції, пригнічення сухожильних рефлексів з рук і ніг, черевних рефлексів, порушення чутливості за поліневротичним типом. Мали місце явища сенситивної атаксії. Відмічалися також патологічні знаки стоп. На 7 день почалося тотальне випадання волосся. В подальшому мали місце аменорея, токсична нефропатія.

При катамнестичному огляді через 8 років у хворої виражені стійкі залишкові явища, що призвели до тяжкої інвалідизації (вона є інвалідом першої групи). У неврологічному статусі: зниження м'язової сили в дистальних відділах ніг до 0–1 бали, пригнічення ахіллових рефлексів, порушення чутливості за поліневритичним типом у ногах. Утримується також симптоматика мозочка у вигляді тулубової і локомоторної атаксії, інтенції, нестійкості в позі Ромберга. На руках відновлення повне, так само як і відновлення волосяного покриву.

Діагноз, виставлений хворій в стаціонарі: енцефаломієлополірадикулоневрит.

Особливо тяжким був перебіг захворювання у хлопчика 7 років, що завершився смертю. Наводимо це спостереження – виписку з історії хвороби та результати патологоанатомічного розтину (табл. 12, випадок 1).

Виписка з історії хвороби № 5749/281 Т. А.

Хлопчик (7 років) захворів гостро в грудні 1975 року. Дебют захворювання почався з болю у животі, млявості, адинамії, сонливості, дратівливості. В подальшому порушився сон, з'явилися нічні страхи. Хворого почали турбувати різкий м'язовий біль, парестезії. Облисіння почалося на 8-й день захворювання, а через 3 дні волосся випало повністю, мали місце трофічні порушення у вигляді смуг Мееса і сухості шкіри.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик часто хворів на респіраторні інфекції, з року часта блювота при будь-яких захворюваннях. Після 2,5 року з діагнозом лімфаденіту спостерігався в протитуберкульозному диспансері. В грудні 1974 року був знятий з обліку. У липні 1974 року переніс ентеровірусний менінгіт.

В подальшому захворювання неухильно прогресувало за рахунок наростання неврологічної симптоматики (ураження черепних нервів, синдрому мозочка, пірамідних порушень), загальноінтоксикаційних і загальномозкових явищ, що призвели хворого до кахексії. Тривало утримувався субфебрилі-

тет. Больовий синдром став настільки вираженим, що його вдавалося зупинити лише введенням наркотичних препаратів. Періодично спостерігалися галюцинації. Надалі розвинулися м'язові атрофії, більш виражені у детальних відділах. Збільшилася печінка, що виступала до 2,0 см з-під краю реберної дуги.

Хворого консультували і лікували в різних клініках Львова і Москви. Захворювання набуло хвилеподібного характеру і почало перебігати у вигляді кризів, проявами яких були біль у животі, м'язах, часта блювота, свербіж шкіри, облисіння. Останній раз хворого госпіталізовано в коматозному стані 03.01.1977 р. з вираженими явищами дихальної і серцево-судинної недостатності. Смерть настала через 5 днів після потрапляння в стаціонар.

Клінічний діагноз: двостороння пневмонія (можливо вірусного генезу). Набряк легенів, головного мозку. Гостра дихальна недостатність III ст. Арахноенцефаліт. Гідроцефалія. Діенцефальний синдром. Серцево-судинна недостатність.

При патологоанатомічному обстеженні *(протокол розтину № 0014 від 1977 р.) виявлено повнокров'я судин мозку, сплощення борозен і звивин мозку. На мозочку видно глибоку борозну від вдавлення країв великого потиличного отвору. Шлуночки мозку у вигляді широких щілин.*

Дані патогістологічного дослідження. ***Серце*** *– набряк сполучної тканини.* ***Легені*** *– альвеоли розширені, заповнені сегментоядерними лейкоцитами, місцями з домішками білкової рідини. Міжальвеолярні перегородки в стані різкого повнокров'я. Малюнок тканини невиражений, вона представлена обширними полями крововиливів з білковою рідиною і лейкоцитарними інфільтратами. Зустрічаються невеликі ділянки набряку, абсцедування, що починається. В одному зрізі – колонії мікроорганізмів. В просвітах бронхів разом з десквамованим епітелієм, білковими масами і лімфоїдно-лейкоцитарними інфільтратами є скупчення лімфоцитів і лейкоцитів.* ***Нирки, селезінка, печінка*** *– повнокров'я тканини.* ***Головний мозок*** *– різко виражене повнокров'я судин, перицелюлярний набряк. Осередкові й периваскулярні крововиливи. Вогнища*

розрідження тканини, особливо обширні в ділянці підкіркових центрів, де тканина має вигляд сітки. В одному зрізі – кальцифікат у тканині мозку. М'які мозкові оболонки потовщені, містять білкову масу і лімфоїдні інфільтрати з одиничними сегментоядерними лейкоцитами. Судини різко розширені, повнокровні. Обширні розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості, що утворюють порожнини у вигляді кіст.

Патологоанатомічний діагноз:

I. Хронічний кістозний лептоменінгіт.

II. Зовнішня і внутрішня гідроцефалія. Явища демієлінізації головного мозку (переважно поверхневих відділів кори великих півкуль, субепендимарних зон і проміжного мозку). Набряк мозку з вклиненням мигдалин мозочка у великий потиличний отвір (маса мозку 1600 г). Двостороння зливна пневмонія. Повнокров'я внутрішніх органів.

13.3. Гострий груповий талотоксикоз у Києві з тяжким перебігом (1977–1987 рр.)*

Найтяжча клініка талотоксикозу з полісистемністю ураження і поліморфністю симптомів була в київській групі хворих, де ситуація мала явно криміногенний характер. У період 1977–1987 рр. сполуками талію було отруєно 28 осіб. Усі вони загинули. Злочинці використовували рідину Клеричі, що містить талій.

Ми вивчили історії хвороби лише 10 хворих, а також протоколи автопсій і ексгумацій. Ексгумації проводили з наступним спектральним дослідженням внутрішніх органів і кісток. Із цих 10 померлих – три хлопчики-учні (два – 12 років, один – 13 років), останні – дорослі, п'ять жінок і два чоловіки у віці від 18 до 79 років. Четверо з десяти, зокрема двоє дітей, померли в терміни від 3 днів до півтора місяця (табл. 14).

* Зербино Д. Д. Клинико-спектральный анализ таллотоксикоза – микроэлементозы человека / Д. Д. Зербино, Ф. Н. Кохановский, Л. Н. Резник : материалы Всесоюзного симпозиума. – М., 1989. – С. 117.

Резник Л. Н. Талієва хвороба: гостра та хронічна форми : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Л. Н. Резник. – Л., 1994. – 25 с.

Таблиця 14

Гостра талієва хвороба: стать і вік померлих (м. Київ, 1987 р.)

Прізвище, ім'я	Ст ть	Вік, роки	Д т з хворюв ння	Номер історії хвороби
К. .	чол.	12	17.03	227 ОДКЛ*
П. С.	чол.	12	17.03	148 ОДКЛ
Д. С	жін.	22	03.03	2190 КЛ**№ 7
М. О.	чол.	26	17.03	5808 КЛ № 7
Т. В.	жін.	23	17.03	20 КЛ № 7
Х. М.	чол.	13	17.03	229/577 ОДКЛ
. М.	жін.	51	17.03	1064/298 КЛ № 7
Н. Г.	чол.	33	17.03	1954 КЛ № 7
М. Г.	жін.	29	19.03	2024 КЛ № 7
К. .	жін.	73	11.03	КЛ № 12

Примітки: 1) * – Обласна дитяча клінічна лікарня;
2) ** – клінічна лікарня.

Клінічна картина свідчила про тяжкий перебіг гострої талієвої хвороби. Ознаки захворювання у 5 осіб з'явилися через 30–38 год, в останніх – опісля 2–4 днів після їжі, що містила талій. Всі хворі скаржилися на біль у ногах з локалізацією переважно в гомілках, ступнях, помірний біль у м'язах стегон, гіперестезію кінчиків пальців рук і ніг, загальну слабість, біль у животі, блювоту, головний біль. Дітей з підозрою на ботулізм було госпіталізовано в інфекційну лікарню, а дорослих – в неврологічний стаціонар. В подальшому усіх цих хворих переводили в реанімаційні відділення.

Гастроінтестинальний синдром мав місце в усіх досліджених хворих: анорексія – у 5, біль в животі – у 4, блювота – в 4, пронос – у 1, порушення функції печінки – в 1 хворого.

Токсична енцефалопатія розвивалася у всіх пацієнтів; сонливість – у 8, дратівливість – в 2, галюцинації – у 5.

Шкірно-трофічні порушення були у 6 хворих. Якщо сухість шкіри з'являлася на початку захворювання, то порушення росту нігтів з виникненням поперечних білих смуг (смуга Меєса) – на 4–6 тижнях хвороби.

Клінічна симптоматика була досить поліморфною (полісиндромною), але досить характерною (табл. 15). У 7 хворих – алопеція (у 2 – тотальна, в 5 – субтотальна), а в 1 хворого – підви-

щене випадання волосся. Алопеція розвивалася на 8–14 день хвороби. У 6 хворих – виражений міалгічний синдром. Найгрубшими були зміни з боку нервової системи. Ураження черепних нервів – II, III, VI, але найчастіше було відмічено VII пари у 8 хворих; явища поліневриту – у 8 хворих; пірамідні порушення – в 2, ураження мозочка і парез діафрагми – в 1 хворого. Крім цього, відзначали: ураження серця у вигляді токсичного міокардиту – в 2 хворих), пневмонію – у 2 пацієнтів, токсичну нефропатію – в 1 хворого.

У 5 хворих за життя талій досліджено у сечі й виявлено в кількості від 0,5 до 32,0 мг/л.

Таблиця 15

Клінічна картина гострої талієвої хвороби
(II група – 10 хворих, м. Київ, 1977–1987 рр.)

Симптом т синдром ур ження	Кількість хворих
Ур ження центр льної і периферійної нервової системи:	
– ур ження черепних нервів;	8
– поліневрит;	8
– пір мідні порушення;	2
– вегет тивні порушення	2
Токсичн енцеф лоп тія:	
– сонливість;	8
– г люцин ції;	5
– др тівливість	2
Г строінтестин льний:	
– нореkсія;	5
– біль у животі;	4
– блювот ;	4
– ді рея;	1
– порушення функції печінки	1
лопеція:	
– тот льн ;	2
– субтот льн ;	5
– підвищене вип д ння волосся	1
Шкірно-трофічні порушення:	
– сухість шкіри;	6
– смуги Мееc	6
Мі лгічний синдром	6
Токсичний міок рдит	2
Токсичн нефроп тія	1
Токсичне ур ження легенів	2

Спектральне дослідження органів померлих було проведено після ексгумації. Матеріал для спектрального аналізу було узято в усіх померлих, дослідження проводили на атомно-абсорбційному спектрофотометрі (AAS – 8500, Японія). У внутрішніх органах померлих вміст талію спостерігали в таких межах: печінка – від 1,8 до 21,6 мг/100 г; товста кишка – 1,8–27,6 мг/100 г; тонка кишка – 4,62–8,7 мг/100 г; шлунок – 1,8–1,96 мг/100 г; нирка – 0,45–7,6 мг/100 г.

У двох випадках досліджено кістки: в одному з них талій не виявлено, в другому – вміст складав 1,48 мг/100 г.

Наводимо одне спостереження.

З акту судово-медичного дослідження трупа (№ 870) К. В. 1974 року народження (12 років): 17.03.89 р. – слабкість, млявість, анорексія, оніміння кистей, стоп; нудота, блювота. Госпіталізовано у стаціонар 18.03.89 р. Переведено в реанімаційне відділення 20.03.89 р. Повторно були блювота, парестезії, оніміння мови, дизартрія. Смерть.

Діагноз: гостре екзогенне отруєння. Менінгоенцефалополірадикулоневрит.

Судово-гістологічний висновок (№ 734): катаральний ентерит, вогнища поверхневих некрозів у слизовій оболонці товстої кишки, катаральний гастрит. Крововилив у клітковину переднього середостіння без клітинної реакції; крововилив в оболонки спинного мозку. Різко виражений набряк з руйнуванням речовини спинного мозку, набряк оболонок і речовини головного мозку. Вогнища ателектазу. Білкова дистрофія печінки, нирок, міокарда.

Судово-хімічний висновок (№ 900): виявлено талій у стінці шлунка, в печінці, нирках, у тонкій кишці.

Отже, при судово-гістологічному дослідженні цього й інших померлих було виявлено різноманітні зміни: гострий трахеїт, поширену бронхопневмонію з вогнищами деструкції тканини легенів, серозний лептоменінгіт, іноді різко виражений набряк з руйнуванням речовини спинного мозку, мікроабсцеси в тканині нирок, гастроентероколіт, паренхіматозну дистрофію міокарда, печінки, нирок.

Талотоксикози кримінального характеру, які коротко описано у цьому розділі, трагічно нерідко не розпізнаються у клініці. Діагнози мають суто симптоматичний або синдромологічний характер, без намагань розшифрувати етіологію захворювання. Ретельний, поглиблений збір анамнезу міг би допомогти розкрити причину захворювання з урахуванням усіх клінічних проявів. А їх поєднання досить характерні. Гострі форми кримінального талотоксикозу в Львові та Києві маніфестували такими симптомами, як алопеція, гастроінтестинальний синдром, ураження периферійної і центральної нервової системи.

Розділ 14

Чернівецька хімічна хвороба як масовий талотоксикоз екогенного походження

14.1. Висновки офіційних комісій про чернівецьку хворобу і її наслідки

14.2. Формування зони техногенного талієвого забруднення як етіологічного фактора масового талотоксикозу

14.3. Критична еколого-токсикологічна ситуація у Чернівцях і приміській зоні як стимул спалаху масового талотоксикозу

14.4. Спалах та перебіг масового талотоксикозу, його прояви і наслідки

14.1. Висновки офіційних комісій про чернівецьку хімічну хворобу та її наслідки

Наведені в попередніх розділах книги відомості про токсикологію талію і талотоксикози з віддзеркаленням на них характерних проявів чернівецької хімічної хвороби дають підстави вважати, що в 1988 році у Чернівцях мав місце спалах талотоксикозу екогенного походження з масовим ураженням як дітей, так і дорослого населення міста і приміської зони. Остаточно переконатися в цьому дозволяють висновки офіційних комісій та експертів, які займалися розслідуванням причин виникнення, поширення клінічних проявів чернівецької хвороби та її наслідків.

Найважливіші офіційні документи про чернівецьку трагедію в повному викладі поміщені в додатках монографії Д. Д. Зербіно й А. М. Сердюка «Чернівецька хімічна хвороба: нове екологічне захворювання?», що вийшла друком у 1998 році. Обмежимося тільки висновками авторитетних комісій [36].

Комісія Міністерства охорони здоров'я СРСР, в складі якої працювали 5 висококваліфікованих токсикологів (науковців і клініцистів), у Акті від 10 листопада 1988 року ***найдостовірніше визначила етіологічний фактор, клінічні прояви та розповсюдження чернівецької недуги серед дитячого і дорослого населення міста та його околиць*** [2].

Комісія засвідчила, що причиною захворювання дітей у Чернівцях є ***хімічна хвороба, яка виникла від сукупної дії талію з іншими важкими металами*** (алюмінієм, бором, барієм). Особливої уваги заслуговує припущення про можливе виникнення масової інтоксикації від дії ***малих доз йодиду та броміду талію*** на тлі відповідних екологічних порушень. ***Експерти-токсикологи цієї комісії вважають, що саме сполуки йодиду і броміду талію*** (складові монокристалів КРС-5), ***що у вигляді пилу в концентраціях 0,0005–0,0007 мг/кг інгаляційним***

шляхом та через шкіру здатні потрапляти й накопичуватися в організмі, причетні до виникнення хімічної хвороби з алопецією у дітей і без алопеції – у дорослого населення міста.

Комісія констатувала, що «... ретроспективний та поточний аналіз хвороби і масове обстеження дітей та дорослого населення дозволили ***виявити факт широкого поширення хімічної хвороби серед мешканців міста Чернівців*** із проявом таких клінічних синдромів:

– ***безсимптомне ураження слизових оболонок*** носоротової порожнини, кон'юнктиви та симптомами, що імітують катари верхніх дихальних шляхів, гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивних і обструктивних бронхітів;

– ***легке ураження шлунково-кишкового тракту*** з болем у животі та імітацією диспепсії і гострих кишкових інфекцій;

– ***психоневрологічні розлади*** від дратівливості, головного болю до виразних і повторних галюцинацій;

– ***ураження шкіри та її придатків*** зі зміною кольору й крихкістю нігтів, випаданням волосся, аж до повного (тотального) облисіння».

Комісія відзначила, що «... висновок про причину і патогенез захворювання зроблений на основі вивчення клінічної картини цієї хвороби у дітей раннього віку, в яких хімічна хвороба проявилася тотальною алопецією. Серед хворих 92 % складають діти віком від 1 до 5 років. У дорослих і більшості дітей шкільного віку хімічна хвороба перебігає майже безсимптомно і проявляється лише зростанням інтенсивності випадання волосся без ознак алопеції». Експерти комісії висловили думку, що «відмінності у клінічних проявах хімічної хвороби у дітей раннього віку і в старших вікових групах можливо пов'язані з віковими особливостями організму або з відсутністю на цей момент повної клінічної картини хвороби у дорослих» [2].

Члени комісії звернули увагу на деякі вікові відмінності в прояві клінічної картини хвороби. Так, ***у дітей дошкільного віку*** до виникнення алопеції домінував респіраторний синдром, а розлади нервової системи були виражені помірно. У цієї

групи дітей через 2–3 тижні від початку захворювання хімічна хвороба проявлялась тотальною алопецією з облисінням голови протягом 1–3 днів. ***У дітей шкільного віку*** до появи алопеції домінував психоневрологічний синдром, а респіраторний проявлявся помірно. Через 3–4 тижні від початку захворювання хімічна хвороба у дітей старших вікових груп та в підлітків проявлялася у більшості випадків осередковою алопецією з формуванням осередків облисіння в середньому протягом 7–18 днів.

У всіх хворих дітей за 1–3 дні до втрати волосся відмічали погіршення загального стану, що проявлялось наростанням неврологічних розладів, появою інтенсивного болю в животі, інколи підвищенням температури. При огляді хворих виявляли: виражений склерит, гіперемію кон'юнктиви, а у дівчаток – слизової вульви; блідість та сухість шкіри, ознаки фолікуліту на дорзальних поверхнях кінцівок, на щоках і підборідді, гіпертрофія фолікулів слизової задньої стінки глотки; гіпертрофію і рихлість мигдалин; сухість слизової і тріщини на губах. Частина хворих скаржилась на біль у нирках і в серці під час фізичних навантажень та ходьбі. Більшість хворих була дратівливою, погано спала, швидко втомлювалась. В перші 2–3 дні після появи алопеції у периферійній крові виявляли еозинофілію з наступною нормалізацією кількості еозинофілів протягом 1,5–2 тижнів. ***У хворих з тотальною й осередковою алопецією виявлено тенденцію до гіперглікемії.***

Патогістологічні дослідження шкіри хворих чернівецьких дітей дозволили встановити виражену водянкову дистрофію в клітинах волосяних цибулин з посиленням процесів кератинізації у зовнішній кореневій піхві та руйнуванням внутрішньокореневої піхви. Також було виявлено: різко виражений гідропічний набряк дерми; дегенерацію міжепітеліальних клітин секреторних відділів та вивідних проток потових залоз; гідропічну дистрофію цитоплазми клітин м'язів, що піднімають волосся; проліферацію адвентиційних клітин капілярів та інших судин шкіри. Цибулини ураженого волосся набули колбоподібної форми, були заповнені темним пігментом і повністю позбавлені дермальних елементів. ***Такі дистрофічні зміни шкіри та її при-***

датків, за даними літератури, свідчать про тривалу екзогенну талієву інтоксикацію [76].

Як бачимо, в Акті викладені класичні прояви талотоксикозу. Слід зауважити, що Акт комісії МОЗ СРСР є єдиним офіційним документом, який констатує «***факт широкого розповсюдження хімічної хвороби серед жителів міста***», а не тільки серед дітей. Крім того, фахівці цієї комісії ***до проявів хімічної хвороби відносять всі форми «випадання волосся, аж до повного (тотального) облисіння»***, а не тільки тотальну і субтотальну алопеції.

Комісія Міністерства охорони здоров'я УРСР (працювала в складі Урядової комісії Ради Міністрів УРСР) у своїй Довідці від 25 листопада 1988 року подала різноманітні матеріали про чернівецьку трагедію. Особливої уваги заслуговують висновки комісії, у яких фахівці та експерти висловили погляд на чернівецьку трагедію уже з урахуванням партійно-урядових позицій. Тому в Довідці вперше з'явилися розбіжності з висновками комісії МОЗ СРСР, викладеними в Акті від 10 листопада 1988 року. Наводимо ***п'ять основних висновків комісії МОЗ УРСР.***

1. У дітей, які захворіли, виявлено симптомокомплекс: тотальну алопецію волосистої частини голови, психоневрологічні симптоми, катаральні прояви верхніх дихальних шляхів і кон'юнктиви, а також деякі порушення імунологічного статусу та активності ферментів. Усіх хворих дітей віком від 5,5 місяця до 14 років госпіталізовано в клініки міст Києва, Москви, Чернівців, де їм надано висококваліфіковану медичну допомогу. Про ефективність лікування свідчить той факт, що відміна з вини батьків призначеного лікування викликала рецидив неврологічних симптомів, галюцинацій та повторне випадання волосся (наслідок недостатньої детоксикації організму і подальшого проживання у техногенно забрудненому середовищі). Фахівці комісії констатують, що коли у вересні 1988 року в дітей реєстрували переважно субтотальні форми облисіння, то з десятих чисел жовтня почали діагностувати дифузну алопецію, яка привернула увагу зменшенням розмірів і кількості осередків облисіння, послабленням інтенсивності випадання волосся і

менше помітними ознаками його порідіння. З перших днів листопада 1988 року з'явилися форми алопеції за клінікою схожі до колоподібного облисіння. Нову ознаку стали діагностувати як «інтоксикаційну алопецію» у формі колоподібного облисіння. Ця форма інтоксикаційної алопеції характеризувалась зменшенням інтенсивності випадання волосся та відсутністю ознак порушення загального стану.

2. Проведені лікувально-профілактичні заходи дали позитивні наслідки: намітилася тенденція до загального зниження захворювань у дітей на алопецію, зменшились клінічні прояви хвороби – у всіх захворілих не реєструються порушення загального стану, облисіння обмежується тільки порідінням волосся, а за останні 14 днів (тобто з 10 до 25.11.1988 р.) не виявлено нових випадків захворювання.

3. Дані епідеміологічного аналізу, результати вірусологічних, бактеріальних та мікологічних досліджень засвідчили відсутність групових захворювань у домашніх осередках та в дитячих колективах. Не виявлено епідемічних зв'язків між окремими випадками та загальних факторів і механізмів передачі захворювання, що дає підстави для спростування інфекційної природи чернівецької хвороби.

4. Враховуючи незвичайний перебіг хвороби, було запропоновано багато різнобічних версій, котрі ретельно опрацьовані. Це радіаційна, водна, харчова, бактеріально-вірусна версії, а також можливість дії електромагнітного поля та медикаментів.

На основі клінічної картини захворювання дітей, позитивних результатів фізико-хімічних досліджень біоматеріалів, об'єктів навколишнього середовища встановлено, що причиною захворювання дітей Чернівців є інтоксикація сполуками талію. Наявність свинцю, бору, кадмію, ртуті, алюмінію, селену в біосередовищах могла підвищити токсичну дію талію.

5. Джерелом потрапляння талію в організм є навколишнє середовище. «Причиною його забруднення могли стати викиди талію автотранспортом та промисловими підприємствами ***з можливим неврахованим викидом талію в повітряний і***

водний басейн м. Чернівці та його приміської зони напередодні серпня–вересня 1988 року».

У Довідці зазначено, що проаналізувавши всі версії, комісія прийшла до висновку, ***«… найбільш імовірною речовиною, яка спричинила захворювання дітей, є талій. На користь цієї точки зору вказують такі факти:***

– знайдені у листопаді підвищені концентрації талію у водопровідній воді й у водоймах міста, в ґрунті та повітрі;

– виявлені у хворих дітей підвищені концентрації талію в цибулинах ураженого волосся, у слині та нігтях;

– інтенсивне випадання волосся, як найхарактерніша ознака хронічних інтоксикацій, із швидким відростанням волосся на облисілих поверхнях після припинення потрапляння талію в організм і проведення дезінтоксикаційної терапії;

– більша чутливість до токсичної дії солей талію дітей, перш за все ослаблених;

– значне зменшення захворюваності та легший перебіг хвороби після проведення санітарно-гігієнічних та інших заходів у місті;

– можливість посилення токсичної дії талію наявними в навколишньому середовищі бором, амонієм, свинцем, селеном.

За цими даними клінічна картина чернівецької хвороби у дітей нагадує хронічні або підгострі отруєння талієм легкого або середнього ступеня тяжкості».

Висновки комісії Ради Міністрів УРСР про чернівецьку трагедію та її наслідки. У заключному звіті Урядової комісії (очолював заступник Голови Ради Міністрів УРСР Є. В. Качаловський) ***представлено партійно-державницький погляд*** на причини виникнення, масштаби та наслідки чернівецької трагедії. Для пошуку причин спалаху масової талієвої інтоксикації та розробки й проведення заходів щодо її ліквідації Урядова комісія задіяла понад 200 фахівців із 57 науково-дослідних установ колишнього СРСР, України та міжнародних медичних організацій. Крім того, в своїй роботі Урядова комісія використала результати уже проведених досліджень і звітні матеріали попередніх спеціальних комісій та експертів, які досліджували чернівецьку

хворобу з вересня до листопада 1988 року, в тому числі й матеріали комісії МОЗ СРСР. Заключний звіт Урядової комісії у сукупності із Довідкою МОЗ УРСР дає повну уяву про партійно-урядову концепцію вивчення епідемії та оцінки можливих наслідків масової талієвої інтоксикації (талотоксикозу).

У заключному звіті, який було складено ***5 грудня 1988 року*** в трьох екземплярах ***з грифом «Цілком таємно»*** і представлено в Центральний комітет Компартії України (екз. № 1), у Президію Верховної Ради УРСР (екз. № 2) і у Раду Міністрів УРСР (екз. № 3), Урядова комісія засвідчила, що «в м. Чернівці та його приміській зоні з 1 серпня до 1 грудня 1988 року зареєстровано 132 випадки хімічної хвороби. Серед захворілих 92 % складають діти віком 1–5 років». Комісія констатувала і факт широкого поширення хімічної хвороби з маніфестною тотальною алопецією уже лише серед дитячого населення міста.

Результати клініко-лабораторних, епідеміологічних, токсико-гігієнічних та санітарно-хімічних досліджень дозволили відхилити радіаційну та інфекційну версії чернівецької недуги і спростувати причетність до виникнення захворювання пестицидів, мінеральних добрив, діоксину, мікотоксинів і таких шкідливих забруднювачів довкілля, як ртуть, свинець, бор, алюміній, миш'як, селен, кадмій, оскільки їх концентрації в середовищах міста та його околиць не досягали величин, здатних викликати інтоксикацію. Окрім того, клінічна картина чернівецької недуги не відповідала клінічним проявам інтоксикації від дії перерахованих шкідливих речовин.

Вивчивши всі матеріали досліджень та висновки групи експертів, Урядова комісія дійшла висновку, що найімовірнішою причиною захворювання дітей Чернівців є інтоксикація сполуками талію в сукупності із солями інших важких металів. В четвертому розділі заключного звіту, який називається «Талій як основна причина захворювання дітей у Чернівцях», ***на користь «талієвої версії» захворювання дітей наведено наступні аргументи:***

1. Відповідність клінічної картини захворювання клініці гострого отруєння талієм, для якого характерна алопеція, яку спостерігали у чернівецьких дітей.

2. Результати клініко-лабораторних досліджень, особливо електронно-мікроскопічні дані про зміни структури ураженого волосся, які характерні для уражень талієм, та виявлені підвищені концентрації талію в слині, нігтях і волоссі хворих дітей.

3. Результати вивчення рівня талію та інших хімічних сполук у середовищах міста і його околиць. Виявлено плями забруднення поверхневих шарів ґрунту, в яких концентрація талію перевищує місцевий фон (2,1–2,7 мг/кг) у 1,5–6 разів. Талій було виявлено в техногенних викидах та в стічних водах підприємств «Гравітон», «Кварц», «Граніт», «Вимірювач», «Фотон» [36]. ***Нагадаємо, що у концентраціях вище 2,3 мг/кг талій постійно виявляють лише в траві й листі дерев, які ростуть поблизу антропогенних талієвих джерел або в зонах техногенного талієвого забруднення довкілля.*** У звіті відзначено, що під час роботи Урядової комісії у місті кількість талію в стічних водах цих підприємств різко зменшилася і надалі знаходилась на рівні 3 мкг/л. У великих концентраціях талій було знайдено в розсолах шламонакопичувачів Стебникського калійного комбінату (Львівська область) та виробничого об'єднання «Хлорвініл» міста Калуша (Івано-Франківська область). Ці підприємства скидають свої відходи із накопичувачів у ріку Дністер під час проходження паводків. Через переповнення накопичувача та виникнення аварійної ситуації, Стебникський калійний комбінат змушений був скинути в ріку Дністер з 23 вересня до 10 жовтня 1988 року 35 000 м^3 своїх техногенних відходів. Тому в першій декаді листопада 1988 року талій було виявлено у водопровідній воді м. Чернівці (до 60 мкг/л) та у вугільних завантаженнях побутових фільтрів «Джерельце» (36 мкг/кг). Наведені у звіті дані свідчать «про значні екологічні порушення у зовнішньому середовищі міста Чернівців і його забрудненні металами та іншими сполуками, котрі в сукупності із забрудненнями талієм стали причиною виникнення хвороби у дітей з проявами алопеції».

4. Аналіз версій про можливі джерела потрапляння сполук талію у зовнішнє середовище. «Урядова комісія вважає най-

більш імовірними наступні версії: а) разовий неврахований викид летючих сполук талію в атмосферу через порушення технологічного режиму і роботи очисних споруд на окремих промислових підприємствах міста Чернівці або аварії на промисловому підприємстві м. Сучава (Румунія) чи інших ближніх підприємств; б) забруднення повітря вихлопними газами автомобілів, в яких можлива присутність сполук талію через використання їх в якості детонатора низькосортних бензинів; в) сукупність разового та періодичних викидів талію в атмосферу».

В заключній частині свого звіту Урядова комісія відмітила, що «проведений за її участю комплекс організаційних, санітарно-гігієнічних та лікувально-профілактичних заходів забезпечив нормалізацію екологічної ситуації у місті й приміській зоні із зменшенням концентрації талію в ґрунті у середньому в 3–6 разів, а в інших середовищах міста – до природного (фонового) рівня (2,1–2,7 мг/кг ґрунту). До міста почали повертатися вивезені діти. На початку грудня 1988 року відвідування дошкільних дитячих установ у місті зросло від 2 до 18 %, шкіл – від 3 до 50 %, профтехучилищ і технікумів – до 80 %. Різко зменшилася захворюваність дітей, а з 14 листопада 1988 року не виявлено нових випадків хімічної хвороби».

На основі наведених висновків із звітних документів різних офіційних комісій природно випливають наступні узагальнені висновки: 1. ***Талій визнано і є основною причиною масової інтоксикації мешканців міста Чернівці та його околиць.*** Тривале техногенне мікроелементне забруднення з участю талію призвело до утворення в Чернівцях і на його околицях стійкої, сповільненої дії зони хімічного ураження. 2. ***Спалах масового талотоксикозу*** спровокувало накладання на постійну дію субпорогових доз кумулюючого талію екоінциденту, тобто аварійної ситуації, що трапилася на одному із підприємств міста в другій половині липня 1988 року. 3. Від талієвої інтоксикації постраждали майже всі мешканці міста і приміської зони. Найважчі випадки отруєння зареєстровано серед дітей дошкільного і молодшого шкільного віку.

14.2. Формування зони техногенного талієвого забруднення як етіологічного фактора масового талотоксикозу

Поступово, упродовж декількох років у Чернівцях й на його околицях формувалася зона техногенного з участю талію мікроелементного забруднення. Особливу роль у її формуванні відіграли: ***виробниче середовище*** міста та його околиць; комплекс ***геофізичних та метеорологічних факторів; орографічні особливості міста; фізико-хімічні й токсикологічні властивості талію та його сполук.***

У виробничому середовищі Чернівців в місті та на його околицях були досить потужні, але мало контрольні місцевою владою та службами санітарного нагляду підприємства радіоелектронної та оптичної промисловості та приладобудування (табл. 16). Діяльність цих підприємств пов'язана з використанням у виробництві важких металів, в тому числі високотоксичних сполук талію, а також з обробкою матеріалів, які містять у своєму складі талій. ***Через недосконаліть технологічних процесів і порушення санітарно-технічних правил та гігієнічних норм на підприємствах*** токсичні мікроелементи, значну частину яких складають талій, кадмій, свинець, ртуть, бор, хром у вигляді пилу, диму і сажі, забруднювали довкілля, ***накопичуючись за законами концентрування речовин в трофічних ланцюгах***, у ґрунті, воді відкритих водоймищ, рослинах, у тому числі в ягодах, овочах, фруктах, організмах птахів, тварин, людей.

Група московських науковців (А. Ф. Фітін та співавт., 1991) встановила, що забруднювали талієм, бором, алюмінієм та хромом навколишнє середовище цегельні заводи № 1, 2, 3, розташовані в житловій зоні м. Чернівці. Вони дійшли висновку, що до масового отруєння дітей в Чернівцях причетні також токсичні речовини, які утворилися в процесі утилізації на цегельних заводах міста токсичних відходів виробництва, що накопичилися на місцевих промислових підприємствах через неможливість їх вивезення для захоронення в спеціальних отрутомогильниках [90] (табл. 17).

Таблиця 16

Деякі джерела та показники забруднення ними атмосферного повітря міста і приміської зони станом на 25.11.1988 року [48, 107]

Н зв підприємств м. Чернівці	Зон розт шув ння	Сум рн кількість викидів з рік (тонн/рік) т їх скл дові
Гумовзуттєвий з вод	Промислов	778,2
Цукровий з вод	Промислов	639,2
сф льтобетонний з вод	Промислов	381,0
«Гр вітон»	Житлов	248,9 із них: бензину 14,4 тонн/рік, гр фітного пилу 12,9 тонн/рік, диметилформ міду 4,6 тонн/рік,
«Кв рц»	Житлов	215,9 із них: бензину 14,5 тонн/рік, пилу 17,4 тонн/рік, сірчистого нгідриду 59,0 тонн/рік, окису вуглецю 54,7 тонн/рік
«Електронм ш»	Житлов	47,0
«Вимірюв ч»	Житлов	31,2
«Гр ніт»	Житлов	5,5

Таблиця 17

Вміст хімічних елементів (вибіркові дані) у сажі цегельних заводів, розташованих у житловій зоні м. Чернівці [90]

Хімічний елемент	Одиниця виміру	Цегельний з вод		
		1	2	3
люміній	мг/кг	23110	36520	17100
Бор	мг/кг	0	4237	102
Н трій	мг/кг	0	3162	7,9
Т лій	мг/кг	33	129	20
Хром	мг/кг	90	125	105

Забруднення середовищ міста бором стало можливим через широке використання сполук його і бормістких матеріалів на промислових підприємствах міста та приміської зони в технології виготовлення напівпровідників, у гумовзуттєвому виробництві, у виробництві фарб, скла, дзеркал, будматеріалів, на деревообробних підприємствах та в гальванічних виробництвах [17, 36]. Щодо забруднення довкілля алюмінієм, то для цього металу характерний підвищений природний уміст його в ґрунтах Буковини [17, 36].

У вигляді дрібнодисперсного аерозолю токсичний талій та інші отруйні речовини постійно знаходилися в приземних запилених і задимлених шарах повітря. Забруднення, яке вважають нібито незначним при оцінках кількості токсичних забруднювачів у навколишньому середовищі, ***стає катастрофічно небезпечним, внаслідок концентрування їх у трофічних ланцюгах.*** Небезпечним перш за все для людей, які знаходяться на вершині всіх трофічних ланцюгів [39].

Як свідчать наведені дані міської санепідемстанції, уже в березні 1988 року ***середньомісячний показник*** запиленості повітря в місті становив 2,28 мг/м^3 і перевищував ГДК (середньомісячна ГДК = 0,15 мг/м^3) в 15 разів, а ***максимальний разовий показник*** концентрації пилу в повітрі 9,39 мг/м^3 перевищував ГДК (разова ГДК = 0,5 мг/м^3) у 19 разів. Нагадаємо, що в своїх актах та довідках усі комісії, які займалися розслідуванням причин чернівецької трагедії, особливу увагу акцентували на запиленості атмосферного повітря, що перевищувала ***річну гранично допустиму концентрацію*** (річна ГДК = 0,05 мг/м^3) в 4–6 разів. Експерти встановили асоціацію між розою вітрів, концентрацією пилу в повітрі та захворюваннями дітей з ознаками хімічної інтоксикації. При цьому, в повітрі було виявлено талій, алюміній, нікель, свинець та інші важкі метали [2, 36].

Дослідженнями вмісту талію та інших токсичних мікроелементів в об'єктах навколишнього середовища з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра СФ-115М1 займалася також наша науково-дослідна група, створена згідно з розпорядженням Урядової комісії у листопаді 1988 року [17]. Проведені у березні, червні, липні та листопаді 1989 року дослідження дозволили виявити накопичення талію: в опалому восени 1988 року листі з дерев та кущів у міських парках 7,0–9,5 мг/кг сухої маси; у пробах ґрунтів, взятих на вулицях, 0,9–4,2 мг/кг. У червні та листопаді 1989 року, при порівняльному аналізі трави, найбільші концентрації талію було виявлено в пробах, взятих на територіях заводів «Легмаш», машинобудівному, хімічному, гумовзуттєвому, «Гравітон», «Фотон», ремонтно-механічному та на вулицях міста (3,0–9,9 мг/кг сухої маси), у листі парків міста (7–12 мг/кг сухої маси).

Було виконано аналізи на виявлення мікроелементів у харчових продуктах, кормах. Отримані результати показали, що деякі із них містять бор, нікель, свинець, стронцій і талій у концентраціях, які перевищують гранично допустимі. У вирощених на присадибних ділянках в місті та на його околицях, а також у окремих приміських колгоспах, в овочах і фруктах було виявлено високі концентрації талію в капусті (1,27–5,81 мг/кг), у буряках (0,52–2,96 мг/кг), в цибулі (0,112–5,76 мг/кг), у моркві та кабачках (0,52–1,57 мг/кг), в огірках (2,63–2,97 мг/кг, а в окремих пробах – від 13,0 до 21,6 мг/кг). Нагадаємо, що ***природний уміст талію в споживаних овочах і фруктах коливається у межах 0,02–0,125 мг/кг сухої маси*** [40]. В рибі, виловленій у відкритих водоймах міста, вміст талію знайдено в концентраціях 1,98 (м'ясо) – 2,98 (кістки) мг/кг. В молоці талій виявляли в концентраціях 0,01–0,03 мг/л, а в окремих пробах ряжанки – 9,16 мг/л, обрату – 11,6 мг/л.

На основі результатів проведених досліджень було складено карту розподілу рівнів концентрації талію та ряду інших елементів у поверхневих шарах ґрунту міста і приміської зони [36]. Згідно з цією картою, для очищення верхніх шарів ґрунту від талію, в місті було виконано обширні роботи з перекопуванням та оранкою в листопаді 1988 року газонів, клумб, інших місць, які потім повинні були засіяти травою [17, 36].

Геофізичні та метеорологічні чинники. Вивчення цих факторів (В. П. Коржик, 1995) показало, що географічне розташування м. Чернівці, котлованно-долинний рельєф і пов'язаний з ним характер забудови, склад ґрунтів у місті та приміській зоні в сукупності з кліматичними особливостями регіону формують надзвичайно сприятливі умови для швидкого і тривалого техногенного забруднення довкілля. З чисто екологічного підходу ґрунти міста за своїм механічним складом та вмістом гумусу є чудовим сорбентом і консервантом для більшості радіонуклідів та важких металів [45, 46].

Проведені в 1988 році дослідження показали, що розподіл талію в ґрунтах міста був нерівномірний [31, 36, 81]. Забруднення виявлялися у вигляді окремих плям, в яких концентрація

талію перевищувала ***встановлений для міста місцевий фон*** (2,1–2,7 мг/кг) у 1,5–6 разів [36], тобто сягала від 3,7 до 16,2 мг/кг, що в 13–60 разів перевищувало типовий уміст талію в стандартних зразках ґрунту [40]. Зауважимо, що ***у кількості 2,1–2,7 мг/кг талій виявляють, як правило, у ґрунтах і рослинах, які знаходяться у зоні техногенного забруднення відповідних підприємств*** (табл. 18). За даними Урядової комісії, ділянки з підвищеним вмістом у ґрунті талію та інших важких металів були сконцентровані переважно на площі довжиною 8 км і шириною до 2 км, яка простягалася від південно-східної околиці міста через його центральну частину на північ. Саме на цій території розташована більшість промислових підприємств, які є постійно діючими антропогенними джерелами талію та інших важких металів, а також вулиці міста з найінтенсивнішим автомобільним рухом.

Таблиця 18

Вміст талію у біосередовищах та деяких об'єктах довкілля за даними токсико-хімічних досліджень (25 листопада 1988 року) [2, 36, 81]

Н зв біосередовищ, об'єктів довкілля	Кількість узятих проб		Виявлен концентр ція т лію в проб х	Прийнят з норму величин
	усього	в яких виявлено т лій		
Слин хворих дітей	16	10	50–1200 мкг/л	70–80 мкг/л
Волосся дітей з лопецією	2	2	200–220 мг/г	4,8–15,8 мг/г
Нігті хворих дітей	2	2	До 12 мг/г	0,72–4,93 мг/г
Орг ни з гиблих у місті пт хів і тв рин	3	2	0,12 мг/кг	0,003–0,006 мг/кг
Листя з дерев п рків т вулиць міст	30	30	20–82 мкг/кг	–
Пил із д хів будинків міст	6	6	8–35 мкг/кг	–
Ґрунт із п рків, вулиць, прис дибних ділянок	32	30	100–1100 до 2360 мкг/кг	100 мкг/кг
Вод з водопроводу т водоймищ міст	5	3	0,075–60 мкг/л	0,01–14,0 мкг/л
Вугільне з в нт жен ня фільтрів «Роднічок»	4	2	36–40 мкг/кг	–

За результатами токсико-хімічних досліджень, восени 1988 року підвищені концентрації талію та інших важких металів були виявлені в пробах ґрунтів і рослин, забраних для аналізів на територіях підприємств «Гравітон», «Кварц», «Вимірювач», «Фотон», «Граніт». Підвищені концентрації талію виявлено в стічних водах цих підприємств і у тканинних фільтрах установок очищення повітря, особливо з тих секцій, що пов'язані з вирощуванням монокристалів [31, 36].

Орографічні особливості міста теж відчутно позначилися на мікрокліматичних характеристиках. У місті часто спостерігають інверсії температур, що призводить до обмеження вертикальної циркуляції повітря і стимулює накопичення антропогенних забруднювачів у приземному шарі атмосфери (смог). Помітно на циркуляцію приземного повітря впливає архітектурно-забудовчий ансамбль міста, особливо його старовинної центральної частини. За даними досліджень, при сприятливих метеорологічних умовах повний обмін атмосферного повітря в місті відбувається протягом п'яти діб.

Приземне перемішування повітря спостерігають лише у 22 % днів року, висхідне перемішування – у 18 %. Отже, більше половини днів року (приблизно 60 %) у міській атмосфері відбувається накопичення шкідливих речовин із різними впливами на здоров'я мешканців, на рослинний і тваринний світ міста [55, 56]. У зв'язку з цим, заслуговують уваги показники забруднення атмосферного повітря Чернівців та приміської зони, отримані за результатами спільних досліджень Чернівецького науково-дослідного інституту медико-екологічних проблем МОЗ України та науковцями із Сполучених Штатів Америки [111]. У період з 26 жовтня до 2 листопада 1990 року досліджували в атмосферному повітрі міста наявність важких металів, органічного вуглецю та 20 різних летючих органічних сполук. Зауважимо, що дослідження проводили в період, коли запиленість повітря під дією метеофакторів (дощі, мряка, тумани) значно зменшується. Отримані результати показали, що загальна концентрація речовин, які забруднюють повітря, становить 147 мг/м^3. Використані в дослідженнях методики та мате-

ріали надали можливість встановити й підрахувати складові забруднення атмосфери міста. З'ясувалося, що сумарну концентрацію забруднювачів атмосфери міста (147 мг/м^3) становлять наступні складові: 1) техногенні викиди промислових підприємств – 98 мг/м^3 (66 % від усіх забруднювачів); 2) речовини, які вивітрюються з поверхневих шарів ґрунту під різними впливами (вітер, рух транспорту, підмітання вулиць тощо) – 37 мг/м^3 (26 % від усіх забруднювачів); 3) викиди транспортних засобів – 12 мг/м^3 (8 % від усіх забруднювачів) [111].

Фізико-хімічні й токсикологічні властивості талію дають підстави стверджувати, що небезпечна екологічна ситуація в Чернівцях склалася уже в 1987 році. Внаслідок техногенного мікроелементного забруднення ***у місті та на його околицях утворилася стійка, сповільненої дії зона хімічного ураження, провідну роль у якій відігравали надзвичайно небезпечні для всіх живих організмів високотоксичні іони талію.*** Ліквідація такої зони хімічного ураження потребує тривалого проведення цілого комплексу спеціальних організаційно-технічних та профілактичних заходів. ***Встановлений офіційними комісіями для міста місцевий фон талію (2,1–2,7 мг/кг ґрунту) характерний лише для виробничих зон та зон техногенного талієвого забруднення.*** Прийняті як фонові рівні концентрації талію у ґрунтах міста і приміської зони є підтвердженням і незаперечним доказом уже наявної на той час стійкої, сповільненої дії зони хімічного ураження. Нагадаємо, що у стандартних зразках ґрунту вміст талію становить 0,27 мг/кг [40].

В утвореній зоні техногенного мікроелементного забруднення постійна токсична дія кумулюючого талію в допорогових (субтоксичних) концентраціях починала проявлятися поступовим зростанням частоти захворювань кон'юнктиви, слизової носоглотки, респіраторних захворювань, аденотонзилітів, стоматитів. У 1987 році в Чернівцях реєструють рівень гострих респіраторних захворювань з перевищенням статистичних показників у СРСР в 1,6 раза для дітей та в 3,4 раза для дорослого населення [17, 36, 81]. У мешканців міста та приміської зони лікарі починають частіше виявляти порушення імунітету, дис-

баланс імунологічних показників та ознаки дезадаптації, які прийнято відносити до перших клінічних проявів мікроелементозів [1]. Але мікроелементний токсикоз ніхто навіть не запідозрює. Всі негаразди зі здоров'ям жителів міста та його околиць лікарі й самі мешканці відносять на рахунок наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

14.3. Критична еколого-токсикологічна ситуація у Чернівцях і приміській зоні як стимул спалаху масового талотоксикозу

У міській зоні техногенного мікроелементного забруднення в 1988 році склалася незвичайна токсикологічна ситуація. На підставі досліджень та ретельного аналізу отриманих даних дійшли висновку, що ***в 1988 році у м. Чернівці та його приміській зоні склалася критична еколого-токсикологічна ситуація, яка потребувала негайного проведення відповідних профілактичних та лікувальних заходів*** [43].

Такий висновок підтверджують офіційні статистичні показники, що вказують на ***збільшення у 1988 році, порівняно з 1987 роком, дитячої смертності у віковій групі 2–6 років майже в 4 рази, а смертності дорослого населення міста від інфаркту міокарда та гіпертонічної хвороби в 4,5 раза.*** Одночасно, ***у 2 і більше разів зросла смертність серед жителів міста від психічних розладів, захворювань ендокринної системи та уроджених вад розвитку.*** Зауважимо, що подібні причини летальності характерні для талієвих інтоксикацій. Між тим, погіршення стану здоров'я у мешканців міста не супроводжувалося ретроспективним та комплексним вивченням впливу на населення окремих чи сукупних чинників довкілля [43].

Уже в листопаді 1988 року стає відомо, що чернівецькі діти з хімічною екзогенною інтоксикацією потрапили під мутагенну дію талію. В доповідній записці першому заступникові міністра охорони здоров'я УРСР від 29 листопада 1988 року «Про хід виконання програми медико-генетичних досліджень стосовно оцінки генетичних наслідків дії талію з 14 до 28.11.1988 року»

керівник лабораторії хімічного мутагенезу Київського всесоюзного науково-дослідного інституту гігієни і токсикології пестицидів (ВНДІГІНТОКС) повідомив, що «в обстежених чернівецьких дітей частота аберацій хромосом перевищує спонтанний рівень. Середня частота аберраційних метафаз становила 5,4 %. Рівень аберантних клітин в обстежених коливався від 2 до 14 %. Аберації хромосом представлені хроматидним діленням, одиночними та парними фрагментами. Співвідношення аберацій хроматидного і хромосомного типу становило 2:1. Результати уже проведених досліджень дають право стверджувати, що обстежені діти потрапили під мутагенну дію. Рівень аберацій хромосом у них подібний з виявленим у деяких професійних контингентів, що підпали під дію мутагенного талію в концентраціях, які перевищують ГДК». Запропоновано вважати, що «діти з хімічною екзогенною інтоксикацією (талієва алопеція) складають групу з підвищеним генетичним ризиком» [17].

Формування критичної еколого-токсикологічної ситуації у місті та на його околицях стимулювали такі фактори [17]:

1. Значне погіршення соціально-економічної ситуації. Протягом 1987–1988 років швидко зростає дефіцит продуктів харчування, промислових товарів, паливно-мастильних матеріалів. Через відсутність сировини стають частими перебої в роботі промислових підприємств із подальшими авралами для виконання виробничих планів. Аврали супроводжувалися порушеннями технологічної та трудової дисциплін.

2. Різке погіршення санітарного стану міста. Стояло спекотне літо. Вулиці та площі належно не прибирали і зовсім не поливали. Двірники починали прибирання вулиць не рановранці, як годиться, а тоді, коли всі поспішають на роботу, до школи, у дитячі дошкільні заклади. Значна частина вулиць, у тому числі вулиці О. Кобилянської, І. Франка, Л. Кобилиці, все літо перебувала в траншеях через реконструкцію телефонної мережі.

Дефіцит паливно-мастильних матеріалів та незадовільний технічний стан комунальної техніки не забезпечували регулярне прибирання міста та вивезення сміття на сміттєзвалище. Двірники почали спалювати сміття в контейнерах, в купах біля

них. Місто було цілодобово оповите пилом і димом. Ще більше задимленим стало місто і його околиці з другої половини вересня, коли почали спалювати сухі бур'яни та опале листя на присадибних ділянках. Щоденно мешканці міста були змушені дихати запиленим і задимленим повітрям із вмістом у ньому високотоксичних аерозолів, здатних до кумуляції талію. Талій потрапляв в організм також із водою, ягодами, овочами і фруктами, вирощеними на присадибних ділянках в зоні техногенного забруднення.

3. Накладання екоінциденту на постійну субпорогову дію кумулюючого талію, що спровокувало спалах масового талотоксикозу. Про «разовий неврахований викид летючих сполук токсичного талію» свідчать всі офіційні звіти комісій, які займалися пошуком причин виникнення масового талієвого отруєння. Викид у довкілля разово певної кількості сполук талію (як зазначено в Акті МОЗ СРСР «можливо надзвичайно небезпечного при вдиханні йодиду і броміду талію») збільшило його концентрацію у довкіллі й посилило токсичну дію. Це призвело до виникнення поряд із хронічними інтоксикаціями підгострих, а у дітей дошкільного віку – гострих талотоксикозів із субтотальним облисінням протягом 1–5 днів. Техногенний викид сполук талію найімовірніше мав місце у другій половині липня 1988 року, що підтверджує динаміка прояву респіраторного й дерматологічного синдромів талієвого токсикозу (рис. 2).

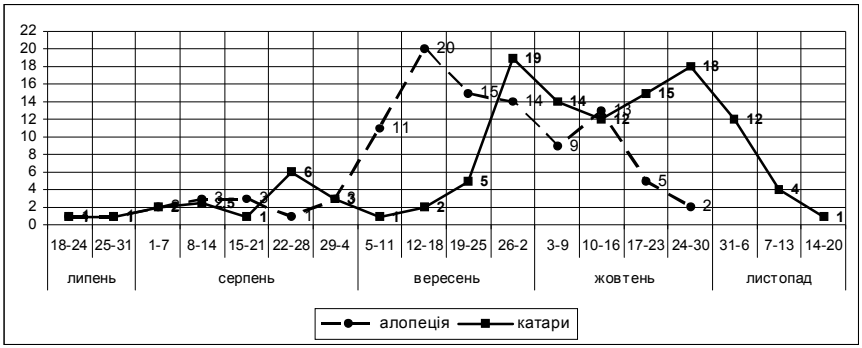


Рис. 2. **Чернівецька хімічна хвороба: календар розвитку алопеції і респіраторного синдрому** [7].

«Допомогли» формуванню критичної еколого-токсикологічної ситуації у місті та на його околицях також викиди в атмосферу значних концентрацій сполук талію цегельними заводами міста в процесі утилізації токсичних відходів з інших підприємств та скинуті Стебникським калійним комбінатом (23.09.–10.10.1988) в ріку Дністер, з якої п'ють воду чернівчани, 35 000 м^3 шламів із вмістом талію.

Проведена восени 1988 року еколого-геохімічна оцінка ландшафтів Чернівців [31] допомогла «встановити сумарний екологічний ефект хімічного забруднення й особливе значення в цьому забрудненні таких важких металів, як талій, свинець, бор, що потрапили в атмосферу міста через порушення еколого-технологічних процесів на підприємствах». Вказані токсичні елементи виявлено в підвищених концентраціях у біосередовищах (слина, нігті, сеча, волосся) хворих дітей, в ґрунті, воді, біомасі, які взяли для досліджень у місті та приміській зоні. Підвищений вміст талію, бору та деяких інших важких металів виявлено в донних нашаруваннях міських річок та відкритих водоймищ, в стічних водах підприємств, у каналізаційній мережі міста [31, 36].

Версія про «виникнення спалаху алопеції» через розлив військовими ракетного палива на одній із вулиць міста не співпадає у часі з початком і характером спалаху масового захворювання. Крім того, «ракетна версія» суперечить обов'язковому для таких ситуацій ***«правилу епіцентру»***, згідно з яким перші й найтяжчі випадки отруєння повинні були б з'явитися саме поблизу місця виливу отруйної речовини. Картографування випадків алопеції вказує на відсутність прив'язки захворювання до якогось локального забруднення.

14.4. Спалах та перебіг масового талотоксикозу, його прояви і наслідки

Віддзеркалення чернівецької хімічної хвороби на токсикологію талію і талотоксикози [17] переконливо свідчить, що за всіма токсикологічними та клінічними ознаками у Чернівцях та в приміській зоні мала місце масова талієва інтоксикація

людей і довкілля. Про масове отруєння талієм місцеву владу і уряди СРСР та УРСР восени 1988 року інформували Франція, Нідерланди, Швеція, Німеччина і пропонували свою допомогу. Радянська влада від запропонованої допомоги відмовилася.

Як розпочиналася масова інтоксикація? Масова інтоксикація розпочиналася з хронічного отруєння мешканців міста і його околиць малими дозами здатного до накопичення і в довкіллі, й у організмі людей надзвичайно токсичного (I клас токсичності) талію. Проживання в ***зоні техногенного мікроелементного забруднення*** сприяло поступовому накопиченню в організмі мешканців міста і приміської зони талію, а разом з ним бору, алюмінію, кадмію, хрому та інших елементів, що здатні посилювати його токсичну дію. Спочатку талій спричиняв місцеву токсичну дію, яка проявлялась ураженням відкритих слизових оболонок та дихальних шляхів. Надалі, поступово накопичуючись в організмі, токсичні іони талію повільно розпочинали резорбтивну дію. Серед мешканців міста збільшувалася впродовж 1987 року кількість хворих із кон'юнктивітами, глоситами, фарингітами, хейлітами, гострими респіраторними захворюваннями. Появлялася і постійно зростала кількість хворих з функціональними розладами гепатобіліарної системи, шлунково-кишкового тракту, нервової й ендокринної систем [36, 81].

Що спровокувало спалах масового талотоксикозу? Спровокувало спалах масового талотоксикозу ***накладання на постійну дію субпорогових доз кумулюючого талію екоінциденту*** (аварійної ситуації у липні 1988 року на одному із підприємств міста). Про «разовий неврахований викид летючих сполук токсичного талію» свідчать офіційні звіти всіх комісій, які займалися пошуком причин виникнення масового отруєння людей, тварин, птахів. Аварія сприяла швидкому збільшенню концентрації талію в об'єктах навколишнього середовища, що спричинило виникнення одночасно із хронічними підгострих, а у дітей раннього віку – гострих талієвих отруєнь.

Чому першими постраждали діти? Маленькі чернівчани віком 1–5 років стали ніби індикатором екологічної катастрофи. Раннє виявлення ознак отруєння у маленьких дітей врятувало

мешканців міста від більш тяжких наслідків масового ураження. Нагадаємо, щоб отримати таку клініку отруєння, якою воно проявилося у дітей віком 1–5 років, для підлітків і дорослих потрібно було набрати дозу в 7–10 разів більшу дитячої. Наприклад, у дітей віком до п'яти років перші ознаки талієвої інтоксикації появляються при накопиченні в організмі всього 0,5–1,0 мг талію. Чернівецькі діти дошкільного віку склали 80 % усіх офіційно зареєстрованих хворих із клінікою гострого талотоксикозу. В значної частини чернівецьких дошкільнят талотоксикоз перебігав подібно до тих гострих отруєнь, що виникали при лікуванні мікозів ацетатом чи сульфатом талію за методом А. Бушке (дивись «Ятрогенні талотоксикози»). Схожі ознаки талієвої інтоксикації у підлітків та дорослих з'являються при накопиченні в їх організмі загалом 3,5–7,0 мг талію. Таку дозу в тодішній міській зоні техногенного забруднення набрати було легко. Навіть листя в парках та садах накопичувало талію тільки впродовж літа до 7–12 мг/ кг сухої маси.

Діти набагато чутливиші до шкідливих екологічних впливів, ніж дорослі. Підвищену чутливість дітей до несприятливої екологічної дії пояснюють особливостями дитячого організму [65]. По-перше, організм дітей характеризується напруженими біохімічними процесами, високою частотою поділу клітин, незначними резервами в усіх системах, меншою здатністю до детоксикації отруйних речовин через незрілість ферментних систем печінки. По-друге, перманентний розвиток дитячого організму вимагає високої активності біохімічних процесів і постійного надходження пластичних речовин та їх включення у основні структури органів і систем. А це сприяє швидкій інкорпорації полютантів у тканини організму, в тому числі й токсичних мікроелементів. Слід також зазначити, що діти більше споживають молочних продуктів, овочів та фруктів, що збільшує ризик впливу токсикантів із навколишнього середовища. По-третє, значну роль у вразливості до зовнішнього впливу відіграють особливості поведінки дітей, особливо дошкільнят. Пізнання світу в маленьких дітей часто йде через рот. Недостатність гігієнічних навичок сприяє більшій забрудненості рук, вживанню

гігієнічно невідповідних продуктів. Не маючи життєвого досвіду, дошкільнята часто граються у забруднених місцях – на звалищах брухту, біля калюж, що є часто витоками з пошкодженої каналізації, біля вогнищ, які люблять самі розпалювати. Тривалий час вони як удома, так і в дитячих дошкільних закладах, проводять поза житлом, знаходячись постійно в активній діяльності, яка потребує збільшення об'єму вентильованого через легені повітря. При цьому діти, через низькій зріст, дихають більш забрудненим повітрям, ніж дорослі. Вища забрудненість приземного повітря сприяє і більшому забрудненню шкіри, яка у дітей краще, ніж у дорослих, резорбує різні речовини, у тому числі й токсичні іони важких металів. Таким чином зростає навантаження хімічними й біологічними речовинами на дітей, що прискорює їх накопичення в органах і тканинах.

Доцільно акцентувати увагу на актуальній для чернівецької трагедії інформації, незнання якої часто ставило в тупик лікарів та інших фахівців, які були причетні до розслідування масового талотоксикозу. Незнання цієї інформації породило навіть безглузду версію про випробування спецслужбами на чернівчанах якоїсь спеціальної генної зброї, яка вражала переважно блакитнооких дошкільнят. У заключному звіті Урядової комісії від 5 грудня 1988 року [36] відмічено, що «у 90 % випадків хімічне ураження виявлене у світловолосих та блакитнооких дітей».

Згідно з токсикологічними дослідженнями лікарів-гомеопатів, при інтоксикаціях ***важкими металами в малих концентраціях,*** перш за все страждають світловолосі й блакитноокі люди (особливо діти). Блакитноокі особи здатні швидше накопичувати й довше утримувати у своєму організмі токсичні елементи через уповільнене їх виведення з організму. Темноокі та темноволосі індивіди накопичують малі дози токсикантів довше тому, що краще виводять їх з організму [17]. У зв'язку з цим клініка інтоксикації малими дозами отрут проявляється у темнооких людей пізніше й перебігає у легшій формі. Лікарі-гомеопати використовують результати таких досліджень при дозуванні своїх ліків. Наприклад, дозу однакових ліків для

світлоокіх та темнооких пацієнтів визначають з урахуванням цих особливостей.

Звідки та як потрапляв талій в організм чернівчан? Незабутніми для чернівчан залишилися літо та осінь 1988 року. Запам'яталося цілодобово оповите токсичним димом місто та його околиці. Спалювали сміття в контейнерах (не було чим вивозити на сміттєзвалище). Спалювали листя, бур'яни у парках, садах, на присадибних ділянках, перетворюючи накопичений в них до 7–12 мг/кг сухої маси талій у твердий аерозоль (дим, сажа). У стані твердого аерозолю (дим, сажа, пил) токсичні іони талію набували здатності проявляти об'ємну токсичну дію, подібну до дії інсектицидної димної шашки, проникаючи у жилі та службові приміщення, в підвали та інші об'єкти. Від токсичної дії талієвого диму (талій є чудовим інсектицидом) у місті зникли мухи, комарі, птахи нижнього ярусу мешкання (горобці та інші). В центральній частині міста через постійне «обкурювання» зникли в багатьох будинках на декілька місяців щури і таргани [90]. Наприкінці вересня у місті з'явилися з ознаками осередкового облисіння бездомні собаки та кішки.

Дивне враження справляло тоді місто без птахів і дітей. Після появи перших випадків тотального облисіння, майже всіх дітей батьки вивезли з міста. Зауважимо, що тотожна токсикологічна ситуація у місті в такий же спосіб повторилася у 1989 році. Лише у 1990 році було категорично заборонено спалювати в місті та на його околицях опале листя і будь-яке сміття.

Талій потрапляв в організм мешканців міста та приміської зони, в організм тварин, птахів через органи дихання, шкіру та відкриті слизові оболонки у вигляді аерозолю (пил, дим, сажа), а через рот із забрудненою водою та місцевими продуктами, рибою, овочами, фруктами, ягодами, які вирощували на техногенно забруднених присадибних ділянках і полях приміських колгоспів. Основну роль у швидкому накопиченні талію в організмі відіграв інгаляційний шлях, як найнебезпечніший для прояву токсичної дії іонів талію, та ***в 10 разів ефективніший від перорального отруєння.*** Цю істину засвідчує початок чернівецької трагедії. ***Особливо не-***

безпечні при інгаляційному потраплянні аерозолі броміду і йодиду талію.

Як розпочинався і перебігав спалах масової інтоксикації? Розпочинався спалах масового талієвого отруєння у Чернівцях ***синдромом ураження відкритих слизових оболонок*** (очей, носа, рота, горла) ***та дихальних шляхів***. Тобто проявлявся найраннішим синдромом талотоксикозів. Тільки серед дитячого населення міста в серпні–листопаді 1988 року зареєстровано 17 297 випадків гострих респіраторних захворювань, більшість з яких (приблизно 12 000) припадає на вересень–жовтень [81]. Дослідження змивів носоглотки хворих дітей та дорослих виявили віруси респіраторної групи лише у 212 хворих (15,5 %) із 1368 обстежених [36, 81]. Подібні «спалахи ГРЗ» у місті та приміській зоні реєстрували влітку і восени всі наступні роки (особливо масово 1989 року), коли ще жодних ознак епідемії респіраторних захворювань в інших регіонах України та СРСР навіть не намічалося. А скільки патології слизових оболонок від прямої токсичної дії на них талію впродовж 1988–1998 років зареєстрували оториноларингологи, гінекологи!

Лікарі діагностували і лікували ці клінічні прояви хімічної хвороби як звичайну і знайому їм із повсякденної практики патологію, без підозри на будь-яку інтоксикацію. Незвичним і незрозумілим для лікарів виявився торпідний, часто хвилеподібний перебіг стоматитів, кон'юнктивітів, хвороб ЛОР-органів, респіраторних захворювань з ускладненням їх обструктивними бронхітами та осередковою пневмонією. Дивувала і медиків, і хворих слабка ефективність традиційних терапевтичних засобів, які завжди застосовували при лікуванні подібних захворювань у попередні роки.

Впродовж 4–6 днів до «респіраторного» приєднувалися гастроентерологічний, психоневрологічний та інші синдроми талієвого отруєння. Зростала кількість захворювань з функціональними розладами гепатобіліарної системи та органів травлення, нервової системи та залоз внутрішньої секреції. Так поступово розвивалася й проявлялася клініка ранньої (функціональної) стадії талотоксикозу, поки що без ознак алопеції, але

з уже помітними себореєю, фолікулітами, посиленим випаданням волосся.

Насамкінець, не раніше 2–3 тижнів від початку інтоксикації, дерматологічний синдром доповнювався різними формами облисіння чи дифузним поріднінням волосся.

Детальніше клінічні прояви чернівецького талотоксикозу висвітлено у розділах 9 «Основні клінічні синдроми і симптоми талієвих отруєнь» та 10 (10.3.) «Хронічні та професійні талотоксикози». Зауважимо, що наведені у цій книзі дані про талотоксикози підтверджено експериментальними дослідженнями на щурах (у дослідах було використано майже 1000 щурів). Вражала помітна подібність у розвитку та клінічних проявах талієвого отруєння у людей і тварин.

У серпні 1988 року в місті з'явилися перші випадки алопеції, які засвідчили перехід талотоксикозу із ранньої (функціональної) до органної стадії. Перші випадки алопеції сприймають й лікують дерматологи як звичайну дерматологічну патологію. Але всіх вразили випадки ще не баченого лікарями гострого субтотального і тотального облисіння після делірійного синдрому або без нього, коли все чи майже все волосся у маленьких дітей випадало протягом ночі. Вранці батьки бачили свою дитину уже лисою, а її волосся на подушці. В інших випадках волосся починало безболісно вириватися пучками при розчісуванні дітей або заплітанні коси вранці. Поява таких випадків облисіння викликала переполох у місті. Цей переполох призвів до руху всі медичні заклади, батьків, громадськість, владні структури Чернівців та області. Причина облисіння невідома, а тому всі хворі стають пацієнтами дерматологів і педіатрів. Скеровані до Чернівців комісії розпочинали розслідування причин спалаху не масової інтоксикації, а алопеції. Тому основними діагностами хімічної хвороби продовжували залишатися дерматологи і педіатри.

У жовтні розпочалася нова хвиля гострих респіраторних захворювань серед дітей шкільного віку і підлітків, які наприкінці серпня повернулися у місто з оздоровчих таборів та прибули для навчання у вищі навчальні заклади. У техногенно

забрудненому і задимленому місті прибулі впродовж вересня набрали токсичну дозу талію. Талотоксикоз серед дітей шкільного віку та підлітків проявився клінікою легшого отруєння, у більшості випадків з осередковою алопецією.

"Накопичували" талій і дорослі мешканці міста та приміської зони. Перш за все став погіршуватися у місті стан осіб із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, ендокринних залоз. Лише у 1990 році буде встановлено, що у 1988 році майже в 4 рази збільшилася смертність серед дітей віком 2–6 років та зросла в 4,5 раза смертність серед дорослого населення лише від інфаркту міокарда та інсульту [43].

Які дози талію і як могли проявити свою токсичну дію? Велика група провідних московських спеціалістів, які працювали у Чернівцях, а також проводили дослідження чернівецьких матеріалів, дійшла висновку, що швидкоплинна алопеція і констатація найтяжчих випадків отруєння серед дітей раннього віку є підтвердженням ***загального отруєння мешканців міста та приміської зони малими дозами талію*** [36, 83, 94]. Талій було виявлено у біопробах чернівецьких дітей (нігті, волосся, шкіра) та у пробах із навколишнього середовища (вода, овочі, листя) спеціальними лабораторіями Москви, Києва та НДІ інших міст. За допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра СФ-115МІ, наданого науково-дослідній групі на початку 1989 року, знаходили талій від 0,1 до 0,192 мг/л у сечі чернівецьких дітей, від 1,5 до 12 мг/кг у місцевих овочах і фруктах, у листі дерев міста та приміської зони, у воді й рибі місцевих річок і ставків впродовж 1989–1990 років [17].

Виявлення в біопробах хворих дітей інших металів (бор, алюміній, свинець, кадмій) стало свідченням їх сукупної дії з посиленням (потенціюванням) токсичності талію. Бор, алюміній, свинець і кадмій здатні збільшувати токсичність талію у 2 рази. Наслідки такої сукупної дії цих токсикантів висвітлено у розділі 3 «Токсикологічна характеристика талію і його сполук». Як показали різнопланові дослідження, жоден із виявлених у біопробах токсикантів, окрім талію, у тих концентраціях,

в яких їх було знайдено в середовищах міста та біосередовищах хворих і здорових дітей, не здатен викликати отруєння у будь-якій формі. Натомість встановлено, що якраз знайдені в біопробах бор, алюміній, свинець, кадмій здатні посилювати токсичність талію у 2 і більше разів та обтяжувати клініку і перебіг інтоксикації. Значно потенціює токсичність талію і обтяжує перебіг інтоксикації алкоголь (горілка, вино, пиво).

У чернівецьких ***дітей дошкільного та молодшого шкільного віку*** токсична дія іонів талію набула виразного специфічного для талотоксикозів характеру і проявилася всіма класичними симптомами та синдромами гострого й підгострого отруєнь різних форм тяжкості. ***У юних чернівчан та дорослого населення*** токсичні іони талію проявили свою дію на пороговому рівні, не завжди досягаючи виразних токсичних ефектів з проявом класичних і патогномонічних для талотоксикозів синдромів і симптомів. Лише у послаблених підлітків та дорослих мешканців, особливо причетних до вживання алкогольних напоїв, талотоксикоз проявився виразніше з осередковою і рідше – з тотальною алопецією.

Ще раз зауважимо, що в організмі талій проявляє токсичну дію в іонній формі й ***здатний втягувати в патологічний процес всі життєво важливі органи і системи.*** Залежно від дози та тривалості дії, талій проявляв різні токсичні ефекти, зокрема мутагенний (пошкоджував хромосоми), гонадотропний (уражав залози внутрішньої секреції), тератогенний (стимулював онкохвороби), бактеріостатичний (знищував нормальну автохтонну мікрофлору кишечнику, шкіри, ротової і носової порожнин), загальнотоксичний (порушував функції калієнатрієвого насоса та спричиняв ферментопатію, викликав імунодефіцитний стан). Іони талію здатні проникати через плаценту і проявляти пряму ембріотоксичну дію на плід. Отже, ***іони талію серед дорослого населення міста і околиць проявили виражену мутагенну, гонадотропну, тератогенну, ембріотоксичну та бактеріостатичну дії***. Наслідком такої дії іонів талію стало збільшення частоти патології вагітності та передчасних пологів, безпліддя у чоловіків та жінок і проявів імпотенції. Се-

ред мешканців міста та його околиць зросла кількість уроджених вад, симптомів діабету, ферментопатій, дисбактеріозів, патологій шлунково-кишкового тракту і печінки, розладів нервової системи та імунітету. Слід пам'ятати, що віддалені наслідки інтоксикацій іонами талію здатні проявлятися впродовж десятиліть після закінчення епідемії.

Чому серед чернівчан часто спостерігали випадки повторного облисіння дітей і дорослих? Рецидиви талотоксикозу в мешканців міста з повторним, часто багаторазовим облисінням чи без нього і набутий прогредієнтний, тобто тривалий та повільний перебіг інтоксикації з поступовим обтяженням стану постраждалих стали наслідком допущених помилок в діагностиці й лікуванні талотоксикозу та ***постійного проживання хворих після лікування у міському техногенно забрудненому середовищі.*** Наведені недоліки не забезпечили повного одужання значної частини потерпілих. До речі, завдяки біогеоценозу (екологічної системи саморегулювання) та вжитих спеціальних заходів місто поступово очищалося від техногенного забруднення впродовж 1993–2000 років.

Особливо постраждали уражені з осередковою алопецією, яких «хіміками» не визнавали і відповідно не лікували. Найгрубішою помилкою став не обґрунтований поділ хворих з різними за тяжкістю талотоксикозами на дві групи:

– ***група «хіміків»*** з тотальною алопецією та окремі випадки хворих з осередковою алопецією, яких лікували від «хімічної інтоксикації»;

– ***група «нехіміків»***, тобто хворих з іншими проявами алопеції, яких не лікували від «хімічної інтоксикації» та не визнавали постраждалими.

При міській дитячій поліклініці було створено спеціальну постійно діючу комісію, на яку було покладено вирішення всіх питань щодо віднесення хворих дітей до категорії «уражених» чи «неуражених» хімічним фактором та прийняття рішень про направлення запідозрених в інтоксикації для обстеження і лікування в клініки Москви, Києва. Теперішній ретельний аналіз всіх доступних публікацій та експертних висновків стосовно масо-

вого талотоксикозу дає підстави стверджувати, що тривала загадковість чернівецької трагедії і виникнення цілої низки проблем, пов'язаних з нею, є наслідком надмірної політизації чернівецької екологічної катастрофи [9, 17].

В чому полягає суть «допущеної» діагностичної помилки? Суть діагностичної помилки наступна. Лікарі-дерматологи, які всупереч будь-якій логіці, замість токсикологів виконували провідну роль у діагностиці масового отруєння, ***поділили характерне талієве облисіння*** (один із проявів маніфестного для талотоксикозів дерматологічного синдрому) ***на дві «самостійні» хвороби***.

Прояви чернівецького масового талотоксикозу тотальним чи субтотальним облисінням впродовж 1–5 діб назвали «інтоксикаційною алопецією» [21], яку в сукупності з іншими клінічними синдромами (респіраторним, гастроентерологічним, психоневрологічним, ендокринним, гепаторенальним, гематологічним, кардіо-судинним) восени 1988 року діагностували як хімічну екзогенну інтоксикацію, котрій у 1995 році затвердять робочу назву «чернівецька хімічна хвороба».

Прояви цього ж масового талотоксикозу іншими формами облисіння дерматологи почали розглядати як окремий клініко-патологічний стан і ***діагностували як самостійні захворювання, що не пов'язані з дією хімічного фактора.*** Решту клінічних синдромів талотоксикозу, на тлі й у сукупності з якими проявлялося облисіння, дерматологи відносили до «супутніх (фонових) хвороб», яким приписували роль патогенетичних механізмів у виникненні осередкового чи універсального облисіння. Сумісний прояв 2–4 таких синдромів (наприклад ураження дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту і нервової системи) отримав назву «блок супутніх (фонових) хвороб осередкової алопеції» [36]. Для обґрунтування такого розчленування різних форм алопеції терміново було розроблено методику диференційної діагностики «хімічної» та «осередкової» алопеції [22] (табл. 19). Особливість запропонованої методики. Вона передбачала диференційну діагностику не самої хімічної екзогенної інтоксикації, а лише її окремого

симптому – алопеції (облисіння). Розроблені поспіхом диференційно-діагностичні критерії заслуговують особливої уваги, а тому передруковуємо їх за оригіналом [22].

Таблиця 19

Критерії діагностики «хімічної» та осередкової алопеції [22]

Ознака	Облисіння	
	як наслідок хімічної інтоксикації	осередкове (гніздове)
Початок захворювання	Гострий	Поступовий
Розвиток	Швидкий (1–3 дні)	Поступовий, але можливий швидко
Патогенетичні механізми	Дія хімічного препарату	Спазм судин волосяного мішечка від фокальної інфекції, ендокринних розладів, стресу (мультифакторність)
Характер алопеції	Дифузна	Осередкова, можливо тотальна
Перевага локалізації	Універсальна на волосистій частині голови	На будь-якій ділянці волосистої частини голови
Випадіння вій, брів, пушкового волосся на тулубі та кінцівках	Немає	Можливе
Наявність гіпотрофії шкіри в осередках облисіння	Відсутня	Є
Наявність зони розхитаного волосся	Немає	Є
Передують алопеції	Симптоми подразнення верхніх дихальних шляхів (90 %), грипоподібні явища (22 %)	Стресова ситуація, переляк, перенесений нгін, гострі респіраторні вірусні інфекція, карієс зубів тощо
Супутня патологія	Групи дітей, які часто й довго хворіють	Захворювання нервової системи, органів травлення, ендокринної системи, фокальна інфекція
Сімейний характер захворювання	Можливий	Можливий
Прогноз алопеції	Ріст волосся через 2 тижні – 2 місяці	Можливе: одужання, хронічний перебіг, злоякісна алопеція

Поділ алопеції за такими диференційними ознаками на «інтоксикаційну (хімічну)» і «осередкову» (не хімічну) ***стає причиною одночасного спалаху та сумісного існування*** у Чернівцях двох епідемій «різних» алопецій («інтоксикаційної» і «осередкової»), повністю схожих між собою за епідеміологічними і клінічними ознаками та відмінних лише формами облисіння [36].

Методика дерматологів допомогла тодішній владі «зменшити» чисельність уражених, щоб не перейти рубіж у 200 постраждалих. За цими ж критеріями у 1989 році діагноз хімічної екзогенної інтоксикації (талотоксикозу) було знято у половини тих дітей, яких у 1988 році відносили до категорії «хіміків». Саме ця примітивна і нічим не обґрунтована диференційна діагностика допомогла «ліквідувати» епідемію чернівецького масового талотоксикозу за один день (25 листопада 1988 року) і надовго приховати правдиві наслідки масового отруєння людей і довкілля. Після «ліквідації спалаху алопеції» у місті та приміській зоні продовжували лисіти діти і дорослі [28, 72, 87], але всі клінічні форми облисіння після 25 листопада 1988 року вже діагностували як самостійні захворювання, які не пов'язані з дією хімічного фактора.

«Допущена» діагностична помилка, наче невдала косметична операція, так спотворила клініку масового чернівецького талотоксикозу, що він перетворився, як написав у науковому звіті один із місцевих науковців, у «загадкове дитя екологічної химери із таємничою посмішкою сфінкса».

Як і з якими наслідками було використано вищеназвану методику діагностики алопеції (талотоксикозу) в наступні роки, свідчить публікація лікарів новоствореного чернівецького екологічного центру Л. М. Трутяк і В. М. Гайдичука [87]. Вони повідомляють, що до дерматолога цього центру ***протягом 1989 року звернулися 723 дитини зі скаргами на випадання волосся.*** Було діагностовано: гніздову алопецію – 517 (71,6 %); симптоматичну дифузну – 95 (13,2 %); себорейну – 50 (6,9 %); рубцеву – 57 (7,8 %); субтотальну – 3 (0,4 %); тотальну – 1 (0,1 %).

З метою уточнення патогенетичних механізмів алопеції було проведене комплексне обстеження хворих, яке дозволило

встановити наявність у них такої патології: ***органів травлення*** (дискінезія жовчних шляхів, хронічні гастродуоденіти, холангіти, холецистити) – у 39,2 %; ***нервової системи*** (неврозоподібний синдром, енцефалопатії, астеноневротичні стани) – у 25,3 %; ***ЛОР-органів*** (хронічні тонзиліти, риніти, аденоїди) – у 17,7 %; ***залоз внутрішньої секреції*** (гіперплазія щитоподібної залози, недостатність функції статевих залоз) – у 11 %; ***органів дихання*** (хронічні бронхіти) – у 6,8 % (майже всі класичні синдроми талотоксикозу).

Автори зауважують, що у 1989 році серед чернівецьких дітей переважали гніздова та дифузна симптоматична алопеції, в патогенезі яких провідне значення відіграли вищеназвані «супутні хвороби». Більше ніж у 60 % хворих алопеція мала дрібно осередковий характер з розмірами плішинок до 0,5–0,7 см у діаметрі й протягом 3–4 тижнів у всіх дітей ***зникала без лікування.*** Себорейне облисіння було у 50 дітей (6,9 %) переважно віком 13–15 років (період статевого дозрівання) і поєднувалося з проявами себореї (густа й рідка себорея, вульгарні вугри). Рубцева алопеція проявилась ніжними атрофічними рубчиками округлої форми до 0,5 см у діаметрі або лінійними до 1 см, як наслідок перенесеної вітряної віспи, піококової інфекції, травм.

Серед хворих з дифузною алопецією в 1989 році не виявлено жодного хворого з токсичною різновидністю. У всіх 95 (13,2 %) пацієнтів спостерігали симптоматичне дифузне облисіння, зумовлене перенесеними інфекційними або соматичними захворюваннями. Нагадаємо, що саме таку дифузну алопецію було визнано у 1988 році науковцями [66] як генеральну ознаку хімічної екзогенної інтоксикації.

Для співставлення, доречним до цієї публікації стане зроблене у 1991 році МОЗ України таке повідомлення: «В Україні у ті роки хворі з облисінням складали від 3 до 8 % дерматологічних хворих; частота осередкової алопеції варіювала від 1 до 10 хворих на 10 тис. дитячого населення; дифузна алопеція зустрічалася від 1 до 12 випадків на 100 тис. дітей. У Чернівцях в 1988 році нараховувалося приблизно 60 000 дітей різних вікових груп. Отже, осередкового облисіння мало бути максимум

60 випадків, а дифузного – максимум 12. Уже в серпні – листопаді 1988 року та протягом січня – квітня 1989 року епідемія інтоксикаційної та осередкової (гніздової) алопеції, за офіційними даними, уразила 1484 мешканців міста і приміської зони, у тому числі 133 дорослих.

Замість талотоксикозу впродовж 1989–1998 років діагностують лише один симптом – алопецію, а решта виявлених синдромів і симптомів талієвої інтоксикації стають «супутніми хворобами, які відігравали провідну роль у патогенезі облисіння».

А що сталося із масовим отруєнням після його «ліквідації»? Як тільки запропоновану дерматологами диференційну діагностику було сприйнято державними і партійними чиновниками, так зразу ж у засобах масової інформації з'явилося повідомлення про ліквідацію спалаху інтоксикаційної алопеції з реєстрацією останнього випадку хімічної екзогенної інтоксикації 25 листопада 1988 року.

Від 25 листопада 1988 року усі випадки талотоксикозів, що продовжували, поступово затихаючи, з'являтися впродовж 1989–1998 років, почали діагностувати як «облисіння іншого, не хімічного генезу». Решту синдромів та симптомів талотоксикозу діагностували як самостійні «супутні» хвороби, приписуючи їм патогенетичну роль в облисінні. Після 25 листопада 1988 року в чернівецьких і київських клініках не діагностовано жодного випадку хімічної хвороби. Всі наступні випадки талотоксикозу протягом 1989–1994 років було діагностовано лише у Москві та Санкт-Петербурзі.

Як покаже наступний перебіг подій, «спалах» талотоксикозу не ліквідували, а перевели на існування у «підпільному статусі». Переведений на «нелегальне існування» талотоксикоз продовжує тримати в напруженні громадськість, медицину та владні структури не тільки Чернівців та Буковини, а й держави в цілому, про що свідчать численні документи, у тому числі й лист влади Буковини та міста Чернівців прем'єр-міністру України від 10.11.1992 року та Довідка міжвідомчої комісії від 9–10.03.1995 року «Про результати розгляду питань про стан організації та здійснення медико-санітарного та соціального

забезпечення дітей, які захворіли в 1988 році на хімічну екзогенну інтоксикацію [17, 36].

На вимогу громадськості у квітні 1989 року до Чернівців прибули тимчасові радники Всесвітньої організації охорони здоров'я Бартел Сангстер і Герард де Грут. В ролі експертів ВООЗ їх відрядили до Чернівців для розслідування епідемії чернівецької хімічної хвороби (масового талотоксикозу). Прибулих експертів зустріли представники державної і місцевої влади, керівники МОЗ УРСР і місцевих управлінь охорони здоров'я, професори медицини, які розробили критерії диференційної діагностики «хімічної» та «звичайної» алопеції. Представники влади та місцеві медичні чиновники змогли «переконати» експертів ВООЗ в тому, що ***«хімічна алопеція» зникла зразу ж після ретельного кількаразового тотального прибирання міста з миттям вулиць і будинків*** (ніхто із чернівчан не може пригадати такого прибирання). І експерти ВООЗ повірили. Оглянувши підготовлені для них документи та групу дітей (9 осіб, які перенесли тотальне облисіння і 15 – з осередковим облисінням), експерти дійшли висновку [110], що чернівецька хвороба може бути пов'язана з екзогенним фактором біологічної чи хімічної природи, про що свідчить закінчення епідемії після прибирання міста. Продовження масового облисіння дітей і дорослих у 1989 році не має відношення до минулої епідемії. Осередкове облисіння чернівецьких дітей є захворюванням волосся відомої етіології з добре знаним клінічним перебігом.

Такий висновок експертів стосовно талотоксикозу не є винятком. Як свідчать А. Рук і Р. Даубер [76], у літературі описано випадки як окремих, так і групових отруєнь, коли алопеція проявлялася навіть у сукупності з поліневритом і атрофією зорового нерва, що є беззаперечною ознакою талотоксикозу. Однак в усіх цих випадках причини алопеції так і залишилися нерозпізнаними тільки тому, що в біопробах не було знайдено талію.

Які наслідки мав висновок експертів? Подальший перебіг подій підтвердив помилковість погляду тимчасових радників ВООЗ на чернівецьку трагедію. Але надто «дипломатичний» їх висновок зіграв свою негативну роль у проведенні заходів,

спрямованих на оздоровлення довкілля та покращення соціально-економічних умов для жителів міста. Було припинено виконання приписаного Урядовою комісією і розпочатого ще восени 1988 року комплексу соціальних, організаційно-технічних та профілактичних заходів. Навесні 1989 року навіть не засіяли травою перекопані та переорані восени 1988 року газони і клумби на вулицях, у скверах і парках міста, через що вони стали активними джерелами запилення повітря.

Епідемія масового талотоксикозу тривала. У період з 15 червня до 4 липня 1989 року було обстежено 89 дітей з осередковою алопецією та 21 умовно здорових батьків цих дітей на вміст у добовій порції їх сечі талію, міді, цинку, нікелю, свинцю, стронцію, хрому. Установлено, що концентрація цинку, міді, стронцію в дітей і дорослих знаходилась в межах норми; хрому – в 6 дітей, а нікелю – у 25 дітей та 4 дорослих – із незначним перевищенням норми. Концентрація свинцю лише у 16 дітей та 6 батьків була в межах норми, а у решти дітей (82 %) і дорослих (72 %) перевищувала показники норми в 2–15 разів [62].

Дослідження сечі на вміст талію показали, що тільки у 32 дітей та 8 дорослих (їх батьки) його концентрація відповідала показникам норми (до 0,002 мг/л). У решти (57 дітей та 13 дорослих) концентрація талію в сечі перевищувала показники норми від 1,5 до 96 разів і становила: у 28 дітей та 11 дорослих – до 0,06 мг/л; у 15 дітей та 1 дорослого – від 0,06 до 0,1 мг/л; у 14 дітей та 1 дорослого – від 0,1 до 0,192 мг/л. Нагадаємо, що клініка талієвої інтоксикації проявляється при отруєннях такими мінімальними дозами токсичного талію, коли його знаходять у сечі в концентраціях 0,05–0,06 мг/л. Діти і дорослі продовжували хворіти й лисіти.

Невиконання приписаних Урядовою комісією заходів із ліквідації екологічної катастрофи призвело до виникнення у 1989 році еколого-токсичної ситуації набагато складнішої від тої, що була в 1988 році. Талій у сукупності з іншими мікроелементами, здатними потенціювати його токсичність, продовжував свою токсичну дію у «збереженій» зоні техногенного мікроелементного забруднення ще майже 10 років. ***У такий спосіб були***

приховані від громадськості та зарубіжжя масштаби і триваліть чернівецької трагедії та її наслідки й скасовані всі соціальні проблеми. Висновок тимчасових радників ВООЗ [110] формально забезпечує збереження «загадковості» чернівецької недуги і допомагає берегти таємниці екологічної катастрофи.

Найчастіше задають питання: «А звідки у Чернівцях та на його околицях взявся талій?» Наведені в Заключному акті Урядової комісії 5 грудня 1988 року дані (гриф «Цілком таємно») свідчать, що у Чернівцях були постійно діючі антропогенні джерела талієвого забруднення, до яких віднесені підприємства колишнього військово-промислового комплексу СРСР «Кварц», «Гравітон», «Граніт», «Вимірювач», «Фотон». На початку 90-х років у Чернівцях було створено найпотужніший у Європі ***науково-виробничий комплекс*** з виробництвом кращих у світі інфрачервоних фотоприймачів, напівпровідникових матеріалів і термоелектроніки. На теренах колишнього СРСР у 80–90-х роках чернівецьке підприємство «Кварц» було єдиним виробником інфрачервоної мікрофотоелектроніки для військово-промислового комплексу. Інфрачервона мікрофотоелектроніка є основою у технології виробництва всіх видів високоточної зброї, космічної оптики, глобальних космічних систем раннього попередження про пуск балістичних ракет (інфрачервона апаратура космічних телескопів на геостаціонарних орбітах реєструє випромінювання гарячих газів ракетних двигунів з моменту їх запуску).

За даними московських експертів, причетними до талієвого забруднення довкілля виявилися також цегельні заводи № 1, 2, 3 та ряд інших міських підприємств. Крім талію, всі названі підприємства викидали в навколишнє середовище інші токсичні мікроелементи, із яких кадмій, бор, свинець, алюміній здатні посилювати токсичність талію. На одному з підприємств міста у липні 1988 року сталася аварія на установці із вирощування монокристалів з йодиду і броміду талію. Як формувалася у місті та на його околицях критична еколого-токсикологічна ситуація (див. розділ 14.3).

Чому з'явилася «ракетна версія» масового отруєння чернівчан? У якій кількості та якими абсурдними нісенітницями «окутали» чернівецьку трагедію, лише щоби замаскувати справжні причину, тривалість, масовість і наслідки ураження! Серед чернівчан і більшості лікарів до цього часу не втратила «популярності» ракетна версія, підкинута в критичний момент, щоб збити з пантелику й відволікти увагу мешканців міста та ЗМІ від пошуку джерела і причини хвороби, які уже були добре відомі членам Урядової комісії та військовим (див. «Заключний акт із грифом «Цілком таємно»). Тоді постала реальна загроза закриття стратегічних і єдиних у тодішньому СРСР підприємств військово-промислового комплексу, без яких ставало неможливим виробництво високоточних озброєнь та підводної і космічної техніки.

Мабуть для порятунку від закриття та забезпечення подальшої діяльності вищезгаданих підприємств і була «підкинута ракетна версія» та настільки фахово, що ніби «двадцять п'ятим кадром» подіяла на розум людей і «нейтралізувала» навіть здоровий людський глузд. Ніхто (в тому числі й науковці) не задумався: ***«А чи могло так бути?»*** Ракетна версія затьмарила розум до такого ступеня, що ніхто не звернув уваги на кричущу неув'язку в часі між початком та тривалістю хвороби дітей і «проходженням ракет» через місто.

Доцільно нагадати, що тактичні ракетні комплекси, які могли проїхати чернівецькими вулицями, твердопаливні. Рідкопаливними були лише стратегічні ракетні комплекси. Чи могли ***надзвичайно таємні*** стратегічні ракетні комплекси мандрували Чернівцями? Всі бачили таку техніку лише на парадах у Москві. Окрім того, рідкі ракетні палива – надзвичайно токсичні, швидкої дії, високо летючі рідини, що впродовж декількох годин випаровуються. То ж чому в найближчий час (години чи навіть дні) після розливу не з'явилися уражені за прийнятим у токсикології «правилом епіцентру» біля місця аварії? Або, чи могло одного разу розлите високо летюче ракетне паливо продовжувати токсичну дію та спричиняти різні форми облисіння з однаковою клінікою по всьому місту впродовж наступних місяців, років (понад 10 років), вражаючи мешканців

міста і приміської зони там, де ракет не могло й бути? До речі, компоненти ракетних палив перш за все вражають печінку і нирки. Постраждалі швидко вмирають, навіть не встигаючи облисіти. Ємкості для транспортування ракетного палива мають такий потрійний ступінь захисту, що для проливу рідини потрібно прикласти надзвичайних і цілеспрямованих зусиль.

Як лікували чернівецьку хімічну хворобу (масовий талотоксикоз)? Лікували чернівецьку хімічну хворобу як масове, раніше невідоме захворювання дітей, етіологію й патогенез якого на той час вважали дискутабельними. Відповідно до таких поглядів і лікували у різних клініках своїми методами.

У клініках м. Москви хімічну екзогенну інтоксикацію [83] лікували унітіолом, вживанням великої кількості рідини, ессенціалє, полівітамінами, дієтою із вмістом у продуктах холіну, метіоніну та відповідною седативною терапією. Пізніше таке лікування хворих чернівецьких дітей було визнане неефективним (А. Ф. Фітін, 1998).

У клініках м. Києва діагностовану «дифузну алопецію токсичної етіології» лікували з використанням метіоніну, квадевіту, ессенціалє, фітину з гліцерофосфатом кальцію, АТФ, алое, унітіолу, а зовнішньо, для лікування облисіння, призначали масаж, 50 % нафталановий спирт, фторокорт.

У клініках м. Чернівці для лікування інтоксикаційної алопеції [9] застосовували «лікувально-профілактичні блоки», які формувалися із урахуванням клінічних проявів чернівецької недуги. Лікарі використовували збалансовану дієтотерапію, адекватну основному захворюванню; базисну терапію, адекватну основному захворюванню; санацію хронічних вогнищ інфекції; бальнеотерапію. Для зниження рівня інтоксикації використовували ентеросорбцію активованим вугіллям у віковій дозі протягом двох тижнів. Дітям із вираженими імунологічними порушеннями призначали вілозем 0,35 мг/кг маси тіла інтраназально на турундах цілодобово протягом 10 днів (О. К. Колоскова, 1994) [9, 36, 44].

За даними Н. М. Шевчук [95], «базисне лікування» хімічної хвороби включало напівпостільний режим 14–16 днів, дієту з

максимальним використанням пектинвмістимих продуктів (мармелад, желе, печені яблука), природні антиоксиданти (полісолодові екстракти, вітаміни С і групи В). «Повний лікувальний комплекс» додатково до «базисного» передбачав використання: ессенціалє форте по 1 капсулі 3 рази на день після їжі протягом 30 днів; α-токоферол по10–15 мг щодобово в 2 прийоми протягом 14 днів; унітіол 5 % водний розчин 0,5 мл/кг маси тіла на добу, внутрішньом'язово протягом 10 днів; активоване вугілля для ентеросорбції по 2,0 г щодобово через 1 год після їжі 3 рази протягом 7 днів.

Для профілактики хімічної хвороби дітям м. Чернівці видавали безкоштовно, затверджений головним педіатром Міністерства охорони здоров'я колишнього СРСР, профілактичний набір ліків такого складу:

– ***дітям до 6 років***: синтетичний карболіт, полівітаміни в драже (ревіт), препарати кальцію (глюконат кальцію), біфідобактерії;

– ***для старших дітей***: активоване вугілля, полівітаміни (ревіт), препарати кальцію (глюконат кальцію).

Усім дітям було рекомендовано дієту із вживанням молока, кефіру, сиру, свіжих овочів (капуста, морква, буряк), фруктів (яблука, груші) та покращення санітарно-гігієнічних умов вдома, у школах, в дитячих дошкільних закладах.

Але не могли діти в 1988–1990 роках дотримуватися рекомендованої дієти. Тодішні проблеми харчування добре відомі чернівчанам. Тільки «хіміки» за затвердженим списком у спеціальних магазинах могли придбати на місяць на одного хворого: 3 кг м'яса, 300 г твердого сиру, 400 г вершкового масла, 30 яєць, 1 л (2 пляшки по 0,5 л) соняшникової олії. Навіть хліб в ті роки був у дефіциті (продавали 2 буханці в одні руки). Всебічно і правдиво висвітлено події того періоду в редакційній статті ***«Алопеція: рік минув. Що далі?»*** (газета «Молодий буковинець» № 48 від 19. XI. 1989 року).

Наступне десятирічне диспансерне спостереження за перехворілими засвідчило неефективність всіх схем лікування через недостатність дезінтоксикаційної терапії та постійне пере-

бування дітей у забрудненому середовищі, що не сприяло припиненню надходження токсикантів в організм.

Які уже відомі наслідки чернівецької масової талієвої інтоксикації?

Впродовж 10 років з моменту спалаху чернівецької хімічної хвороби всі 185 дітей, у яких було офіційно визнане це захворювання, перебували під постійним клінічним спостереженням. Цих дітей двічі на рік оглядали фахівці вузьких спеціальностей. Реабілітаційне лікування реконвалесцентів хімічної хвороби проводили щороку як на базі спеціалізованого обласного дитячого радіаційно-екологічного диспансеру, так і в умовах республіканських та місцевих санаторіїв, відповідних до профілю захворювання. Більша частина цих офіційно визнаних хворих побувала на обстеженні й оздоровленні в Ізраїлі (1990), Австрії (1994) та на Кубі (1995).

Діти з діагнозом осередкової алопеції, яку не визнали проявом хімічної хвороби, під таким постійним клінічним спостереженням не перебували. Тому віддалені наслідки талотоксикозу в цієї групи постраждалих не досліджували. Деякі відомості про наслідки перенесеного талотоксикозу в дітей з осередковою алопецією та у групі «умовно здорових чернівецьких дітей» нам відомі із порівняльного аналізу стану їх здоров'я та захворюваності на основі проведених дисертаційних досліджень.

За спеціальними методичними підходами, розробленими чернівецькими клініцистами, для проведення клінічних обстежень було підібрано три групи: 1) клінічна група (кластер) «хімічної хвороби» із 90 дітей; 2) група із 30 дітей, у яких в період спалаху хімічної хвороби було діагностовано осередкову алопецію іншого «нехімічного» генезу; 3) група із 15 дітей з інтоксикаційним синдромом, в яких не було виявлено патології волосся (в більшості це сибси пацієнтів основної першої групи). Кластер «хімічної хвороби» чисельністю 90 осіб підібрано на основі поглибленого і всебічного обстеження 173 дітей, яким у серпні–листопаді 1988 року було поставлено діагноз хімічної інтоксикаційної алопеції.

Впродовж перших трьох років диспансерного спостереження за дітьми, із діагнозом чернівецької хімічної хвороби

було помічено тренд до хронізації функціональних розладів, виявлених у розпалі хвороби. Така хронізація проявилася збільшенням кількості дітей у третій групі здоров'я. Третя група відображає наявність тих хронічних захворювань, які у період розпалу хвороби діагностували у дітей як функціональні розлади [95]. О. К. Колоскова (1994) відмітила, що, якщо у 1988 році дискінезії жовчовивідних шляхів у дітей-реконвалесцентів ЧХХ (1 група) були в 3,5 % випадків, то у 1992 році, ***незважаючи на реабілітаційні заходи***, цей показник зріс в 10 разів і склав 34,2 %. Клініко-параклінічне обстеження гастроентерологічної системи у дітей з осередковою алопецією (2 група) виявило переважно функціональні захворювання шлунка та жовчовивідних шляхів у 35 % обстежених.

За даними Н. М. Шевчук [95], ураження печінки хімічним фактором було виявлене як у дітей з тотальною, так і з осередковою алопецією, що підтверджує підвищення у всіх цих хворих активності ЛДГ-4 до (7,9±0,3) % (контроль (4,6±0,4) %) та ЛДГ-5 до (5,7–6,6±1,1) % (контроль (4,1±0,2) %). Десятьом дітям із діагнозом хімічної хвороби восени 1988 року було виставлено діагноз реактивного гепатиту, який клінічно проявився гепатомегалією, диспротеїнемією, змінами білково-осадових проб. Трансформації цього стану в хронічний гепатит не відмічено. У 1998 році збільшення печінки було виявлено у кожного п'ятого реконвалесцента ЧХХ. Патологія шлунково-кишкового тракту в реконвалесцентів хімічної хвороби проявлялася функціональними розладами шлунка й кишечнику (69,2 %), диспанкреатизмом (5,8 %), хронічним гастродуоденітом (14,2 %). Відмічено випадки хронічного активного гепатиту та хронічного панкреатиту. Дисбактеріоз було виявлено у кожного другого реконвалесцента. У кожної четвертої дитини знаходили нейтральний жир та кристали жовчних кислот, які оцінювали як ознаку транзиторної ферментопатії [95]. Виражені щорічні загострення хронічного гастродуоденіту спостерігали у перші шість років після захворювання на ЧХХ.

Дослідження Н. М. Шевчук і О. К. Колоскової дають підстави для висновку, що діти-реконвалесценти ЧХХ і діти з осередковою алопецією є однаково уражені талієм і мають невиліку-

вані прояви талотоксикозу. Проживання в зоні техногенного забруднення і недостатня детоксикаційна терапія спровокували перехід талотоксикозу до прогредієнтного, тобто тривалого та повільного перебігу інтоксикації з поступовим обтяженням стану постраждалих. Тут також прослідковується відлуння діагностичної помилки 1988 року із поділом уражених талієм на «хіміків» і «не хіміків».

У 1992 році проводили вивчення стану вегетативної нервової системи за 63 клінічними параметрами у реконвалесцентів ЧХХ із тотальною алопецією (А. М. Вейн, 1991)*. Було виявлено переважно ваготонічний тип дистоній (57,7 %). Часто неврологічні зміни поєднувалися із змінами електрофізіологічної активності головного мозку, змінами порогу збудження стовбурних функцій, а також змінами лікворо-гемодинаміки. Ці зміни науковці пов'язують із метаболічними розладами в мозку [36]. Було відмічено підвищення частоти гіпердинамічного синдрому у вигляді нестійкої уваги, рухового розгальмування, імпульсивності та агресивності. Неврозоподібні стани у реконвалесцентів ЧХХ проявлялися плаксивістю, швидким стомленням, капризами, зниженням психічної активності, пам'яті, інтелектуальної продуктивності. У шести дітей-реконвалесцентів ЧХХ (2 – із тотальною алопецією, 4 – з іншими формами алопеції) діагностовано полірадикулопатію. У 1993 році хворих з полірадикулопатією знято з диспансерного обліку через їх одужання. Один хворий з осередковою алопецією, якому діагноз хімічної хвороби було виставлено у 1989 році в клініці Москви, переніс у 1995 році полірадикулоневрит, який діагностували як ускладнення ентеровірусної інфекції. У 1996 році цей хворий визнаний інвалідом [36].

Виявлена науковцями у реконвалесцентів ЧХХ патологія, в тому числі й полірадикулоневрит 1995 року, є класичним проявом психоневрологічного синдрому талотоксикозу.

Патологію ендокринної системи у перехворілих дітей представлено переважно гіперплазією щитоподібної залози (84 % в структурі захворювань) без підвищення рівня її гормонів у крові. В дітей-реконвалесцентів ЧХХ частіше відмічають ви-

* Вейн А. М. – 1991 [36].

сокі показники нейроноспецифічної енолази (прояв порушення ендокринного синдрому талотоксикозу).

Патологія серцево-судинної системи у реконвалесцентів ЧХХ проявляється вегетосудинними розладами та неадекватною реакцією на фізичне навантаження з реституцією пульсу більше 10 хв (кардіосудинний синдром талотоксикозу).

Захворювання ЛОР-органів у реконвалесцентів ЧХХ найчастіше проявляються аденотонзилітами, гіпертрофією аденоїдів та піднебінних мигдаликів, хронічними компенсованими тонзилітами. Для перебігу всіх цих захворювань характерна торпідність. Протягом 1988–1995 років відсутня тенденція до зменшення аденотонзилітів в усіх групах спостереження. Жодного із реконвалесцентів ЧХХ не було знято з диспансерного обліку у цій групі захворювань. Науковці пояснюють такий стан із захворюваннями ЛОР-органів порушеннями імунного статусу організму, допускаючи також можливе продовження дії зовнішніх чинників, здатних підтримувати хвороби носоглотки [95]. Насправді, це є проявом синдрому ураження відкритих слизових і дихальних шляхів).

У всіх дітей-реконвалесцентів ЧХХ установлені стійкі та несприятливі порушення показників імунітету (талієвий імунодефіцит) на клітинному та гуморальному рівнях, зниження активності ферментів глутатіонового циклу еритроцитів. Практично всі ланки глутатіонового циклу детоксикації у реконвалесцентів хімічної хвороби виявились порушеними [36].

Встановлено [95], що показники клітинної ланки імунітету в здорових дітей у 1988 році були вищими, ніж у «контрольній групі» чернівецьких дітей в 1992 році. ***Цей факт є ще одним беззаперечним доказом масового токсичного ураження мешканців міста з дією хімічного фактора в 1988 році на всіх дітей Чернівців та продовження «ліквідованої» епідемії талотоксикозу!***

Найповніше результати майже десятирічного диспансерного спостереження за реконвалесцентами чернівецької хімічної хвороби відображено у кандидатській дисертації Н. М. Шевчук (1999) «Клініко-параклінічна характеристика віддалених нас-

лідків хімічної екзогенної інтоксикації». Заслуговує уваги наведена в дисертації [95] структура та поширення захворювань серед реконвалесцентів ЧХХ протягом 1988–1996 років. Представляємо окремі дані із дисертації Н. М. Шевчук у таблицях і коментарях до них (табл. 20, 21).

Таблиця 20

Динаміка деяких показників поширеності захворювань серед реконвалесцентів ЧХХ за 1988–1996 роки [95]

З хворюв ння	Дин мік по рок х (%)							
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Хвороби геп то-білі рної системи	40,0	45,6	44,7	58,8	42,2	52,5	74,0	74,3
Хронічні денотонзиліти	70,0	65,6	45,6	46,8	45,6	43,3	31,1	22,7
Вегетосудинн дистонія	2,2	5,6	10,0	22,8	20,0	20,0	28,0	17,7

Таблиця 21

Структура й поширення захворювань серед реконвалесцентів ЧХХ, установлені в ході диспансерного спостереження 1988–1996 рр. [95]

З хворюв ння	Ч стот вип дків по рок х (%)				
	1988	1989	1992	1994	1996
Дифузний зоб	1,1	5,5±3,8	16,6±3,9	22,4±4,4	27,7±4,7
Вегетосудинн дистонія (сом тоформні розл ди)	3,3±1,9	11,1±3,3	38,0±5,1	20,0±4,2	17,7±4,0
стеноневротичний ст н	–	11,1±3,4	3,6±2,2	8,9±3,0	6,6±2,6
Хронічний тонзиліт	13,3±3,5	12,2±3,4	18,8±4,1	20,0±4,2	13,3±3,5
деноїдні вегет ції	12,2±3,4	20,0±4,2	24,4±4,5	23,3±4,4	13,3±3,5
Бронхіт (без уточнення гострий чи хронічний)	2,2±1,6	10,0±3,1	8,9±3,0	2,3±1,6	–
стм	1,1	2,2	5,6±2,4	4,4±2,1	–
Хронічний г стродуоденіт	6,8±2,6	6,8±2,6	3,1±1,9	6,6±2,9	10,0±3,0
Хронічний холецистит	23,3±4,5	28,8±4,7	38,8±5,1	33,3±4,9	36,6±
Дискінезія жовчовивідних шляхів	6,6±2,2	28,0±4,7	14,4±1,5	33,3±4,9	36,4±
Специфічний ре ктивний геп тит	6,8±2,6	6,8±2,6	6,8±2,6	–	–
Функціон льні з хворюв ння шлунк	6,8±2,6	6,8±2,6	6,8±2,6	7,8±2,8	4,4±
Неврозоподібний ст н (нервозність)	7,8±2,8	33,3±4,9	33,3±4,9	5,6±2,4	5,6±2,4

На збільшення захворювань суттєво впливали місце проживання та ступінь порушення глутатіонової системи дезінтоксикації. Установлено залежність рівня цих захворювань від екологічного стану довкілля. Найбільший рівень захворювань виявлено серед реконвалесцентів, які продовжували проживати на техногенно забруднених ділянках міста. Місто очищали від мікроелементного забруднення з 1993 до 2000 року.

За даними науковців Буковинського медичного університету та Обласного діагностичного центру (О. О. Воробйов, Г. Є. Дудко, Ю. О. Воробйова, 1999) [26], виявлено зростання уроджених вад у вагітних віком 16–20 років. Найбільшу питому вагу природжених вад плода спостерігають в осіб віком від 21 до 25 років (у межах 50 %). У вагітних 30 років та старше уроджені вади плода майже не зустрічають.

Характерно, що показники уроджених вад плода (9,9 %) в м. Чернівці у 1996 році майже в два рази перевищували середньообласні (5,5 %). ***Обстежені вагітні, яким у 1996 році виповнилось 16–20 років, восени 1988 року були дітьми віком 8–12 років.*** За даними медико-генетичного відділу Чернівецького обласного діагностичного центру (1996), безплідними є 48 % жінок та 52 % чоловіків [26, 27].

Проведені науковцями Львівського науково-дослідного інституту спадкової патології генетичні дослідження [36] показали, що починаючи з 1988 року в генофонді популяції Чернівців зареєстровано низку негативних явищ, а саме – збільшення числа уроджених вад розвитку серед новонароджених, підвищення частоти хромосомних аберацій хроматидного типу в ембріонів, новонароджених та вагітних жінок, а також поява відсутнього в контролі значного числа випадків аномалій розвитку кісткової системи, переважно остеопорозу в ембріонів, ***що свідчить про наявність у Чернівцях мутагенно і тератогенно діючого фактора хімічної природи*** (рис. 3).

Динаміка виявленої патології є відміченою стабілізацією ситуації на рівні 10 % у 1996 році. Насторожує думка О. О. Созанського, І. А. Сєднєва (1996) про наявність ще у 1996 році постійно діючого несприятливого чинника хімічного походження в м. Чернівці.

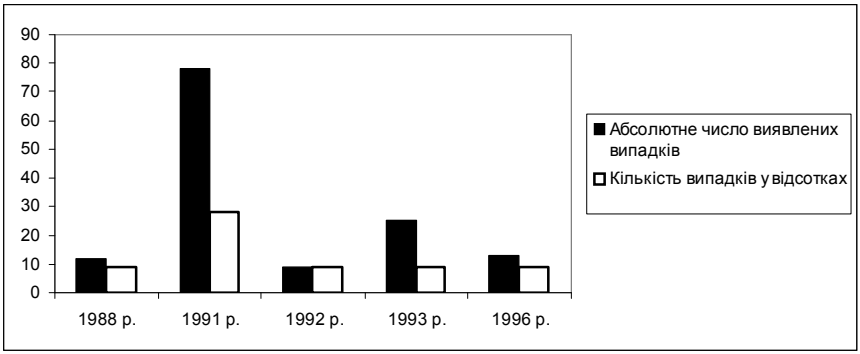


Рис. 3. **Випадки виявлених аномалій остеогенезу ембріонів і плодів людини при динамічному спостереженні чернівецької популяції (1988–1996 рр.)** [36].

У загальному підсумку своїх досліджень науковці Львівського НДІ ПАСП популяцію Чернівців радять віднести до категорії підвищеного генетичного ризику, що вимагає посилення наявної у регіоні медико-генетичної служби та подальшого динамічного спостереження [36].

За повідомленням О. О. Воробйова у статті «Епідеміологічні особливості окремих факторів ризику розумової відсталості (РВ) серед дитячого населення м. Чернівці» (2007), за останні роки збільшуються показники розумової відсталості серед дитячого населення міста з перевищенням середньостатистичних даних в Україні. Так, у 1996 році виявлено 93,5 випадка, у 1997 – 83,1, у 1998 – 98,6, у 1999 – 106,0, у 2000 – 114,2 на 10 000 дитячого населення. Автор не виключає як одну із причин зростання цієї патології – чернівецьку хімічну хворобу (талотоксикоз). Серед частих віддалених наслідків талієвої інтоксикації є енцефалопатія [17].

Підсумки

Талій є смертельною отрутою повільної дії, про що свідчить наявність прихованого (латентного) періоду інтоксикації і смертельні наслідки отруєнь навіть мінімальними токсичними дозами металу та його сполук. *Елемент належить до стійких отрут, що зберігають свою токсичність протягом усього терміну перебування в повітрі, на місцевості, у воді, на забруднених предметах. Він проявляє токсичну дію в будь-якому агрегатному стані й здатний уражати живі організми всіх рівнів організації. При забрудненні довкілля талій утворює стійкі, повільної і тривалої дії зони хімічного ураження,* для ліквідації яких необхідне проведення комплексу спеціальних заходів. Знаходячись в повітрі у вигляді пари, диму, пилу талій проявляє об'ємну токсичну дію, тобто здатний уражати людей, тварин, комах, проникаючи навіть в негерметично закриті приміщення. Будь-які відчуття (запах, присмак, біль тощо) при контакті з талієм чи його сполуками відсутні (німий контакт). Токсичність талію перевищує токсичність сулеми і миш'яку.

Талій потрапляє в організм через органи дихання, шкіру та відкриті слизові оболонки у вигляді аерозолю (пил, дим, сажа), а через рот із забрудненою водою та продуктами харчування. Основну роль у швидкому накопиченні талію в організмі людей і тварин відіграє інгаляційний шлях, як найнебезпечніший для прояву токсичної дії іонів металів та в десять разів ефективніший від перорального. Токсичні іони талію впливають на всі життєво важливі органи і системи й проявляють різнобічні токсичні ефекти, а саме: мутагенний, гонадотропний, тератогенний, загальнотоксичний, бактеріостатичний. Спроможність проникати через плаценту дозволяє талію проявляти пряму ембріотоксичну дію. За певних умов субпорогова концентрація талію в організмі може стати токсичною. Наприклад, при дії з

бором його токсичність зростає удвічі. Бор, алюміній, кадмій, свинець здатні посилювати токсичність талію, стимулювати талієві отруєння навіть субпороговими дозами та обтяжувати клініку і перебіг талотоксикозів.

Стійка ферментопатія є основним компонентом загальнотоксичної (резорбтивної) дії талію. Вона повільно розпочинається ще в період місцевої дії іонів талію на клітинному рівні й проявляється ознаками поступово наростаючого пригнічення життєво важливих обмінних процесів упродовж всього токсикогенного періоду. Ферментопатія виникає від порушення іонами талію метаболізму сірки і таких біометалів, як калій, залізо, мідь, цинк, марганець, алюміній. Важливу роль у розвитку стійкої ферментопатії відіграє токсичний дисбактеріоз, що порушує синтез у кишечнику цілого ряду коферментів.

Талій і його сполуки стають необхідними у сучасних різнобічних технологіях. Рідкісні технологічні властивості металу та його сполук роблять їх незамінними у деяких галузях сучасних виробництв. Це сприяє розширенню меж їхнього використання з одночасним збільшенням кількості антропогенних джерел забруднення довкілля талієм. Небезпека є в тому, що талій та його сполуки, навіть у смертельних концентраціях, не викликають органолептичних змін у харчових продуктах, воді, повітрі. При цьому забруднення, що вважається незначним при оцінках кількості токсиканта в навколишньому середовищі, може стати катастрофічно небезпечним внаслідок дії *закону концентрування речовин у трофічних ланцюгах*. Саме за цим законом талій накопичується до небезпечних концентрацій у різних об'єктах навколишнього середовища: в ґрунті й воді, рослинах, овочах і фруктах, в тканинах та органах усіх живих організмів.

Численні публікації свідчать, що професійні та екогенні талотоксикози є поширеною патологією, особливо в зонах природних і техногенних геохімічних аномалій з підвищеним вмістом токсиканта в об'єктах навколишнього середовища. *Біда в тім,що на сьогодні талотоксикози практично не діагностують через відсутність належних діагностичних критеріїв та методик діагностики мікроелементозів*. З цих

причин талій поки що не зайняв належного йому місця серед найнебезпечніших забруднювачів довкілля. Переконливо про актуальність проблеми талотоксикозів свідчить весь практичний досвід з виявлення причин та ліквідації екологічної катастрофи і її наслідків у м. Чернівці, а також стан діагностики та профілактики професійних талотоксикозів. Маємо надію, що запропоноване науково-практичне видання допоможе вирішити вкрай актуальну проблему діагностики та профілактики талотоксикозів.

Сучасними, достатньо чутливими й достовірними методами досліджень біологічних матеріалів, продуктів харчування, овочів та фруктів на вміст у них талію й інших токсичних мікроелементів є:

– атомно-абсорбційна спектрометрія. Чутливість методу становить 200 нг/мл. Наприклад, атомний абсорбціометр фірми PE (модель 300 із графітовим аналізатором типу ХГА-72) дозволяє кількісно виявити талій у добовій порції сечі з точністю до 10^{-6} мг. У добовій порції сечі, за умов попередньої її мінералізації з метою збільшення концентрації токсиканта, талій можна виявляти протягом усього токсикогенного періоду талотоксикозу;

– флюорометричний метод із родаміном В. Чутливість методу 50 нг/мл. Метод засновано на здатності одновалентного талію окиснюватись бромною водою до тривалентного з наступним утворенням комплексу Fe^{+3}+родамін В і екстракцією цього комплексу в бензол. Бензольний екстракт комплексу набуває червоно-фіолетового кольору і здатності до флуоресценції. До елементів, що здатні легко реагувати з родаміном В в умовах проведення досліджень на виявлення талію, відносять сурму (Sb), золото (Au), кальцій (Ca), що слід обов'язково враховувати при проведенні аналізів;

– нейтронно-активаційний аналіз. На його проведення потрібно затратити два тижні. Чутливість цього методу становить 0,1 нг/мл. Метод ґрунтується на активації стабільних ізотопів у біологічних зразках нейтронами з наступним вимірюванням випромінювання. Метод дозволяє виявити вміст стабільних

ізотопів різних мікроелементів у тканинах, органах і біосубстратах. Саме цим методом отримали найкращі й найдостовірніші результати в процесі досліджень наявності талію у тканинах, органах і біосубстратах хворих дітей з Чернівців.

Якщо методами, що не мають достатньої чутливості для виявлення талію в організмі у нормальних концентраціях, виявляють талій або його сліди в біопробах, то таку концентрацію його в організмі слід розглядати як підтвердження діагнозу талотоксикозу.

Практичну роботу з діагностики, лікування та профілактики всіх форм талотоксикозів слід здійснювати з урахуванням наступних положень.

Талієва інтоксикація є загальним захворюванням, що супроводжується ураженням з порушення функцій практично всіх життєво важливих органів і систем. *Основу патогенетичних механізмів талотоксикозів будь-якого генезу складають два взаємозалежні процеси:* 1) пряма (специфічна) дія іонів талію на клітинні й субклітинні системи; 2) стійка ферментопатія, яка є основним компонентом загальнотоксичної дії талію. Свою специфічну пряму дію на епітеліальні, нервові, м'язові клітини, клітини-гландулоцити і гепатоцити іони талію проявляють на рівні порогових і субпорогових концентрацій, порушуючи поступово спочатку функцію, а згодом і структуру (метаплазія, гіперплазія, остеопороз) тих тканин і органів, що багаті на такі клітини. Наслідки місцевої дії іонів талію на клітинному рівні проявляються мутагенним, гонадотропним і тератогенним ефектами. Слід враховувати ембріотоксичну дію на плід і бактеріостатичну дію талію на автохтонну мікрофлору організму.

Подібно до інших інтоксикацій, при перебігу талотоксикозів виділяють токсикогенний і соматогенний періоди.

Токсикогенний період характеризується наявністю в організмі токсичних іонів талію у такій концентрації, яка забезпечує прояв специфічної токсичної дії на органи і тканини з помітними лікарю зовнішніми ознаками інтоксикації. Протягом токсикогенного періоду відбувається поступове формування патологічного стану, характерного для талотоксикозів, з поя-

вою наступних класичних синдромів та симптомів, характерних для всіх клінічних форм талієвих інтоксикацій:

– синдром ураження слизових оболонок (очей, носоглотки, дихальних шляхів, статевих органів);

– гастроентерологічний синдром з ознаками ураження шлунково-кишкового тракту, з проявами дисбактеріозу, гіповітамінозу й кахексії;

– психоневрологічний синдром з ознаками ураження центральної нервової системи, переважно проміжного і спинного мозку та периферичних нервів, особливо литкового;

– ендокринний синдром з ознаками ураження щитоподібної та підшлункової, статевих і надниркових залоз;

– гематологічний синдром з ознаками вираженої еозинофілії, лімфоцитозу, порушенням формули вліво і наростанням анемії;

– кардіоваскулярний синдром з ознаками токсичної кардіодистрофії, можливого інфаркту міокарда та спазматичного чи спазматично-атонічного стану капілярів;

– гепаторенальний синдром у більшості своїй з ознаками «реактивного гепатиту», «малої печінкової недостатності» і порушенням видільної функції нирок;

– дерматологічний синдром з ознаками токсичного ураження шкіри та її придатків, з проявами різних форм облисіння.

Дерматологічний синдром (алопеція) виявляється не раніше 2 тижня від початку інтоксикації і завжди на тлі інших клінічних синдромів талотоксикозу. Саме такий прояв цього синдрому стає причиною суттєвих помилок у діагностиці талотоксикозів. *Мало або зовсім не обізнані в токсикології талію і його сполук лікарі*, які не знають особливостей перебігу та клінічних проявів талотоксикозів, *діагностують алопецію як самостійне захворювання, всі інші клінічні синдроми талотоксикозу розглядають як самостійні хвороби* і діагностують як «фонову патологію» або «супутні захворювання», яким приписують роль патогенетичних механізмів у виникненні алопеції. *Класично ця помилка виявилась у діагностиці масового талотоксикозу, відомого в світі як чернівецька хімічна хвороба*. Діагностували не талотоксикоз, а тільки облисіння.

Соматогенний період талотоксикозів розпочинається з моменту, коли специфічна токсична дія талію нейтралізована шляхом зменшення його концентрації в організмі нижче порогового рівня внаслідок проведеної детоксикації. У цьому періоді талотоксикоз проявляється клінічними ознаками «слідового» пошкодження талієм структури та функції органів і систем. *Якщо лікар не обізнаний з талотоксикозами і можливим прогредієнтним перебігом талієвих отруєнь в соматогенному періоді або не знає причин, які здатні спровокувати таку динаміку хвороби, то тривалий прояв виявлених ще в токсикогенному періоді клінічних синдромів і симптомів із поступовим обтяженням стану хворого починають розглядати не як продовження хімічної хвороби, а як «хронізацію функціональних розладів уражених органів та систем»* (термін чернівецьких медиків).

Допоможуть запідозрити талієву інтоксикацію такі визначені й практикою підтверджені діагностичні ознаки талотоксикозу :

1. Наявність незрозумілої дифузної алопеції, якщо виключені всі відомі причини її виникнення, повинна навести лікаря на думку про отруєння талієм, навіть у тих випадках, коли джерело талію не вдається виявити. Підозра на талієве отруєння ще більше зростає, якщо алопеція супроводжується неврологічними симптомами з розладами сну.

2. Передчасний перехід значної частини волосся із фази анагена у фазу телагена з порушенням співвідношення анагенового і телагенового волосся (в нормі 9:1) та дифузним випаданням телагенового волосся є однією з ознак талієвої інтоксикації. Швидкий розвиток дифузної алопеції будь-якого ступеня вираження може стати першим передвісником наступного гніздового облисіння, особливо у дітей.

3. При тяжкому талотоксикозі алопеція починається з дифузної і закінчується повним облисінням голови протягом 48 год (А. Рук і Р. Даубер, 1985).

Талій в організмі людини утворює стійкі зв'язки з відповідними рецепторами токсичності й цим значно ускладнює його елімінацію. В усіх випадках перш за все необхідно припинити

подальше потрапляння талію в організм і негайно розпочати проведення заходів, спрямованих на виведення або знешкодження токсиканта, який уже знаходиться в організмі постраждалого.

Активна детоксикація організму з використанням антидотної терапії препаратами калію і хелатоутворюючих сполук та методів штучної детоксикації (гемодіалізу, гемоперфузії тощо) – найважливіший компонент терапії. На ранній, тобто *функціональній стадії талотоксикозів*, усі методи активної детоксикації носять характер *етіологічного лікування*, а тому застосовуються незалежно від тяжкості стану хворого на момент його обстеження й лікування. У пізній, *органній стадії талотоксикозу*, коли настає порушення детоксикаційних функцій паренхіматозних органів, штучні методи детоксикації набувають характеру *патогенетичного лікування*.

Практичний досвід свідчить, що для антидотної терапії при талотоксикозах найефективніше сумісне використання препаратів калію і хелатоутворюючих сполук. *Антидотна терапія вкрай необхідна та ефективна у токсикогенному періоді талотоксикозу і втрачає своє практичне значення в соматогенному періоді*. Обов'язковою складовою терапії упродовж токсикогенного періоду повинні бути вітамінні препарати і перш за все вітаміни групи В та засоби лікування або профілактики дисбактеріозу.

Недостатня дезінтоксикація організму, а також не зупинене подальше потрапляння талію в організм, стають причиною рецидивів талотоксикозу або прогредієнтного перебігу інтоксикації з поступовим обтяженням загального стану хворих. Про можливість таких наслідків свідчить досвід розвитку чернівецької хімічної хвороби.

Чернівецька екологічна хвороба та її наслідки потребують подальшого різнопланового дослідження та правдивого висвітлення отриманих результатів заради збагачення науково-практичного досвіду медицини та світової спільноти. Промахи минулого слід не тільки констатувати, але й аналізувати, робити висновки та обов'язково виправляти допущені помилки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / *А. П. Авцин, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова.* – М. : Медицина, 1991. – 496 с.

2. Акт расследования причин алопеции у детей г. Черновцы комиссией МЗ СССР от 10 ноября 1988 года. – Черновцы. – 10 с.

3. *Бабенко Г. А.* Обмен некоторых биометаллов и активность металлопротеидов в организме детей г. Черновцы, перенесших алопецию / *Г. А. Бабенко, И. М. Остапяк, Т. П. Максимчук* // Педиатрия. – 1993. – № 5. – С. 82–85.

4. *Бабенко Г. А.* Патогенез, діагностика та лікування мікроелементозів : матеріали І Європейського конгресу українських лікарських товариств / Г. А. Бабенко. – Івано-Франківськ, 1992.

5. *Баевский Р. М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – М. : Медицина, 1979.

6. *Бандман А. Л.* Таллий и его соединения // Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I – IV групп : справочное издание / А. Л. Бандман. – Л. : Химия, 1988. – С. 237–248.

7. *Банит А. С.* В погоне за тенью (хроника черновицкой алопеции) / А. С. Банит. – Черновцы : ЭОК «Полиграф», 1999. – 88 с.

8. *Банит А. С.* Опыт ликвидации химической болезни детей в г. Черновцы / А. С. Банит, И. Т. Пенишкевич // Педиатрия. – 1989. – № 12. – С. 71–74.

9. *Безруков Л. О.* Діагностика, лікування та реабілітація дітей, що хворіють на хімічну інтоксикаційну алопецію : методичні рекомендації МОЗ України. Республіканський центр науково-методичної інформації / Л. О. Безруков, В. В. Бережний, А. М. Бухарович. – Чернівці, 1995. – 16 с.

10. Мікроелементози у дітей / *Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Ю. В. Марушко, О. Л. Туринська.* – Чернівці: «СПД Лівак У.М.», 2010. – 216 с.

11. К вопросу об изменении токсичности таллия при его сочетанном воздействии на организм с селеном, бором, алюминием : материалы 71 итоговой научной конференции сотрудников Черновицкого мединститута / *В. И. Белоус, А. Г. Гниденко, В. С. Прокопчук [и др.].* – Черновцы, 1990.

12. Распределение таллия, алюминия и бора в органах и тканях крыс : тезисы докладов Всесоюзной конференции [«Достижения биотехнологий – агропромышленному комплексу»] / *В. И. Белоус, И. И. Мойса, М. А. Хазан [и др.].* – Черновцы, 1991. – Т. 2. – С. 47.

13. Токсичность и распределение таллия в органах и тканях животных при комбинированном действии его с бором, алюминием, селеном : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / *В. И. Белоус, А. Г. Гниденко, В. С. Прокопчук [и др.]*. – Черновцы, 1990. – С. 99.

14. *Білоус В. В.* Проблеми медичної діяльності в умовах антропогенного стресу, викликаного впливом на довкілля хімічного фактора / В. В. Білоус, В. І. Білоус // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 1. – С. 17–18.

15. *Білоус В. І.* Деякі проблеми медицини та лікарської діяльності в умовах антропогенного стресу з постійним і потужним впливом на довкілля хімічного фактора / В. І. Білоус, В. Е. Кардаш, В. В. Білоус // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 1 (5). – С. 69–72.

16. *Білоус В. І.* Мікроелементні токсикози людини як один із розповсюджених різновидів екологічної патології / В. І. Білоус, В. В. Білоус // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 3 (185). – С. 23–25.

17. *Білоус В. І.* Талотоксикози (чернівецька хімічна хвороба) / В. І. Білоус, В. В. Білоус. – Чернівці : Місто, 2002. – 284 с.

18. *Бойчук Т. М.* Адаптивні перебудови хроноритмів функції нирок при тривалому впливі малих доз талію хлориду / Т. М. Бойчук // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. – Вып. 1. – С. 64–68.

19. *Булавинцева О. А.* Влияние таллия на активность ферментов крови людей. Особенности реанимации при острых отравлениях / О. А. Булавинцева // Научные труды Иркутского мединститута. – 1975. – Вып. 127. – С. 159–161.

20. *Бурдин Ю. П.* Отравления соединениями таллия / Ю. П. Бурдин, К. А. Мещерская // Судебно-медицинская экспертиза. – 1975. – № 4. – С. 37–39.

21. *Бухарович А. М.* Дифференциальная диагностика химической интоксикационной и наследственной (или врожденной) алопеции у детей : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / А. М. Бухарович, М. Н. Бухарович. – Черновцы, 1990. – С. 130–131.

22. *Бухарович А. М.* Клинические отличия химической и очаговой алопеции у детей : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / А. М. Бухарович, В. Т. Глухенький, Г. И. Суколин. – Черновцы, 1990. – С. 131–133.

23. Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків : тези доповідей наукової конференції. – Чернівці : «Медик», 2002. – 48 с.

24. *Войнар А. И.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / А. И. Войнар. – М. : Высшая школа, 1960. – 544 с.

25. *Войнар А. И.* Микроэлементы в живой природе / А. И. Войнар. – М. : Высшая школа, 1962.

26. *Воробйов О. О.* Особливості поширення природжених вад плода в Чернівецькій області за 1992–1996 роки / О. О. Воробйов, Г. Є. Дудко, Ю. О. Воробйова // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3. – № 3. – С. 261–262.

27. *Воробйова С. О.* Вплив зовнішнього середовища на генетику захворювань з спадковою схильністю : матеріали симпозіуму з міжнародною участю [«Хірургічні проблеми і екологія»] / С. О. Воробйова, О. В. Сизоненко. – Чернівці, 1995. – С. 65–66.

28. *Гайсан Н. В.* К вопросу об особенностях клиники и течения очаговой алопеции у взрослых : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / Н. В. Гайсан, В. Т. Богославец, О. И. Денисенко. – Черновцы, 1990. – С. 133–134.

29. *Годованець Ю. Д.* Прогнозування та диференційно-діагностичні критерії захворювань гепатобіліарної системи у дітей, які перенесли чернівецьку хімічну хворобу : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Ю. Д. Годованець. – Чернівці, 1995. – 197 с.

30. *Голиков С. Н.* Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. – Л. : Медицина, 1986. – 280 с.

31. *Гуцуляк В. Н.* Эколого-геохимическая оценка ландшафтов г.Черновцы в связи с заболеванием детей алопецией : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / В. Н. Гуцуляк. – Черновцы, 1990. – С. 41–42.

32. Таллий и его применение в современной технике / *Т. И. Дарвойд, А. К. Дорофеева, М. А. Попова [и др.]* // ЦНИИ информации и технико-экологических исследований цветной металлургии. – М., 1968. – 65 с.

33. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья детского населения по показателям заболеваемости и физического развития : метод. рекомендации / *Н. М. Хижняк [и др.]*. – К., 1992. – 33 с.

34. *Добровольский В. В.* География микроэлементов. Глобальное рассеяние / В. В. Добровольский. – М. : Мысль, 1983. – 160 с.

35. Молекуло-биологический эффект карбоната таллия / *Г. Д. Засухина, Г. Н. Красовский, И. М. Васильев [и др.]* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1980. – Вып. 90. – № 12. – С. 723–725.

36. *Зербіно Д. Д.* Чернівецька хімічна хвороба: нове екологічне захворювання? / Д. Д. Зербіно, А. М. Сердюк. – Львів : Месіонер, 1998. – 280 с.

37. *Зербино Д. Д.* Исследования химической болезни детей в Черновцах (1988–1989г.г.) : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / Д. Д. Зербино, Л. Н. Резник, И. Д. Бабак. – Черновцы, 1990. – С. 42–44.

38. *Зербино Д. Д.* Экологическая патология : проблема превентивной медицины. Концепция первичной профилактики / Д. Д. Зербино // Превентивная медицина. – 2011. – № 3 (79). – С. 112–113.

39. *Злобін Ю. А.* Основи екології / Ю. А. Злобін. – Київ : Лібра, 1998. – 248 с.

40. *Кабата-Пендиас А.* Микроэлементы в почвах и растениях; пер. с англ. / А. Кабата-Пендиас, Х. Пендиас. – М. : Мир, 1989. – 439 с.

41. *Карнаева Ф. М.* Случай смерти от отравления йодистым таллием / Ф. М. Карнаева, Т. А. Однонозова, Ю. С. Сидоров // Вопросы судебно-медицинской экспертизы. – 1968. – № 4. – С. 18–20.

42. *Кенесариев У. И.* Экспериментальное обоснование «органов-мишеней» при таллиевой интоксикации : сборник научных трудов института общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Сысина «Гигиенические аспекты охраны окружающей среды» / У. И. Кенесариев, О. Г. Чарыев. – М., 1979. – Вып. 7. – С. 5–7.

43. *Киселев Р. Н.* Критический анализ эколого-токсикологической ситуации в г. Черновцы : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / Р. Н. Киселев, И. А. Левашова, Б. Н. Филатов. – Черновцы, 1990. – С. 46–47.

44. *Колоскова О. К.* Клінічні прояви масового захворювання невідомої етіології з синдромом гострої дифузної алопеції у дітей м. Чернівці : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. К. Колоскова. – Київ, 1994. – 27 с.

45. *Коржик В. П.* Антропогенные изменения ландшафтов Северной Буковины и актуальные задачи национального природопользования : дисс. ... канд. геогр. наук В. П. Коржик. – Черновцы, 1992.

46. *Коржик В. П.* Геоекологічні аспекти чернівецької алопеції: постановка проблеми : тези доповідей міжнародної наукової конференції [«Навколишнє середовище і здоров'я»] / В. П. Коржик. – Чернівці, 1993. – С. 282.

47. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших химическую интоксикацию с алопецией, и у детей с очаговой алопецией : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / В. В. Корнева, А. К. Лисовый, Н. М. Шевчук [и др.]. – Черновцы. – С. 47–48.

48. *Кравченко О. В.* Вагітність, пологи та функціональний стан системи мати-плацента-плід у жінок екологічно небезпечного чернівецького регіону України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Кравченко. – Чернівці, 1995. – 32 с.

49. *Кравченко О. В.* Морфолого-функціональні особливості будови плаценти при невиношуванні вагітності у жінок екологічно несприятливого чернівецького регіону України / О. В. Кравченко // Збірник наукових праць «Невиношування вагітності». – Київ, 1997. – С. 19.

50. *Лабий Ю. М.* Миграция микроэлементов в системе почва-вода-растение в условиях Прикарпатья : материалы Всесоюзной конференции / Ю. М. Лабий. – Чебоксары, 1986. – Т. 1. – С. 126–127.

51. *Лоуренс Д. Р.* Клиническая фармакология : в 2-х томах : пер. с англ. / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. – М. : Медицина, 1991. – Т.1. – 656 с.

52. Отравления / *Е. А. Лужников, А. И. Корбакова, Я. М. Луцкий [и др.]* // БМЭ. – 3-е изд. – М. : Советская энциклопедия, 1982. – Т. 18.

53. *Лужников Є. А.* Клиническая токсикология / Є. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – М. : Медицина, 1989.

54. *Люблина Е. И.* Гигиеническая токсикология металов / Е. И. Люблина, Э. А. Дворкин. – М. : Медицина, 1983.

55. *Марченко М. М.* Влияние таллия на включение 14с-лейцина в белки прорастающих семян кукурузы : тезисы докладов Всесоюзной конференции «Достижения биотехнологий – агропромышленному комплексу» / М. М. Марченко, Л. Н. Хлус, З. С. Голуб. – Черновцы, 1991. – Т. 2. – С. 41.

56. Металлы. Гигиенические аспекты оценки и оздоровления окружающей среды. Токсикология талия и его соединений. – М. : Медицина, 1983.

57. Ферменти : навч. посіб. / *І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, Г. П. Копильчук.* – Чернівці, 1994. – 117 с.

58. *Мещишен І. Ф.* Глутатіонова система організму за умов норми та патології : актова промова / І. Ф. Мещишен, О. О. Хавич, Н. П. Григор'єва. – Чернівці : Буковинська медакадемія, 1999. – 26 с.

59. *Михов Х.* Отравления у детей / Х. Михов; пер. с болг. – М. : Медицина, 1985. – 224 с.

60. Содержание тяжелых металлов в моче детей, больных алопецией : тезисы докладов межотраслевого научно-технического семинара / *И. И. Мойса, М. А. Хазан, В. И. Белоус [и др.].* – Куйбышев, 1990. – С. 48–49.

61. Техногенные металлы и бор в растениях г. Черновцы : тезисы докладов Всесоюзной конференции «Достижения биотехнологий – агропромышленному комплексу» / *И. И. Мойса, М. А. Хазан, А. Э. Мислюк [и др.].* – Черновцы, 1991. – Т. 2. – С. 42.

62. Токсические металы в моче больных детей с явлениями алопеции : тезисы докладов Всесоюзной конференции «Достижения биотехнологий – агропромышленному комплексу» / *И. И. Мойса, М. А. Хазан, Э. Г. Гареева [и др.].* Черновцы,– 1991. – Т. 2. – С. 43.

63. *Москалев Ю. И.* Минеральный обмен / Ю. И. Москалев. – М. : Медицина, 1985. – 287 с.

64. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / под ред. *Х. Зигель, А. Зигель*; пер. с англ. – М. : Мир, 1993. – 368 с.

65. *Нечитайло Ю. М.* Фізичний розвиток дітей та його екологічні аспекти / Ю. М. Нечитайло // Хист. – 1997. – № 1. – С. 18–24.

66. *Патратий В. К.* Синдром химической интоксикации у детей с диффузной алопецией / В. К. Патратий, Г. И. Кокощук, А. М. Бухарович // Педиатрия. – 1991. – № 12. – С. 52–55.

67. Эмбриотоксическое, тератогенное и нефротоксическое сочетанное действие хлористых соединений кадмия, свинца и таллия / *В. П. Пишак, А. Л. Кухарчук, К. И. Павлуник [и др.]* // Актуальні питання медичної допомоги населенню. – 1996. – С. 43–46.

68. *Пішак В. П.* Роль металів-забруднювачів навколишнього середовища в порушенні постнатального розвитку : матеріали симпозіуму з міжнародною участю [«Хірургічні проблеми і екологія»] / В. П. Пішак, К. І. Павлунік. – Чернівці, 1995. – С. 106.

69. *Покровский А. А.* Мембранотоксины / А. А. Покровский // Вестник АМН СССР. – 1976. – № 9.

70. *Поліщук М. І.* Клініко-імунологічні аспекти катамнестичного обстеження дітей, які перенесли «хімічну екзогенну інтоксикацію» в м. Чернівці (диференційна діагностика та прогнозування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / М. І. Поліщук. – Київ, 1995. – 27 с.

71. Состояние здоровья и условия труда работающих с таллием и его соединениями / *М. М. Сидорова, Н. В. Сидорова, В. С. Спиридонова [и др.]* // Гигиена труда. – 1977. – № 2.

72. *Проняева Л. И.* Особенности клиники и патогенеза очаговой алопеции у детей : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / Л. И. Проняева, Н. И. Третяк, О. В. Ерошкина. – Черновцы, 1990. – С. 138–139.

73. *Рамад Ф.* Основы прикладной экологии. Воздействие человека на биосферу Ф. Рамад. – Л. : Гидрометеоиздат, 1981. – 543 с.

74. Методические рекомендации по геохимической оценке загрязнения городов химическими элементами / *Б. А. Ревич, Ю. Е. Сает, Р. С. Смирнова, Е. П. Сорокина.* – М. : ИМГРЭ, 1982. – 110 с.

75. *Резник Л. Н.* Клиническая картина отравления таллием и отдаленные последствия / Л. Н. Резник, И. Д. Бабак, Н. В. Мартынюк // Врачебное дело. – 1992. – № 7. – С. 92–93.

76. *Рук А.* Болезни волос и волосистой части головы / А. Рук, Р. Даубер; пер. с англ. – М. : Медицина, 1985. – 486 с.

77. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / под ред. *С. Н. Голикова.* – М. : Медицина, 1972. – 472 с.

78. *Сает Ю. Е.* Город, как техногенная геохимическая провинция : доклады IX Всесоюзной конференции по проблемам микроэлементов в биологии / Ю. Е. Сает, Б. А. Ревич, Р. Н. Смирнова. – Кишинев, 1981. – С. 42–45.

79. *Сидорчук И. Й.* Изменение микроэкологии отдельных открытых полостей организма при химической болезни детей в г. Черновцы :

материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / И. Й. Сидорчук, В. К. Патратий, Т. Ф. Михасько. – Черновцы, 1990. – С. 138–139.

80. *Спиридонова В. С.* Токсикология таллия и его соединений. Вопросы гигиены труда при работе с ними (научный обзор) / В. С. Спиридонова, Л. П Шабалина. – М., 1977. – 68 с.

81. Справка о результатах работы комиссии Министерства здравоохранения УССР по расследованию причин заболеваемости детей в г. Черновцы, сопровождающегося алопецией. – Черновцы, 1988. – 72 с.

82. *Тарасенко Н. Ю.* Таллий / Н. Ю. Тарасенко, В. Ф. Рубцов, А. Б. Малинин // БМЭ. – 3-е изд. – М. : Советская энциклопедия, 1985. – Т. 24. – С. 494–495.

83. Эпидемическая вспышка диффузной алопеции у детей / *В. К. Таточенко, И. В. Кошель, Г. А. Самсыгина [и др.]* // Педиатрия. – 1990. – № 12. – С. 67–71.

84. *Тиунов Л. А.* Антивитаминные эффекты токсических веществ / Л. А. Тиунов, В. А. Иванова, Т. Р. Королева // Антивитамины в регуляции обмена веществ. – Гродно, 1983.

85. *Тихова Т. С.* Таллий и его соединения / Т. С. Тихова // Новые данные по токсикологии редких металлов и их соединений. – М. : Медицина, 1990. – С. 24–34.

86. *Трахтенберг И. М.* Тяжелые металлы во внешней среде. Современные экологические аспекты / И. М. Трахтенберг, В. С. Колесников, В. П. Луковенко. – Минск : Навука и техника, 1994. – 285 с.

87. *Трутяк Л. Н.* Клинические разновидности облысения у детей г. Черновцы по данным обращаемости в экологический центр : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / Л. Н. Трутяк, В. М. Гайдичук. – Черновцы. – С. 141–143.

88. *Тукаев Р. Д.* Постановка проблемы экологических болезней. Подходы к этиопатогенезу, систематике и диагностике экологических болезней химической природы / Р. Д. Тукаев // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – № 11. – С. 21–28.

89. *Федоровская Л. Н.* К вопросу о професиональном отравлении таллием : краткие тезисы докладов молодых ученых работников по гигиене труда и профпатологии / Л. Н. Федоровская. – М., 1971.

90. Комплексное отравление детей отходами производства, приведшее к алопеции (г. Черновцы 1988-1989 гг.) : материалы Всесоюзной научно-практической конференции [«Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка»] / *А. А. Фитин, В. В. Ломоносов, В. Г. Тищенков [и др.].* – Черновцы, 1990. – С. 70–71.

91. *Франкс З.* Химия отравляющих веществ / З. Франкс; пер. с нем. – М. : Химия, 1973. – Т. 1. – 413 с.

92. *Чернух А. М.* Кожа / А. М. Чернух, Е. П. Фролов. – М. : Медицина, 1982. – 120 с.

93. *Шабалина Л. П.* Кожно-резорбтивное, местное и мутагенное действие карбоната таллия / Л. П. Шабалибна, В. С. Спиридонова, Г. И. Павленко // Гигиена труда и профзаболевания. – 1980. – № 4.

94. Методы диагностики таллиевых интоксикаций и антидотная терапия таллотоксикозов / *Л. П. Шабалина, В. Ф. Кириллов, В. С. Спиридонова [и др.]* // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – № 10. – С. 25–30.

95. *Шевчук Н. М.* Клініко-параклінічна характеристика віддалених наслідків «хімічної екзогенної інтоксикації» : дис.... канд. мед. наук / Н. М. Шевчук. – Чернівці, 1999. – 150 с.

96. *Эдельсон Р. Л.* Иммунологическая функция кожи / Р. Л. Эдельсон, Д. М. Финк // В мире науки. – 1985. – № 8. – С. 24.

97. *Эйтингон А. И.* Таллий / А. И. Эйтингон. – М. : Центр международных проектов ГКНТ, 1983. – Вып. 17. – 25 с.

98. *Юзько О. М.* Проблема народження здорової дитини : матеріали симпозіуму з міжнародною участю [«Хірургічні проблеми і екологія»] / О. М. Юзько, О. А. Андрієць. – Чернівці, 1995. – С. 134.

99. *Arnold W.* Die Dinamik des Haanausfalls bei Thallium / W. Arnold, J. J. Herzberg, E. Ludwig // Arhiv fur Klinische und experimentelle Dermatologie. – 1964. – P. 218; 396.

100. Berman E. Toxic metals and Their Analyses / E. Berman. – London, 1980. – P. 201–208.

101. *Bonsignore D.* Thallium (survey), Thallium polsoning / D. Bonsignore, R. Scelsi // Folia med. – 1970. – №. 5 (3, 9). – P. 188–204.

102. *Gettier A. O.* Thallium poisoning. III Clinical toxicology of thallium / A. O. Gettier, L. Weiss // American journal of Clinical Pathology. – 1943. – Vol. 13. – 422 p.

103. *Hxfer W.* Sporadisches Auftreten von Alopecia pervirmaculares / W. Hofer // Dermatologische Wochenschrift. –1964. – Vol. 149. – P. 381.

104. *Hubler W. R.* Hair loss as a symptom of chronic thallotoxicosis / W. R. Hubler // Southern Medical Journal. – 1966. – Vol. 59. – P. 436.

105. *Kamerbeek H. H.* Dangerous redistribution of Te by treatment with sodium dimetyl-dithlocarbonate / H. H. Kamerbeek, A. Rauws, A. Heijst // Acta. Med. Scand. – 1971. – Vol. 189. – № 4. – P. 321–324.

106. *Kamerbeek H. H.* Special communication: thallium poisoning / H. H. Kamerbeek // Chin. Toxicol. – 1972. – № 5 (1). – P. 89–93.

107. *Kazantzis G.* Handbook on the Toxicology of Metals / G. Kazantzis. – Elsevier, 1979. – P. 599–612.

108. Mechanism of toxicity and Hazard Evaluation / *Eds. B. Holmstedt [et al.]* – Elsevier, 1980. – P. 565–568.

109. *I. Prick, W. Sillevis Smitt* Elsevier publishing company. Amsterdam. – Houston. – London. – New York, 1955. – 132 p.

110. *Sangster B.* Investigation of an epidemie of hair loss in Chernovtsy, USSR / B. Sangster, G. de Groot // Draft WHO report. – Geneva, World Health Organization, 1989.

111. Toxic air Pollutants in Chernivtsy, Ukraine / *P. A. Scheff, R. A. Wadden, K. L. Ticho [et al.]* // Environment. International. – 1997. – Vol. 23. – № 3. – P. 273–290.

112. *Schwartzman R. M.* The cutancous histopatology of thallium poisoning / R. M. Schwartzman, J. O. Kirschbaum // Journal of investigative Dermatology. – 1962. – Vol. 39. – 169 p.

113. *Underwood E. G.* Trace elements in human and animal nutrition / E. G. Underwood. 4zd Ed. – New York. Acad. Press, 1977. – 402 p.

114. *Webster J. R.* Thallotoxicosis / J. R. Webster, H. Huff, M. C. Gecht // A.M.A. Archives of Dermatology. – 1958. – Vol. 78. – P. 278.

115. *Weibflog A.* Beitrag Zur Klinik der Thalliumkergittung / A. Weibflog. – Bonn, 1969. – 46 p.

116. *Weining E.* On the guantative mass spectrometry of the normal thallium content in the human organism (Article in German) / E. Weining, P. Zink // Arch. Toxicol. – 1967. – Vol. 22(4). – P. 225–274.

117. *Whanger P. D.* Nutrional Toxicology / Ed. J. N. Hathcock N.Y. etc., 1982. – P. 163–208.

Наукове видання

Сердюк Андрій Михайлович
Зербіно Дмитро Деонисович
Білоус Володимир Іванович
Білоус Володимир Володимирович

ТАЛОТОКСИКОЗИ

Монографія

Редагування і коректура	*О. П. Шпак*
Технічний редактор	*С. Т. Демчишин*
Дизайн обкладинки	*Д. Д. Зербіно, П. С. Кушик*
Комп'ютерне верстання	*С. В. Левченко*

Підп. до друку 17.10.2012. Формат 60×84/16. Папір офсет. № 1.
Гарн. JournalC. Друк офсет. Ум. др. арк. 17,67. Обл.-вид. арк. 17,32.
Тираж 600. Зам. № 226.

Видавець і виготівник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.