Федеральное медико-биологическое агентство

Федеральное государственное унитарное предприятие
Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ФОРМИРОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ СРЕДСТВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы

Под редакцией Викторова А.А., Гладких В.Д., Назарова В.Б.

Москва, 2015

УДК615.099(470+571)
ББК 52.84(2Рос)
М54

Методологические аспекты формирования региональных резервов средств специфической фармакотерапии острых отравлений с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы / под ред. А. А. Викторова, В. Д. Гладких, В. Б. Назарова. Федеральное медико-биологическое агентство. М.: Комментарий, 2015. 272 с.

Авторский коллектив:
к.х.н. *Беловолов А. Ю.*, к.б.н. *Баландин Н. В.*, д.т.н. профессор *Викторов А. А.*, д.м.н. профессор *Гладких В. Д.*, *Морозова Е. Е.*, д.б.н. *Назаров В. Б.*, к.х.н. *Николаев В. А.*, *Середа Н. В.*

Рецензенты:
Чиж И. М. — заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН.
Холоднов В. А. — научный сотрудник Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова Российской академии наук, профессор Московского физико-технического института, доктор физико-математических наук, профессор.

В монографии на основании анализа состояния существующей системы оценки риска, с учетом произошедших в последние десятилетия достижений фундаментальных медико-биологических наук, систематизированы литературные данные по методологическим аспектам оценки риска здоровью населения, обусловленного влиянием вредных факторов среды обитания.

Рассмотрены основные положения и перспективы использования разрабатываемой авторами общей кинетической теории старения живых систем, отражающей представления о сущности жизни с позиций детерминационной теории медицины и позволяющей с большой степенью вероятности оценивать риски здоровью и жизни от воздействия негативных факторов окружающей среды. В качестве инструмента исследования предлагается общая математическая модель старения, описывающая кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологических систем безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и/или гибели) и отражающая непрерывный процесс адаптивного реагирования организма на факторы окружающей среды.

Представлена статистическая модель оценки риска перехода здоровья человека в донозологическое и патологическое состояние под воздействием неблагоприятных экологических факторов. Приведены практические примеры оценок экологических рисков здоровью населения.

На основании анализа существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы, состояния и современных подходов к формированию неснижаемых запасов средств фармакотерапии острых отравлений рассматриваются концептуальные подходы к формированию системы региональных резервов средств антидотной терапии для ликвидации чрезвычайных ситуаций химической природы.

Издание монографии проведено в рамках федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2015–2020 годы)».

ISBN 978-5-94822-062-8

© ФМБА России
© ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

Содержание

Предисловие 6

Глава 1. Концептуально-методологические подходы к математическому моделированию и прогнозированию риска здоровью населения
(*Викторов А. А., Гладких В. Д., Морозова Е. Е., Назаров В. Б.*) 13

1.1. Медико-экологическая безопасность. Общие положения и понятия 13

1.2. Анализ концептуально-методологических подходов к медико-биологическому моделированию процессов старения организма и прогнозированию риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду 27

1.3. Методологический подход к оценке риска здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем 49

1.3.1. Базовая математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем 49

1.3.2. Оценка риска здоровью населения при стационарных и нестационарных воздействиях негативных факторов окружающей среды на основе кинетической теории старения живых систем 59

1.3.3. Статистические подходы к оценке риска донозологических и патологических состояний при воздействии негативных факторов окружающей среды 72

1.3.4. Методическое обеспечение и примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем 99

1.3.4.1. Метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем 99

1.3.4.2. Примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем 103

Приложение 1.1. Номограммы кинетических функций, рассчитанных для различных параметров кинетической модели старения 110

Список литературы 121

Глава 2. Анализ существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы, состояние и подходы к формированию резерва специфических средств фармакотерапии острых отравлений для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций
(*Баландин Н. В., Беловолов А. Ю., Гладких В. Д., Назаров В. Б., Николаев В. А., Середа Н. В.*) 126

2.1. Потенциальные угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы и перечень приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать средства специфической фармакотерапии 126

2.2. Особенности организации медицинского обеспечения населения при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической природы 144

2.3. Роль и место медицинского снабжения в медико-санитарном обеспечении населения при чрезвычайных ситуациях 148

2.4. Антидотная терапия в системе оказания медицинской помощи населению при чрезвычайных ситуациях химической природы 158

2.5. Актуализация номенклатуры средств антидотной терапии и определение их приоритетности при нормировании неснижаемого запаса медицинского имущества для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы 171

2.6. Рекомендации по оснащению медицинских организаций средствами специфической фармакотерапии острых химических отравлений 190

2.6.1. Принципы формирования резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии острых отравлений для проведения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне 193

2.6.2. Методические подходы к формированию неснижаемого запаса средств специфической фармакотерапии в составе регионального резерва, предназначенного для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы 197

Приложение 2.1. Аварийные токсикологические карточки приоритетных АХОВ 203

Приложение 2.2. Перечень используемых антидотов и некоторых приравниваемых к ним средств для лечения отравлений и необходимость их использования на этапах медицинской эвакуации 213

Приложение 2.3. Информационные данные о состоянии производства (закупок) средств антидотной терапии, рекомендованных к применению на территории Российской Федерации 226

Приложение 2.4. Информационные данные о наличии энтеросорбентов на фармацевтическом рынке Российской Федерации 233

Приложение 2.5. Рекомендации по применению антидотов, вошедших в перечень резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС в соответствии с приказом Минздрава РФ от 26 августа 2013 г. № 598 241

Приложение 2.6. Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях 244

Приложение 2.7. Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами в условиях формирования возможных очагов массового поражения в результате применения средств химического терроризма в населенном пункте численностью до 100 тыс. человек 246

Приложение 2.8. Резерв (неснижаемый запас) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным хлором, аммиаком, кислотами (серной, азотной, соляной) и другими АХОВ при химических авариях 247

Приложение 2.9. Типовое положение о резерве средств антидотной терапии территориального центра службы медицины катастроф для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы 250

Приложение 2.10. Типовое положение о неснижаемом запасе средств антидотной терапии медицинских организаций субъекта Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы 253

Список литературы 256

Список сокращений 263

Предисловие

В последние десятилетия происходит бурное развитие междисциплинарных направлений науки и практики, связанных с проблемами экологии человека, исследующих различные аспекты влияния среды обитания (природной и техногенной) на популяции, группы людей и здоровье отдельного человека. Медицина по роду своей деятельности не могла остаться в стороне от этих процессов, что привело к возникновению целого ряда экологических дисциплин в рамках эпидемиологии, гигиены, токсикологии, иммунологии, педиатрии и т.д.

Под экологической медициной в настоящее время подразумевается раздел общей патологии и экологии человека, направленный на изучение, оценку, прогноз и коррекцию компенсаторно-приспособительных процессов, предпатологических и патологических состояний организма с учетом воздействия физических, химических, биологических факторов окружающей и производственной среды.

В международной практике применяется термин «заболевание, связанное с окружающей средой» (*environmental disease*). По мнению Ю. А. Рахманина с соавт. (2005), для российской гигиенической науки целесообразнее называть новое направление медициной окружающей среды (*environmental medicine*).

Эксперты ВОЗ до 20–25% заболеваний человека относят к патологии, обусловленной воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. По данным российских авторов, этот показатель в некоторых регионах страны достигает 40%. В этих условиях актуализируется проблема корректной оценки влияния негативных факторов окружающей среды на здоровье человека и оптимизации медицинского обеспечения населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях.

В комплексе вредных факторов, негативно сказывающихся на здоровье человека в повседневной жизни и в условиях экстремальных ситуаций, одним из ведущих является химический фактор. Это обусловлено глобализацией химической опасности, характеризующей современный период развития мирового сообщества и Российской Федерации в частности.

К объективным причинам усиления химической опасности относится возрастание химической нагрузки на общество, что в свою очередь обусловлено ростом потенциала химической промышленности развитых стран, наличием неуничтоженного запаса химического оружия, активизацией террористических проявлений.

Независимо от уровня экономического развития все без исключения государства мира имеют проблемы, связанные с возрастанием химической опасности.

В заключительном документе Конференции ООН по окружающей среде и развитию «Международная стратегия химической безопасности. Повестка дня на XXI век» (1992) подчеркивается, что химические отравления представляют серьезную угрозу для населения всех стран, которые используют множество химикатов различного назначения. В 2010 году на заседании ООН было заявлено, что общее количество зарегистрированных химических веществ превысило 51 млн, объемы производства химических веществ только в Европе составляют более 300 млн тонн в год.

По данным Европейского химического агентства, в настоящее время в Евросоюзе каждый третий случай неинфекционных заболеваний обусловлен факторами химической этиологии. По данным Федерального агентства по управлению в чрезвычайных ситуациях США, в стране регистрируется до 6 тыс. аварий со значительной утечкой опасных химических веществ и около 1,5 млн отравлений различной этиологии ежегодно.

В специальном докладе Всемирного банка, посвященном проблемам неблагоприятной демографической ситуации в Российской Федерации, означено, что основными причинами смертности, заболеваемости и утраты трудоспособности в России являются неинфекционные заболевания и травмы. Смертность населения от неинфекционных заболеваний и травм в нашей стране

втрое выше, чем в странах Западной Европы: количество смертей на 100 тыс. населения составляет соответственно 605 и 206.

В ряду ведущих неинфекционных заболеваний острые химические отравления являются важным фактором, определяющим демографическую ситуацию Российской Федерации за счет вызываемой ими заболеваемости и преждевременной смертности мужчин и женщин трудоспособного и фертильного возраста.

В сложившихся условиях обеспечение химической безопасности населения превращается в одно из важнейших направлений укрепления национальной безопасности государства.

Химическая безопасность Российской Федерации определяется состоянием готовности государства к предотвращению угроз химического характера, в том числе путем создания на всей территории государства условий для защиты населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных химических факторов, — подчеркивается в «Основах государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». При этом первостепенной задачей по осуществлению комплекса мероприятий, направленных на нейтрализацию химических угроз и развитие ресурсного обеспечения функциональных элементов национальной системы химической безопасности, является разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием опасных химических факторов.

Доказательство и количественная оценка взаимодействий и взаимозависимостей в многокомпонентной системе «окружающая среда–здоровье человека» остается сложной научной и практической задачей. Выявление причинно-следственных связей требует сбора большого массива информации, имеющей свои объективные неопределенности, поэтому научно обоснованный результат возможен только в случае применения оптимальных методов исследования и анализа. Вместе с тем до последнего времени сохраняются значительные различия и неопределенность в подходах и методах выполнения исследований по определению реальных химических нагрузок на популяцию

и, главное, не определена единая методологическая схема оценки возможных последствий химического загрязнения окружающей среды на здоровье человека в конкретных условиях проживания.

Изучение средовых и производственных факторов, их риска для здоровья преимущественно реализовано в профилактической направленности гигиенической науки. Учитывая актуальность проблемы, с 1994 г. в России началось создание и внедрение системы социально-гигиенического мониторинга (СГМ) — государственной системы мероприятий, направленных на организацию наблюдения за состоянием санитарно-эпидемиологического благополучия населения, на его оценку и прогнозирование изменений, установление, предупреждение, устранение или уменьшение факторов вредного влияния среды обитания на здоровье человека.

С первых лет становления СГМ активно внедряется методология оценки риска с ранжированием всех возможных факторов влияния окружающей среды на структуру и уровень заболеваемости населения. Оценка риска здоровью населения является одним из видов экспертных работ, ориентированным на конкретный (и измеряемый) фактор среды обитания человека, вызывающий определенную патологию. При этом методика оценки риска окончательно не определена и не упоминается законодательными документами как обязательный инструмент для уточнения причинно-следственных связей.

По мнению многих специалистов, применение методологии оценки риска в сочетании с моделированием рассеивания загрязняющих веществ (несмотря на ограниченность контроля средовых факторов стационарными постами и маршрутными точками наблюдения) позволяет получать данные для расчетов ущерба здоровью и разрабатывать предложения для принятия управленческих решений.

Рекомендации ВОЗ (1979) определяют риск как «ожидаемую частоту нежелательных эффектов, возникающих от определенного воздействия загрязнителя». То есть риск рассматривается как вероятность причинения вреда жизни или здоровью человека в перспективе, а не как причинно-следственная связь между воздействием и эффектом.

Следует отметить, что существующая система количественной оценки химической нагрузки на население, проживающее на потенциально-опасных территориях, не обеспечивает получения полной достоверной информации (в силу ограниченности аналитического контроля средовых факторов, отсутствия научно-обоснованной методологии расчета и установления санитарно-защитных зон и пр.). Используемые при оценке рисков данные медицинской статистики, как правило, отражают уровень и структуру заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью, что увеличивает процент неопределенности проводимого анализа.

Вышеперечисленные ограничения, а также уязвимость многих методических аспектов общепринятой методологии оценки риска не позволяют проводить медико-экологическую диагностику, соответствующую современному уровню медико-биологических знаний, что затрудняет управление риском и, следовательно, препятствует оптимизации медицинского обеспечения химической безопасности.

Развиваемая авторами настоящей работы (гл. 1) теория старения биологических систем позволяет с большой степенью вероятности оценить риски здоровью и жизни от воздействия негативных факторов окружающей среды. В качестве инструмента исследования предлагается общая математическая модель старения, описывающая кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологических систем безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и/или гибели) и отражающая непрерывный процесс адаптивного реагирования организма на факторы окружающей среды.

Рассмотренный кинетический подход базируется на философских аспектах методологии биологических исследований, разработанных академиком И. Т. Фроловым, исходит из понимания и интерпретации основных жизненных процессов и явлений с позиций теорий диссипативных структур Ильи Пригожина и гиперциклов Манфреда Эйгена, отражает современные научные представления о биологической сущности жизни с позиций детерминационной (гомеостатического, эволюционного, экологического и адаптивного детерминизма) теории медицины и концепции адаптивного реагирования.

Наряду с развитием и совершенствованием методологии оценки рисков принципиально важным направлением оптимизации медицинского обеспечения химической безопасности населения является качество используемых медицинских технологий и их доступность при оказании медицинский помощи.

Своевременно проводимой этиоспецифической (антидотной) терапии, направленной на выведение токсиканта из организма или на временную нейтрализацию его токсических эффектов, принадлежит ведущее место в системе оказания токсикологической помощи. Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших с острыми отравлениями, носящими случайный (бытовой, производственный) или преднамеренный характер, включая криминальное, террористическое использование токсичных веществ.

При химических травмах, характеризующихся формированием массовых санитарных потерь в короткие сроки, значение своевременного применения антидотов, повышающих эффективность проводимых лечебных мероприятий, сокращающих продолжительность лечения и уменьшающих общие затраты на медицинское обслуживание пораженных, возрастает.

При неоспоримости преимуществ использования антидотов в тактике лечения острых отравлений, существующее в Российской Федерации состояние обеспеченности медицинских организаций средствами антидотной терапии не соответствует современным реалиям химической опасности. Это обусловлено как нерешенными до настоящего времени многими вопросами производственного и нормативно-правового обеспечения антидотами, так и низким уровнем информированности практических врачей (в том числе врачей-токсикологов) и организаторов здравоохранения в вопросах антидотной терапии острых отравлений.

Проведенная в 2009 и 2011 гг. субъектами Российской Федерации инвентаризация химически опасных объектов и имеющихся запасов средств специфической фармакотерапии показала, что номенклатура и объем лекарственных препаратов, запасаемых в различных регионах, существенно различаются и в целом не отвечают объективным реалиям.

В отдельных субъектах Российской Федерации запасы антидотов не создаются вообще, так как вероятность появления случаев массовых отравлений как угроза не рассматривается. В других регионах органы исполнительной власти в сфере здравоохранения при формировании резервов антидотов испытывают определенные трудности из-за отсутствия соответствующей информационно-методической базы, что приводит к несоответствию создаваемых резервов (по номенклатуре и объему) вероятным угрозам.

Существующая в Российской Федерации двухэтапная система лечебно-эвакуационного обеспечения ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций предусматривает возможность реализации вариантов формирования запасов средств специфической фармакотерапии, учитывающих порядок их использования на этапах медицинской эвакуации.

Особенности организации медицинского обеспечения в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы, принципы и методические подходы к формированию запаса антидотов в составе регионального резерва рассмотрены в гл. 2 настоящей работы. При этом актуализированы вопросы, касающиеся анализа существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы и особенностей организации медицинского обеспечения населения при ликвидации их последствий, определения номенклатуры (и объема) необходимых средств специфической фармакотерапии, рационального формирования и порядка использования создаваемых резервов антидотов.

Авторский коллектив надеется, что предлагаемая монография представит интерес для токсикологов, гигиенистов, организаторов здравоохранения и специалистов смежных дисциплин, связанных с проблемами обеспечения химической безопасности.

ГЛАВА 1
Концептуально-методологические подходы к математическому моделированию и прогнозированию риска здоровью населения

1.1. Медико-экологическая безопасность. Общие положения и понятия

Медико-экологическая безопасность — состояние защищенности здоровья (жизни) человека и природной среды от возможного негативного воздействия результатов антропогенной деятельности, последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС) природного и техногенного характера. Основной целью медико-экологической безопасности как нового междисциплинарного научно-практического направления являются установление причинно-следственных связей неинфекционных заболеваний с негативными факторами окружающей среды (ОС), реабилитация здоровья и устранение причин заболевания.

Под *окружающей средой* понимают совокупность в определенный период времени физических, химических, биологических характеристик, а также социальных факторов, способных оказывать прямое или косвенное, немедленное или отдаленное воздействие на человека[1].

Термин «*экология*» (от греч. *oicos* — дом, *logos* — учение) предложен Э. Геккелем в конце XIX века для обозначения зависимости существования живых

[1] *Окружающая среда* — комплекс объектов, явлений и процессов, внешних по отношению к данному организму, популяции или сообществу организмов, но взаимодействующих с ними за счет круговорота веществ в природе.

организмов от окружающей их среды. В дальнейшем экологией стала именоваться научная дисциплина, предметом которой является среда обитания живых организмов и законы существования биоценозов[2], населяющих биосферу[3].

Границы биосферы определяются наличием условий, необходимых для жизни разных организмов. Следовательно, среда обитания человека представляет собой совокупность взаимодействующих эколого-биологических и антропогенных факторов, обусловленных природно-географическими, социально-экономическими и психологическими особенностями.

Экологические факторы[4] при воздействии на организм человека могут выступать в качестве ограничителей (определяя невозможность существования в данных условиях) сигналов (свидетельствующих об изменении тех или иных факторов среды обитания), раздражителей (инициирующих приспособительные изменения физиологических процессов) и модификаторов (вызывающих анатомо-морфологические изменения организма).

Безопасность — состояние защищенности человека, общества и окружающей среды от чрезвычайной опасности. В настоящее время такое определение безопасности используется практически во всех высокоразвитых странах и его можно рассматривать как общепринятое в анализе безопасности[5].

Целью обеспечения медико-биологической безопасности является достижение максимальных благоприятных показателей здоровья и высокого качества среды обитания. При оценке медико-экологической безопасности рекомендуется использовать показатели, характеризующие качество окружающей среды и состояние здоровья человека. Согласно Уставу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), единым интегральным критерием *качества*

[2] *Биоценоз* — совокупность организмов разных видов, обитающих на одной территории, взаимно связанных в цепи питания и оказывающих друг на друга определенное влияние.

[3] *Биосфера* — «область жизни», пространство на поверхности земного шара, в котором обитают живые существа. В данном контексте этот термин использовал русский ученый–геохимик В. И. Вернадский, рассматривавший биосферу как область жизни, включающую, наряду с живыми организмами, и среду обитания.

[4] *Экологические факторы* — отдельные компоненты или элементы среды, которые воздействуют на организм.

[5] Объектами безопасности являются: человек, общество, окружающая среда. Субъектами безопасности являются: государство, юридические, физические лица и организации, обладающие правами и обязанностями по обеспечению экологической безопасности.

окружающей среды[6] с точки зрения ее пригодности для обитания человека является состояние здоровья населения.

В соответствии с определением, данным экспертами ВОЗ, *здоровье* — это полное физическое, психическое и социальное благополучие индивида, а не только отсутствие болезней и физических недостатков.

Здоровье на индивидуальном уровне представляет собой такое состояние структуры, функции и адаптационных резервов, которое обеспечивает человеку жизнедеятельность и оценивается посредством негативной компоненты, определяемой таким понятием как *болезнь*[7]. Здоровье определяется, по сути, как отсутствие болезни. Соотношение между клиническими, субклиническими и бессимптомными формами заболевания колеблется в широком диапазоне в зависимости от специфических особенностей воздействия *факторов риска*[8], а также генетически обусловленных реакций адаптационно-компенсаторного реагирования, направленных на поддержание *гомеостаза*[9].

В ходе длительной эволюции живые организмы в интересах индивидуального и популяционного выживания приспосабливались (адаптировались) к изменению условий среды обитания. Способность к *адаптации*[10] является

[6] *Качество окружающей среды* — состояние ОС, характеризущееся физическими, химическими, биологическими показателями и их совокупностью. Для решения вопросов управления качеством ОС и ее регулирования осуществляется система экологического мониторинга, представляющего собой наблюдение за состоянием, оценку и прогнозирование изменений состояния ОС под воздействием природных и антропогенных факторов.

[7] Болезнь — нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными (или) морфологическими изменениями. Возникновение болезни связано с воздействием на организм вредных факторов внешней среды (физических, химических, биологических, социальных), с его генетическими дефектами и пр.

[8] В обычном понимании *риск* — это вероятность возникновения за определенный промежуток времени какого-либо нежелательного события с предсказуемыми последствиями, проявления которых носит вероятностный (стохастический характер). *Факторы риска* в данном контексте — факторы, повышающие вероятность возникновения различных нарушений здоровья, в том числе развития заболеваний.

[9] *Гомеостаз* — динамическое относительное постоянство внутренней среды организма и устойчивость физиологических функций. Способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.

[10] *Адаптация* (от лат. *adaptatio* < *adaptare* — приспособлять). В медицине под адаптацией понимают все виды врожденной и приобретенной приспособительной деятельности человека к общеприродным, производственным и социальным условиям, позволяющей не только переносить значительные и резкие изменения в ОС, но и активно перестраивать свои физиологические функции и поведение в соответствии с этими изменениями. Адаптация обеспечивается определенными биохимическими и физиологическими реакциями, происходящими на клеточном, органном, системном и организменном уровнях. Согласно теории адаптивного реагирования, в зависимости от силы внешнего воздействия в организме могут развиваться три типа адаптационных реакций: реакции тренировки — на слабые воздействия; реакции активации — на воздействия средней силы, стресс–ре-

одним из основных свойств биологических систем (БС) на любом из иерархических уровней организации. По отношению к любому фактору ОС организм обладает определенным диапазоном выносливости или *толерантности*[11].

Действие факторов риска на человека является сугубо индивидуальным, вероятность развития того или иного заболевания зависит от адаптационных возможностей организма.

Факторы риска развития дезадаптации одновременно являются и факторами риска развития заболеваний, поскольку последние представляют собой следствие нарушения гомеостаза и срыва адаптационных механизмов. Так как нормологические и патологические процессы являются различными качественными проявлениями одного и того же процесса адаптационно-компенсаторного регулирования, болезнь можно рассматривать как результат сбоя адаптивных реакций на внешний раздражитель. С этой точки зрения большинство заболеваний являются болезнями адаптации[12].

С целью определения эффективности адаптационных процессов разработаны определенные критерии и методы диагностики, позволяющие выделить различные переходные состояния между условной нормой здоровья и патологией (болезнью). Выраженность патологических изменений определяется степенью нарушения компенсаторно-адаптационных реакций: *донозологическое*[13], *преморбидное*[14] состояние и резкое снижение функциональных

акции — на сильные воздействия. К адекватным условиям среды обитания человек адаптирован в результате длительной эволюции и онтогенеза. Длительное пребывание в неадекватных, экстремальных условиях приводит к дезадаптации и возникновению болезней адаптации.

[11] *Толерантность* в данном контексте — способность живых организмов переносить количественные колебания действия экологических факторов в той или иной степени.

[12] На действие раздражителей (стрессоров) различной природы организм отвечает неспецифическими адаптационными изменениями, комплекс которых получил название «общий адаптационный синдром». При продолжительном воздействии стрессора (или в условиях чрезмерной его интенсивности) происходит истощение и слом адаптационных механизмов.

[13] *Донозологическое состояние* — состояние организма, при котором жизнедеятельность поддерживается за счет более высокого, чем в норме напряжения регуляторных систем и функций. При этом физиологические изменения не выходят за пределы так называемой клинической нормы.

[14] *Преморбидные состояния* (от лат. *prae* — перед и *morbus* — болезнь) — субклинические формы заболеваний (стадии) с характерными для них изменениями в организме:

— с преобладанием неспецифических изменений при сохранении функциональной стабильности основных жизненно важных систем организма;

возможностей организма *(болезнь)*[15] соотносятся с состояниями функционального адаптационного напряжения, неудовлетворительной адаптации и адаптационного срыва.

Своевременное выявление переходных состояний[16], характеризующихся различной степенью дезадаптации организма к условиям ОС, возможно на основе подходов, развиваемых в рамках донозологической диагностики[17]. Оценка начала возникновения донозологических реакций на загрязнение окружающей среды имеет большое значение для анализа медико-экологической ситуации и прогноза ее развития.

В большинстве стран мира потенциал здоровья населения принято характеризовать системой статистических показателей, включающих: демо-

— с преобладанием специфических изменений со стороны определенных органов и систем, устойчивость которых нарушена, но благодаря механизмам компенсации проявление заболевания не выражено и (или) имеет компенсаторный характер;

— состояние организма, предшествующее и способствующее развитию болезни.

Основным признаком предболезни является возможность саморазвития патологического процесса без изменения силы действующего фактора вследствие снижения резервов здоровья. В то же время эта фаза является обратимой, поскольку наблюдаемые отклонения носят функциональный характер и не сопровождаются существенной анатомо–морфологической перестройкой.

[15] Несмотря на конкретную анатомо–морфологическую локализацию, болезнь остается реакцией целостного организма и сопровождается включением компенсаторных реакций как физиологической мерой защиты организма против болезни.

[16] В рассматриваемой цепочке событий «здоровье – неполное здоровье – болезнь» основные существующие в научном мире разночтения обусловлены трактовкой состояния «неполного здоровья», исходящей из клинико-нозологического либо общепатологического подхода рассмотрения сущности болезни. С позиций традиционного нозологического подхода отклонения в состоянии здоровья, которые не укладываются в конкретную нозологическую форму и характеризуются наличием субъективных и наличием объективных показателей, не дифференцируют и идентифицируют как донозологические или преморбидные состояния. С позиции общепатологического подхода донозологические и преморбидные состояния дифференцируют между собой.

[17] *Донозологическая гигиеническая диагностика* — исследование с помощью различных методов состояния адаптационных резервов организма и установление донозологических изменений (состояний), возникающих под влиянием факторов ОС. Основанием для методологических предпосылок донозологической диагностики служат современные представления о наличии в организме человека эффективных регуляторных механизмов, препятствующих переходу от здоровья к болезни, что позволяет сохранить здоровье в широком диапазоне влияния неблагоприятных факторов. Такое равновесие при действии фактора или комплекса факторов достигается путем напряжения регуляторных механизмов, от выраженности которых зависит характер донозологических состояний. Используется при обследовании лиц, находящихся под воздействием фактора риска, но он не имеет клинически выраженных признаков какого-либо конкретного заболевания.

В рамках донозологической диагностики можно выделить четыре группы лиц по структуре здоровья:

1-я группа — с удовлетворительной адаптацией (состояние физиологической нормы, группа практически здоровых);

2-я группа — с функциональным напряжением (донозологические состояния);

3-я группа — с неудовлетворительной адаптацией (преморбидные состояния);

4-я группа — лица со срывом адаптации (больные).

графические показатели (рождаемость, смертность, естественный прирост населения, продолжительность жизни); заболеваемость (общая, по отдельным классам болезней, отдельным возрастным группам и др.); физическое развитие (всего населения или различных возрастных групп); группы здоровья и пр.

Для экспертной оценки (выбора) приоритетных показателей здоровья используют ряд критериев: эпидемиологических, включающих в себя оценку наблюдаемых показателей здоровья (обычно в сравнении с фоновыми уровнями или со стандартными), их динамики (направленности и устойчивости многолетних тенденций) и удельного веса отдельных классов болезней (нозологических форм) в структуре общей заболеваемости; социально-гигиенических, основанных на знании реально существующих на определенной территории факторов риска[18] здоровью населения.

В отличие от непосредственных причин заболеваний (этиологических факторов развития инфекционных заболеваний) факторы риска действуют опосредованно, создавая благоприятный фон для развития болезней. Принято считать, что здоровье человека определяется сложным воздействием целого ряда факторов — биологических, экологических и социальных. Вклад в риск развития нарушения здоровья населения каждого из них непостоянен и зависит от вида анализируемых нарушений, конкретных географических, экономических и других особенностей исследуемого района[19].

При проведении популяционной гигиено-эпидемиологической диагностики[20] определяются наиболее существенные вредные факторы ОС, оцениваются гигиенические и эпидемиологические характеристики патологии (вре-

[18] Характер и степень выраженности факторов риска в окружающей среде определяют напряженность медико-экологической ситуации конкретных регионов.

[19] По данным ВОЗ и ряда российских исследователей, вклад тех или иных факторов риска для здоровья населения составляет: социальные факторы — 49–55%; биологические факторы — 15–22%; экологические — 17–25 процентов.

[20] *Популяционная гигиено-эпидемиологическая диагностика* — совокупность приемов и методов, с помощью которых устанавливается причина возникновения «напряженности» или неблагополучия медико-экологической ситуации на соответствующих территориях.

мя риска[21], группы риска[22], границы неблагополучных территорий), степень ущерба здоровью популяции и прогнозируется развитие событий. При этом могут быть выявлены:

— индикаторные, предположительно экологически обусловленные болезни[23];

— экологически обусловленная патология[24];

— специфические экологически обусловленные заболевания[25].

Массовые заболевания химической этиологии вследствие нестационарного воздействия химических факторов являются следствием ЧС химической природы.

При стационарном воздействии химических факторов ОС могут иметь место следующие виды массовой химически обусловленной заболеваемости:

a) повышение уровня заболеваемости (обострение болезней сердечно-сосудистой, дыхательной систем) вследствие длительного воздействия вредного экологического фактора химической природы;

b) увеличение числа редко встречающихся заболеваний вследствие воздействия вредного химического фактора ОС (желтухи новорожденных и перинатальные поражения центральной нервной системы при отравлениях микотоксинами и тяжелыми металлами);

c) эндемические болезни в определенных географических районах — болезни различных «биогеохимических провинций», связанные с избытком или недостатком отдельных элементов в питьевой воде, почве и пищевых

[21] *Время риска* — временная вероятность возникновения негативных изменений здоровья населения или отдельных социальных групп в связи с неблагоприятными изменениями среды обитания.

[22] *Группы риска* — группы населения, на которые оказано или может быть оказано наибольшее воздействие неблагоприятных вредных факторов с дальнейшим отклонением состояния здоровья от контрольного уровня.

[23] *Индикаторные предположительно экологически обусловленные болезни* — заболевания соматического и другого характера среди населения конкретной территории, частота которых за определенный период времени достоверно выше предшествующего за 5–10 лет наблюдений (либо выше регионального, федерального уровня), а причина роста их предположительно может быть отнесена к действию известных местных (региональных) вредных факторов среды обитания.

[24] *Экологически обусловленная патология* — болезни и патологические состояния, развивающиеся среди населения конкретной территории, причинно-следственно связанные с экологическими особенностями районов проживания, сформировавшимися под влиянием природных либо техногенных факторов среды обитания.

[25] *Специфическое экологически обусловленное заболевание* — наблюдаемое среди населения конкретной территории заболевание, доказано связанное с воздействием конкретного вредного фактора среды обитания и проявляющееся характерными для действия причинного фактора симптомами и синдромами.

продуктах (эндемическая кардиопатия — болезнь Кешана, обусловленная дефицитом селена; эндемическая молибденовая подагра при избытке молибдена; эндемический зоб при дефиците йода и пр.);

d) появление новых для данного региона болезней, являющихся результатом количественного накопления химических веществ в ОС и возникновения нового качественного состояния (болезнь Минамата, вызываемая воздействием метилртути; болезнь Итаи-Итаи вследствие отравления кадмием и пр.).

Определение градаций степени напряженности медико-экологической ситуации по показателям медико-демографических и эколого-гигиенических критериев[26] дает представление о потенциальной опасности ситуации на исследуемой территории.

Сущность медико-экологической оценки изменений здоровья населения в связи с действием вредных факторов ОС заключается в экспертном исследовании и анализе динамики отклонений от среднего фонового, регионального или контрольного уровней как отдельных показателей изменения состояния здоровья популяции или социальных групп (появления или роста показателей тех или иных «индикаторных» болезней, а также специфической экологически обусловленной патологии или системных донозологических сдвигов), так и общих медико-демографических характеристик.

Окончательное заключение о реальной напряженности медико-экологической ситуации выдается только по результатам анализа причинно-следствен-

[26] *Медико-экологическую ситуацию* в любом регионе принято оценивать по категориям: *удовлетворительная* (характеризуется полной и неограниченной пригодностью среды обитания, ее экологической безопасностью и безвредностью для здоровья населения), *относительно напряженная* (фиксируются начальные изменения в состоянии здоровья, преимущественно в виде роста числа функциональных нарушений и предпатологии у наиболее восприимчивой части населения), *существенно напряженная* (характеризуется значительными уровнями загрязнения среды обитания, ростом заболеваемости у наиболее восприимчивой части населения, а также достоверным ростом предположительно экологически зависимых болезней), *критическая или чрезвычайная* (характеризуется высокой степенью загрязнения среды обитания, опасностью для населения тех или иных объектов ОС, отмечается повышенный уровень заболеваемости по ряду нозологических форм и классов болезней с возможной регистрацией экологически обусловленной патологии в различных возрастных группах населения), *катастрофическая или ситуация экологического бедствия* (характеризуется еще большими количественными показателями загрязнения среды обитания и установленной причинно–следственной связью между вредными факторами среды обитания и экологически обусловленными изменениями состояния здоровья населения).

ных связей изменения здоровья населения с конкретными вредными экологически обусловленными причинными факторами[27].

До появления методики оценки риска выбор интегрального критерия оценки информации о состоянии медико-экологической ситуации был крайне затруднен. Введение понятия «риск» в качестве критерия позволил проводить как анализ сложившегося положения, так и осуществлять управление медико-экологической ситуацией на основе *моделирования процессов*, прогнозирования и предварительной оценки эффективности планируемых мероприятий.

Применительно к потенциальному воздействию неблагоприятных факторов ОС *риск здоровью*[28] — это вероятность развития угрозы жизни и/или здоровью человека либо угрозы жизни и/или здоровью будущих поколений в зависимости от заданного воздействия факторов среды обитания.

Риск характеризуется вероятностью[29], последствиями реализации риска и значимостью последствий. Поскольку для возникновения риска необходимо присутствие двух составляющих — фактора риска и ущерба, то в зависи-

[27] Установление причинно-следственных связей в системе «среда обитания – изменение здоровья населения» осуществляется на основе предметного (логического, системного анализа) и программно–математических приемов обработки всей совокупности данных о показателях изменения здоровья населения и исследуемых экологически вредных факторов в среде обитания. При этом используются следующие способы выражения рассматриваемых связей применительно к оценке опасности фактора риска:

— *ситуационный пространственно-временной анализ*, учитывающий реальность существования и условий воздействия вредных факторов и их источников на популяцию на одной и той же территории;

— *этиопатогенетический анализ* обусловленности патологии конкретными вредными факторами ОС, включающий оценку совпадения силы фактора и адекватной реакции здоровья населения на воздействие, этиопатогенетическую доказанность связи «воздействие – реакция», оценку данных биоиндикации в случае выявления у населения повышенного уровня вредных веществ в биосредах, подтверждение эпидемиологических и токсикологических оценок данными углубленного клинико-гигиенического обследования групп риска, оценку эффективности системы проводимых на оцениваемой территории профилактических и оздоровительных мероприятий.

[28] *Оценка риска здоровью* — это количественная и качественная характеристика вредных эффектов, способных развиться в результате воздействия вредных факторов ОС на человека при определенных условиях экспозиции. При этом причины, приводящие к нежелательным последствиям, определяются как факторы риска, а сами последствия — как *ущерб здоровью*.

[29] *Вероятностью* случайного события *A* называют число, обозначаемое *P(A)* и равное отношению *m**n*, где: *n* —число всех элементарных событий системы, *m* — число элементарных событий в системе, благоприятствующих осуществлению события *A*: *P(A)* = *m*/*n*. В соответствии с теоремой Бернулли вероятность любого случайного события определяется статистически как значение, близкое к *относительной частоте* осуществления μ раз контролируемого события в *n* независимых испытаниях, проводимых при неизменных условиях μ/n при его стремлении к объективно существующей вероятности $p \approx \mu/n$. Из определения вытекают свойства вероятности: $0 \le P \le 1$; P (достоверное событие) = 1, P (невозможное событие) = 0.

мости от того, в чем выражаются эти составляющие и как оцениваются, можно условно выделить отдельные виды риска.

Потенциальный риск — риск возникновения неблагоприятного для человека (популяции) эффекта, определяемый как вероятность возникновения этого эффекта при заданных условиях, выражающийся в процентах или долях единицы. Расчет потенциального риска наиболее успешно используется для медико-экологической оценки качества окружающей среды и разработки лечебно-профилактических мероприятий по управлению риском[30].

Потенциальный риск здоровью выражается в виде математической вероятности развития определенного неблагоприятного эффекта у отдельного человека (*индивидуальный риск*[31]) либо ожидаемого числа случаев развития соответствующих эффектов среди населения или его части (*популяционный риск*[32]), степени превышения установленных допустимых уровней воздействия[33] вредного фактора либо экспертно определенных безопасных уровней воздействия на основе обобщения доступной информации экспериментального или эпидемического характера.

В данном контексте объектом оценки риска являются процессы воздействия на человека, в которых вероятностный характер носит само воздействие и/или проявление вредных эффектов, включая вред здоровью и смерть человека.

Критериями потенциального риска при том или ином уровне однократного воздействия химически опасных веществ являются показатели состояния здоровья:

[30] При оценке потенциального (априорного) риска определяется потенциальная опасность химических веществ на основе оценки их физико-химических и токсических свойств, проводится их распределение по классам опасности (ГОСТ 12.1.007–76). Оценка риска рассчитывается по эмпирически полученным зависимостям с использованием уравнений индивидуальных порогов для веществ с 1-го по 4-й класс опасности, отношения реально измеренных значений концентрации веществ к их гигиеническим нормативам.

[31] *Индивидуальный риск* (*потенциальный*) — вероятность возникновения неблагоприятных последствий воздействия фактора риска (у отдельного человека) за определенный период времени или в течение всей жизни.

[32] *Популяционный риск* (*потенциальный*) — общее число ожидаемых неблагоприятных последствий среди отдельных контингентов населения.

[33] *Допустимый уровень воздействия* — уровень воздействия вредного фактора среды обитания, который не вызывает обнаруживаемых современными методами исследования эффектов, неблагоприятных для здоровья человека, подвергшегося этому воздействию.

— отсутствие потенциального риска характерно при нулевом уровне воздействия и фоновых показателях состояния здоровья;

— допустимый (переносимый) риск характеризуется донозологическими изменениями состояния здоровья, развивающимися при однократном воздействии токсикантов в дозах, не превышающих $ПДК_{макс}$[34];

— малый риск характеризуется донозологическими изменениями состояния здоровья, развивающимися при однократном воздействии токсикантов в дозах, превышающих $ПДК_{макс}$, но не превышающих Lim_{ac}[35];

— средний и высокий риск характеризуется соответственно проявлениями интоксикации легкой (заканчивающейся полным выздоровлением) или средней (приводящей в ряде случаев к инвалидизации) степени тяжести, развивающейся у пораженных при однократном воздействии токсикантов в дозах, превышающих Lim_{ac} и составляющих до 0,2 LD_{50}[36];

— сверхвысокий риск характеризуется проявлениями интоксикации тяжелой степени тяжести (угрожающей жизни), развивающейся при однократном воздействии токсикантов в дозах, приводящих к смертельному исходу.

При классификации выраженности риска здоровью населения, обусловленного воздействием химически опасных веществ, используют критерии приемлемости риска, рекомендованные ВОЗ:

a) высокий ($>10^{-3}$), неприемлемый для производственных условий и населения, требующий проведения мероприятий, направленных на снижение риска;

b) средний (10^{-4}–10^{-3}), допустимый для производственных условий и требующий проведения мониторинга состояния здоровья[37] при воздействии на все население;

---

[34] $ПДК_{макс}$ — максимально переносимые концентрации химических веществ в объектах среды обитания человека, обнаруживаемые современными методами исследования и не влекущие каких-либо изменений здоровья, выходящих за пределы физиологических приспособительных реакций.

[35] Lim_{ac} (порог острого действия) — минимальная концентрация вещества, вызывающая при однократном воздействии изменения биологических показателей на уровне целостного организма.

[36] LD_{50} (медианно-смертельные дозы) — величины токсодоз, вызывающие при однократном воздействии гибель у 50% пораженных.

[37] Показателями мониторинга состояния здоровья являются: критерии ранжирования состояния здоровья; показатели биомониторинга, восприимчивости и резистентности; критерии донозологических сдвигов и неспецифических патологических изменений; демографические и медико-статистические показатели.

с) низкий (10^{-6}–10^{-4}) допустимый риск, при котором, как правило, устанавливаются гигиенические нормативы[38] для населения.

Реальный (апостериорный) риск — количественное выражение ущерба общественному здоровью, связанному с загрязнением окружающей среды в величинах дополнительных случаев заболевания, смерти и пр. Обычно определяется при оценке существующей ситуации или при ретроспективных исследованиях по статистическим данным медицинской отчетности[39].

При оценке реального риска здоровью его критериями являются медико-биологические показатели состояния здоровья, тяжесть нарушения здоровья, степень доказанности связи изменения здоровья с действующим фактором риска.

Оценка реального риска здоровью проводится по следующим показателям:

— *показатель относительного риска* (RR) — это относительная частота заболеваемости, позволяющая охарактеризовать так называемый относительный эффект (RR-1) воздействия причинного фактора на риск возникновения заболевания[40];

— *индивидуальный атрибутивный реальный риск (и атрибутивный реальный риск для популяции)* как разность состояния здоровья или разность

---

[38] *Гигиенические нормативы* — минимальная или предельная величина количественного показателя, характеризующего опасный фактор окружающей среды. Под гигиеническими нормативами понимают строго определенный диапазон параметров факторов ОС, (предельно-допустимые и референтные — переносимые концентрации и дозы, пороговые уровни и другие параметры токсикометрии), приемлемый для нормальной жизнедеятельности и здоровья человека, человеческой популяции и будущих поколений.

[39] *Абсолютный риск* — это уровень заболеваемости, связанный с фактором риска, выявленным в процессе наблюдения. Характеризует величину отклонения здоровья (заболеваемости или др. показателей) в абсолютных и относительных (на 100, 1000 работающих) цифрах. Например, приемлемый абсолютный риск (предельно допустимый риск) для населения колеблется в диапазоне 10^{-4}–10^{-6}, что означает один дополнительный случай заболевания (или смерти), приходящийся на 10 тыс. –1 млн экспонированных лиц.

Относительный риск — отношение показателя заболеваемости конкретной болезнью людей, подверженных действию фактора риска, к показателю заболеваемости этой болезнью людей, не подверженных действию данного фактора. Показывает во сколько раз увеличивается вероятность заболеть при наличии неблагоприятного фактора.

Атрибутивный риск (групповой, добавочный риск) представляет разность между абсолютными показателями здоровья в экспонированной (основной) и неэкспонированной (контрольной) группах населения. Из него рассчитывается показатель «атрибутивная фракция риска» — отношение атрибутивного риска к абсолютному риску в экспонированной группе.

[40] Относительный эффект выражается в процентах и показывает, на сколько процентов возрастает риск заболевания под воздействием вредного фактора. Например, если RR=1,6, то относительный эффект составит $(1{,}6–1)\cdot 100\% = 60\%$.

в степени риска между лицами, подвергшимися и не подвергшимися воздействию фактора риска (разница между частотой неблагоприятных реакций в какой-либо группе населения и частотой аналогичных реакций, которая имела бы место при отсутствии вредного воздействия);

— *показатель атрибутивной фракции риска* (этиологическая доля вклада фактора в развитие патологии), характеризующий степень причинно-следственной связи нарушения здоровья, обусловленной воздействием вредного фактора.

Если относительный риск показывает силу причинной связи, являясь мерой влияния фактора риска, то атрибутивный риск отражает дополнительную вероятность заболевания. Пропорции реального риска используются для количественной оценки взаимосвязи между экспозицией и заболеванием при статистическом моделировании и для принятия решения по конкретным случаям.

Оценка риска здоровью является одним из элементов методологии анализа риска (включающей в себя оценку, управление и информирование о риске) — многоступенчатого процесса, нацеленного на выявление и прогноз вероятности развития неблагоприятного для здоровья эффекта при загрязнении среды обитания и (или) производственной среды.

В развернутом виде алгоритм оценки риска реализуется проведением последовательных этапов:

— идентификация источника опасности (риска);
— оценка экспозиции;
— оценка зависимости «доза–эффект», «доза–ответ»;
— характеристика риска.

Наибольшее количество вопросов и споров вокруг них связано с реализацией третьего этапа оценки риска — оценкой зависимости «доза–эффект»[41].

[41] Дозозависимые реакции организма обычно определяются экспериментально на уровне достаточно высоких, явно действующих доз, а оценка реального уровня загрязнения осуществляется методом экстраполяции. В то же время знание о характере поведения таких веществ на уровне малых доз часто является не результатом научного доказательства, а следствием принятия той или иной научно-теоретической концепции.

Методология оценки риска последствий воздействия химически опасных веществ с учетом возможных механизмов развития стохастических[42] (беспороговых) и нестохастических (пороговых) эффектов на этом этапе основывается на использовании:

— линейной или линейно-экспоненциальной модели, описывающей вероятность возникновения риска неблагоприятного эффекта при заданных условиях (экспозициях) при статистическом анализе экспериментального или медико-статистического материала, полученного разными авторами в сопоставимых условиях;

— пороговой модели, предполагающей наличие порога действия, ниже которого изучаемый фактор практически не действует;

— моделей индивидуального порога действия, учитывающих нормально-вероятностное распределение частоты наблюдаемых эффектов.

Фактически выбор той или иной модели зависит от концептуальной системы, лежащей в основе методологии оценки риска, применяемой на территории России, в частности:

— системы гигиенического регламентирования (системы предельно-допустимых концентраций)[43];

— метода оценки риска, разработанного Американским агентством по охране окружающей среды (EPA US)[44];

— методов, основанных на отечественных принципах гигиенического регламентирования вредных факторов окружающей среды[45].

---

[42] *Стохастические эффекты* (от греческ. *stochasis* — догадка) — эффекты, обнаруживаемые через длительное время после воздействия вредных факторов. Вероятность их появления является беспороговой функцией дозы.

[43] В соответствии с данным подходом принцип пороговости распространяется на все эффекты неблагоприятного воздействия. При этом считается, что соблюдение гигиенических нормативов (ПДК и др.) гарантирует отсутствие неблагоприятных для здоровья эффектов, а превышение норматива может вызвать неблагоприятные эффекты.

[44] Принцип пороговости распространяется на все виды неканцерогенного воздействия, при этом нормирование качества ОС осуществляется в соответствии с рефентными (безопасными) дозами и уровнями воздействия. Канцерогенные эффекты оцениваются по беспороговому принципу, при этом нормирование осуществляется по уровню приемлемого риска. Сам же риск представляет собой количество дополнительных случаев заболеваний раком при воздействии оцениваемого фактора.

[45] Воздействие неблагоприятных факторов ОС оценивается по беспороговому принципу вне зависимости от оцениваемого эффекта и типа воздействия. При этом гигиенический норматив (ПДК и пр.) рассматривается как определенный компромисс, связанный с приемлемым риском, когда для большинства людей отсутствует види-

Характеристика риска является обобщением результатов предыдущих этапов, включающим, помимо анализа полученных количественных величин риска, анализ и характеристику неопределенностей[46], связанных с их оценкой. Каждая неопределенность сопровождается распределением индивидуальной и обобщенной вероятности, из чего выводятся средние или худшие индивидуальные оценки негативного эффекта.

Характеристика риска является одной из основ для принятия решений, направленных на разработку мероприятий по профилактике неблагоприятного воздействия факторов ОС на здоровье населения[47], но не самим решением.

Другое необходимое условие для принятия решения — анализ нерисковых факторов, сопоставление их с характеристиками риска и установление между ними соответствующих пропорций — входит в процедуру управления риском и, следовательно, управления медико-экологической ситуацией на той или иной территории.

1.2. Анализ концептуально-методологических подходов к медико-биологическому моделированию процессов старения организма и прогнозированию риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду

В 1984 г. американским физиологическим обществом был выработан классификационный подход по части медико-биологического математического моделирования, в соответствии с которым до настоящего времени выделяют аналитические модели (или модели данных) и системные модели.

мая или скрытая опасность здоровью. Риск канцерогенных эффектов оценивается с использованием подходов, аналогичных методам EPA US.

[46] Неопределенностей, обусловленных проблемами статистической выборки и моделями «доза–эффект» (особенно на уровне малой интенсивности), неопределенностей, связанных с формированием исходной выборки баз данных и вызванных неполнотой совпадения с реальностью использованных моделей.

[47] В Российской Федерации органами Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека используется «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (2004).

Аналитические модели[48] (или, точнее, модели данных) — это модели, которые не требуют, не используют и не отображают каких-либо гипотез о физических процессах (системах), при рассмотрении которых они были использованы.

Системные модели[49] (или модели систем) — это модели, которые строятся в основном на базе физических законов и гипотез о том, как система структурирована и как она функционирует.

Общепринятым интегральным показателем здоровья человека является продолжительность жизни, изучение механизмов которой связано с исследованием процессов старения организма, и которая находится из решения общего уравнения $\int_0^{t_m}(dD/dt)dt = 1$, где верхний предел интегрирования t_m и является продолжительностью жизни[50], так как при условии $D = 1$ все гибнут.

В геронтологии при моделировании процессов принята следующая терминология.

Риск смерти или кумулятивная функция распределения смертности $D(t)$ — вероятность смерти в возрасте не старше t. Вероятность смерти изменяется в пределах от 0 до 1; при возрастании возраста t функция D стремится к 1, а при уменьшении t функция D принимает значения меньше 1 (при t=0 функция D=0).

Кумулятивная функция дожития — функция $S(t)$, связанная с функцией $D(t)$ соотношением $S(t) = 1 - D(t)$, представляющим собой вероятность того, что время жизни не меньше t, т.е. превышает t.

Функция плотности вероятности смерти (риска смерти) $dD/$ — предельное значение отношения вероятности гибели в возрастном интервале $[t, t + \Delta t]$ к ширине этого интервала Δt, когда его ширина стремится к нулю.

---

[48] К такому классу моделей относятся статистические и эмпирические модели, представляющие результаты исследований в виде определенного вида математических зависимостей, адекватно отображающие описываемые процессы в их внешнем проявлении со всей возможной полнотой.

[49] В подобных моделях используется описание структуры системы, а происходящие в ней процессы описываются уравнениями, отражающими механизмы взаимодействия внутренних процессов системы.

[50] При поиске t_m используют функциональную зависимость $dD(t)/dt$, значение интеграла может быть принято близким к единице (0,95÷0,99).

Функция интенсивности смертности (сила смертности, удельная смертность) — предельное значение отношения вероятности гибели в возрастном интервале $[t,t+\Delta t]$ к функции дожития $S(t)$ при условии, что ширина интервала Δt стремится к 0: $(dD/dt)/S(t) = dD/dt/(1- D(t)) = \mu(t)$.

К настоящему времени разработано множество моделей старения и смертности, представленных в наиболее полных обзорах математического моделирования старения (В. И. Донцов и соавт., 1997; В. Н. Крутько и соавт., 2002; В. С. Мякотных, 2005; Г. И. Марчук и соавт., 2007; В. Н. Анисимов, 2008; А. Г. Голубев, 2009; Е. А. Машинцов и соавт., 2010; А. П. Симоненков, 2010; В. Н. Новосельцев и соавт. 2012). Одним из основателей современного метода построения таблиц продолжительности жизни является бельгийский ученый А. Кетле[51].

При рассмотрении когорт биологических организмов, численность которых измеряется через равные промежутки времени n, в когортные таблицы смертности включают следующие величины:

— lt — число доживших до возраста t;

— dt — число умерших в интервале $(t,t+n)$;

— $qt = \frac{dt}{lt}$ вероятность смерти в возрастном интервале $(t,t+n)$;

— $Lt = n \cdot lt + n + (\frac{n}{2})dt$ — суммарное время жизни в возрастном интервале $(t,t+n)$;

— $Tt = Lt + \ldots + Lw$ — суммарное время жизни всех членов когорты в возрасте t и выше;

— w — значение возраста, соответствующего началу последнего интервала;

— $et = Tt/lt$ — ожидаемая продолжительность жизни для индивидуума, дожившего до возраста t;

— $\mu(t) = -dl(t)/l(t)dt$ — интенсивность смертности.

Существующие теории старения сводятся к двум группам: стохастической (старение как сумма последствий неблагоприятных случайных событий в ре-

[51] Первая таблица продолжительности жизни была построена в 1662 г. англичанином Дж. Граунтом для жителей Лондона. На основе этой модели голландский физик К. Гюйгенс одним из первых рассчитал среднюю продолжительность жизни человека и предложил использовать подобные таблицы для расчета вероятности дожития до определенного возраста. Затем Л. Эйлером и П. Лапласом был развит прямой метод построения таблиц продолжительности жизни, который применяется по настоящее время.

зультате накопления функционально-морфологических повреждений) и программируемой (старение как заложенный природой эволюционный процесс).

Наблюдаемый с определенного возраста (30–40 лет) стохастический процесс устойчивого возрастания смертности населения описывается экспоненциальной функцией (закон Гомпертца). Математическая модель интенсивности смертности (уравн. 1.1), предложенная Б. Гомпертцем (1820), представляет собой аппроксимацию функции интенсивности смертности экспоненциальной зависимостью в определенном возрастном интервале[52] внутри общего интервала изменения времени $[0; t_{mb}]$, где t_{mb} соответствует значению $D = 1$:

$$(dD/dt)/(1 - D) = R\exp(\alpha t)\,, \qquad \text{(уравн. 1.1)}$$

где R и α — положительные параметры, причем параметр $\alpha > 0$.

Б. Гомпертц предположил, что аналитическое выражение его модели может включать и компоненту, обусловленную внешними причинами, не связанными с растущей с возрастом степенью износа организма. Это предположение математически сформулировано У. Мейкхемом (уравн. 1.2), и в дальнейшем получило название *закона* (*модели*) *Гомпертца–Мейкхема*[53]:

$$(dD/dt)/(1 - D) = A + R\exp(\alpha t), \qquad \text{(уравн. 1.2)}$$

где A называется фоновой компонентой смертности.

Дополнение Мейкхема, помимо того, что уменьшает несоответствие между реальностью и аппроксимацией Гомпертца в области малых возрастов, вносит в идеологию причины смертности и, кроме биологически обусловленной

[52] Модель Гомпертца–Мейкхема основана на экспоненциальном росте смертности, что не соответствует изменению смертности в детском возрасте (для которого характерно уменьшение смертности с больших значений сразу после рождения в первый год жизни и в дальнейшем до 10–15 лет), а также для долгожителей (начиная с 80–85 лет интенсивность смертности начинает заметно уменьшаться). Область применимости закона Гомпертца довольно ограничена и находится в пределах 35–75 лет.

[53] Биологическое обоснование модели Гомпертца–Мейкхема впервые было предпринято Вильямсом и в дальнейшем развито Т. Киквурдом и соавт. (2000). Согласно их теории ресурсы организма распределяются между его подсистемами, обеспечивающими воспроизводство и репарацию (восстановление) повреждений. Недостаточное восстановление повреждений приводит к увеличению интенсивности смертности.

компоненты износа организма, — независимую от возраста фоновую компоненту (фактор воздействия окружающей среды).

Однако до настоящего времени вопрос о необходимости включения в модель интенсивности смертности фоновой компоненты является дискуссионным. Некоторые авторы полагают, что вклад влияния внешней среды в величину смертности хорошо отражает параметр R модели Гомпертца, в то время как параметр α описывает возрастную компоненту смертности, обусловленную возрастными изменениями организма.

Изменение продолжительности жизни является косвенным показателем влияния окружающей среды на здоровье человека.

Общий коэффициент смертности, в частности, используемый в России как показатель продолжительности жизни в системе социально-гигиенического мониторинга[54], определяется как отношение числа умерших за год к среднегодовой численности населения и рассчитывается на Q человек, чаще всего на 1000, по уравнению 1.3:

$$m = (M \cdot Q)/S, \qquad \text{(уравн. 1.3)}$$

где m — общий коэффициент смертности; M — число умерших людей за год; S — среднегодовая численность населения.

В *«нагрузочных» моделях интенсивности смертности* воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды представлено в виде нагрузочной функции[55]. При этом состояние организма характеризуется накоплением повреждений (дефектов), которые уменьшают жизнеспособность организма. В подобных моделях интенсивность смертности $\mu(t,P)$ описывается произведением функции, характеризующей состояние организма — $\beta(t,P)$, и функцией интенсивности нагрузки — $h(t,P)$:

[54] Подход к оценке качества управления здоровьем по критерию общей смертности правомерен при условии, когда все факторы, определяющие здоровье, действуют одинаково на все население. Однако таких случаев практически не существует, за исключением чрезвычайных ситуаций безотносительно к их генезу. Поэтому при решении подобных задач необходимо учитывать показатели смертности в зависимости от возрастного распределения населения.

[55] Понятие нагрузки на организм, отражающее воздействие внешней и внутренней среды на организм, приводящей постепенно к его смерти, введено А. Т. Губиным (1992).

$$\mu(t, P) = h(t, P) \cdot \beta(t, P), \qquad \text{(уравн. 1.4)}$$

где P — параметр, который характеризует вредное воздействие окружающей среды.

Для интенсивности нагрузки $h(t, P)$ принимается следующее выражение:

$$h(t, P) = h(t) + \Delta h(t, P), \qquad \text{(уравн. 1.5)}$$

где $h(t) = h(t, 0)$; $\Delta h(t, P)$ — дополнительный компонент нагрузки, обусловленный действием негативного фактора.

После определенных преобразований приближенное выражение интенсивности смертности записывается как произведение функции интенсивности смертности при отсутствии негативного воздействия факторов окружающей среды — $\mu(t)$, функции, учитывающей дополнительный компонент внешней нагрузки — $(1+\Delta h(t, P)/h(t))$ и функции накопления повреждений за время t_0 от начала негативного влияния в виде экспоненты:

$$\mu(t, t_0, P) = \mu(t)(1 + \frac{\Delta h(t,P)}{h(t)})\exp(\alpha \int_{t_0}^{t} \frac{h}{h_1} dt), \qquad \text{(уравн. 1.6)}$$

где при постоянной нагрузке α и h_1 являются константами.

Развитие *системных математических моделей старения* требует учета представлений об объекте моделирования с биологических и физиологических позиций, что представляет собой до настоящего времени неразрешенную задачу, так как отсутствует общая концептуальная модель старения[56].

В настоящее время насчитывается более ста концепций механизмов старения живых систем (В. Н. Анисимов, 2008), лежащих в основе частных матема-

[56] Касаясь проблемы старения (в том числе преждевременного старения на фоне воздействия вредных факторов ОС) с позиций общепатологической теории адаптивного реагирования, следует отметить, что долговременная адаптация организма к длительному воздействию факторов ОС сопровождается учащением возникновения острых и хронических заболеваний, формированием типовых общепатологических процессов на фоне реакций дезадаптации вплоть до сокращения продолжительности жизни.

тических моделей механизмов старения. При этом выделяют различные типы биологического проявления и старения живых систем[57].

1) *Старение как результат загрязнения биологических систем*[58], с нарастанием «зашлакованности» клеток, тканей, органов с последующим снижением адаптационных возможностей организма. Подобный механизм старения обусловлен растущими ограничениями возможностей выведения из организма продуктов метаболизма. Механизмами противодействия этому процессу являются активирование естественных механизмов самоочищения организма и использование искусственных методов, стимулирующих этот процесс. Проявления старения по данному типу заключаются в повышении сухого (зольного) остатка и снижении количества воды в тканях; в образовании нерастворимых «неживых» включений (камни почек и желчных протоков), накоплении декомпенсаторных физических (субклинический радикулит и пр.) и психических (старческие деменции и пр.) отклонений, формирующих клинический симптомокомплекс стареющего организма, отражающий проявление общего закона возрастания энтропии.

2) *Старение как «недостаточность сил эволюционного отбора»*. Главным механизмом старения в данном случае является накопление многообразия изначально однородных структур, распад на подсистемы и дезинтеграция организма как целого. Проявляется данный тип старения увеличением разнообразия молекул, субклеточных структур, клеток и снижением координирующих функций между различными структурами. Конкретные симптомы и синдромы в принципе те же, что и при иных типах старения, хотя и формируются они в ином порядке.

---

[57] Причина общей направленности онтогенеза организма в направлении старения, а не усложнения заключается в том, что организм в целом существенно консервативен и неизменен после окончания периода роста и развития. Поэтому принцип возрастания энтропии определяет общее направление эволюции как накопление хаоса, старения, несмотря на возможность самообновления его частей. Лишь на уровне биосферы остается возможность длительного сохранения организмов одной структуры в пределах вида, но только с учетом иных процессов (размножения, конкуренции, полового отбора и пр.). Все это ведет к сохранению вида, а не конкретного организма, однако и вид является лишь этапом в развитии биосферы и не может существовать вне ее.

[58] *Биологическая система (БС)* — целостная система компонентов, выполняющих определенную функцию в живых системах. К биологическим системам относятся сложные системы разного уровня организации: биологические макромолекулы, субклеточные органеллы, клетки, органы, организмы, популяции.

3) *Старение как «исчерпание необновляемого»*. Внутреннее самообновление не обеспечивает существования во времени несамокопирующихся на своем уровне организации морфологических (например, гибель нервных клеток, альвеол и пр.) и биохимических структур организма (например, развивающиеся в процессе старения: дофаминергическая недостаточность, влекущая нарушение когнитивных, двигательных функций; серотониновая недостаточность, ведущая к дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, нарушению микроциркуляции, возникновению тканевой гипоксии и нарушению преобразования энергии в тканях различных органов с последующей моно- и полиорганной недостаточностью). Вторичными последствиями данного процесса являются: снижение объема и нарушение функций органов и систем, а также отдельных клеток; общее снижение энергетики организма, органов, клеток и пр.

4) *Старение как дезрегуляция клеточного роста и самообновления*, обусловленное запуском апоптоза (запрограммированной гибели клетки), изменениями *Т*-лимфоидной системы и пр.

5) *Старение как снижение адаптационных возможностей организма* вследствие нарушения гомеостатического регулирования. Гомеостатический подход к старению предполагает «смерть от старости» как процесс, обусловленный законом возрастания энтропии.

С позиции термодинамики БС рассматривается как система, эволюционизирующая во времени, что затрудняет анализ биологической эволюции на основе молекулярных процессов, для которых время не имеет направленности и не может быть эволюционным фактором.

Состояние неживой системы характеризуется функцией энтропии, которая, согласно закону Больцмана, определяется следующим уравнением:

$$S = k \ln W, \qquad \text{(уравн. 1.7)}$$

где — k постоянная Больцмана, W — термодинамическая вероятность существования неживой системы. Термодинамическая вероятность W имеет тенденцию возрастать со временем до некоторой максимальной величины.

Состояние живой системы характеризуют функцией негэнтропии, которая по своему содержанию имеет противоположный функции энтропии смысл, указывая на степень упорядоченности живой системы. Функцию негэнтропии определяют уравнением 1.8, которое формально подобно уравнению Больцмана, но по своему физическому содержанию указывает на противоположную тенденцию развития живой системы по сравнению с развитием неживой системы:

$$S_{\text{уд.нег}} = -k \ln W_{\text{биол}} = k \ln \frac{1}{W_{\text{биол}}}, \qquad \text{(уравн. 1.8)}$$

где $S_{\text{уд.нег.}}$ — удельная негэнтропия живой системы, $W_{\text{биол}}$ — термодинамическая вероятность живой системы.

Данное определение функции негэнтропии означает, что элементы, составляющие живую систему, не стремятся к достижению хаотического, наиболее вероятного распределения, а наоборот, стремятся к такому распределению, которое соответствует все более упорядоченному состоянию структуры живой системы.

Производство энтропии в окружающей живую систему среде равно в количественном отношении производству негэнтропии внутри живой системы. Организм создает внутри себя негэнтропию, потребляя энергию, а вне себя — энтропию, выделяя тепло. Состояние, когда поступающая в живую систему энергия полностью тратится на поддержание структуры живой системы и в том же количестве непрерывно выделяется в виде тепла, соответствует следующему равенству:

$$\left|\frac{dS_{\text{уд}}}{dt}\right| = \left|\frac{dS_{\text{уд.нег}}}{dt}\right|. \qquad \text{(уравн. 1.9)}$$

Производство негэнтропии выражается, исходя из уравнения 1.8, следующим образом:

$$\left|\frac{dS_{\text{уд.нег}}}{dt}\right| = -k \frac{d \ln W_{\text{биол}}}{dt}. \qquad \text{(уравн. 1.10)}$$

Скорость возникновения удельной энтропии как функции от времени может быть выражена в виде уравнения 1.11:

$$\frac{dS_{\text{уд}}}{dt} = \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt}\right)_{max}\left(1 - \mathrm{e}^{-\frac{t}{\tau}}\right), \qquad \text{(уравн. 1.11)}^{59}$$

где τ — индивидуальная продолжительность цикла клеточного деления для определенной клетки.

После сопоставления уравнений 1.10 и 1.11 на основе равенства 1.9 получаем уравнения следующего вида:

$$-k\frac{d\ln W_{\text{биол}}}{dt} = \left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt}\right)_{max}\left(1 - \mathrm{e}^{-\frac{t}{\tau}}\right) \qquad \text{(уравн. 1.12)}$$

или

$$-\ln W_{\text{биол}} = K\int_{t_0}^{t}\left(1 - \mathrm{e}^{-\frac{t}{\tau}}\right)dt \backsimeq K(t - t_0), \qquad \text{(уравн. 1.13)}$$

т. к. величина Kτexp($-t/\tau$) быстро становится значительно меньше чем Kt из-за того что τ << t, где

$$K = \frac{1}{k}\left(\frac{dS_{\text{уд}}}{dt}\right)_{max}. \qquad \text{(уравн. 1.14)}$$

Из уравнения 1.13 следует:

$$W_{\text{биол}} \backsimeq W_0\mathrm{e}^{-K(t-t_0)}, \qquad \text{(уравн. 1.15)}$$

где — W_0 биологическая вероятность существования системы к начальному моменту времени биологической эволюции (или существования организма),

[59] Результат, выраженный в уравн. 1.11, может быть сформулирован как термодинамическая теорема биологической эволюции: биологическая эволюция стремится к уменьшению энтропии первоначального состояния системы в добиологической эре, т.е. биологическая эволюция, протекающая во времени, стремится к состоянию минимальной термодинамической вероятности, когда время стремится к бесконечности. Эти рассуждения справедливы и для отдельного организма, и для популяции.

когда $t = t_0$. Т. е. термодинамическая вероятность системы W_0 в момент времени t_0 может быть определена на основе закона Больцмана (уравн. 1.16):

$$W_0 = W = e^{\frac{S}{k}}. \qquad \text{(уравн. 1.16)}$$

Подставляя уравнения 1.16 в 1.15 и учитывая уравн. 1.14, получим уравнение 1.17:

$$W_{биол}(t) \backsimeq e^{\frac{S}{k} - \frac{1}{k}\left(\frac{dS_{уд}}{dt}\right)_{max}(t-t_0)}. \qquad \text{(уравн. 1.17)}$$

Сущность старения как общего для живой и неживой материи явления, как показано выше, объясняется вторым законом термодинамики: во всякой обособленной системе все процессы имеют такой характер, что общая энтропия системы со временем только увеличивается. Следовательно старение можно рассматривать как процесс ухудшения функционирования сложных систем во времени вследствие общего накопления энтропии (хаоса) на всех их структурных уровнях.

Старение определяется как внутренними причинами (второй закон термодинамики), так и внешними (внешние факторы недостаточно компенсируют внутренние изменения), что может быть преодолено только внешними влияниями.

Главной особенностью, отличающей жизнь от чисто химического процесса, является самовоспроизведение, аналогом чего в химии является *аутокатализ*[60] — способность молекул стимулировать возникновение аналогичных молекул в ходе химических реакций.

При неменяющихся условиях среды самовоспроизведение любой единицы *A* выражается уравнением 1.18:

$$\frac{dA}{dt} = cA, \qquad \text{(уравн. 1.18)}$$

где *c* — постоянная.

[60] Требование увеличения энтропии должно выполняться и здесь, т.е. параллельно с аутокатализом и синтезом компонентов должен идти процесс ускоренного распада других компонентов среды.

Самовоспроизведение, зависимое только от самого себя и не ограниченное другими условиями, развивается по экспоненциальному закону. Следующая формула (уравн. 1.19) описывает динамику некоторой самовоспроизводящейся и самоограничивающейся единицы *A*:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A+c_2A)} - k_1A - k_2A, \qquad \text{(уравн. 1.19)}$$

где *c, c_1, c_2* — постоянные.

В реальном живом организме такие взаимосвязи весьма разнообразны и сами находятся в постоянной «подстройке», формируя организм и приспосабливая его жизнедеятельность к условиям окружающей среды в каждый данный момент. Имеет место динамическое равновесие всех факторов, любое отклонение автоматически выправляется. Для не слишком сильно меняющихся внешних условий имеет место в первом приближении колебательный процесс относительно общего стационарного состояния.

В такой системе жизнь возможна только как постоянное самовоспроизведение всех компонентов, а старение является результатом ограничения самообновления. Очевидным механизмом старения системы как ограниченной от окружающей среды единицы является накопление внутри нее некоторого вещества *M,* которое не участвует в самообновлении продукта реакции.

Встает вопрос о мутации самовоспроизводящихся единиц. В случае изменения, сохраняющего их в структуре системы, возможны два варианта:

1) мутантная единица не изменяет своей способности к самовоспроизведению или увеличивает ее;

2) мутантная единица снижает скорость самовоспроизведения, что со временем приводит к ее элиминации из системы.

Для моделирования таких процессов используют уравнение 1.19, вводя в него обозначения мутантных единиц *mA* и коэффициенты гибели и мутации нормальных и мутантных единиц k_1, k_2, k_3, учитывая, что убыль за счет мутации нормальных клеток пополняет число мутировавших, а мутации мутировавших пополняют их самих и могут в первом приближении не учитываться:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{cA}{(c_1A+c_2A)} - k_1A - k_2A, \qquad \text{(уравн. 1.20)}$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{c_3mA}{(c_4mA+c_5A)} - k_3mA + k_2A, \qquad \text{(уравн. 1.21)}$$

где c, c_1, c_2, c_4, c_5 — постоянные.

При описании процессов, протекающих в биосистеме, следует учитывать два аспекта. Первый связан с тем, что живая система является открытой; в ней протекают процессы получения, накопления, передачи и использования энергии, обеспечивающие специфические функции биосистемы. Второй аспект связан с управлением возможностью сохранения структуры, ее роста; для его описания вводят понятия пассивного (внутреннего) и активного (внешнего) управления.

Эти управляющие процессы в совокупности образуют единую систему замкнутых контуров управления, комплекс прямых и обратных связей в системе.

Под управлением в данном контексте понимаем такое воздействие одних элементов системы на другие, которое приводит систему к заданному состоянию, позволяя достичь определенных целей или нужных результатов.

Процессы управления — динамические процессы, протекающие в системах, в которых потоки информации, а также решения и действия для достижения цели управления структурно реализуются в виде замкнутых контуров, систем с обратной связью. Элементы, осуществляющие управление, относятся к управляющей части системы, а элементы, испытывающие на себе управленческое воздействие, к объектам управления.

Выделяют две большие группы целей управления в биосистемах:

— сохранение вида, к которому принадлежит организм (с этим связаны способность клеток к делению, способность организмов к размножению, половые рефлексы, забота о потомстве);

— сохранение жизнедеятельности отдельной особи в течение биологически обусловленного периода.

В зависимости от положения устройства управления по отношению к управляемому объекту в структурной цепи в теории управления различают

каналы прямой и обратной связи. Главным отличием является то, что прямая связь не учитывает степень изменения состояния объекта после получения управляющего воздействия. В случае обратной связи часть выходного сигнала поступает на вход системы, ослабляя (отрицательная связь) или усиливая (положительная связь) его.

Признаком неравновесного стационарного состояния является выполнение для любого компартмента системы с переменной x_i, i =1, 2,…n равенства

$$\frac{dx_i}{dt} = 0. \qquad \text{(уравн. 1.22)}$$

Это состояние может сохраняться только в том случае, если

$$\sum_{j=1}^{m} p_{ij} w_j = -\sum_{k=1}^{l} q_{ik} y_k, \qquad \text{(уравн. 1.23)}$$

где w_j и y_k — входные и выходные потоки компартмента (с номерами соответственно i и k); p_{ij} и q_{ik} показывают, какая часть потока от компартмента j или k поступает к компартменту i.

Соотношение в матричной форме

$$Pw = -Q_y \qquad \text{(уравн. 1.24)}$$

называется условием удовлетворения потребностей. Так как гомеостаз поддерживается не только за счет пассивных, но и, главным образом, активных механизмов, на его поддержание тратится немало энергии. Следовательно «гомеостатируется» только часть переменных состояний организма. Качество гомеостаза переменной состояния i при j-м воздействии оценивается, например, по величине частной производной:

$$\sigma_{ij} = \left|\frac{d\bar{x}_i}{d\bar{v}_j}\right|, \qquad \text{(уравн. 1.25)}$$

где $d\bar{x}_i$ и $d\bar{v}_j$ — стационарные значения уровней вещества в компартментах системы и во внешней среде соответственно.

В идеале значение σ_{ij} должно равняться нулю, но фактически степень выраженности гомеостаза считается приемлемой, если выполняется неравенство

$$\sigma_{ij} \ll \sigma_{ij}^{0}, \qquad \text{(уравн. 1.26)}$$

где σ^{0}_{ij} — некоторое характерное значение этой величины вне области гомеостаза.

Для математического моделирования организма человека предложено двухуровневое описание гомеостатического комплекса организма. Верхний уровень представляет модель его «естественной технологии», воспроизводящей в обобщенном виде основные жизненные процессы. Нижний уровень составляют произвольные по сложности описания всех систем физиологического комплекса, обеспечивающих процессы верхнего уровня. Для математического моделирования жизненного цикла организма человека приемлемой является «минимальная» версия модели «естественной технологии организма», где каждой организменной функции отвечает минимально необходимое число компартментов. В модель включены четыре компартмента, соответствующие основным подсистемам организма человека: дыхательная система, сердечно-сосудистая система, система крови и выделительная система (печень и почки).

Процессы жизнедеятельности (синтез биополимеров, проведение нервного импульса и др.) представлены «ведущей переменной» — скоростью расходования энергии в организме, измеряемой в кислородном эквиваленте. В балансе энергии участвуют энергетические потоки: расход и поступление кислорода, обеспечиваемые системой дыхания, и внутренний транспорт, обеспечиваемый сердечно-сосудистой системой и системой крови.

Баланс вещества строится для продуктов обмена — «организменных шлаков», которые возникают в ходе жизненных процессов, а их элиминация и выведение осуществляются печенью и почками. Предполагается диффузный механизм потоков вещества, для которых также записывается транспортная система уравнений. Предполагается, что в области гомеостаза физиологические системы функционируют нормально, смерть наступает при условии,

когда происходит исключение из физиологического процесса хотя бы одной из жизненно важных функций, — математический 0 в безразмерной области изменения во времени функциональности любой из систем жизнеобеспечения, задаваемой в диапазоне от 0 до 1.

«Естественное» старение биологической структуры моделируется ослаблением эффективности физиологических регуляторов со временем в виде спадающей экспоненты (уравнение Клайберга), описывающей темп старения. Внешние факторы влияния накладываются на естественный процесс старения и сокращают естественную «номинальную» продолжительность жизни. Эти факторы в общем случае могут зависеть от времени.

Таким образом, модель учитывает наряду с процессами естественной технологии влияние «внутренних» факторов, описываемых экспоненциальной функцией старения, и «внешних», определяемых экологическими, в том числе и социальными факторами, задаваемыми относительными величинами, характеризующими темп развития патологического состояния любой физиологической системы. Совместное решение системы дифференциальных уравнений позволяет оценивать продолжительность жизни и наносимый ущерб в потерянных годах жизни.

Кинетическая теория старения живых систем, развиваемая авторами данной работы (А. А. Викторов и соавт., 2013, 2014), математически в общем виде описывает процесс старения как непрерывное адаптивное взаимодействие биологических систем различного иерархического уровня организации с окружающей средой на основе структурирования и деструкции системы от момента ее рождения до гибели.

Кинетический подход к моделированию старения живых систем был апробирован авторами настоящей работы для оценки ущерба населению г. Тулы (в потерянных годах жизни) от влияния факторов ОС[61]. Результаты этого исследования, наряду с данными моделирования (с привлечением материалов радиобиологических экспериментов, выполненных А. В. Шафиркиным,

[61] По результатам расчета ожидаемая продолжительность жизни для мужчин и женщин по городу равна 72 и 78,9 лет соответственно, что означает (при уровне продолжительности жизни в период исследования) от 8 до 11,1 потерянных лет жизни в результате негативного влияния загрязнения ОС.

1983 г.), позволили развить математическую модель формирования поражения организма при стационарном воздействии негативных факторов окружающей среды.

Развитие поражения во времени на уровне организма при хроническом облучении (величина эффективной остаточной дозы $D_{эф}$ согласно этой модели) определяется на основе следующего уравнения:

$$\begin{cases} \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t), \text{при } t \le \tau \\ \frac{dD_{эф}}{dt} = K(\gamma)\gamma(t) - \beta_0 e^{-[\lambda_0+\lambda_p(\gamma,t)]t} D_{эф}(t-\tau), \text{при } t > \tau, \end{cases} \quad \text{(уравн. 1.27)}$$

где γ — мощность дозы, сЗв/сут; $K(\gamma)$ — зависимый от мощности дозы коэффициент эффективности протяженного воздействия, обусловленный реализацией быстрых процессов восстановления на клеточном уровне; τ — время задержки процессов восстановления на уровне организма; β, λ_0, λ_ρ — экспериментально полученные параметры, определяющие скорость процессов восстановления на уровне организма. Параметр λ_0 определяет снижение скорости процессов восстановления в организме за счет процессов старения, а функционал $\lambda_\rho(\gamma, t)$ характеризует радиационно обусловленное снижение скорости восстановления на уровне организма, которое отмечено в большом числе радиобиологических исследований с увеличением мощности дозы и длительности радиационного воздействия.

На основе обобщенной дозы H_0 А. В. Шафиркиным и соавт. (1999) разработана методика оценки радиационной опасности для космонавтов при осуществлении космических полетов. Этот дозиметрический функционал позволяет осуществить переход от сложного характера облучения в условиях космического пространства от различных источников космических излучений к условиям стандартного радиационного воздействия, для которого известны основные радиобиологические проявления в ближайшем и отдаленном периоде.

Было сделано предположение, что изменение суммарного объема компенсаторных резервов организма $Q(t)$, определяющего его адаптационные воз-

можности и жизнеспособность в условиях длительного воздействия радиации, может быть записано следующим образом:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m\left[\Sigma F_i + F_p(\gamma)\right]Q(t), \qquad \text{(уравн. 1.28)}$$

где — ΣF_i сумма всех функционалов от интенсивности возмущающих факторов внешней среды нерадиационной природы, определяющих степень включения и истощения компенсаторного резерва в процессе жизнедеятельности организма с возрастом; $F_\rho(\gamma)$— включение компенсаторных процессов применительно к повреждениям, вызванным радиационным фактором. Величина J_m обусловлена различной скоростью метаболизма у млекопитающих.

Предполагая в первом приближении постоянным значение суммы функционалов от нерадиационных воздействий, уравнение 1.28 можно представить в виде:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -cJ_m\left[A + F_p(\gamma)\right]Q(t). \qquad \text{(уравн. 1.29)}$$

Решение уравнения для зависимости компенсаторного резерва от времени (1.29) будет иметь вид:

$$Q(t) = Q_0 \exp\left\{-\left[\lambda_0 + \lambda_p(\gamma, t)\right]t\right\}, \qquad \text{(уравн. 1.30)}$$

где Q_0 — детерминированный генотипически, достигший к периоду половой зрелости максимального развития, объем компенсаторных резервов организма; λ_0— параметр, определяющий снижение компенсаторных возможностей в процессе старения; $\lambda_\rho(\gamma,t) = (cJm/t)\int F_\rho(\gamma)d\tau$ — член, определяющий снижение компенсаторных возможностей за счет облучения; $F_\rho(\gamma)$ — функционал, зависящий от мощности дозы и характеризующий интенсивность радиационной нагрузки.

В этом случае с учетом допущения, что функционал $F_\rho(\gamma)$ представляет собой степенную функцию от мощности дозы, и что облучение осуществляется с постоянной мощностью дозы, уравнение (1.30) можно переписать в виде:

$$Q = Q_0 \exp\left[-\lambda_0 - B(\gamma)^{\delta}\right]t. \qquad \text{(уравн. 1.31)}$$

Таким образом, степень снижения компенсаторного резерва организма определяется как величиной поглощенной дозы *D*, так и мощностью дозы γ. В определенном диапазоне мощностей доз, при которых показатель степени δ близок к 1, выполняется соотношение:

$$Q = Q_0 \exp\left[-\lambda_0 t - BD(\gamma)^{\delta-1}\right]. \qquad \text{(уравн. 1.32)}$$

Если предположить, что вероятность гибели для половозрелых животных обратно пропорциональна величине компенсаторного резерва организма, то для коэффициента смертности облученных животных в зависимости от времени получим в общем виде следующее выражение:

$$\mu^{\text{раз}}(t) = \mu(0)\exp\left[\lambda_0 + B(\gamma)^{\delta}\right]t = \mu(t)\exp\left[BD(\gamma)^{\delta-1}\right], \qquad \text{(уравн. 1.33)}$$

и при δ≈1 и при использовании значений обобщенных доз:

$$\mu^{\text{раз}}(t) = \mu(t)\exp[BH_0], \qquad \text{(уравн. 1.34)}$$

где $\mu(t)$— зависимость коэффициентов смертности для контрольных необлученных животных.

Следует отметить, что адаптируемая в Российской Федерации методология оценки риска (см. гл. 1.1) имеет ряд недостатков, основными из которых, на наш взгляд, являются:

а) прогнозирование потенциальных рисков здоровью населения, как правило, выполняется на дальнесрочную перспективу[62] и не предусматривает оценку рисков в режиме реального времени. Следовательно подобные прогностические оценки в подавляющем большинстве случаев не могут быть проверены в популяционном или групповом эксперименте;

[62] То есть на полную продолжительность жизни (70 лет) для канцерогенов, на 30 лет хронического воздействия для взрослого населения, на весь период жизни детей в возрасте до 6 лет.

b) количественная оценка сопровождается большими (достигающими нескольких порядков) погрешностями от номинальных величин рисков, обусловленными недостаточной представительностью, полнотой и надежностью исходных данных социально-гигиенического и экологического мониторингов;

c) используемый подход не позволяет прогнозировать риски развития донозологических состояний.

Отмеченные недостатки базового варианта (на основе модели US EPA) методологии оценки рисков здоровью фактически переводят результаты прогностических оценок при воздействии химически опасных веществ в область преимущественно качественных относительных показателей риска и ранжирования факторов опасности. Это обстоятельство требует дальнейшего совершенствования методологии оценки риска и развития иных подходов, позволяющих отвечать не только на вопрос: «Что будет, если…», но и на вопрос: «Какова причина того, что мы наблюдаем сейчас?»

В этом аспекте определенный интерес представляет методический подход к оценке риска дополнительной смертности и отдаленных последствий здоровью населения при длительном воздействии негативных факторов окружающей среды (А. В. Шафиркин и соавт., 2009, 2011), основанный на предположении, что изменение компенсаторно-восстановительного потенциала организма *Q(t)*, определяющего его адаптационные возможности и жизнеспособность в условиях длительного воздействия негативных факторов окружающей среды, может быть записано, по аналогии с уравнением 1.32, в виде:

$$Q(t) = Q_0 \exp\{-(\lambda_0 + B_p\Gamma + B_э I_э + B_х I_х + B_с I_с)t\}, \quad \text{(уравн. 1.35)}$$

где λ_0 определяет скорость снижения резервов при нормальных экологических условиях, когда негативные факторы влияния пренебрежимо меньше, чем в исследуемом районе. Второй член в фигурных скобках является функционалом от мощности дозы радиационного воздействия (Г), следующие три функционала — соответственно от интенсивности воздействия ЭМИ ($I_э$), химической нагрузки ($I_х$), интенсивности длительного социального стресса

(I_c), которые определяют степень включения и истощения компенсаторного резерва $Q(t)$ при компенсации возникающих изменений и поддержании гомеостаза.

Предполагается, что вероятность гибели организма обратно пропорциональна величине компенсаторных резервов организма. Тогда, соответственно, интенсивность смертности $\mu(t)$ от возраста на экспоненциальном участке кривой (закон Гомпертца) определяется выражением:

$$\mu(t) = \mu(0)\exp\{(\lambda_0 + B_p\Gamma + B_э I_э + B_х I_х + B_с I_с)t\}, \quad \text{(уравн. 1.36)}$$

в котором учтена интенсивность воздействия негативных факторов окружающей среды, повышающая интенсивность смертности.

Если факторы негативного воздействия начинают действовать с момента времени t_0, то для расчета в уравн. 1.36 нужно заменить t на $(t–t_0)$, а $\mu(0)$ на $\mu(t_0)$.

Основными источниками химического загрязнения населенных пунктов являются атмосферные выбросы токсикантов в виде аэрозолей, загрязняющие в результате распространения и выпадения на земную поверхность почву и водоемы[63].

Интегральный показатель интенсивности химической нагрузки за счет загрязнения атмосферы предложено рассчитывать[64] в виде:

$$I_х = \sum_{i=1}^{n}(1/f)(C_i/\text{ПДК}_i) = \sum_{i-1}^{n}(1/f)K_i, \qquad \text{(уравн. 1.37)}$$

где C_i — концентрация отдельных химических веществ в воздухе, K_i — кратность превышения ПДК, f — функция от класса опасности (в ряде случаев значения функции соответствуют номеру класса опасности).

[63] Дальность выпадения аэрозолей зависит от размеров частиц: чем тяжелее частицы, тем ближе к источнику они оседают на земную поверхность.

[64] При оценке состояния здоровья большинства населения России показатели интенсивности экологической нагрузки слабо коррелируют с относительной частотой отдельных видов заболеваний, а в ряде случаев вообще отсутствуют. Поэтому ранжирование регионов по степени химического загрязнения и воздействия других факторов на основе показателя экологической нагрузки не соответствует ранжированию по целому ряду заболеваний.

Альтернативный подход предполагает представить интенсивность химической нагрузки на население I_{xj} от загрязнения одной из j-х сред (воздух, вода, почва) в виде:

$$I_{\text{x}j} = \sum_{i=1}^{n} A_{ij}\left[1 + \lg\left(C_{ij}/\text{ПДК}_{ij}\right)\right] = \sum_{i=1}^{n} A_{ij}\left[1 + \lg\left(K_{ij}\right)\right], \quad \text{(уравн. 1.38)}$$

где C_{ij}— концентрация i-го соединения для j-й среды, K_{ij}— кратность превышения ПДК для i-го соединения, A_{ij}— коэффициент, равный обратной величине показателя класса опасности химического соединения. При этом предполагается, что имеется некоторая пороговая величина загрязнения, равная 0,1 ПДК.

Общая интенсивность химической нагрузки от всех i-х загрязнителей j-х сред (воздух, вода, почва) может быть определена выражением:

$$I_{\text{x}} = \sum_{j=1}^{m} a_j \sum_{i=1}^{n} A_{ij}\left[1 + \lg\left(K_{ij}\right)\right], \quad \text{(уравн. 1.39)}$$

где a_j— коэффициент, определяющий индивидуальный вклад каждой среды в общую интенсивность химической нагрузки.

Ввиду неполноты и ненадежности результатов экологического, социально-гигиенического мониторингов в настоящее время такая детализация расчетов пока невозможна. Поэтому предложен более надежный расчет обобщенного показателя интенсивности химической нагрузки:

$$I_{\text{x}} = \ln(W/W_{\text{п}}) \text{ при } W > W_{\text{п}}, \quad \text{(уравн. 1.40)}$$

где W — общие объемы выбросов вредных веществ за год в изучаемом районе, $W_{\text{п}}$ — пороговое значение выбросов за год, при увеличении которого отмечается достоверное ухудшение показателей здоровья населения.

Интенсивность смертности на экспоненциальном участке кривой (закон Гомпертца) линейно возрастает с увеличением обобщенного показателя интенсивности химической нагрузки:

$$\Delta \ln[\mu(t)]/\Delta t = B_x \ln(W/W_{\text{п}}), \qquad \text{(уравн.1.41)}$$

где B_x = 0,009 год$^{-1}$.

В результате изменение коэффициентов смертности при преимущественном химическом загрязнении окружающей среды записывается следующим образом:

$$\mu_x(t) = \mu(t)\exp[0{,}009\tau \cdot \ln(W/W_{\text{п}})], \qquad \text{(уравн.1.42)}$$

где $\mu(t) = \mu(0)\exp(\lambda_0 t)$ — возрастная зависимость коэффициентов смертности при отсутствии химической нагрузки, τ — время действия химической нагрузки, λ_0— константа.

Следует отметить, что последний подход позволяет прогнозировать риски здоровью по показателю интенсивности смертности на экспоненциальном участке кривой, не распространяясь на участки детской, подростковой смертности и смертности долгожителей.

1.3. Методологический подход к оценке риска здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

1.3.1. Базовая математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем

Как уже отмечалось (гл. 1.2), кинетическая теория старения живых систем, развиваемая авторами данной работы (А. А. Викторов, В. Д. Гладких, 2013, 2014), математически в общем виде описывает процесс старения как непрерывное адаптивное взаимодействие биологических систем различного иерархического уровня организации с окружающей средой на основе структурирования и деструкции системы от момента ее рождения до гибели.

С точки зрения теории адаптивного реагирования, с момента рождения жизнь человека является постоянной адаптацией к окружающей среде. Представим адаптацию биологической системы любого уровня (организма, его

отдельных систем, органов, тканей, клетки) в общем виде как составляющий конкуренцию процесс разрушения (повреждения и деструкции) и восстановления (или рекомбинации) от момента рождения до перехода в новое состояние (патология, смерть).

Процессы внутриутробного развития здесь не рассматриваются. Тогда момент рождения t = 0 биосистемы (БС) есть начало процессов воздействия окружающей среды (ОС) и адаптации к ней. Интервал времени t_{mb} от рождения БС до ее гибели назовем долговечностью; изменения во времени скорости повреждения (старение) и степени поврежденности системы — кинетикой и динамикой старения. Любая БС неизбежно гибнет, но долговечность, динамика и кинетика старения будут различны в зависимости от индивидуальных особенностей БС, вида и условий воздействия ОС и адаптационных резервов.

На основе математической модели механотермодеструкции твердого тела, находящегося в механически напряженном состоянии (С. Н. Журков и соавт., 1953), уравнений химической кинетики и принципа Ле-Шателье устойчивости любой системы для реализации химического равновесия прямой и обратной реакций можно получить следующее феноменологическое кинетическое уравнение:

$$dn/dt = K_{0r} \cdot \varphi_r(n) \cdot \exp\left(-E_g\right) - K_{0d} \cdot \\ \cdot \varphi_d(n) \cdot \exp\left(-E_g + (\mu \cdot n_0)/n\right), \qquad \text{(уравн. 1.43)}$$

которое будем использовать для описания изменения во времени $t = 0 \div t_{mb}$ концентрации функциональных связей БС $n(t)$, где $\varphi_d(n)$ и $\varphi_r(n)$— кинетические законы их деструкции и восстановления; K_{0r} и K_{0d} — постоянные множители; $E_g = E_a/kT$ — безразмерный параметр, задающий уровень генетической устойчивости БС. Здесь E_a — энергия активации связи, k — постоянная Больцмана, T— абсолютная температура БС; $n_0 = n(0)$; μ — безразмерный параметр, характеризующий вид и интенсивность воздействия ОС и изменяющий порог разрушения структурных связей $E_r = E_g(\mu \cdot n_0)/n$ тем сильнее, чем старее БС; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$ — величины, которые можно рассматривать

как константы скоростей генетического старения и рекомбинации разрушенных связей.

Уравнение 1.43 предполагает, что воздействие ОС равномерно распределено между всеми функциональными связями БС. Кинетические законы деструкции и восстановления связей выберем для определенности в виде:

$$\varphi_d(n) = (n/n_0)^{md},\ \varphi_r(n) = (1 - n/n_0)^{mr}, \quad \text{(уравн. 1.44)}$$

где $m_d > 0$, $m_r > 0$, (с уменьшением концентрации связей n интенсивность их деструкции падает, а восстановления растет).

В безразмерных переменных

$$0 \le D = 1 - \left(\frac{n}{n_0}\right) \le 1,\ \tau = (Kd\ /n_0) \cdot t \quad \text{(уравн. 1.45)}$$

уравнение 1.43 принимает вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d}\exp(\mu/(1 - D)) - æD^{m_r}, \quad \text{(уравн. 1.46)}$$

где $æ = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}$ — относительная константа скорости процесса старения.

Уравнение 1.46 можно интерпретировать как «брутто-кинетику» старения БС, обусловленную накоплением повреждений с учетом генетической устойчивости организма (параметр E_g), интенсивностью и видом негативного воздействия (параметр μ) и адаптационными способностями БС (параметр æ), которые тем выше, чем больше степень повреждения D.

Уравнение 1.46 позволяет при постоянных $E_g(t)$, $\mu(t)$, $æ(t)$ и $m_{d,r}$ относительно легко установить основные закономерности процессов старения.

Время $t = t_{mb}$ ($\tau = \tau_{mb}$), при котором $D = 1$, можно рассматривать как продолжительность жизни (долговечность БС), а текущее значение D — как степень риска возникновения заболеваний. Безразмерное время τ есть биологическое время, определяемое скоростью деструкции функциональных связей. На него

влияет, в частности, значение E_g: чем оно больше, тем, естественно, медленнее течет для БС астрономическое время *t*.

Поэтапно обобщая, проведем анализ динамики старения.

1. Отсутствие негативных воздействий (μ = 0) и адаптации организма (æ = 0).

Уравнение 1.46 принимает вид $dD/d\tau = (1-D)^{m_d}$, откуда следуют соотношения:

$$\tau(D) = \int_{1-D}^{1} \frac{dx}{x^{m_d}} dx = \frac{1-(1-D)^{1-m_d}}{1-m_d} \qquad \text{(уравн. 1.47)}$$

$$D(\tau) = \left[\frac{(m_d-1)\tau}{1+(m_d-1)\tau}\right]^{\frac{1}{m_d-1}},$$

Из уравнения 1.47 следует, что долговечность БС $\tau_{mb} = 1/(1-m_d)$ при $m_d<1$ и $\tau_{mb} = \infty$ при $m_d \geq 1$. Таким образом, скорость деструкции $dD/d\tau$ монотонно падает с ростом повреждений от 1 при $D = 0$ до 0 при $D = 1$, причем тем медленнее, чем больше m_d.

При $m_d<1$ долговечность τ_{mb} конечна и увеличивается с ростом m_d; τ_{mb} бесконечна при $m_d \geq 1$. При учете того, что БС нежизнеспособна уже, например, при $D = 0{,}95$, τ_{mb} также увеличивается с ростом m_d. С уменьшением скорости деструкции долговечность БС возрастает.

2. Наличие негативных воздействий (μ≠0) при отсутствии адаптации (æ=0).

Уравнение 1.46 принимает вид $dD/d\tau = (1-D)^{m_d} \exp(\frac{\mu}{1-D})$, откуда следует:

$$\tau = \frac{1}{\mu^{(m_d-1)}} \int_{\mu}^{\mu/(1-D)} x^{m_d-2} \cdot \exp(-x) dx. \qquad \text{(уравн. 1.48)}$$

Для целочисленных значений $m_d \geq 2$ интеграл в (1.48) выражается через элементарные функции (И. С. Градштейн и соавт., 1963), что в этом случае позволяет получить уравнение:

$$\tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot \{f(\mu) - f[\mu/(1-D)]\}, \qquad \text{(уравн. 1.49)}$$

где $f(z) = \exp(-z) \cdot \sum_{i=0}^{m_d-2} z^{m_d-2-i} \cdot \prod_{j=0}^{i-1}(m_d-2-j)$.

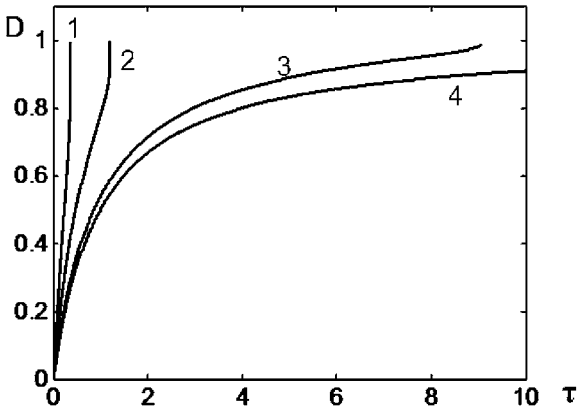


Рис. 1.1. Зависимость поврежденности D биосистемы от времени τ для различных значений негативной нагрузки при отсутствии самореабилитации поврежденных связей $m_d = 2$. Значения μ: кривая 1–1; кривая 2–0,5; кривая 3–0,1; кривая 4–0

Из уравнения 1.39 определяется выражение для долговечности системы:

$$\tau_{mb} = \lim_{D \to 1} \tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot f(\mu). \qquad \text{(уравн. 1.50)}$$

При m_d=2 выражение (1.49) имеет простое решение относительно D (рис. 1.1).

$$D(\tau) = \{1 + \mu/[\ln(exp(-\mu) - \mu \cdot \tau)]\}, \qquad \text{(уравн. 1.51)}$$

где $\tau \le \tau_{mb} = (1/\mu) \cdot \exp(-\mu)$.

При $\mu >> 1$ подынтегральная функция в 1.48 имеет резкий максимум для любых m_d. Тогда, используя метод интегрирования быстро меняющихся функций, получим:

$$\tau_{mb} = \begin{cases} (1/|\mu + 2 - m_d|) \cdot \exp(-\mu), \; m_d < 2 \\ (\tau_{mb})_{max} \cong \sqrt{\dfrac{\pi}{2}} \cdot \mu^{\frac{3}{2}} \cdot \exp(-\mu), \text{ при } m_d = 2 + \mu \\ \sqrt{2\pi}\mu^{1-m_d} \cdot (m_d - 2)^{m_d - \frac{3}{2}} \cdot \exp(2 - m_d), m_d = 2 + \mu \end{cases} \qquad \text{(уравн. 1.52)}$$

При m_d=2 решение уравнения 1.52 совпадает с решением уравнения 1.51. Как следует из уравнения 1.52, долговечность БС при $0 \le m_d < 2 + \mu$ растет с ростом m_d, а при $m_d > 2 + \mu$ она падает.

Итак, при негативном воздействии на БС ($\mu > 0$) и отсутствии адаптации ($æ = 0$) долговечность системы конечна, и тем меньше, чем больше воздействие.

3. Наличие негативных воздействий ($\mu \neq 0$) и адаптации ($æ \neq 0$).

Из уравнения 1.46 следует (если при каком-то $\tau = \tau_s$ значение $D(\tau) = D_s$, где D_s — корень уравнения):

$$(1 - D)^{m_d} \exp[/(1 - D)] = æ \cdot D^{m_r}, \qquad \text{(уравн. 1.53)}$$

то затем устанавливается стационарный режим (мода): $D(\tau) = D_s = \text{const}$ при $\tau = \tau_s$.

Из-за компенсации деструкции рекомбинацией (динамическое равновесие) разрушение БС прекращается. Она адаптируется к нагрузке при некотором уровне поврежденности D_s, значение которого зависит от параметров БС и величины нагрузки.

Однако анализ показывает (см. ниже), что существует область параметров, в которой даже при малых изменениях μ возможен резкий переход от стационарной моды к нестационарной, то есть возможен «срыв» адаптации — критическое явление, когда старение резко ускоряется и БС переходит в новое состояние или разрушается ($D \to 1$).

Подобные различные моды, зависящие от значений внутренних и внешних параметров, наблюдаются и в других системах, например в лавинных фотодиодах. Отметим лишь, что «математическое бессмертие» означает существование длительного стационарного состояния, которое бесконечно для БС продолжаться не может.

Критическое значение $\mu = \mu_{cr}(æ)$ при заданных значениях m_d и m_r можно найти с помощью метода Н. Н. Семенова (1969). Поведение кривых $D(\tau)$ при переходе μ через μ_{cr} резко изменяется. Если при $\mu \le \mu_{cr}$ со временем устанавли-

вается постоянная концентрация связей, то при $\mu > \mu_{cr}$ происходит взрывоподобный разрыв всех связей.

Условие устойчивого динамического равновесия системы $D_{cr}(\mu_{cr})$ определяется равенством скоростей разрушения и восстановления связей, а также равенством их первых производных по D и имеет вид:

$$m_r \cdot (1 - D_{cr}) = D_{cr} \cdot [\mu_{cr}/(1 - D_{cr}) - m_d]. \quad \text{(уравн. 1.54)}$$

Условие нарушения динамического равновесия иллюстрирует рис. 1.2: если кривая 4-й скорости разрушения связей пересекается с кривой скорости их восстановления, то точка G соответствует состоянию устойчивого равновесия; если же скорость разрушения (кривые 1, 2) всегда больше скорости рекомбинации (сплошная кривая), то система разрушается.

Критическое значение D_{cr} соответствует такому наибольшему значению $D(\mu)$, при любом превышении которого равновесие уже невозможно (точка G_{cr} на рис. 1.2), — это состояние неустойчивого равновесия.

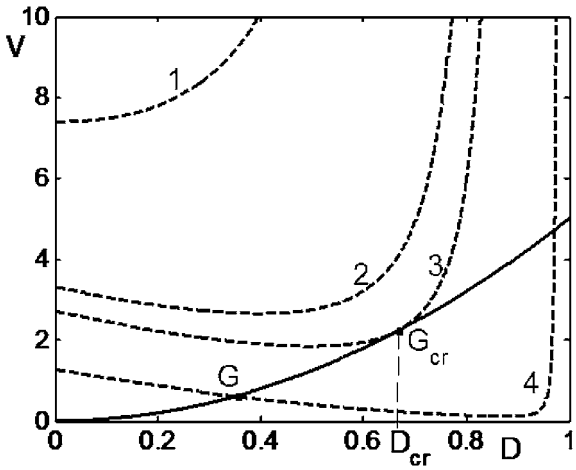


Рис. 1.2. Зависимость скоростей dD/dτ деструкции Vd (---) и восстановления Vr (---) связей БС от поврежденности D для различных значений μ. В точке G (Vd=Vr) наступает устойчивое (D = const) динамическое равновесие. В точке G_{cr} динамическое равновесие становится критическим: при $D > D_{cr}$ происходит разрушение системы со срывом адаптации. Принято: æ = 5, md = mr = 2. Значения μ: кривая 1–2; кривая 2–1,2; кривая 3–1; кривая 4–0,25.

С учетом неравенства (уравнение 1.45), из уравнения 1.54 следует, что

$$D_{cr}=\left[1+2\mu_{cr}/(M+\mu_d-m_{cr})\right]^{-1}, \quad M=\sqrt{(\mu_d-m_{cr})^2+4\mu_{cr}m_{cr}} \qquad \text{(уравн. 1.55)}$$

а из уравнения 1.54 получим уравнение 1.56:

$$æ=D_{cr}{}^{-m_r}\cdot(1-D_{cr})^{m_d}\cdot\exp\left(\frac{\mu_{cr}}{1-D_{cr}}\right), \quad \mu_{cr}=(1-D_{cr})\ln\left(\frac{(æD_{cr})^{m_2}}{(1-D_{cr})^{m_1}}\right). \qquad \text{(уравн. 1.56)}$$

При известных значениях m_d, m_r и æ уравнения 1.55 и 1.56 позволяют рассчитать μ_{cr} и D_{cr}, соответствующие критическому состоянию системы G_{cr}. Область «безопасных» нагрузок ОС определяется неравенством $\mu \le \mu_{cr}$.

Адаптация не будет эффективной при условии $(1-D)^{m_d}\exp(\mu/(1-D)) >> \kappa D^{m_r}$. Это условие выполняется с высокой точностью при $\mu \ge 2 + \mu_{cr}$. Подобный случай можно интерпретировать как острое или подострое воздействие, кинетика гомеостаза почти полностью определяется деструкцией и рассмотрена ранее. В области параметров, близких к критическим, рекомбинационным членом пренебрегать нельзя.

Определение области критических значений воздействия является важной практической задачей оценки адаптационных возможностей БС. При $\mu > \mu_{cr}$ происходит срыв адаптации — резкое ускорение деструкции, происходящее тем раньше, чем больше степень негативного воздействия μ. С увеличением $\mu \le \mu_{cr}$ срыв адаптации происходит при меньших степенях повреждений D. Момент срыва адаптации определяется условием $(d^2D/d\tau^2 = 0)$.

Когда адаптация существенна, то долговечность БС (уравн. 1.57)

$$\tau_{mb} = \int_{1-D}^{1}[x^{m_d}\exp(-\mu/x) - æ(1-x)^{m_r}]^{-1}dx, \qquad \text{(уравн.1.57)}$$

как и кинетика ее поврежденности D, требует проведения численного анализа. Пример расчетов приведен на рис. 1.3 (кривые со срывом адаптации

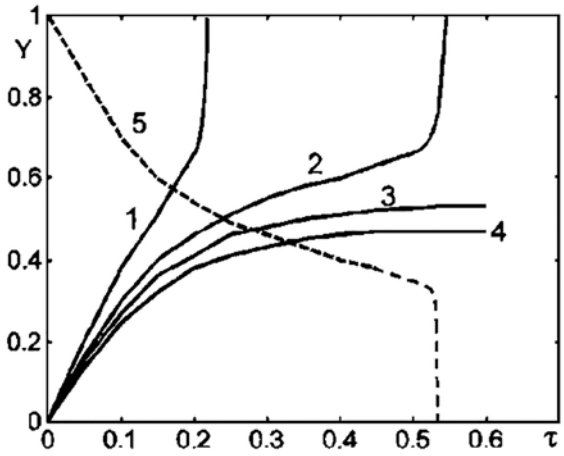


Рис. 1.3. Зависимости Y(τ) поврежденности (D) и функции дожития (1–D) БС от времени τ при æ = 10 и $m_{d,r}$ =2 (μ_{cr} = 1,248, D_{cr} = 0,616) для различных значений μ: кривая 1 — 1,5; кривые 2 и 5 — 1,3; кривая 3 — 1,2; кривая 4 — 1,1.

соответствуют типовой кривой гомеостаза биосистем, принятой в геронтологии).

Изложенную методологию можно использовать для оценки средней продолжительности жизни τ_{mb} популяции. Зависимости $D(\tau)$ и $1–D(\tau)$ можно рассматривать как кумулятивную функцию распределения смертности и функцию дожития, $dD/d\tau$ и $(dD/d\tau)/[1–D(\tau)]$ — как плотность распределения смертности и интенсивность смертности.

Для молодого, среднего и старшего возраста расчетные кривые интенсивности смертности удовлетворяют закону Гомпертца–Мейкхема. Для детского возраста эти кривые проходят существенно выше, чем для молодого и среднего возраста.

Феноменологическая математическая модель влияния окружающей среды на старение биосистем концептуально основана на медицинской доктрине адаптационного реагирования, выводах биологической термодинамики, кинетике химических каталитических реакций, кинетической теории прочности твердых тел (неживых систем).

Модель предполагает, что отклик («брутто-кинетика») БС любого уровня есть конкуренция с момента рождения двух противоположно направлен-

ных процессов: деструкции функциональных связей БС под влиянием ОС и их восстановления (рекомбинации нарушений). Введены параметры, отражающие генетическую устойчивость, воздействие ОС и адаптационный отклик. Предполагается, что кинетика различных состояний БС и ее переходов в новые (из донозологии в патологию, смерть, между уровнями донозологии и патологии) однотипна. Переходы в новые состояния происходят при срыве адаптации экспоненциально. В общем случае новое состояние имеет и новые параметры.

Предлагаемую методологию можно использовать на популяционном уровне при математической обработке и анализе статистических множеств.

Модель предполагает наличие устойчивых и неустойчивых состояний. Состояния устойчивого динамического равновесия — докритические «долгоживущие» — возникают в результате уравновешивания адаптации и деструкции при уровнях воздействия ОС ниже критического. Динамическое равновесие становится неустойчивым, когда скорость деструкции больше скорости рекомбинации при уровне воздействия ОС выше критического. Тогда БС переходит в новое состояние. Критический уровень воздействия может стать основой гигиенического нормирования воздействия неблагоприятного фактора.

Полученные закономерности хорошо согласуются с наблюдаемыми. Введенный в работе безразмерный показатель — степень поврежденности системы — описывает риск БС находиться в определенном состоянии при любых видах внешнего воздействия. Его можно использовать для установления и прогнозирования причин наблюдаемых и возможных донозологических состояний, заболеваний, патологий и смерти.

Главной отличительной особенностью кинетики живой системы от неживой является физический смысл рекомбинации нарушенных связей. Он состоит в самообновлении клеток БС в процессе ее обмена с ОС массой и энергией. Для неживой же системы ее сопротивляемость к разрушению связана с восстановлением разорванных связей тепловыми флуктуациями.

Отличием является также выраженная автокаталитичность деструкции и рекомбинации по сравнению с неживой структурой. Вследствие этих различий наблюдается меньшая долговечность БС, так как самокопирование

клеток при их делении может происходить с ошибками. Иных принципиальных отличий в кинетике взаимодействия с окружающей средой живых и неживых систем нет (T. B. Kirkwood, 2000; Г. Р. Иваницкий, 2010).

Дальнейшее развитие данной математической модели требует анализа основного уравнения 1.46 при нестационарном воздействии ОС, исключения состояния «математического бессмертия», поиска эмпирических параметров модели, оценки допустимых уровней воздействия окружающей среды по критерию допустимого риска, выработки рекомендаций по профилактике здоровья и принятию управленческих решений по улучшению качества жизни человека и окружающей среды.

В рамках предложенной модели необходимо учитывать и саморазвитие БС, если в правую часть уравнения 1.46 добавить положительный член, растущий с увеличением концентрации функциональных связей, а повышенную детскую смертность отмечать параметрами $\mu(t)$ и $æ(t)$, отражающими стресс при рождении и несовершенную адаптацию к новой ОС.

1.3.2. Оценка риска здоровью населения при стационарных и нестационарных воздействиях негативных факторов окружающей среды на основе кинетической теории старения живых систем

Процесс структуризации и деструктуризации материи представляет собой одну из основных форм ее движения. Выше (гл. 1.3.1) была изложена базовая математическая модель старения биологических систем. Концепция подхода основана на следующем постулате: постоянная адаптация БС к окружающей среде (ОС) с момента рождения системы до ее гибели и непрерывная структуризация-деструктуризация БС — как противоположно направленные процессы, обеспечивающие динамическое существование БС.

Скорость старения как скорость накопления повреждений БС в процессе гомеостаза рассматривается в виде двух конкурирующих альтернативных процессов — деструкции функциональных (системообразующих) связей БС и структурировании разрушенных связей (рекомбинации). Скорости конкурирующих процессов представлены в виде кинетических уравнений аутока-

талитических химических реакций[65]. Основными определяющими старение БС факторами являются: генетический фактор, фактор влияния ОС и фактор рекомбинации разрушенных связей БС. Воздействие ОС на БС рассматривается как один из факторов, определяющих кинетику старения с момента рождения БС.

Базовая математическая модель в безразмерных величинах имеет вид:

$$dD/d\tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp(\mu/(1 - D)) - æ \cdot D^{m_r}, \quad \text{(уравн. 1.58)}$$

где D — степень повреждения БС (риск), $(0 \le D \le 1)$; μ — безразмерный параметр воздействия ОС; $æ = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}$ — отношение констант скоростей реакций рекомбинации разрушенных связей и их деструкции; $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$, $E_g = E_a/kT$ — энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости; k — постоянная Больцмана; E_a — энергия активации связи; T — абсолютная температура БС; t и $\tau = (K_d/n_0)$ — астрономическое и биологическое (безразмерное) время; n_0 — начальная концентрация функциональных связей БС — начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС; $m_{d,r} > 0$ — порядки реакций деструкции и рекомбинации связей.

В базовой модели параметры $\mu(\tau)$ и $æ(\tau)$ считались постоянными, не зависящими от времени. Эта модель, основываясь на концепции адаптивного реагирования, вводит понятие негативного воздействия ОС, критического состояния БС и срыва адаптации. Она однотипна для БС любой сложности — клетки, ткани, органа, внутренней системы, организма, популяции.

Модель не описывает наблюдаемый в специальных токсикологических экспериментах отклик БС в виде затухающей осцилляции при импульсном (часы, сутки) введении токсиканта. Не рассмотрены также возможности базовой модели для описания детской смертности при рождении и в послеродовой период (в зависимости от возраста ребенка, географического места

[65] *Аутокаталитичность* — влияние продуктов реакции (в том числе образовавшейся биомассы, синтезированных ферментов) на скорость протекания процесса.

и социальных условий проживания) при изменении параметра негативного воздействия μ(τ) от текущего времени жизни τ.

Введем в базовую модель соответствующие поправки и дополнения и рассмотрим ее новые возможности, в том числе в условиях нестационарности негативного воздействия.

Учет истощения адаптационных резервов. Для учета истощения адаптационных резервов со временем воздействия и степенью повреждения D рекомбинационный второй член в уравнении 1.48 запишем в виде

$$-A_r = æ \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau/\tau_r)\,, \qquad \text{(уравн. 1.59)}$$

где τ_r— характерное время релаксации истощения адаптационного резерва, например в результате ослабления иммунитета и других возможных причин, $m_{em} > 0$.

Уравнение 1.59, в отличие от монотонно растущего рекомбинационного члена с увеличением D в уравнении 1.58, отражает как увеличение, так и истощение адаптационных возможностей биосистемы в процессе поддержания гомеостаза.

Из условия экстремума уравн. 1.59 $\partial A_r/\partial D=0$ вычисляется значение $D = \check{D}$, соответствующее максимуму скорости адаптации:

$$\widehat{D} = \frac{m_r}{m_r+m_{in}} \cdot æ \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_r}\right). \qquad \text{(уравн. 1.60)}$$

С увеличением текущего времени жизни биосистемы τ экстремальное значение $D = \check{D}$ уменьшается. В частном случае для $m_r = 1$ наиболее характерных значений m_{em} имеем:

$$D_{ad}^{ext} = æ \cdot \exp(-\tau/\tau_r \begin{cases} 0{,}50\ m_{em} = 1 \\ 0{,}33 \text{ при } m_{em} = 2 \\ 0{,}25\ m_{em} = 3 \end{cases}. \qquad \text{(уравн. 1.61)}$$

Базовая модель допускает математическое бессмертие БС при значениях параметра внешнего воздействия $\mu(t) < \mu_{cr}(\tau)$. Введение экспоненциального множителя в рекомбинационный член уравнения 1.49 запускает процесс, при

котором действующая исходно докритическая величина μ(τ) через некоторое время «условного бессмертия» БС оказывается для нее критической.

Произведение $æ \cdot \exp(-\frac{\tau}{\tau_r})$ в рекомбинационном члене за это время успевает уменьшиться настолько, что создает возможность перехода системы из подкритического в надкритическое состояние. Таким образом, состояние бессмертия исключается при любых значениях параметра $\mu(\tau) > 0$ (рис. 1.4).

Учет нестационарности негативного воздействия окружающей среды

Характер негативного воздействия на БС чаще всего является нестационарным, в том числе стохастическим. Однако длительные стохастические воздействия ОС на БС можно свести к квазистационарному простым усреднением интенсивности воздействия ОС при условии незначительных ее колебаний вблизи среднего значения.

При чрезвычайных ситуациях аварийного характера могут возникнуть резкие изменения негативного воздействия во времени. Такие воздействия необходимо учитывать в модели, вводя реальные зависимости μ(τ).

Введение зависимости μ от времени τ принципиально усложняет решение кинетического уравнения 1.58, сводя его к численным методам (рис. 1.5).

Особый интерес представляют случаи импульсного токсического воздействия на БС. На основании анализа и обобщения результатов экспериментов, приведенных Т. Н. Грибановой и соавт. (1998), описаны математически общие закономерности адаптационной способности организма при повторных химических воздействиях. Подтверждение достоверности и повторяемости явлений было проведено на различных уровнях биологических организаций (целостного организма, отдельных органов).

Было установлено, что динамика адаптационных процессов при воздействии любых химических веществ независимо от пути их поступления, уровня воздействия и показателя, по которому оценивается действие токсиканта, характеризуется затухающей колебательной кривой. Сделан вывод, что характер изменения адаптационной способности организма не является случайным и единичным, а является универсальным и обусловлен причинно-следственной связью между химическим агентом окружающей среды и определенной совокупностью внутренних свойств биосистемы.

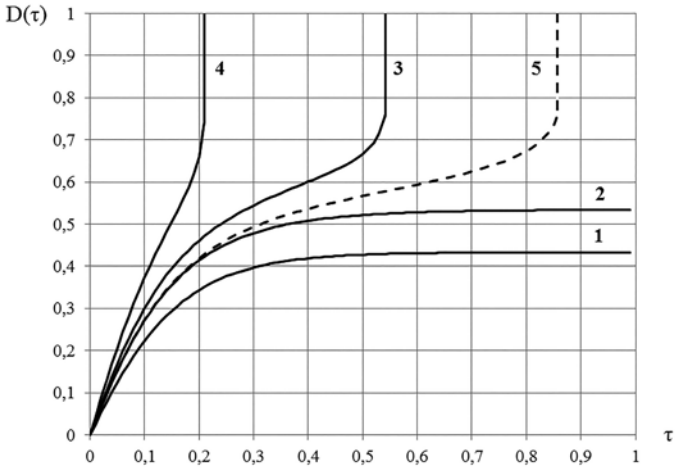


Рис. 1.4. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ. Кривые 1 (μ=1,1); 2 (μ=1,2); 3 (μ=1,3); 4 (μ=1,5) соответствуют кинетическому уравнению старения (уравн. 1.58) при значениях параметров k=10, m_d=m_r=2; (для этого случая μ_{cr}=1,248, D_{cr}=0,616); кривая 5 (μ=1,2) соответствует кинетическому уравнению (уравн. 1.58) с рекомбинационным членом (1.59), в котором m_{em}=0 и τ_r=5.

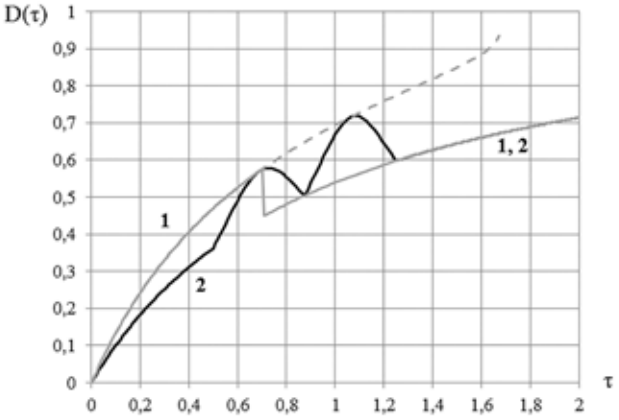


Рис. 1.5. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения старения (1) при æ =0, m_d=2.

Пунктиром обозначен участок кинетической кривой при μ=0,5 и τ > 0,7.

$$\text{Кривая 1: } \mu(\tau) = \begin{cases} 0{,}5 \text{ при } 0 \le \tau \le 0{,}7 \\ 0{,}1 \text{ при } \tau > 0{,}7 \end{cases},$$

$$\text{Кривая 2: } \mu(\tau) = \begin{cases} 0{,}1 \text{ при } 0 \le \tau \le 0{,}5 \text{ и } \tau \ge 1{,}25 \\ 0{,}3 \cdot |\sin[8{,}37 \cdot (\tau - 5)]| \text{ при } 0{,}5 < \tau < 1{,}25. \end{cases}$$

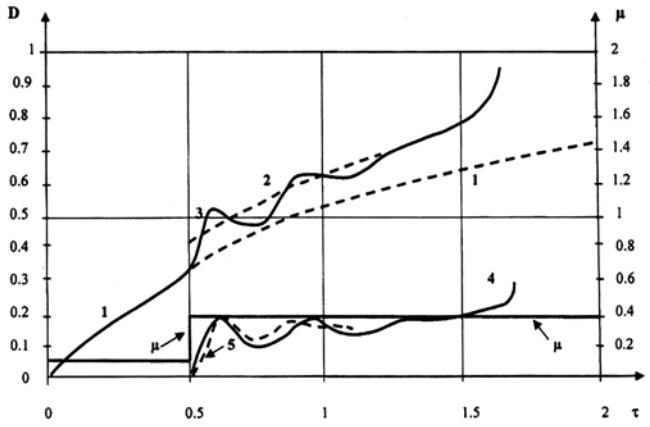


Рис. 1.6. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения 1.58 при æ =0, m_d=2. Кривая 1 соответствует случаю μ=0,1; кривая 3 соответствует значениям μ (τ) в виде зависимости (уравн. 1.62) при значениях параметров μ_{en}=0,4; τ_1=0,043; γ=2; α=0,4; τ_1=0,368; β =18 при τ>0,5. Кривая 2 (пунктир) соответствует случаю, когда μ=0,4 при τ>0,5. Кривая 4 представляет собой алгебраическую разность между кривыми 3 и 1; кривая 5 — экспериментальные результаты оценки активности ферментов печени в зависимости от времени отклика биосистемы, приведенные С. Н. Голиковым и соавт. (1986), при импульсном токсическом воздействии на животных

Биологический адаптационный отклик системы может иметь временное запаздывание, зависящее от свойств токсиканта и пути его поступления в организм. Отклик системы при таких воздействиях яда в переносимых дозах представляет собой затухающую осциллирующую кривую, стремящуюся к некоторому установившемуся значению (рис. 1.6). Длительность осцилляции наблюдалась до десятков суток при длительности первичных импульсов (поступление яда) в пределах одних суток.

Изменение параметра μ(τ), связанное с «внутренними» свойствами биосистемы — запаздыванием ее отклика на изменение внешнего воздействия и «подстройкой» к оптимальному состоянию, можно учесть посредством ввода соответствующих функций:

$$\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau)\left\{1 - \exp\left[-\left(\frac{\tau}{\tau_1}\right)^{\gamma}\right]\right\}\left\{1 + \left[a \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_2}\right)\right]\sin\beta\tau\right\}, \text{(уравн. 1.62)}$$

где $\mu_{en}(\tau)$ — функция изменения интенсивности внешнего негативного воздействия ОС; γ и τ_1— параметры, характеризующие запаздывание отклика биосистемы; τ_2— характерное время релаксации процесса затухания осцилляции; α и β— амплитуда и круговая частота осцилляции.

Из уравнения 1.62 следует, что в случае $\mu_{en}(\tau) = \text{const}$, амплитуда α порядка единицы и $\gamma > 1$; начиная с момента времени $\tau = 0$ постоянное значение $\mu(\tau)$ с точностью до 5% достигается при значении $\tau \cong \bar{\tau} = 3(\tau_1, \tau_2)_{max}$, так как:

$$\exp\left(-\tau/\tau_i\right)\Big|_{\tau=\bar{\tau}} \cong 0{,}05. \qquad \text{(уравн. 1.63)}$$

При значениях $\tau > \bar{\tau}$ с точностью не ниже 5% можно считать, что $\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau)$.

Возможности моделирования детской смертности и смертности долгожителей

Детская смертность, как правило, существенно выше, чем в молодом и зрелом возрасте, заметно различается в зависимости от места рождения ребенка, социальных условий, медицинского обслуживания. Максимум детской смертности наблюдается сразу после рождения ребенка и в послеродовой период в первый год жизни, уменьшаясь к 10–15 годам. Дети могут рождаться с врожденными дефектами, испытывать родовые травмы и сильный нервный стресс при рождении, попадая в новую для себя окружающую среду.

Таким образом, БС исходно может быть подвергнута краткосрочному (стресс при рождении, родовые травмы) или долгосрочному (дефекты БС, возникающие в процессе развития плода) негативному воздействию, которое необходимо учитывать при дальнейшей адаптации БС. Базовая математическая модель предполагает одинаковые условия состояния детей при рождении.

Вариабельность базовой модели, необходимая для описания реально наблюдаемой клинической картины детской смертности и последующего влияния исходных дефектов БС, может быть достигнута введением параметра начального негативного воздействия $\mu_0(\tau)$, дополнительного к параметру негативного воздействия ОС $\mu_1(\tau)$, изменяя его амплитуду, длительность и характер зависимости от времени:

$$\mu(\tau) = \mu_0(\tau) + \mu_1(\tau). \qquad \text{(уравн. 1.64)}$$

Имеющиеся клинические факты констатируют существенное замедление с возрастом скорости смертности долгожителей (В. Н. Крутько и соавт., 2002). Математическая модель Гомпертца–Мейкхема этого замедления не учитывает. Анализ характера замедления интенсивности смертности долгожителей позволяет это замедление учесть введением дополнительного коэффициента θ в показатель экспоненты в уравнении 1.58 в виде $\exp(\mu/(1-\theta \cdot D))$, $0 \le \theta < 1$. Введение такого коэффициента позволяет исключить срыв адаптации, происходящий математически при бесконечно большой скорости $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ и после некоторых значений τ замедлить процесс накопления повреждений D до нулевой скорости при $D = 1$. При этом начало замедления процесса будет зависеть от величины θ: чем больше θ, тем при меньших значениях D будет наблюдаться уменьшение скорости повреждений (рис. 1.7).

В окончательном варианте, с учетом всех наблюдаемых особенностей существования БС в процессе ее взаимодействия с ОС, уравнение кинетики старения примет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\vartheta D}\right] - æ \cdot D^{m_r} \cdot (1-D)^{m_{em}} \cdot exp\left(-\frac{\tau}{\tau_r}\right), \quad \text{(уравн.1.65)}$$

где $\mu(\tau) = \sum_{i=1}^{n} \mu_i(\tau)$, а источники i-х негативных нагрузок $\mu_i(\tau)$, их интенсивность, длительность и характер зависимости от времени определяются социальными условиями (для человека), видом и качеством ОС (вода, воздух, почва, продукты питания), типом воздействия (химическое, радиационное, биологическое и др.), повреждениями зародыша в процессе развития, родовыми травмами, стрессом при рождении и др.

При импульсных токсических воздействиях на БС, когда время внешнего воздействия существенно меньше характерного времени биологического отклика БС, следует учитывать запаздывание биологического отклика БС.

Динамика старения и риски состояния здоровья отыскиваются численным интегрированием уравнения 1.65. В результате получаем уравнение 1.66:

$$D(\tau) = \int_0^{\tau} \frac{\partial D}{\partial \tau} d\tau. \quad \text{(уравн. 1.66)}$$

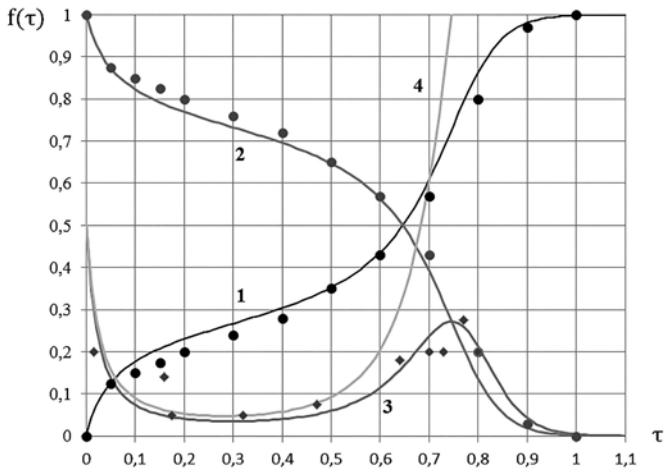


Рис. 1.7. Сравнение расчетных результатов, полученных по кинетической теории старения, с экспериментальными данными В. Н. Крутько и соавт. (2002) для когорт населения по показателям кумулятивной функции смертности D(τ), плотности вероятности распределения смертности dD/dτ, кумулятивной функции дожития 1–D(τ). Результаты получены из решений кинетического уравнения 1.55 при μ=1,2; m_d=m_r=1; θ=0,4; æ=34; m_{em}=3, τ_r=∞ для функций: dD/dτ (кривая 5), D (кривая 3), 1–D (кривая 4). Экспериментальные данные соответствуют функциям: D (кривая 2), 1–D (кривая 1), dD/dτ (дискретные экспериментальные значения, нормировка расчетных и экспериментальных данных для проведения сравнения выполнена при τ=0,3). На оси абсцисс τ=1 соответствует t = 100 лет.

Продолжительность жизни (долговечность) БС $\tau = \tau_{mb}$ отыскивается из решения уравнения 1.66; при значении поврежденности БС $D = 1$ — из решения уравнения 1.67:

$$\int_0^{\tau_{mb}} [\partial D/\partial \tau]\, d\tau = 1. \qquad \text{(уравн. 1.67)}$$

Биологический возраст БС определяется степенью поврежденности *D*.

Кинетическое уравнение 1.65 содержит параметры, которые могут быть получены из специальных медико-экологических экспериментов и обследований состояния здоровья населения и качества ОС, начиная с условий стационарности ОС. Это позволяет вначале исключить параметры нестационарности, а затем сократить и иные параметры исходя из принципа максимальной простоты модели и достаточной точности оценок, рассматривая отдельно периоды детства, зрелости, старости и долгожительства.

Для каждой индивидуальной БС вследствие действия второго начала термодинамики (закона возрастания энтропии) физическая гибель системы со временем неизбежна. Закон предполагает неизбежность накопления хаоса со временем в любой открытой системе.

Вследствие этого типы старения могут проявляться множеством конкретных механизмов старения как в одном организме, так и для организмов разных видов. Различные механизмы старения приводят к одному и тому же интегральному результату — накоплению повреждений БС и, как следствие, ослаблению адаптации.

Количество параметров, требуемых для описания кинетики старения, в общем случае определяется степенью детализации решения (для каждой индивидуальной БС, каждой когорты и популяции имеет место свой набор параметров, отличающихся в той степени, в какой наблюдаются реальные отличия индивидуальных БС или их множеств, с теми особенностями, которые обусловлены характеристиками ОС).

Однако, как следует из наблюдений и представленной математической модели, отражающей реальные свойства БС, скорость процесса старения может быть замедлена, поврежденность системы уменьшена. Долговечность может увеличиваться при уменьшении интенсивности негативных нагрузок и повышении адаптационных способностей БС.

Уменьшение скорости старения

Рассмотрим два возможных случая уменьшения скорости старения: изменение внешнего воздействия и саморегуляцию.

В первом случае наиболее эффективными являются целенаправленные действия по уменьшению уровня негативного воздействия окружающей среды — $\mu(\tau)$. Такое управленческое воздействие может быть предпринято лишь на основе результатов медико-экологического мониторинга состояния здоровья БС, качества ОС и оценок рисков здоровью (при установлении основного источника негативного влияния и этиологии заболевания).

Уменьшение интенсивности негативного воздействия приводит к изменению уровня состояния здоровья БС на соответствующий меньшей скорости старения и увеличению продолжительности жизни. Медицинское вмеша-

тельство может привести лишь к временному улучшению состояния здоровья, так как возврат БС и те же внешние условия приведут к продолжению процесса старения при той же интенсивности негативного воздействия ОС.

Другой механизм уменьшения скорости старения обусловлен активным саморегулированием процесса адаптации за счет прямой биологической функциональной связи между интенсивностью негативного воздействия $\mu(\tau)$ и скоростью адаптации БС[66]. Введем такую связь в рекомбинационный член уравнения 1.55:

$$\partial D/\partial\tau = (1-D)^{m_d} \cdot \exp[(\mu(\tau))/(1-\theta D)] - æ \cdot [1+\delta\cdot\mu(\tau)] \cdot \exp(-\tau/\tau_r), \quad \text{(уравн. 1.68)}$$

где $\delta > 0$ — параметр, отражающий степень отклика рекомбинационной способности БС на негативное воздействие.

В данном случае при надкритических значениях $\mu(\tau)$ БС может возвращаться в «условно подкритическое» состояние, скорость старения при котором будет уже определяться не столько первым деструктивным членом, сколько биологически определенным временем релаксации τ_r, входящим в экспоненциальный множитель рекомбинационного члена уравнения 1.65. Однако при выходе БС из зоны подкритических состояний ее по-прежнему неизбежно ждет срыв адаптации.

Рассмотренный выше кинетический подход позволяет выполнять оценки интегральных показателей здоровья населения (риска смертности $D(\tau)$, функции дожития $(1-D(\tau))$, интенсивности смертности $\partial D/\partial\tau/(1-D(\tau))$, плотности вероятности смертности $dD/d\tau$ и продолжительности жизни t) при известных значениях параметров математической модели, которые могут быть получены при специальной обработке статистических медицинских данных (методика такого поиска параметров представлена в гл. 1.3.1).

В то же время для оценки рисков возникновения и развития отдельных видов патологий для ограниченных когорт населения (или отдельных лиц)

[66] Рассмотренный вариант саморегулирования является гипотетическим. Возможность и характер БС осуществлять единичные или повторные акты саморегулирования требует специального медицинского экспериментального подтверждения. Саморегулирование можно также учесть, сделав в рекомбинационном члене замену. $D^{m_r} \to (D+\xi\cdot\mu)^{m_r}$.

необходимы исходные данные по дифференциальным показателям здоровья, которые, как правило, недоступны исследователям. В этом случае возникает необходимость формирования показателя клинических исходных данных (а также данных об их статистической представительности, достоверности и надежности с целью их пригодности для математической обработки), включающего комплекс характеристик оценки биологического возраста, степени старения, состояния здоровья. В данном случае степень повреждения БС математически может быть выражена в виде уравнения:

$$D(\tau) = \sum_{i=1}^{n} g_i \cdot \frac{N_i(\tau)}{N_{icr}}, \qquad \text{(уравн. 1.69)}$$

где n — полное число показателей повреждения БС, $N_i(\tau)$ и N_{icr} — текущее значение i-го показателя старения БС и критическое значение этого показателя, соответствующее срыву адаптации и достижению значения $D = 1$; g_i — весовой множитель для i-го показателя старения, отражающий степень влияния каждого из них на процесс старения. При этом должно соблюдаться условие нормировки весовых множителей: $\sum_{i=1}^{n} g_i = 1$. Весовые множители могут устанавливаться экспертно.

Изложенный выше методический подход математически описывает кинетику процессов структуризации-деструктуризации биологической системы любого иерархического уровня (от момента рождения до перехода в патологическое состояние и гибели), отражающих непрерывный процесс адаптивного реагирования на факторы окружающей среды. Одним из параметров предложенной математической модели является параметр негативного воздействия, отражающий как внешнее воздействие окружающей среды (антропогенное и природное), так и внутренние негативные факторы, возникающие в процессе онтогенеза.

Рассмотренный кинетический подход отражает современные научные представления о существе жизни как о процессе детерминированной случайности или случайной детерминированности (Ю. П. Лисицын и соавт., 1992), адаптивно «фильтрующем» через сеть ограничений развития особенности генотипа и таким образом создающем набор возможных фенотипов.

Биологический возраст определяется степенью повреждения БС — $D(\tau)$, а биологическое время τ течет с разной скоростью в зависимости от биологического возраста D, в то время как астрономическое время t течет с постоянной скоростью. Скорость течения биологического времени определяется зависимостью скорости изменения степени повреждения D от времени τ, которая не линейна (наибольшие скорости течения биологического времени наблюдаются в детском возрасте и в старости, наименьшие — в зрелом возрасте и среди долгожителей).

Генетический параметр является наиболее устойчивым на протяжении всей жизни БС. Однако даже небольшие его вариации (а E_g) могут существенно влиять на биологическое время. Так, например, при номинальном значении $E_g = 5$ биологическое время БС со значением 1,05 E_g будет протекать примерно в 1,3 раза медленнее времени другой БС, имеющей номинальное значение E_g.

Наиболее сложным членом математической модели является член структуризации (адаптации) биологической системы, отражающий временную обратную связь «чем больше степень деструкции, тем больше скорость восстановления функций БС», которая с течением времени из-за истощения адаптационных ресурсов нарушается, а срыв адаптации становится неизбежным. Принципиально возможно расширение модели до саморегулирующейся системы посредством математического описания непрерывного колебательного процесса вблизи критического состояния, обусловленного прямой зависимостью параметра адаптации от величины параметра негативного воздействия.

Кинетическая математическая модель старения построена на конкуренции двух противоположно направленных процессов — деструкции и структурирования функциональных связей БС. Она предполагает критическое явление: срыв адаптации при негативных воздействиях выше критических и более медленный процесс старения при меньших нагрузках с последующим срывом адаптации из-за истощения адаптационных ресурсов. Подобные критические явления наблюдаются и при иных видах конкурирующих процессов в неживых системах. Количественный показатель степени повреждения $D(\tau)$, нормированный на единицу, должен содержать комплекс измеряемых или экспертно оцениваемых характеристик здоровья.

Предложенная структура математической модели старения и ее параметры позволяют описывать известные результаты наблюдений медицинской статистики, потенциально оценивать риски заболеваний и патологий как индивидуальной БС, так и БС когорт и популяций, идентифицировать негативные воздействия. Модель является гибкой, позволяет развивать подход к саморегулированию БС, вводить начальные условия кинетики адаптации, возникновение повреждений при развитии зародыша, моделирование физиологических процессов в организме и их взаимодействие на основе различного типа разветвленных аутокаталитических реакций в элементах БС и регулирующего системообразующего фактора, определяемого основной целью БС.

Наконец важно подчеркнуть, что основой изложенной кинетической теории старения живых систем явилась кинетическая теория прочности твердых тел (неживых систем) — математические модели имеют одинаковое математическое описание кинетики разрушения и одинаковую структуру. Различие заключается в физическом смысле рекомбинации разрушенных связей и в более сложной кинетике процесса деструкции–структурирования. Для живых систем рекомбинация определяется воспроизведением состарившихся клеток, а для неживых — восстановлением разорванных связей в результате случайных тепловых флуктуаций. Никаких иных принципиальных отличий в кинетических теориях старения живых и неживых систем не наблюдается.

1.3.3. Статистические подходы к оценке риска донозологических и патологических состояний при воздействии негативных факторов окружающей среды

Поиск показателей здоровья, значимых и пригодных для использования в кинетической теории, может быть облегчен их статистическим анализом. Специальный метод их статистического анализа может быть также успешно применен для предварительной оценки рисков возможных донозологических и патологических состояний. Ниже приведены наиболее часто встречающиеся в медицинской клинической практике частотные распределения биохимических показателей здоровья, статистические методы их обработки и статистический подход к оценке риска здоровью по индивидуальным характеристикам.

Показатели здоровья являются случайными величинами. Одним из основных критериев влияния негативных факторов окружающей среды на здоровье является различие статистических множеств показателей здоровья в исследуемом и контрольном районах.

Под контрольным подразумевается район (территория), где предположительно экологические факторы исследуемого района отсутствуют, остальные важные характеристики окружающей среды и здоровья населения в обоих районах одинаковы.

Отсутствие экологически приоритетных факторов влияния в контрольном районе устанавливается сравнением экологических показателей качества ОС (вода, воздух, почва, продукты питания) и результатов анализа содержания приоритетных экотоксикантов в биосубстратах (кровь, моча, волосы, ногти) проживающих на сравниваемых территориях. В связи с этим необходимо знать виды возможных статистических распределений показателей здоровья, статистические параметры распределений и выбрать критерии совпадения статистических множеств.

Статистический анализ множества реальных частотных распределений показателей здоровья на организменном, органном, системном и биохимическом уровнях показал возможность существования трех видов статистических непрерывных распределений: нормальное, логнормальное и асимметричное полимодальное.

Виды характерных статистических распределений показателей здоровья

а) Нормальное распределение

Непрерывная случайная величина L называется нормально распределенной с параметрами m и s (m, s = const, $s > 0$), если ее функция плотности распределения $P(L)$ имеет вид:

$$P(L) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(L-m)^2/(2 \cdot \sigma^2)), \qquad \text{(уравн. 1.70)}$$

где $m = M(L)$ — математическое ожидание; σ^2— дисперсия; ($s = \sqrt{\sigma^2}$— среднее квадратичное отклонение).

График функции $P(L)$ называют нормальной кривой или кривой Гаусса. В точке $L = M$ кривая имеет максимум, а точки $L = M \pm \sigma$ являют-

ся точками перегиба кривой, которая симметрична относительно $L = M$ (рис. 1.8).

Вид кривой Гаусса зависит от значений M и σ; значения M сдвигают кривые конгруэнтно, значения σ изменяют форму кривой. С увеличением σ кривая становится более пологой, с уменьшением — более узкой. Распределение $L = N(M = 0, \sigma = 1)$ называют стандартным нормальным распределением.

в) Логарифмически нормальное (логнормальное) распределение

Случайная величина Y имеет логнормальное распределение, если $\ln(Y)$ соответствует нормальному распределению; или если величина x имеет нормальное распределение, то величина $y = \exp(x)$ имеет логнормальное распределение. Плотность логнормального распределения (рис. 1.9):

$$P(x) = \frac{1}{\sigma \cdot x \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(\ln(x) - \ln(a))^2/(2 \cdot \sigma^2)). \qquad \text{(уравн. 1.71)}$$

Средняя величина $m = a \cdot \exp(0{,}5\sigma^2)$, дисперсия $D = a^2 \cdot \exp(\sigma^2) \cdot (\exp(\sigma^2) - 1)$.

с) Асимметричное полимодальное распределение

Согласно опубликованным в литературе экспериментальным данным, а также результатам клинических обследований населения, проживающего вблизи химически опасных объектов, частотные распределения физиологических показателей (в дальнейшем показатели) при клинических обследованиях могут представлять собой, как правило, асимметричные кривые, не соответствующие в общем случае закону нормального распределения. Однако, несмотря на это, для удобства статистической обработки делается априорное допущение о соответствии этих распределений нормальному закону.

Частотные распределения показателей, встречающиеся на практике, трудно разделить на области «нормы» и «патологии», так как они четко не разделяются на дихотомические, и тем более полимодальные (хотя явное разделение наблюдается в редких случаях). Они не имеют различных выделенных пиков, из которых один соответствовал бы «нормальному» состоянию здоровья, а другой — «патологическому».

На практике анализируются показатели смешанных групп людей, и одни и те же показатели для «больных» и «здоровых» перекрывают друг друга.

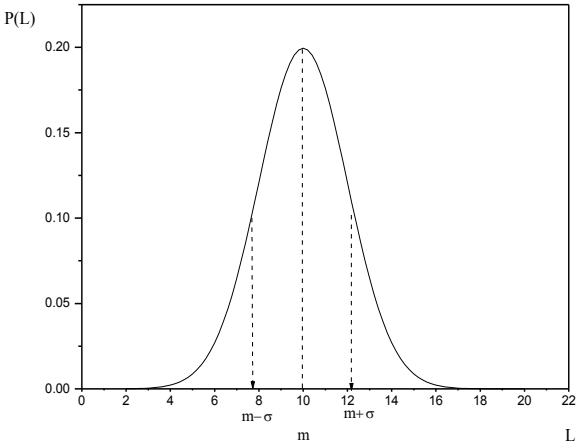


Рис. 1.8. Функция плотности нормального распределения

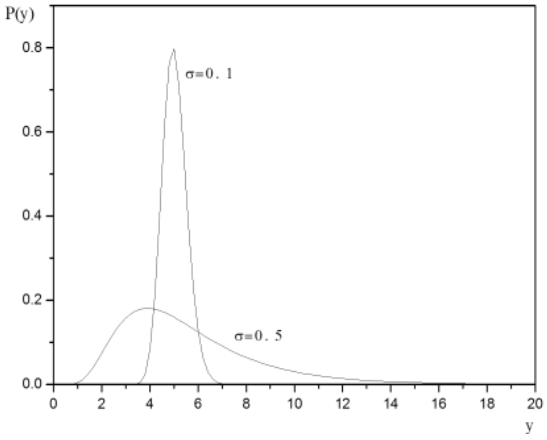


Рис. 1.9. Функция плотности логарифмически нормального распределения с различными значениями дисперсий

Это обстоятельство является типичным для частотных распределений показателей.

В случае заметного «вырождения» фактического распределения показателя в сторону дихотометрии или полимодальности, особенно при наблюдении областей показателей, лежащих за пределами установленных численных по-

граничных нормативов, возможно и целесообразно разделять смешанную функцию распределения (смешанную по «норме» и «патологии») анализируемого показателя на отдельные функции распределения — для «нормы» и «патологии». Для каждой группы таких условных категорий состояния здоровья функция распределения показателя предполагается соответствующей нормальному распределению.

Такое разделение целесообразно проводить при анализе причинно-следственных связей заболеваемости и источников негативного влияния для раздельного изучения «нормальных» и «патологических» групп.

Предположим, что $P(L)$ — непрерывная функция распределения частоты P по значению показателя L. При увеличении числа наблюдений P можно рассматривать как величину, приближающуюся к плотности вероятности наблюдения показателя.

При этом область изменения накопленной вероятности соответствует интервалу [0,1], а область изменения показателя L в общем случае не ограничена, т.е. может изменяться от -∞ до +∞.

В соответствии с принятыми условиями такую функцию можно разложить в ряд по функциям Гаусса:

$$P(L) = \sum_{i=1}^{n} g_i P_i(L), \qquad \text{(уравн. 1.72)}$$

где n — количество членов разложения, достаточное для требуемой точности аппроксимации разложения, i — порядковый номер члена разложения, $P_i(L)$ — i-я функция Гаусса, имеющая свои индивидуальные параметры: дисперсию σ^2_{Li} и среднее значение, $\overline{L}_i$, g_i — константа — весовой множитель i-го члена разложения, представляющий собой полную вероятность наблюдения показателей i-го члена разложения.

В соответствии со свойствами функции Гаусса и определениями математической статистики параметры распределения можно найти следующим образом:

$$\overline{L} = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P(L) dL \qquad \text{(уравн. 1.73)}$$

$$\sigma_L^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot (L - \overline{L})^2 dL, \quad \text{(уравн. 1.74)}$$

$$\alpha = \int_{-\infty}^{+\infty} P(L) \cdot dL, \quad \text{(уравн. 1.75)}$$

где L_α — значение показателя L, выше которого вероятность иметь значение $L \geq L_\alpha$ равна α (α — накопленная вероятность).

Уравнения 1.73–1.75 справедливы для произвольного вида гладкой кривой *P(L)*. Аналогичным образом записываются выражения для каждого члена уравнений 1.73–1.75:

$$\overline{L_i} = \int_{-\infty}^{+\infty} L \cdot P_i(L) dL, \quad \text{(уравн. 1.76)}$$

$$\sigma_{Li}^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \cdot (L - \overline{L_i})^2 \quad \text{(уравн. 1.77)}$$

$$\alpha_i = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) \quad \text{(уравн. 1.78)}$$

Условия нормировки для уравнений 1.70–1.76:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(L) dL = \int_{-\infty}^{+\infty} P_i(L) dL = 1, \text{ т.е., } \sum_{i=1}^{n} g_i = 1. \quad \text{(уравн. 1.79)}$$

Так как каждый член разложения 1.72 представляет собой нормальное распределение, сохраняется возможность оперировать с каждым членом разложения параметрами нормального распределения. Зная статистические параметры *i*-го члена разложения, после определенных преобразований нетрудно отыскать статистические параметры «смешанного» распределения:

$$\overline{L} = \sum_{i=1}^{n} g_i \cdot \overline{L_i}, \quad \text{(уравн. 1.80)}$$

$$\sigma_L^2 = \sum_{i=1}^{n} g_i \cdot \sigma_{Li}^2 + \sum_{i=1}^{n} g_i \cdot (\overline{L_i} - L)^2, \quad \text{(уравн. 1.81)}$$

т. е. среднее значение $\overline{L}$ и дисперсия σ^2_L полного распределения $P(L)$ легко отыскиваются по соответствующим характеристикам гауссовых членов разложения с учетом их весовых коэффициентов g_i.

Проведенный таким образом анализ результатов биохимических обследований, в частности крови, показал, что в случаях заметного количества пациентов, у которых часть показателей лежит существенно вне областей нормы (ниже или выше нормы), достаточно трех членов разложения.

В ряде случаев функция распределения может быть аппроксимирована одним членом разложения 1.72, когда области «нормы» и «патологии» практически конгруэнтны или области «патологии» не наблюдаются.

Таким образом, представленный подход является развитием применения методов математической статистики в теории доказательной медицины, расширяющим возможности математической обработки данных физиологических клинических измерений. Полимодальная статистическая модель точнее отражает количественные и качественные представления. Традиционно используемое на практике допущение об одномодальном (нормальном) распределении физиологических показателей является частным случаем изложенного подхода. Это обобщение позволяет учесть «хвосты» реальных распределений и, таким образом, «патологические» области так же, как и «нормальную» область показателей, характеризовать средними значениями и дисперсиями, соответствующими нормальным членам разложения.

Ниже для примера практической реализации этого подхода представлены реальные функции распределения и параметры их аппроксимации для некоторых биохимических показателей крови[67] (А. А. Викторов и соавт., 2011). Общее число обследованных пациентов составляет 84 человека (рис. 1.10–1.12). Нормативы физиологических показателей для различных возрастов одинаковы.

Поиск членов ряда разложения представляет собой в существенной степени искусство исследователя. Первым этапом является оценка возможности аппроксимации частотного распределения одной функцией Гаусса, как, на-

[67] Холинэстераза, альфа-2, общий белок — параметры биохимического анализа, использованные при выполнении работы (табл. 1.1).

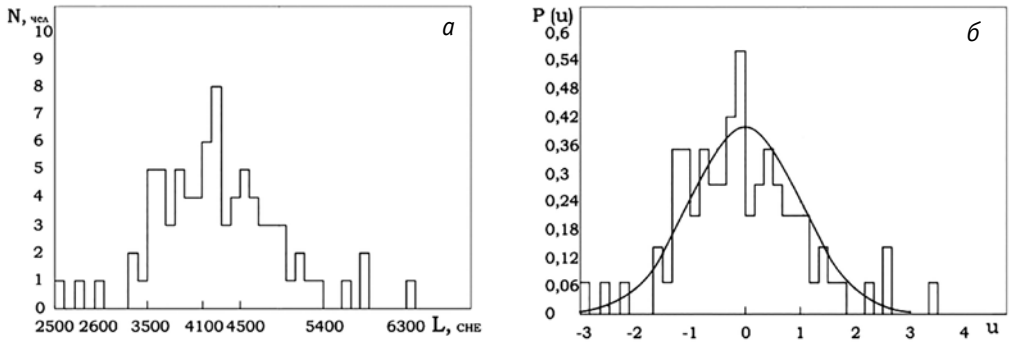


Рис. 1.10. Частотное распределение показателя крови «Холинэстераза», L.

а — гистограмма построена по реальным данным суммированием числа обследованных пациентов N, имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 100 ед. холинэстеразы (CHE): N=f(L);

б — плотность вероятности как функция безразмерного показателя $U=(L-L_{ср.})$, гистограмма — перестроенная в этих координатах гистограмма (рис. 1.10а), сплошная линия — аппроксимация этого распределения одномодальной кривой Гаусса.

пример, на рис. 1.10. (Здесь дискретные наблюдения в правом «хвосте» соответствуют трем пациентам, и этими наблюдениями пренебрегается при дальнейшей аппроксимации ввиду их малости в общем множестве наблюдений).

При невозможности одномодальной аппроксимации оцениваются возможности двух-, затем трехмодальной аппроксимации. При этом восстановление членов разложения начинается по левым и правым частям членов разложения с учетом незначительности влияния смежного члена разложения. Опыт подобной обработки показывает достаточность двух-трех итераций. Оценка сходимости фактических данных и результатов аппроксимации производится по величине относительной погрешности расхождения исходя из реального числа обследований. Интегральное расхождение результатов не превышает 1%, дифференциальное, при отдельных значениях показателя, — до 30 процентов.

Гистограмма на рис. 1.11 построена по реальным данным суммированием числа обследованных пациентов N, имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 1 ед. Сплошными линиями обозначены члены двухмодального разложения N: N_1, N_2 и (N_1+N_2), построенные в выбранных коорди-

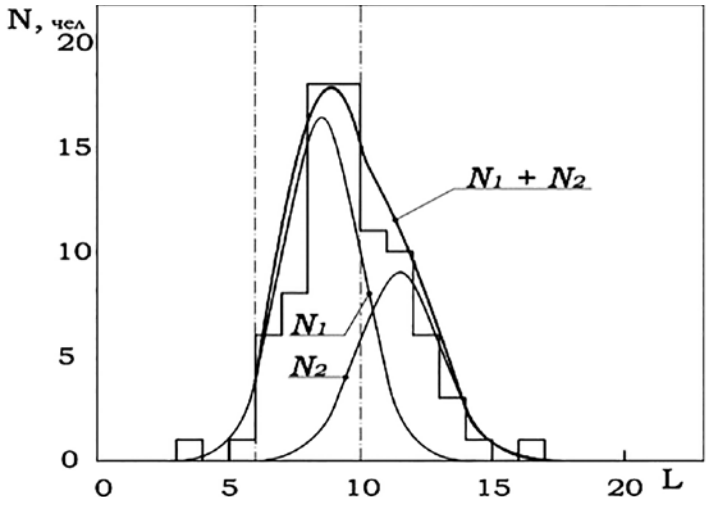


Рис. 1.11. Частотное распределение показателя крови «Альфа 2», L

натах $N=f(L)$ для наглядности точности аппроксимации и выбора параметров. Вертикальными линиями обозначены границы нормы, соответствующие 6 и 10 единицам.

Гистограмма на рис. 1.12 построена по данным суммирования числа обследованных N, имеющих значение показателя L в равных интервалах шириной 2 ед. Сплошными линиями обозначены члены трехмодального разложения N: N_1, N_2, N_3 и (N_1+N_2+N_3), построенные в выбранных координатах $N=f(L)$ для наглядности точности аппроксимации и выбора параметров. Вертикальными линиями обозначены границы нормы, соответствующие 56 и 67 ед. Аппроксимирующие полимодальные кривые повторяют немонотонности реального распределения и выделяют «хвосты», обусловленные областями патологии.

На рис. 1.13 для иллюстрации предложенного подхода приведены также результаты математической обработки данных частотного распределения концентрации изониазида в крови через 6 часов после приема стандартной дозы препарата. В полученных экспериментальных данных (гистограмма) бимодальность отражает существование двух фенотипов — быстрых и медленных инактиваторов изониазида.

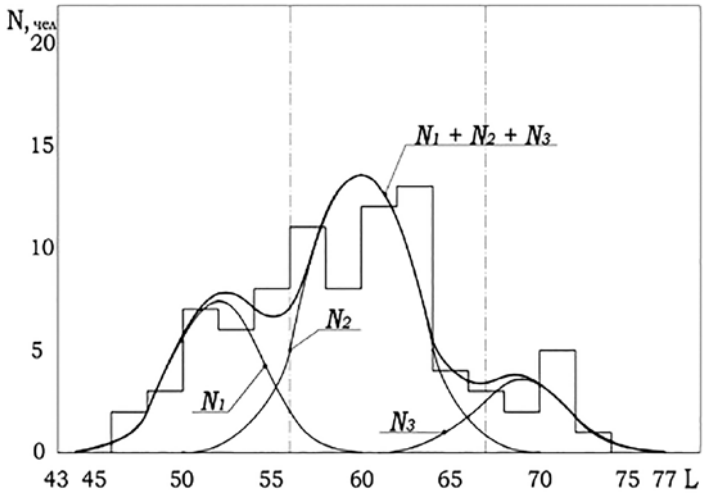


Рис. 1.12. Частотное распределение показателя крови «Общий белок», L

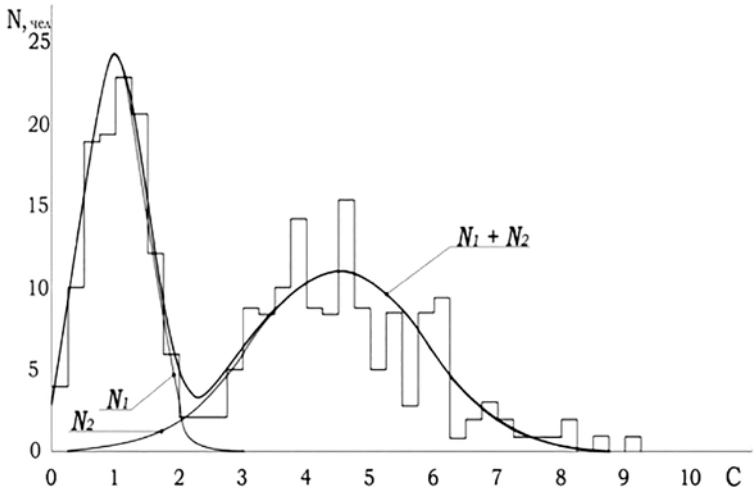


Рис. 1.13. Частотное распределение концентрации изониазида C (мкг/мл) в крови пациентов через 6 часов после приема стандартной дозы препарата

В таблице 1.1 приведены параметры аппроксимирующих функций Гаусса (рис. 1.8–1.12), найденные по изложенной выше методике.

Таблица 1.1. — Параметры аппроксимирующих функций частотных распределений показателей крови

Наименование показателя, норма	n	Параметры аппроксимации											
		g_i / N_{0i}, 1/чел				$\bar{L}_i$				σ_i			
		$\frac{g_1}{N_{01}}$	$\frac{g_2}{N_{02}}$	$\frac{g_2}{N_{03}}$	N_0, чел	$\bar{L}_1$	$\bar{L}_2$	$\bar{L}_3$	$\bar{L}$	σ_1	σ_2	σ_3	σ_L
Холинэстераза $3936 \le L \le 11500$	1	1/84	-	-	84	4200	-	-	4200	600	-	-	600
Альфа-2 $26 \le L \le 10$	2	0,6454	0,3630	-	84	8,5	11,5	-	9,6	1,5	1,5	-	2,1
Общий белок $56 \le L \le 67$	3	0,2723	0,650	0,1311	84	52	60	69	59	2,5	3	2,5	5,9
Концентрация изониазида	2	0,4512	0,5515	-	268	1	4,5	-	2,9	0,50	1,35	-	2,04

Применение статистики малых множеств при сравнении показателей здоровья населения, проживающего в исследуемом и контрольном районах

При проведении медико-экологической диагностики устанавливаются законы распределения случайных величин (показателей здоровья населения) в исследуемом и контрольном районах. Вычисляются параметры их распределения и проверяются статистические гипотезы о совпадении/отличии двух сравниваемых статистических множеств.

Два сравниваемых статистических множества будем считать совпадающими, если подтверждаются статистические гипотезы о совпадении средних значений и дисперсий (для полимодальных распределений должен совпадать третий параметр — весовой множитель). При невыполнении хотя бы одного из этих условий статистические множества являются несовпадающими. Проверка на совпадение статистических множеств является одним из критериев оценки возможного влияния на здоровье населения экологических характеристик исследуемого района, отличных от характеристик контрольного района.

Проверка статистических гипотез выполняется, как правило, в условиях малого объема этих групп населения, различающихся возрастом, полом, социальными условиями и др., поэтому здесь рассматривается статистика малых множеств применительно к задачам диагностики в доказательной медицине.

Методы принятия решений в условиях случайного характера данных рассматриваются в теории проверки статистических гипотез. Статистическая гипотеза есть предположение о некоторых свойствах статистической совокупности, требующих проверки и подтверждения.

Типичная задача проверки гипотезы появляется, когда необходимо сделать вывод о выборе между двумя возможными (взаимоисключающими) альтернативами. Например, когда необходимо определить, оказывает ли определенный фактор влияние на здоровье людей (нулевая гипотеза H_0) или нет (альтернативная гипотеза H_1).

Формально в качестве нулевой гипотезы H_0 можно выбрать любую из рассматриваемых гипотез. Однако последствия будут различны из-за

различия характера ошибок, возникающих при проверке гипотез. Поэтому выбор гипотезы в качестве основной требует обоснования. Как правило, основное проверяемое предположение выбирают в качестве нулевой гипотезы и формулируют как незначительность влияния фактора, отсутствие отличий и т.п.

Другое проверяемое предположение называется альтернативной (конкурирующей) гипотезой. Например, если предпринимается попытка доказать, что некий фактор оказывает влияние на здоровье населения, то в качестве нулевой гипотезы рассматривается утверждение, что данный фактор не оказывает влияния на здоровье. Фактически нулевая гипотеза рассматривается как утверждение, несостоятельность которого более бесспорна, чем истинность.

Для проверки справедливости нулевой гипотезы используются статистические критерии. Под статистическим критерием понимают как метод оценки, так и величину, получаемую в результате применения метода.

Общая схема проверки нулевой гипотезы H_0 (отсутствие статистически значимого различия) заключается в следующем:

1) выбирается статистический критерий;

2) задается критический уровень значимости $\alpha_{кр}$, который трактуется как вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу тогда, когда она на самом деле верна (ошибка I рода). Обычно этот уровень выбирается из значений 0,05; 0,01; 0,001;

3) находится пороговое значение выбранного критерия $K_{пор}$ для заданного уровня значимости;

4) расчетным путем определяется реальный уровень значимости $\alpha_{выч}$ нулевой гипотезы;

5) нулевая гипотеза не отклоняется, если вычисленное значение статистики критерия $K_{выч}$ не больше $K_{пор}$ или если $\alpha_{выч}$ превышает критический уровень значимости $\alpha_{кр}$; в противном случае нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза H_1.

Если в действительности верна альтернативная гипотеза H_1, но принята гипотеза H_0, то допущена ошибка II рода. Вероятность ошибки II рода обознача-

ется обычно как β. Одним из возможных критериев в случае сравнения двух выборок является *T*-критерий[68].

T-критерий сравнения средних в двух группах данных

Рассмотрим использование так называемых параметрических критериев оценки гипотез, т.е. критериев, основанных на предположении, что распределение признака подчиняется некоторому известному закону. Будем предполагать нормальный закон распределения величин ограниченной выборки.

Анализ данных включает вычисления описательных статистик в группах, например вычисления средних и стандартных отклонений. При наличии двух групп данных (уровни заболеваемости в двух населенных пунктах) естественно сравнить средние в этих группах. Пусть имеются среднее для первой группы и среднее для второй. Можно формально вычесть одно среднее из другого и по величине разности делать вывод о наличии эффекта; при этом определенным образом нормируется разность средних двух выборок.

T-критерий для независимых выборок

T-критерий является наиболее часто используемым методом, позволяющим выявить различие между средними двух выборок. Применение *T*-критерия имеет некоторые ограничения: предполагается, что данные в группах распределены нормально; предполагается, что величины дисперсий в группах отличаются незначительно.

Теоретически *T*-критерий можно применять и при небольших размерах выборок (10 и даже меньше). Более того, известно, что *T*-критерий устойчив к отклонению распределений от нормальности.

Предположение о нормальности выборок устанавливается с помощью соответствующих статистических критериев. Более осторожно следует подхо-

[68] *T*-критерий — критерий, позволяющий найти вероятность того, что оба средних значения в выборке относятся к одной и той же совокупности. Наиболее часто используется для проверки гипотезы: средние двух выборок относятся к одной и той же совокупности.

дить к различию дисперсий в двух группах данных. Равенство дисперсий оценивается на основании *F*-критерия Фишера[69].

Формальное определение T-критерия

Гипотеза о равенстве двух средних значений исходит из предположения, что обе выборки берутся из нормально распределенной генеральной совокупности с математическим ожиданием x_0 и дисперсией σ_0. Если это предположение справедливо, то оба средних значения соответствуют x_0. Реально же выборочные средние x_1 и x_2 будут отличаться. Задача заключается в выяснении того, находится ли их разность в пределах случайного разброса.

Для случая двух групп ($k=2$)статистика критерия имеет вид:

$$T(n_1+n_2-2)=\frac{\overline{x}_1(n_1)-\overline{x}_2(n_2)}{\tilde{s}\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}, \qquad \text{(уравн. 1.89)}$$

где $\overline{x}_1(n_1)$ и $\overline{x}_2(n_2)$ — выборочные средние первой и второй выборок, $\tilde{s}^2$ — оценка дисперсии, составленная из оценок дисперсий для каждой группы данных:

$$\overline{x}_1(n_1)=\frac{\sum_{k=1}^{n1}x_{1k}(n_1)}{n_1}, \qquad \text{(уравн. 1.90)}$$

$$\overline{x}_2(n_2)=\frac{\sum_{k=1}^{n2}x_{2k}(n_2)}{n_2}, \qquad \text{(уравн. 1.91)}$$

$$\tilde{s}^2=\frac{1}{n_1+n_2-2}\left[(n_1-1)\overline{s}_1^2(n_1)+(n_2-1)\overline{s}_2^2(n_2)\right], \qquad \text{(уравн. 1.92)}$$

$$\overline{s}_j^2(n)=\frac{1}{n_j-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i-\overline{x}_j(n))^2, j=1,2. \qquad \text{(уравн. 1.93)}$$

Если предположить равенства средних в двух группах, то статистика $T(n_1+n_2-2)$ имеет распределение Стьюдента с (n_1+n_2-2) степенями свободы.

Если обозначить найденное значение через $T(\alpha)$, то в случае $|T(n_1+n_2-2)|\geq T(\alpha)$ гипотеза отвергается. В данном случае мы имеем дело с двусторонним

[69] Критерий Фишера применяется для проверки равенства дисперсий двух выборок.

критерием, т.е. альтернативная гипотеза предполагает, что $\bar{x}_2$ может быть как больше, так и меньше $\bar{x}_1$.

Отметим, что большие по абсолютному значению статистики Стьюдента $T(n_1+n_2-2)$ могут возникать как из-за значимого различия средних, так и из-за значимого различия дисперсий сравниваемых групп.

Конкретная схема проверки гипотез зависит от условий задачи и специфики имеющейся информации: зависимости или независимости выборок, объемов выборок, равенства (неравенства) дисперсий, альтернативной изменчивости признака.

При проверке гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок встречаются следующие случаи: выборки равной численности ($n_1 = n_2$) и дисперсии равны ($\sigma_1 = \sigma_2$); численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$), а дисперсии равны ($\sigma_1 = \sigma_2$); численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$) и дисперсии не равны ($\sigma_1 \neq \sigma_2$).

Приведенный выше случай соответствует предположению о равенстве дисперсий. Когда различия между $\bar{s}_1^{\,2}$ и $\bar{s}_2^{\,2}$ значительны, необходимо провести проверку равенства дисперсий. Если выяснится, что различия между дисперсиями существенны, то необходимо модифицировать схему проверки гипотезы о равенстве средних. Это объясняется тем, что в случае $\sigma_1 = \sigma_2$ распределение *t*-Стьюдента зависит только от числа степеней свободы. Если дисперсии не равны, это распределение зависит и от неизвестного отношения дисперсий σ_1 / σ_2.

Поэтому общая ошибка вывода будет зависеть от сложного сочетания ошибки гипотезы о равенстве средних и ошибки гипотезы о равенстве дисперсий. В этом случае целесообразно применять критерий Стьюдента с измененным числом степеней свободы. В число степеней свободы вносится поправка, которая зависит от отношения дисперсий.

$$\nu = (n_1 + n_2 - 2)\left(0{,}5 + \frac{\bar{s}_1^2 \cdot \bar{s}_2^2}{\bar{s}_1^4 + \bar{s}_2^4}\right). \qquad \text{(уравн. 1.94)}$$

Когда $\bar{s}_1^{\,2} = \bar{s}_2^{\,2}$, второй сомножитель равен единице, и число степеней свободы соответствует случаю равенства дисперсий. При значительном различии

$\bar{s}_1^{\,2}$ и $\bar{s}_2^{\,2}$, дробь во второй скобке становится значительно меньше единицы, и второй сомножитель стремится к 0,5. Таким образом, общее число степеней свободы уменьшается в два раза. На практике, если $\sigma_1 \neq \sigma_2$ (при $n_1 = n_2$), то при определении критического значения $T(\alpha)$ число степеней свободы уменьшают в два раза. В остальном проверка гипотезы осуществляется так же, как при $\sigma_1 = \sigma_2$.

Если численности выборок не равны ($n_1 \neq n_2$) и дисперсии не равны ($\sigma_1 \neq \sigma_2$), то критерий также не распределен по Стьюденту. Установлено, что лучшим приближением к критическому значению критерия в этом случае является средняя взвешенная из двух обычных значений распределения Стьюдента при ν_1 и ν_2 степенях свободы. В качестве весов берут квадраты средних ошибок выборочных средних:

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_1^2}{n_1} \qquad \text{(уравн. 1.95)}$$

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_2^2}{n_2}, \qquad \text{(уравн. 1.96)}$$

$$\overline{T}(\alpha) = \frac{T_1 m_1^2 + T_2 n}{m_1^2 + m_2^2} \qquad \text{(уравн. 1.97)}$$

Проверка гипотез при альтернативной изменчивости признака

Рассмотрим случай проверки гипотез, когда изучаемый признак меняется таким образом, что наблюдаются лишь два взаимоисключающих значения: например, часть объектов обладают этим признаком, а другие — нет. Обсудим особенности проверки гипотез при подобной альтернативной изменчивости признака.

Пусть n' и n'' — численности объектов, обладающих и не обладающих, соответственно, каким-либо признаком; объем выборки $n = n' + n''$. Выборочная доля объектов, обладающая данным признаком, есть $p = n'/n$. Дисперсия альтернативного признака равна $p \cdot q$, где $q = 1 - p$. Тогда средняя ошибка выборочной доли определяется как

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n-1}}. \qquad \text{(уравн. 1.98)}$$

Если объем выборки достаточно большой, можно использовать формулу

$$m_p = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}. \quad \text{(уравн. 1.99)}$$

В предположении нормальности распределений при проверке гипотез о существенности разности долей p_1 и p_2 двух рассматриваемых гипотез можно использовать ту же общую схему, как и при проверке гипотез о средних. Значение критерия в этом случае определяется как

$$T = \frac{|p_1 - p_2|}{m_{1,2}}, \quad \text{(уравн. 1.100)}$$

где $m_{1,2}$ — обобщенная ошибка двух выборочных долей:

$$m_{1,2} = \sqrt{m_{p_1}^2 + m_{p_2}^2}. \quad \text{(уравн. 1.101)}$$

Отметим, что нормальное приближение справедливо лишь при соблюдении следующих условий: объем выборки достаточно велик; значения p не близки к нулю либо к единице ($0{,}2 < p < 0{,}8$).

Если эти условия не выполняются, распределения выборочных долей отклоняются от нормального, и использовать T-критерий нельзя.

В этом случае возможно применение φ-преобразования Фишера, который показал, что значения φ, выраженные в радианах, имеют распределение, близкое к нормальному. Причем φ связано с долей объектов в генеральной совокупности, обладающих данным признаком P, следующим образом:

$$\varphi = 2\frac{\pi}{180}\arcsin\sqrt{P}. \quad \text{(уравн. 1.102)}$$

С использованием этого выражения значения p_1 и p_2 преобразуются в φ_1 и φ_2, и к их разности применяется приведенная ниже схема проверки гипотез:

$$m_{\varphi 1,2} = \sqrt{m_{\varphi_1}^2 + m_{\varphi_2}^2} = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}, \quad \text{(уравн. 1.103)}$$

$$T = \frac{|\varphi_1 - \varphi_2|}{m_{\varphi 1,2}} = |\varphi_1 - \varphi_2| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}. \qquad \text{(уравн. 1.104)}$$

Полученное значение критерия T сопоставляется с критическим значением $T(\alpha)$, на основании чего делается вывод о нулевой гипотезе.

Метод φ-преобразования наиболее эффективен при значениях p, близких к нулю или к единице, но он может быть использован и при любых, в том числе и при срединных значениях $0{,}2 < p < 0{,}8$.

Отметим, что разность между φ_1 и φ_2 можно оценить и с использованием критерия Фишера:

$$F = \frac{(\varphi_1 - \varphi_2)^2}{m_{\varphi 1,2}} = (\varphi_1 - \varphi_2)^2 \cdot \frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}. \qquad \text{(уравн. 1.105)}$$

В медицинских исследованиях зачастую необходимо сделать вывод о существенности влиянии какого-либо фактора на здоровье человека по результатам оценки целого ряда медицинских показателей. Причем отклонение от нормы (наличие одного определенного вида заболевания) характеризуется единицей, норма — нулем. Поскольку у одного человека возможно наличие целого ряда отклонений (заболеваний), в качестве характеристики отклонений может выступать целое число (сумма определенного числа единиц).

В этом случае, несмотря на альтернативную изменчивость признака по каждому возможному виду отклонения, в целом результирующий показатель не может выступать как альтернативный (индикаторный). И в случае, если выполняются условия, приведенные выше, возможно использование стандартной схемы проверки гипотез.

В качестве примера проверки гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок при различных дисперсиях и численностей выборок ($\sigma_1 \neq \sigma_2$, $n_1 \neq n_2$) рассмотрим два варианта подхода к решению реально поставленной задачи по обследованию здоровья детей в группах 1 и 2 (А. А. Викторов и соавт., 2011).

Пусть возраст детей в обследованных двух группах составлял 10 лет. Анализируемый показатель здоровья — общее одинаковое число заболеваний X_i, установленных у каждого ребенка.

Первый вариант: в анализируемый ансамбль показателя здоровья включены все обследованные пациенты, как больные, так и здоровые (О-заболеваний) — смешанная выборка.

В группе 1 численность обследованных детей $n_1 = 15$, в том числе здоровых (О-заболеваний) — 4 ребенка. Среднее число поставленных диагнозов $\overline{X}_1 = 2{,}2$.

В группе 2 численность обследованных детей $n_2 = 22$, в том числе здоровых (О-заболеваний) — 5 детей. Среднее число поставленных диагнозов $\overline{X}_2 = 1{,}818$.

Следует оценить существенность разности средних по количеству диагнозов в группах 1 и 2. Тест на нормальность для обеих групп данных положительный. Выборочные стандартные отклонения равны, соответственно, $\bar{s}_1 = 1{,}699$ и $\bar{s}_2 = 1{,}468$.

Обобщенная ошибка выборочных средних равна:

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_1^2}{n_1} = 0{,}193, \qquad \text{(уравн. 1.106)}$$

$$m_1^2 = \frac{\bar{s}_2^2}{n_2} = 0{,}098, \qquad \text{(уравн. 1.107)}$$

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = 0{,}54. \qquad \text{(уравн. 1.108)}$$

Фактическое значение критерия

$$t = \frac{|x_1 - \varphi x_2|}{m_{1,2}} = 0{,}70. \qquad \text{(уравн. 1.109)}$$

Вычислим фактическое значение критерия как среднее взвешенное из двух значений при соответствующих степенях свободы. При α =0,05 получаем T_1=2,145 для числа степеней свободы $\nu_1 = n_1 - 1 = 14$; T_2=2,080 для $\nu_2 = n_2 - 1 = 21$.

$$\overline{T}(0{,}05) = (t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2)/(m_1^2 + m_2^2) = 2{,}124. \qquad \text{(уравн. 1.110)}$$

Таким образом, $T = 0{,}70 < \bar{t}(0{,}05) = 2{,}124$, т.е. нулевая гипотеза о равенстве средних не отвергается.

Второй вариант: анализируемый ансамбль показателя здоровья состоит только из больных детей, т.е. здоровые дети из статистической обработки исключены. Тогда n_1=(15–4)=11; n_2=(22–5)=17. В этом случае среднее число поставленных диагнозов:

$$\overline{X} = \frac{\sum_i X_i n_i}{\sum_i n_i}, \qquad \text{(уравн. 1.111)}$$

где X_i — одинаковое число диагнозов, поставленных каждому из n_i пациентов; n_i — число пациентов, каждому из которых поставлено одинаковое число диагнозов, равное X_i, а $\Sigma_i n_i = n$ — общее число обследованных больных детей.

Дисперсия:

$$S^2 = \frac{\sum_i \left(X_i - \overline{X}\right)^2 \cdot n_i}{\sum_i n_i} = \sum_i \left(X_i - \overline{X}\right)^2 \cdot P_i, \qquad \text{(уравн. 1.112)}$$

где P_i — вероятность установления X_i диагнозов для каждого из n_i пациентов.

В этом случае, используя для расчета уравнения 1.106–1.112, получим: для больных детей из группы 1 $\overline{X}_1$ = 3,0; S_1=1,34; m_1 = 0,163; для больных детей из группы 2 $\overline{X}_2$ = 2,35; S_2= 1,09; m_2= 0,07; а также

$$m_{1,2} = \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = \sqrt{0{,}163 + 0{,}07} = 0{,}48; \qquad \text{(уравн. 1.113)}$$

$$T = \frac{|\overline{X}_1 - \overline{X}_2|}{m_{1,2}} = \frac{3 - 2{,}35}{0{,}48} = 1{,}35; \qquad \text{(уравн. 1.114)}$$

$$\overline{T}(0{,}05) = \frac{t_1 m_1^2 + t_2 m_2^2}{m_1^2 + m_2^2} = 2{,}217 \qquad \text{(уравн. 1.115)}$$

при $T_1(\alpha = 0{,}05) = 2{,}23$ при числе степеней свободы $n_1 - 1 = 10$, при $T_2(\alpha = 0{,}05) = 2{,}12$ при числе степеней свободы $n_2 - 1 = 16$.

Таким образом, (T = 1,35) < [T(0,05) = 2,217], т.е. нулевая гипотеза о равенстве средних и в этом случае не отвергается, несмотря на то, что фактическое значение критерия для больных детей T = 1,35 возросло почти в два раза по сравнению с фактическим критерием для смешанной группы детей (T = 0,70).

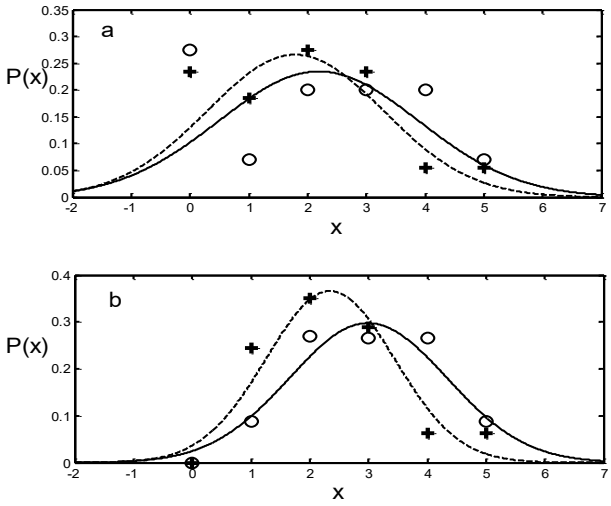


Рис. 1.14. Зависимость плотности вероятности P(x) от числа заболеваний x, наблюдаемых у одного пациента: a — смешанная выборка, b — выборка «только больные»; o — группа 1, «+» — группа 2 (данные обследований); сплошная линия —(группа 1), пунктирная — (группа 2) — аппроксимирующие кривые Гаусса (нормальное распределение)

Возможна ли ситуация, когда при исключении из ансамбля здоровых детей гипотеза о совпадении средних не подтвердится? Ответ на этот вопрос можно получить из рассмотрения и анализа наглядных графических представлений на рис. 1.14 и данных табл. 1.2.

Таблица 1.2 — Характеристики статистических ансамблей двух групп

Тип выборки	Показатели							
	n_1	n_2	$\bar{X}_1$	$\bar{X}_2$	S_1	S_2	t	t (0,05)
Смешанная (больные и здоровые)	15	22	2,2	1,82	1,7	1,47	0,70	2,12
Только больные	11	17	3,0	2,35	1,34	1,09	1,35	2,17

Положительный тест на нормальность для смешанной группы не исключает реально необъяснимую область отрицательных значений числа заболеваний,

имеющих положительную вероятность ($X_i < 0$) для смешанной выборки, большой разброс экспериментальных данных (до 250%) относительно аппроксимирующей функции Гаусса, завышенную по отношению к группе больных дисперсию, среднее значение, тяготеющее к большим значениям вероятности наблюдения здоровых в смешанной группе (рис. 1.14а). С увеличением числа здоровых в смешанной группе среднее значение и дисперсия все больше могут «забывать» о больных и переставать быть их полноценными характеристиками.

Характеристики смешанных групп будут близки к характеристикам группы больных при условии, когда число здоровых не превышает 10% от общего числа пациентов. Следует также отметить (рис. 1.10), что при исключении здоровых из статистического анализа различия двух множеств становятся более явными.

Сравнение дисперсий двух нормальных генеральных совокупностей

В качестве нулевой гипотезы обычно выдвигают гипотезу о равенстве дисперсий. В методике проверки гипотез в качестве критерия используется статистика F отношения двух исправленных выборочных дисперсий S_1^2 и S_2^2 с (n^{-1}) и (m^{-1}) степенями свободы, где n и m — объемы выборок исследуемой (1) и контрольной (2) групп (F-критерий Фишера).

Методика проверки гипотез с помощью критерия Фишера точно такая же, как и для других критериев: вводятся нулевая и конкурирующая гипотезы, по уровню значимости строятся область принятия гипотезы и критическая область (значения критических точек получаем из таблиц), рассчитывается наблюдаемое значение критерия, проверяется принадлежность полученного значения критерия области принятия гипотезы, и в зависимости от этого нулевая гипотеза принимается либо отвергается в пользу конкурирующей.

Статистическая оценка рисков здоровью

Рассмотрим донозологическое состояние здоровья как совокупность характеристик находящихся в «переходной зоне» признаков между состояни-

ями «практически здоров» и «болен». На практике считается, что состояние «практически здоров» соответствует случаю, когда используемые показатели здоровья не выходят за пределы установленных медицинских нормативов и распределены по нормальному закону, а состояние «болен» соответствует случаю, когда эти показатели находятся за их пределами.

При таком рассмотрении состояние «предболезнь» (донозологическое состояние) следует искать в отличии характера распределения показателей состояния здоровья в пределах нормативного гигиенического интервала по сравнению с некоторым контрольным (нормативным) распределением.

В случае изучения влияния на состояние здоровья негативных воздействий среды обитания следует к группе сравнения (контрольной) отнести статистически однородную группу пациентов, которая практически одинакова по всем основным характеристикам сравнения с исследуемой группой, за исключением одного условия: можно пренебречь действием на нее негативных факторов, влияние которых на первую группу изучается. В этом случае предпочтительным является рассмотрение характера распределений количественных характеристик адаптационных резервов организма как наиболее чувствительных к внешним воздействиям.

Из клинической практики следует, что если медицинский показатель состояния здоровья пациента находится в пределах интервала нормы, то у клинициста нет оснований отказаться от диагноза «практически здоров» (по данному показателю) для обследуемого пациента. Однако же с учетом вышесказанного это условие не является достаточным для подобного диагноза. При наличии статистически значимого несовпадения сравниваемых двух статистических множеств частотных распределений данного показателя такое заключение становится уже необоснованным, и пациента следует отнести к группе риска, находящейся в донозологическом состоянии. При этом предполагается, что сравнение проводится для «смешанных» реальных случайных выборок пациентов, в которых находятся «практически здоровые» и «больные».

Следует отметить, что характеристики группы донозологического состояния могут реально выходить за пределы гигиенического норматива, так как

возможно одновременное существование пациентов с хронической патологией и хронической донозологией и неизвестно, когда со временем хроническая донозология переходит в хроническую патологию. Для однозначности будем считать нозологическим (патологическим) признаком показатель здоровья, выходящий за пределы нормы.

Может также представлять практический интерес проведение подобного сравнительного анализа как «смешанной» случайной выборки пациентов, так и выборки «практически здоровых» пациентов (болезни не обнаружены) с контрольной группой сравнения «нормативно здоровых».

Эта группа «нормативно здоровых» соответствует «нормативному» частотному распределению показателя распределения Гаусса со средним значением $L_{\text{Н}}$, расположенным в середине интервала нормы $L_{\text{Н}} = (L_{min} + L_{max})/2$, а среднее квадратическое отклонение $\sigma_{\text{Н}}$ таково, что интервал, равный $\pm 2\sigma_{\text{Н}}$, соответствует размеру нормативного гигиенического интервала: $2\sigma_{\text{Н}} = (L_{\text{Н}} - L_{min}) = (L_{max} - L_{\text{Н}})$. «Нормативное» распределение показателя является нормальным распределением, симметричным относительно середины нормативного интервала, в котором находятся 95% наблюдаемых «нормативно здоровых». Подобные сравнения могут быть полезными для выявления хронических донозологических и патологических состояний.

Изложенный здесь статистический подход к экспериментальной оценке рисков здоровью населения основан на реальных медико-экологических исследованиях. Они проводятся специалистами при углубленных клинико-лабораторных обследованиях состояния здоровья населения (представительной выборки), проживающего в районе возможного влияния экологически потенциально опасного объекта. Измеряются также параметры качества окружающей среды (вода, воздух, почва, продукты питания) для оценки приоритетных токсикантов.

Сбор данных выполняется в объеме, обеспечивающем представительность, полноту и надежность исходной информации. Методология предполагает проверку статистических гипотез о совпадении статистических множеств частотных распределений медицинских показателей состояния здоровья двух групп населения, одна из которых относится к населению, подвергаемому не-

гативному воздействию токсикантов, а другая — к населению, проживающему в контрольном районе.

Риски для здоровья оцениваются на патологическом и/или донозологическом уровнях состояния здоровья по дополнительно наблюдаемой относительно контрольного района вероятности патологических и/или донозологических состояний в первой группе пациентов. При этом при возможности вычитается «фоновый уровень»; фоновый уровень состояния здоровья оценивается до начала эксплуатации объекта.

Для использования критериев совпадения статистических множеств, развитых для нормально распределенных случайных величин, реально возможные частотные распределения показателей состояния здоровья, отличные от нормального (асимметричные, одномодальные и полимодальные), сводятся к нормальному специальными приемами — представлениями в виде логарифмически нормальных распределений и в виде ряда из функций Гаусса.

Выше введен статистический критерий донозологического и патологического состояний здоровья — статистически значимое смещение частотного распределения биохимических (донозологических) показателей в первой группе пациентов относительно контрольной в пределах или вне границ нормы соответственно.

Риск «донозологического» здоровья оценивается по величине площади частотного распределения показателя первой группы, отличной от области, общей для обеих статистических групп. Риск патологического состояния здоровья оценивается по величине площади, выходящей за пределы нормы и отличной от области, общей для обеих статистических групп.

Подобный подход справедлив для любых видов воздействия факторов окружающей среды, любых местностей проживания и возрастов населения. Он позволяет оценивать риск здоровью в режиме реального времени, как «фоновый», так и в процессе эксплуатации объекта, по результатам медико-экологического мониторинга. Идентификация приоритетных токсикантов и источников их действия основана на результатах прицельных экологических обследований окружающей среды и анализе их содержания и/или продуктов их биологической трансформации в биопробах.

Апробация этой методологии проведена на примере химического предприятия (А. А. Викторов и соавт., 2010). Изучались «фоновые» риски здоровью населения по результатам медико-экологического мониторинга, проводимого в течение пяти лет до пуска объекта в эксплуатацию. Риски здоровью по отношению к контрольному району (группа 1) на патологическом уровне не наблюдались. Установлены «фоновые» риски здоровью на донозологическом уровне для населения, проживающего вблизи строящегося объекта (группа 2). Это предположительно связано с преимущественным хроническим воздействием приоритетных для этого места токсикантов — хлоридов и полифосфатов. Величина донозологического риска по иммунологическим характеристикам оценивается на уровне ~0,60–0,75. Результаты экспериментальной оценки риска здоровью могут быть весьма полезны для проверки адекватности расчетных моделей (см. рис. 1.15).

Как отмечалось выше, такие оценки могут, во-первых, позволить выявить показатели здоровья, пригодные для последующей обработки данных в рамках

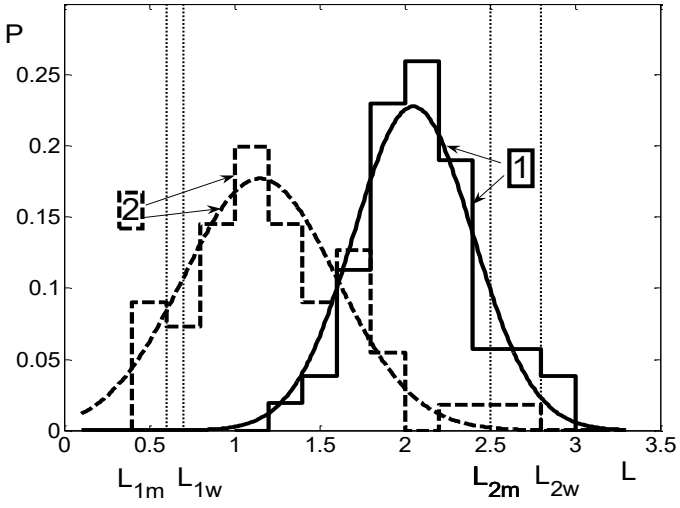


Рис. 1.15. Частотное распределение P (л/г) концентрации L (г/л) иммуноглобулина M в крови пациентов группы 1 старше 13 лет (53 чел., № 1) и группы 2 (55 чел., № 2). Линиями обозначены соответствующие аппроксимации распределений функциями Гаусса (нормальное распределение): σ1 = 0,35 г/л, < L1 > = 2,05 г/л; σ2 = 0,45 г/л, < L2 > = 1,15 г/л. Вертикальными линиями обозначены границы нормы для пациентов старше 13 лет: 0,6–2,5 г/л — мужчины; 0,7–2,8 г/л — женщины.

кинетической теории старения, а во-вторых, использоваться самостоятельно для оценки рисков индивидуального здоровья и малых групп населения.

1.3.4. Методическое обеспечение и примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

1.3.4.1. Метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем

Ниже представлен разработанный А. А. Викторовым и соавт. (2014) метод итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики. Проиллюстрированы его возможности для описания функций риска смертности, обусловленных воздействием факторов окружающей среды. Сформулирована концепция прогнозирования экологических рисков[70] на основе рассмотренной выше (гл. 1.3) кинетической теории старения живых систем.

Основными факторами, определяющими старение БС, являются: генетический фактор, факторы влияния ОС и рекомбинации разрушенных в результате воздействия внешних факторов связей БС. Воздействие факторов ОС на БС учитывается параметром влияния ОС в кинетике деструкции БС с момента ее рождения:

$$\partial D/\partial\tau = (1-D)^{m_d}\cdot\exp[(\mu(\tau))/(1-\theta D)] - \\ - æ\cdot D^{m_r}\cdot(1-D)^{m_{em}}\cdot\exp(-\tau/\tau_r), \qquad \text{(уравн. 1.116)}$$

где D — степень повреждения (риск) БС, $(0 \le D \le 1)$; $æ = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}$ — отношение констант скоростей реакций (K_r) рекомбинации разрушенных связей и их деструкции (K_d); μ — безразмерный параметр воздействия ОС; $K_{d,r} = K_{0d,0r}\cdot\exp(-E_g)$; t — астрономическое время; $\tau = (K_d/n_0)\cdot t$ — биологи-

[70] В Российской Федерации с 1994 г. происходит апробация и внедрение международной методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии негативных химических факторов окружающей среды. В гл. 1.2 нами показаны ограничения возможности использования этой методологии в качестве модели количественной оценки риска здоровью населения.

ческое (безразмерное) время; n_0— начальная концентрация функциональных связей БС — начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС; $E_g = E_a/kT$ — энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости, E_a — энергия активации связи, k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура БС; $m_d, m_r > 0$ — показатели реакций деструкции и рекомбинации связей соответственно; $m_{em} > 0$ — показатель учитывающего истощение адаптационных резервов БС с увеличением степени старения D, θ — коэффициент, учитывающий замедление интенсивности смертности долгожителей.

Безотносительно к общим возможностям рассматриваемого подхода остановимся на частном случае и рассмотрим вариант, когда $\tau_r = \infty$, исходя из реальных условий, когда значение параметра воздействия ОС больше критического $\mu > \mu_{cr}$.

Общепринятым обобщенным показателем здоровья человека является продолжительность его жизни, которую фактически можно установить только после смерти. Однако, зная параметры кинетики уравнения 1.116, можно прогнозировать продолжительность жизни БС τ_{mb}, решая уравнение:

$$\int_0^{\tau_{mb}} (dD/d\tau)d\tau = 1, \qquad \text{(уравн. 1.117)}$$

откуда рассчитывается «астрономическая» продолжительность жизни $t_{mb} = \tau_{mb}/(K_d/n_0)$.

Величину (K_d/n_0) можно отыскать как константу для рассматриваемой популяции по известным значениям для популяции средней продолжительности жизни, найденным в астрономическом и биологическом времени.

Кинетическое уравнение 1.116 позволяет получить принятые в геронтологии (В. Н. Анисимов, 2008; В. Н. Крутько и соавт., 2002) функции риска:

$D(\tau) = \int_0^{\tau}(dD/d\tau)d\tau$ — риск смертности или кумулятивная функция распределения смертности;

$S(\tau)=(1-D(\tau))$ — вероятность прожить время τ или кумулятивная функция дожития;

$dD/d\tau$ — плотность вероятности риска смертности;

$(dD/d\tau)/(1-D(\tau))$ — функция интенсивности смертности или функция риска.

Для расчета этих функций необходимы исходные экспериментальные статистические данные в наибольшем диапазоне времен наблюдения для хотя бы одной из перечисленных функций.

Определение параметров μ, æ, θ, m_d, m_r, m_{em} кинетической модели (уравнение 1.116) требует использования численных методов решения, так как аналитические решения в общем случае невозможны. Учитывая ограниченность исходных экспериментальных данных, поиск параметров модели неоднозначен.

Для выбора их наиболее вероятных значений нами был разработан метод итерационной конгруэнтности. Он состоит из трех этапов.

Первый этап — предварительная оценка параметров модели исходя из известных экспериментальных данных и вида кинетических уравнений. Экспериментальные данные наиболее часто представляются в виде статистических распределений функций интенсивности смертности, риска смертности или функции дожития. Из анализа уравнения 1.116 для интенсивности смертности (в принятых безразмерных координатах) следует:

$$\mu = \ln I_0 \text{ при } \tau = 0, \qquad \text{(уравн. 1.118)}$$

$$\theta = (1 - \mu/\ln I_m), \text{ при } \tau = \tau_{mb}, m_d = 1, m_{em} > 0, \qquad \text{(уравн. 1.119)}$$

$$æ = \left[(1-D)^{m_d-1}\exp\left(\frac{\mu}{1-\theta D}\right) - I_\tau\right] / D^{mr}(1-D)^{m_{em}-1}, \qquad \text{(уравн. 1.120)}$$

где I_0, I_τ, I_m — начальное ($\tau = 0$), текущее (τ) и максимальное ($\tau = \tau_{mb}$) значения интенсивности смертности соответственно.

Показатели биохимических реакций m_d, m_r, m_{em} выбираем в пределах наиболее вероятного их изменения (Н. М. Эмануэль, 2005) от 0 до 3. Значения параметров, рассчитанных по уравнениям 1.118–1.120, исходя из экспериментальных данных являются их первым приближением.

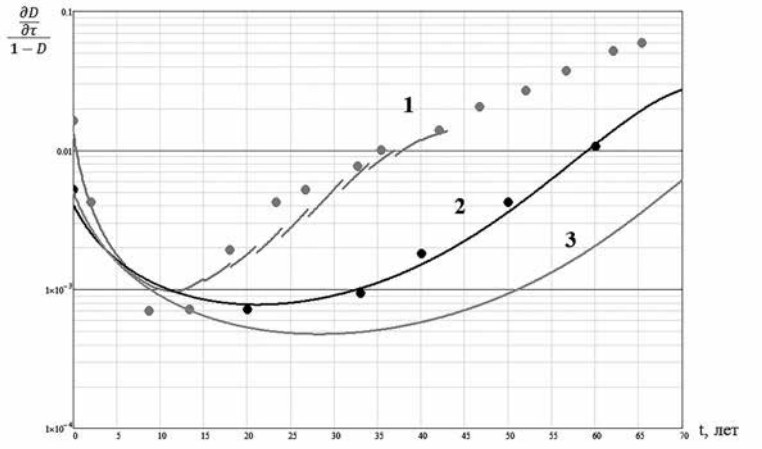


Рис. 1.16. Сравнение результатов расчетов интенсивности смертности по кинетической теории с экспериментальными данными смертности мужского населения России, Японии и Швеции. Значения функции по ординате уменьшены в 10^3 раз. Точками обозначены экспериментальные значения интенсивности смертности для России и Японии. Кривая 1 является аппроксимацией статистических данных интенсивности смертности для мужского населения России (данные 1994 г.) кусочно-гладкой функцией. Кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид:
$dD/d\tau = (1-D)\cdot\exp(2{,}6/(1-\theta D))-æ\cdot D\cdot(1-D)^3$, *значения параметров æ и* θ *изменяли во времени в следующих пределах:* $90{,}9 \leqslant æ \leqslant 121{,}4$; $0{,}06 \leqslant \theta \leqslant 0{,}4$. *Кривая 2 соответствует интенсивности смертности мужского населения Японии в 1991 г. Кинетическое уравнение старения имеет вид:*

$$\partial D/\partial\tau = (1-D)\cdot exp(1{,}4/(1-0{,}6D))-31{,}4\cdot D\cdot(1-D)^3$$

Кривая 3 является кривой интенсивности смертности, рассчитанной по методу конгруэнтности на основании статистических медицинских данных смертности мужского населения Швеции в 1900 г. Кинетическое уравнение старения имеет вид:

$$\partial D/\partial\tau = (1-D)\cdot exp(1{,}61/(1-0{,}49D))-41{,}1\cdot D\cdot(1-D)^3.$$

Второй этап — поиск параметров для построения номограмм кинетических функций при вариации параметров модели в области их наиболее вероятных значений (рис. 1.16) по специально разработанной программе.

Третий этап — окончательный выбор параметров, идентификация экспериментальных кинетических кривых методом итерационной конгруэнтности, т.е. наилучшего совпадения экспериментальных и расчетных функций

при их наложении и выбор параметров таких расчетных вариантов в качестве окончательного приближения.

При выбранных параметрах модели критические значения μ_{cr}, D_{cr} определяются по методу Н. Н. Семенова (1969) из условий:

$$dD/d\tau = 0, \qquad \text{(уравн. 1.121)}$$

$$d(dD/d\tau)/dD = 0. \qquad \text{(уравн. 1.122)}$$

Рассматривая наиболее часто встречающийся случай, когда $m_d = 1$, $m_{em} \geq 1$, из условий уравнений 1.121 и 1.122 получим аналитические выражения, позволяющие отыскать критическое значение параметра μ_{cr} и D_{cr}:

$$\mu_{cr} = (1 - \theta D_{cr})\ln(æ D_{cr}(1 - D_{cr})^{m_{em}-1}), \qquad \text{(уравн. 1.123)}$$

$$\frac{\vartheta(1-D_{cr})\ln(æ {D_{cr}}^{m_r}(1-D_{cr})^{m_{em}-1})}{(1-\vartheta D_{cr})} - m_r \frac{1-D_{cr}}{D_{cr}} + m_{em} = 1 \qquad \text{(уравн. 1.124)}$$

В номограммах, представленных в Приложении 1.1, приведены кинетические кривые, рассчитанные для вероятных значений кинетических параметров.

1.3.4.2. Примеры оценки экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем

Метод итерационной конгруэнтности позволяет отыскивать параметры кинетической математической модели старения для животных и человека и прогнозировать риски смертности и продолжительности жизни в зависимости от негативных факторов влияния ОС.

В Приложении 1.1 (на рисунках П.1–П.8 и в таблицах П.1–П.8) в качестве иллюстрации представлены некоторые из полученных нами результатов.

Наибольшую чувствительность функции риска имеют к изменению параметра μ (рис. П.2, П.3, П.7). Параметр $\mu(\tau) = \Sigma_i \mu_i(\tau)$, где $\mu_i(\tau)$ в общем случае

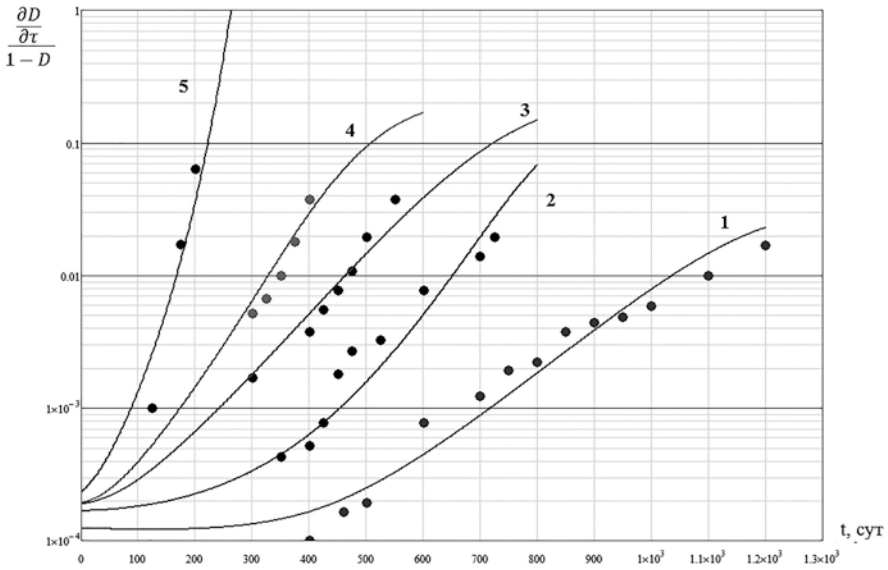


Рис. 1.17. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени при хроническом радиационном облучении. Значения функции по ординате уменьшены в 10^6 раз

отражает влияние *i*-х факторов воздействия различной природы, интенсивности, длительности в зависимости от времени τ, к каждому из которых БС может обладать различной чувствительностью (А. А. Викторов и соавт., 2011, 2013, 2014).

Так, например, зависимость параметра μ кинетики риска смертности мышей при хроническом радиационном облучении (рис. 1.17) от интенсивности облучения линейна в интервале мощностей доз облучения *P* от 12 до 56 сГр/сут ($\mu = 5 + 8{,}2 \cdot 10^{-3}P$) с точностью не ниже ±0,8%, при этом μ не зависит от возраста, а после острого облучения (рис. 1.18) параметр изменяется в течение всего последующего времени жизни. После снятия «нагрузки» организм восстанавливается; кинетические параметры модели старения населения различны для различных областей проживания населения (рис. 1.16).

Это предполагает, а медицинская статистика подтверждает, что каждое место нахождения БС, характер воздействия ОС создают характерные для данной БС биологические отклики, и именно идентификация факторов влияния может представлять основную задачу поиска факторов риска.

Таблица 1.3 — Подобранные методом итерационной конгруэнтности параметры уравнения $\partial D/\partial\tau = (1-D)\exp[\mu/(1-\theta D)] - æD(1-D)^2$ при хроническом радиационном облучении мышей

№ кривой	Мощность дозы, сГр/сут	μ	θ	æ	t_{mb}, сут	τ_{mb}
1	0,03	4,82	0,52	420	1200	$6\cdot10^{-3}$
2	12	5,12	0,54	420	800	$4\cdot10^{-3}$
3	24	5,24	0,56	420	800	$4\cdot10^{-3}$
4	32	5,26	0,57	420	600	$3\cdot10^{-3}$
5	56	5,45	0,8	420	400	$2\cdot10^{-3}$

Для контрольной группы мышей (рис. 1.18а, кривая 1) кинетическое уравнение с подобранными методом итерационной конгруэнтности параметрами старения имеет вид: $\partial D/\partial\tau = (1-D)\cdot\exp(5{,}2/(1-0{,}52D)) - 100\cdot D\cdot(1-D)^2$.

Для случаев острого облучения проводилась аппроксимация μ кусочно-гладкой функцией; для дозы 3Гр (кривая 2) снижение параметра внешнего воздействия μ от 5,285 до 5,276 проводилось каждые 100 суток (рис. 1.18б), для дозы 5 Гр (кривая 3) — с 5,90 до 5,57 каждые 50 суток (рис. 1.18в).

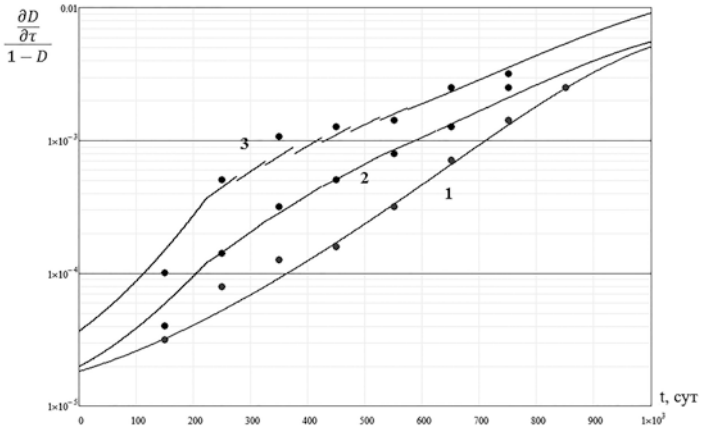


Рис. 1.18а. Зависимость интенсивности смертности лабораторных мышей от времени после острого радиационного облучения. Значения функции по ординате уменьшены в 10^7 раз.

Таблица 1.4 — Параметры модели для случая острого облучения мышей

№ кривой	Доза, Гр	μ	θ	æ
1	0	5,2	0,52	100
2	3	5,285 → 5,276	0,52	100
3	5	5,90 → 5,57	0,52	100
Примечание — Шаг изменения по времени параметра внешнего воздействия μ представлен на рис. 1.18б (для дозы 3Гр) и 1.18в (для дозы 5Гр).				

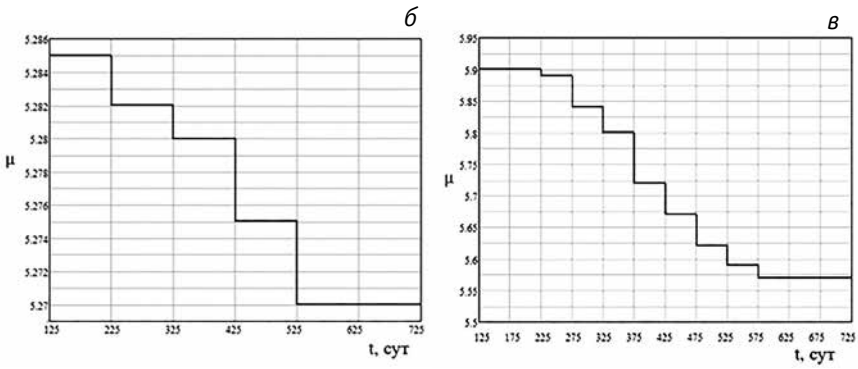


Рис. 1.18 б в. Зависимость μ(*t*) *для дозы 3Гр (б) и 5 Гр (в)*

Функция смертности для данного набора параметров представлена на рис. 1.18 г.

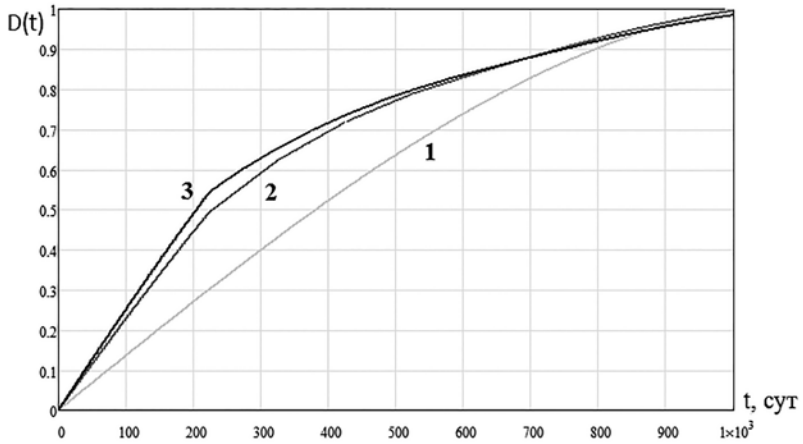


Рис. 1.18 г. Функции смертности при указанных в табл. 1.4 параметрах

Ниже разобраны примеры решения задач по определению параметров кинетической модели исходя из экспериментальных данных при помощи номограмм.

Задача 1. *Дано*: в эксперименте получены значения интенсивности смертности $\partial D/\partial\tau=(1-D)$ для различных значений τ, приведенных в таблице:

Интенсивность смертности	$5\cdot10^{-1}$	$5{,}5\cdot10^{-1}$	$8{,}5\cdot10^{-1}$	1,3	4	15·10	20
τ	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9

Выбрано кинетическое уравнение:

$\partial D/\partial\tau=(1-D)\cdot\exp[(\mu(\tau))/(1-0{,}5D)]-æ\cdot D\cdot(1-D)^2$.

По результатам предварительных оценок обработки данных ориентировочные значения μ и æ следует искать в районах значений 1,5–1,6 и 30–40 соответственно.

Найти уточненные значения этих параметров, используя номограммы метода итерационной конгруэнтности.

Решение: Находим номограммы зависимости интенсивности смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П.5). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 1. Эта кривая соответствует значениям μ=1,58, æ=40.

Задача 2. *Дано*: в эксперименте получены значения функции смертности $D(\tau)$ для различных значений τ, приведенных в таблице:

D(τ)	02	0,24	0,3	0,35	0,4	0,6	0,85	0,95
τ	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8

Выбрано кинетическое уравнение:

$\partial D/\partial\tau=(1-D)\cdot\exp[(1{,}6/(1-\theta D)]-\kappa\cdot D\cdot(1-D)^2$.

Найти значения θ и æ, если их ориентировочные значения следует искать в области значений от 0,4 до 0,7 и от 35 до 45 соответственно.

Решение: Находим номограммы зависимости функции смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П.4). Наносим

экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 3. Эта кривая соответствует значениям θ=0,5, æ=40.

Задача 3. *Дано*: в эксперименте получены значения функции дожития $1-D(\tau)$ для различных значений τ, приведенных в таблице:

1–D	1	0,82	0,75	0,65	0,58	0,39	0,12	0,01	0,01	0
τ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9

Выбрано кинетическое уравнение:

$\partial D/\partial\tau=(1-D)\cdot\exp[(1{,}6/(1-0{,}5D)]-æ\cdot D\cdot(1-D)^2$.

Найти значение æ, если ориентировочно оно находится в интервале [30, 50].

Решение: находим номограммы зависимости функции дожития от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П.3). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 1. Эта кривая соответствует значению æ=38.

Задача 4. *Дано*: в эксперименте получены значения интенсивности смертности $\partial D/\partial\tau=(1-D)$ для различных значений τ, приведенных в таблице:

Интенсивность смертности	$5{,}5\cdot10^{-1}$	$5\cdot10^{-1}$	$4\cdot10^{-1}$	$7\cdot10^{-1}$	$9\cdot10^{-1}$	3	6
τ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8

Выбрано кинетическое уравнение:

$\partial D/\partial\tau=(1-D)\cdot\exp[(1{,}6/(1-\theta D)]-24\cdot D\cdot(1-D)^2$.

Найти значение θ, если ориентировочно θ лежит в интервале (0,4; 0,6).

Решение: находим номограммы зависимости интенсивности смертности от значений τ для соответствующего кинетического уравнения (рис. П.2). Наносим экспериментальные результаты на эти графики и выбираем конгруэнтную кривую № 2. Эта кривая соответствует значению θ=0,5.

Кинетическая теория старения живых систем вводит количественную функциональную связь между факторами влияния окружающей среды и показателями здоровья населения в виде кинетического уравнения «брутто-кинетики» процесса старения. Зависимость функций риска биологической системы от па-

раметра μ позволяет установить уровень экологического воздействия $\mu_э$, соблюдение которого обеспечит приемлемый экологический риск здоровью населения.

Значение уровня экологического воздействия целесообразно задавать по отношению к значению μ_{cr} коэффициентом критичности $k_s=\mu_э/\mu_{cr}$: при $k_s = 1$ риск экологического воздействия будет минимальным, с увеличением коэффициента критичности риски здоровью возрастают.

Значения риска здоровью при постоянной интенсивности негативного воздействия окружающей среды в течение жизни биологической системы не постоянны — риск возрастает с увеличением возраста биологической системы.

Возможность численной оценки единым комплексным параметром $\mu_э$ экологического риска здоровью населения, живущего на определенной территории, подверженного комплексному влиянию факторов окружающей среды различной природы, основана на том, что факторы влияния вызывают, по-видимому, однотипные биохимические реакции в БС и ее системах и, как следствие, однотипную интегральную «брутто-кинетику» старения.

Этим, в частности, можно объяснить тот факт, что различные виды химических веществ и их огромное многообразие вызывают при длительном воздействии, как правило, однотипные, не специфические, гораздо более ограниченные по числу (на много порядков) симптомы и синдромы заболеваний (Г. Г. Онищенко и соавт., 2002).

При расчете комплексного $\mu_э$ его составляющие различной природы μ_i необходимо учитывать с весовыми коэффициентами g_i, отражающими различную биологическую эффективность таких факторов влияния, подобно расчетам суммарного биологического эффекта от радиационного излучения различной природы и энергии (В. П. Машкович и соавт., 1995): $\mu_э=\Sigma_i g_i\mu_i$.

Составляющие обобщенного параметра экологического воздействия μ_i можно в первом приближении условно разделить на компоненты, соответствующие природе факторов влияния, — параметры физического, химического, биологического и социального происхождения. Интенсивность внешнего воздействия, определяющая первые три фактора, может быть физически измерена, т.е. выражена в количественном виде. Каждый из них отражает биологический отклик БС при ее адаптации к ОС, обладающей перечисленными выше характеристиками влияния.

Приложение 1.1.

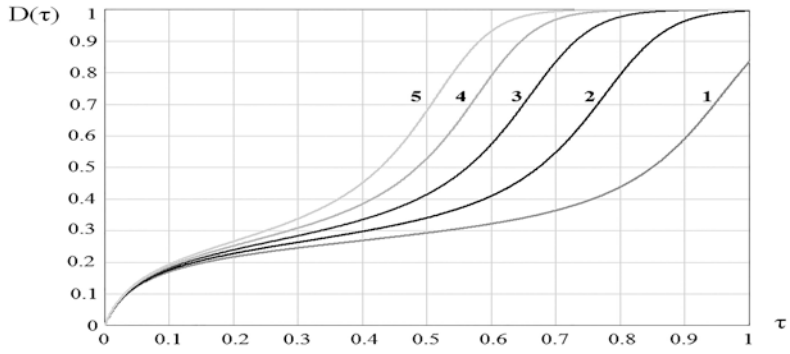
Номограммы кинетических функций, рассчитанных для различных параметров кинетической модели старения

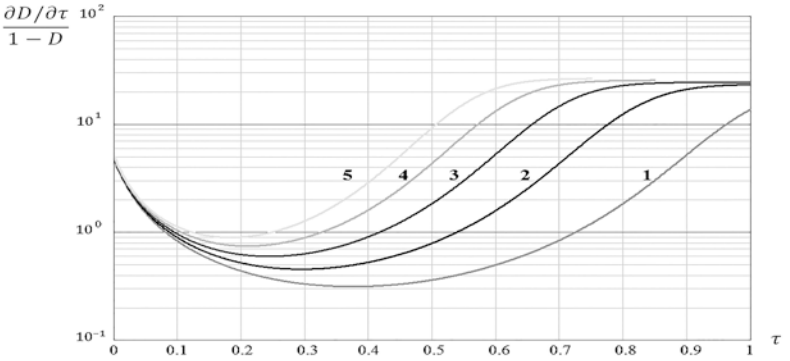
Рис. П.1. Номограммы для $\mu \in [1{,}56, 1{,}64]$

$$(\partial D/\partial \tau)_i = (1-D)\cdot \exp(\mu_i/(1-0{,}5D)) - 40\cdot D\cdot (1-D)^3$$

Таблица П.1 — Изменение параметра μ

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение μ_i	1,56	1,58	1,6	1,62	1,64





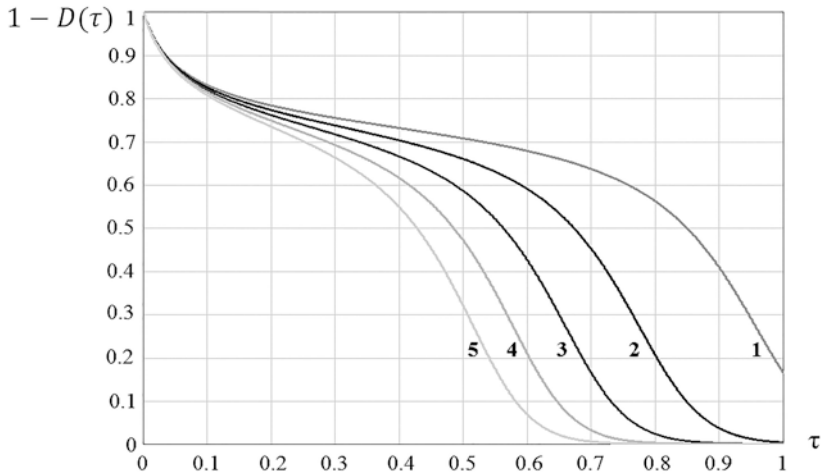
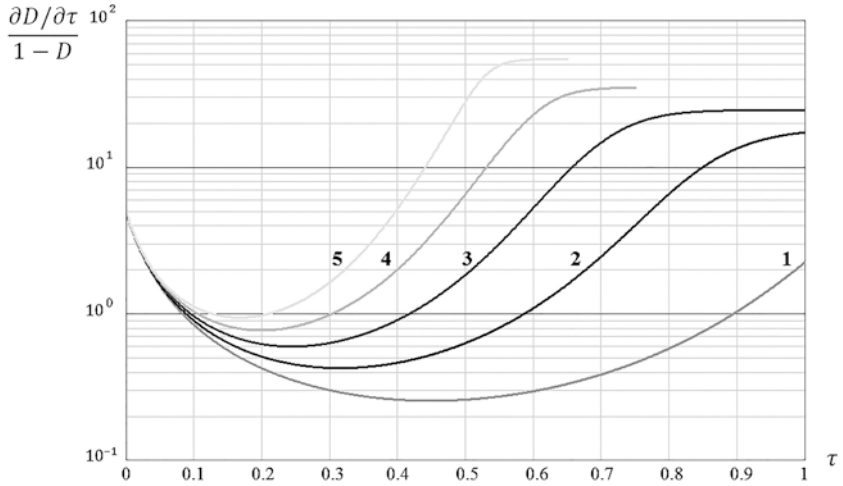


Рис. П.2. Номограммы для $\theta \in$ ***[0,4, 0,6]***

$$(\partial D/\partial \tau)_i = (1-D)\cdot \exp(1{,}6/(1-\theta_i D)) - 24\cdot D\cdot (1-D)^2$$

Таблица П.2 — Изменение параметра θ

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение θ_i	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6



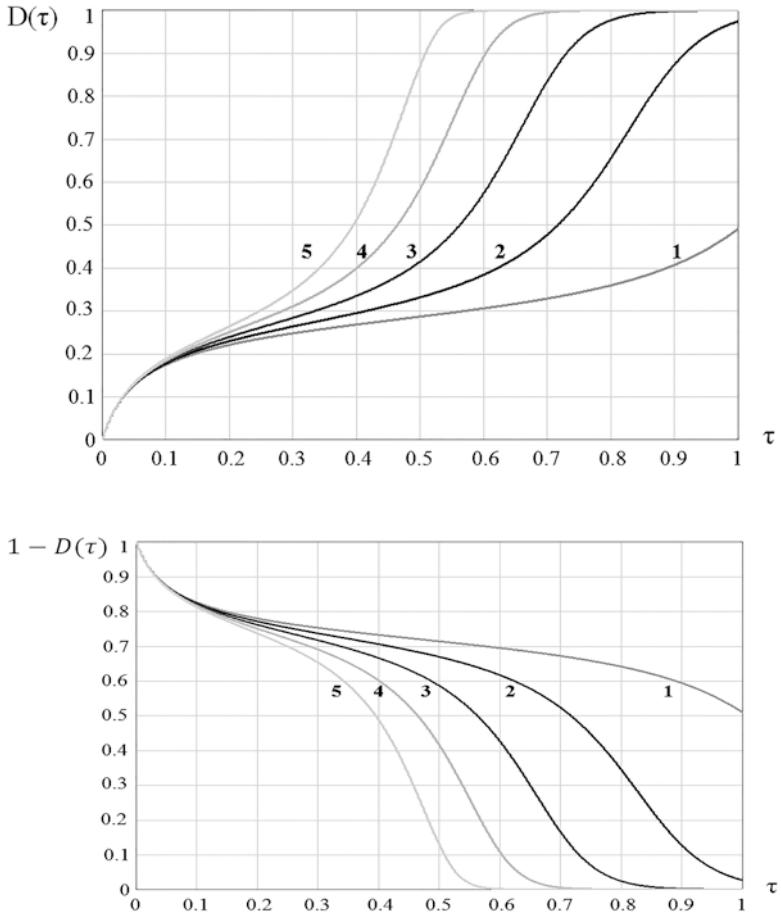
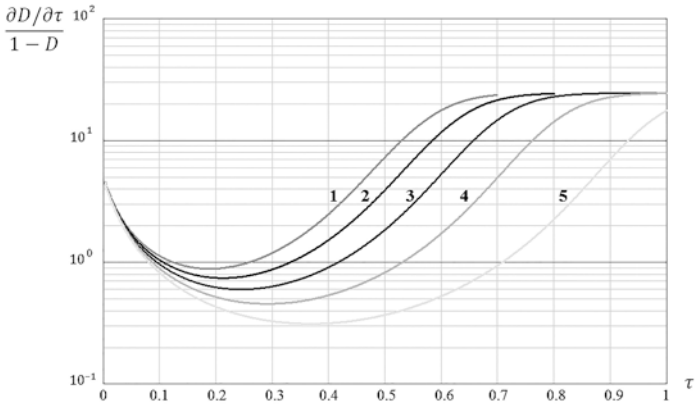


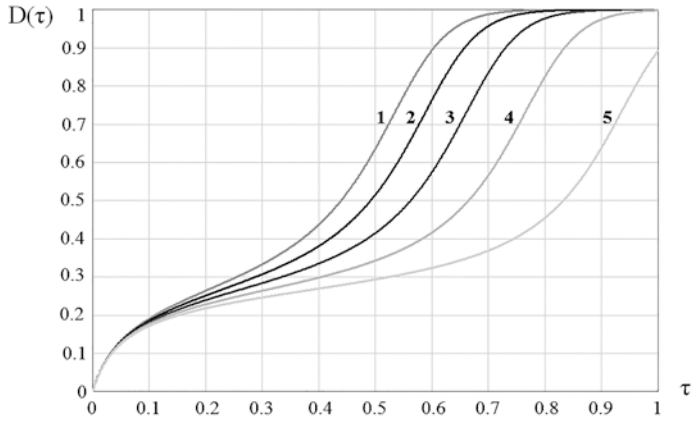
Рис. П.3. Номограммы для æ ∈ ***[38, 42]***

$$(\partial D/\partial \tau)_i = (1-D)\cdot \exp(1{,}6/(1-0{,}5D)) - æ_i \cdot D \cdot (1-D)^2$$

Таблица П.3 — Изменение параметра æ

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение $æ_i$	38	39	40	41	42


$\frac{\partial D/\partial\tau}{1-D}$
10^2
10^1
10^0
10^{-1}
1
2
3
4
5
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
τ


D(τ)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
1
2
3
4
5
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
τ

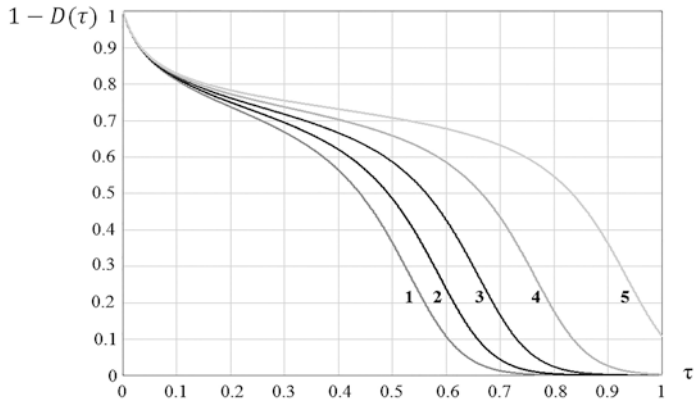
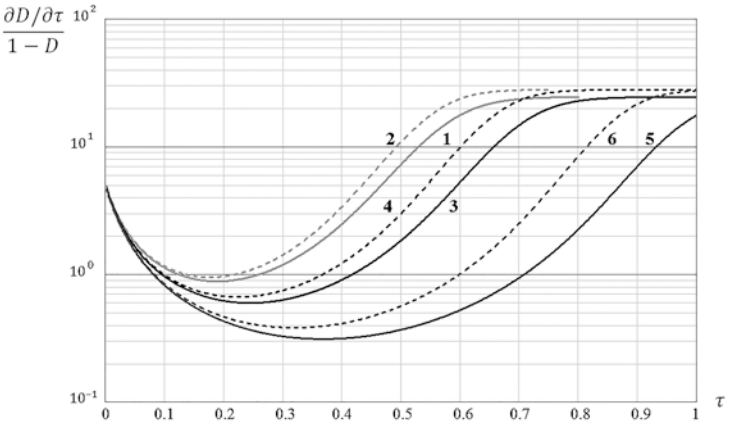

$1-D(\tau)$
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
1
2
3
4
5
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
τ

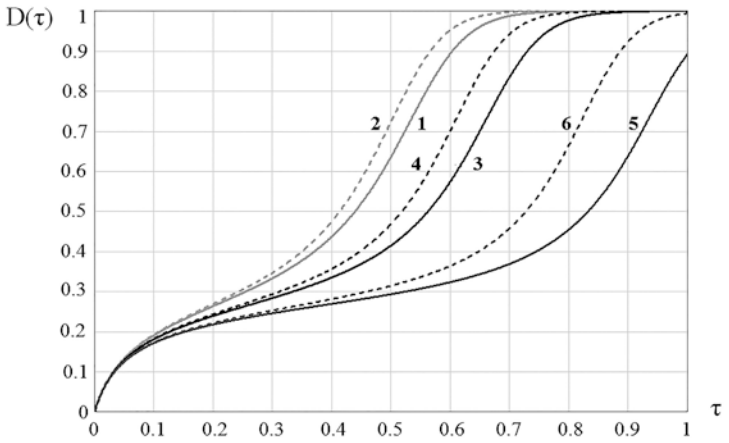
Рис. П.4. Номограммы для $\theta \in$ ***[0,4; 0,6],*** $æ \in$ ***[38, 42]***

$$(\partial D/\partial \tau)_i=(1-D)\cdot \exp(1{,}6/(1-\theta_i D))-æ_i \cdot D\cdot(1-D)^2$$

Таблица П.4 — Изменение параметров θ *и* $æ$

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение θ_i	0,5	0,52	0,5	0,52	0,5	0,52
Значение $æ_i$	38	38	40	40	42	42





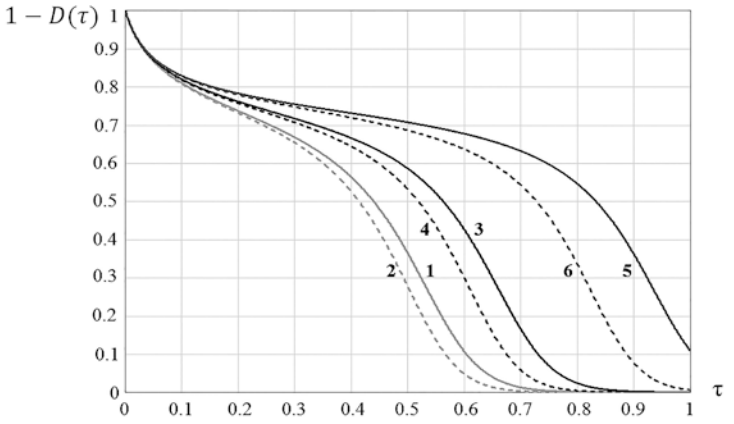
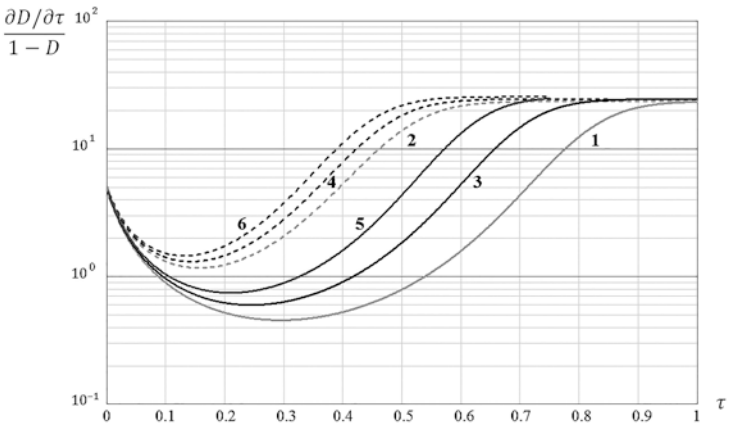


Рис. П.5. Номограммы для μ ∈ ***[1,58; 1,62],*** æ ∈ ***[35, 40]***

$$(\partial D/\partial\tau)_i = (1-D)\cdot\exp(\mu_i/(1-0{,}5D)) - æ_i\cdot D\cdot(1-D)^2$$

Таблица П.5 — Изменение параметров μ *и* æ

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение μ_i	1,58	1,6	1,62	1,58	1,6	1,62
Значение $æ_i$	40	35	40	35	40	35



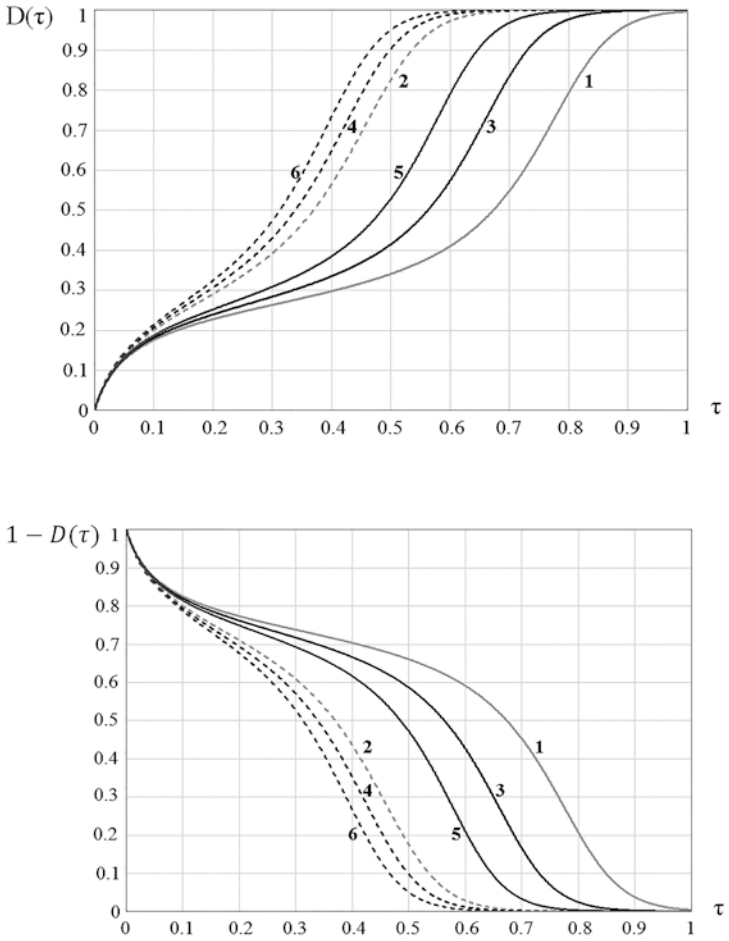
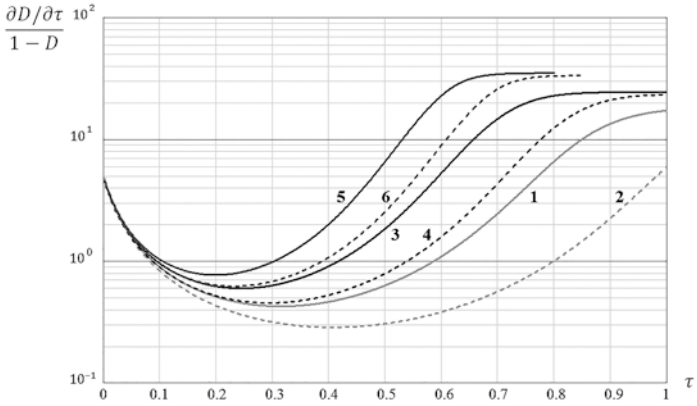


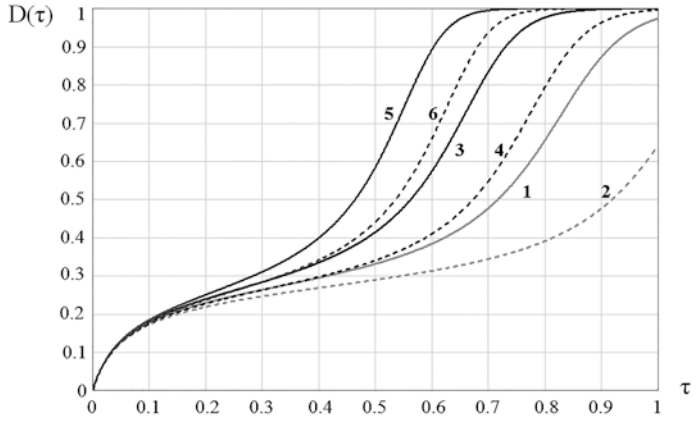
Рис. П.6. Номограммы для $\theta \in$ ***[0,45; 0,55],*** $\mu \in$ ***[1,58, 1,6]***

$$(\partial D/\partial \tau)_i=(1-D)\cdot \exp(\mu_i/(1-\theta_i D))-40\cdot D\cdot(1-D)^2$$

Таблица П.6 — Изменение параметров μ *и* θ

№ кривой	1	2	3	4	5	6
Значение μ_i	1,6	1,58	1,6	1,58	1,6	1,58
Значение θ_i	0,45	0,5	0,55	0,45	0,5	0,55


$\frac{\partial D/\partial\tau}{1-D}$
10^2
10^1
10^0
10^{-1}
0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1
τ
1
2
3
4
5
6


D(τ)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1
τ
1
2
3
4
5
6

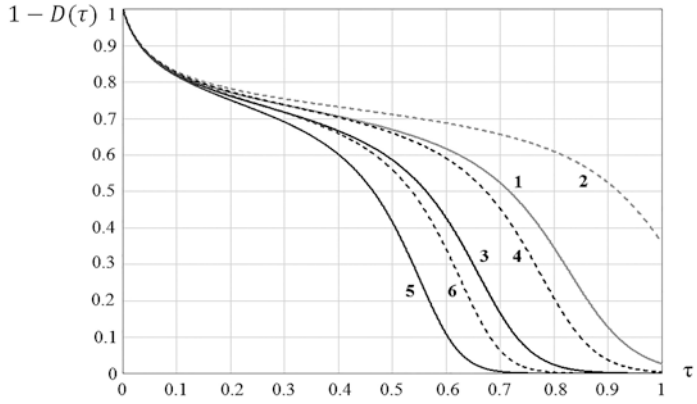
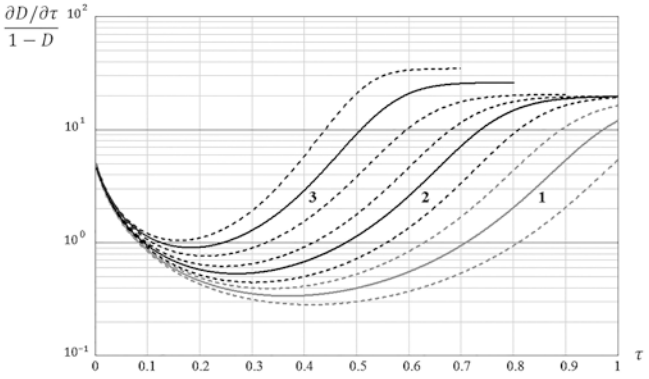

$1-D(\tau)$
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1
τ
1
2
3
4
5
6

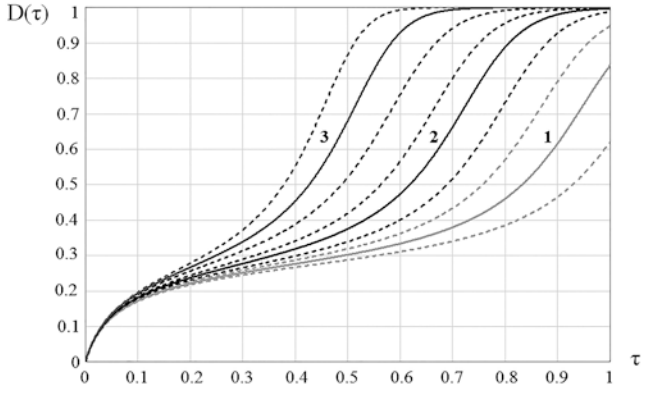
Рис. П.7. Сравнение влияния изменения параметров на функции смертности, дожития и интенсивности смертности

$$(\partial D/\partial \tau)_i = (1-D)\cdot \exp(\mu_i/(1-\theta_i D)) - æ_i \cdot D \cdot (1-D)^2$$

Таблица П.7 — Изменение параметров μ, θ *и* æ

№ кривой	1	2	3
Значение μ_i	1,57±0,008	1,61	1,63
Значение θ_i	0,46	0,46	0,55±0,5
Значение $æ_i$	39,4	40±0,6	39,4
Изменение параметра	Δμ = 0,51 %	Δæ = 1,5 %	Δθ = 12%





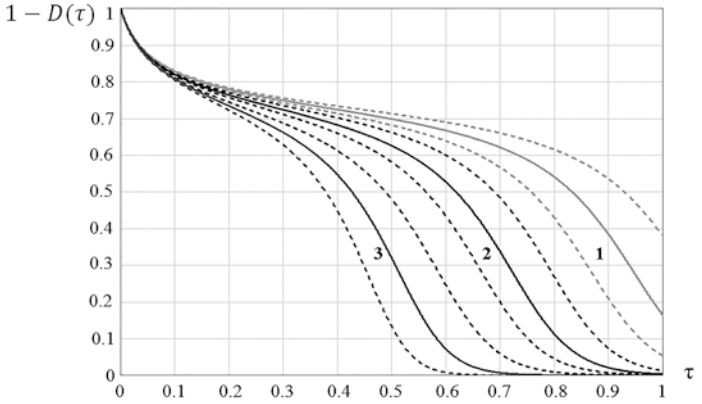
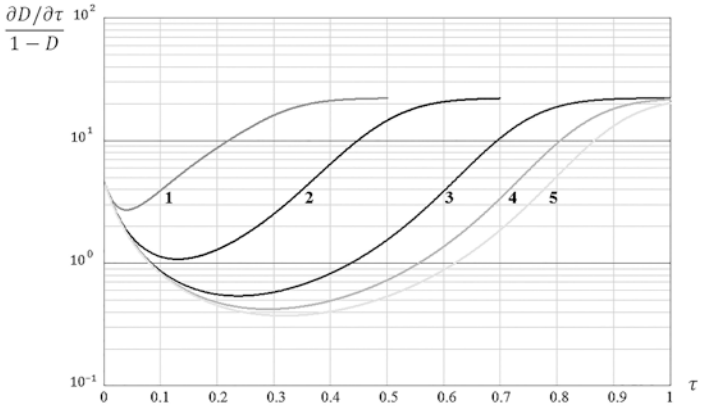


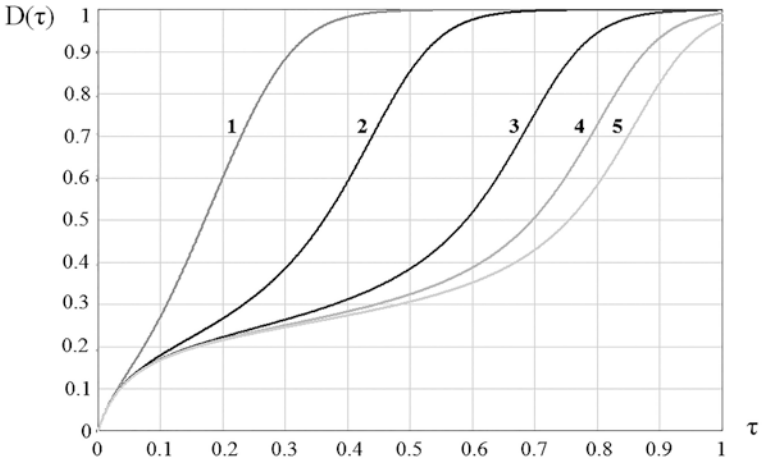
Рис. П.8. Номограммы для $\mu \in$ ***[1,56; 1,64]***

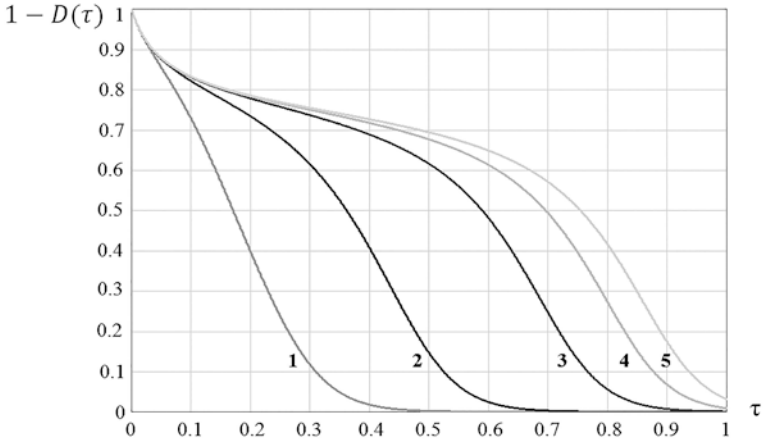
$$(\partial D/\partial\tau)_i=(1-D)\cdot\exp(1{,}55/(1-0{,}5D))-40\cdot D\cdot(1-D)^3\exp((-\tau)/t_{ri})$$

Таблица П.8 — Изменение параметра t_r

№ кривой	1	2	3	4	5
Значение t_{ri}	0,1	1	5	10	15




D(τ)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
τ
1
2
3
4
5


1 − D(τ)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
τ
1
2
3
4
5

Список литературы

1. Агаджанян Н. *А*., Баевский Р. М. Экология человека и проблемы здоровья // Вестник АМН СССР. 1989. № 9. С. 68–73.

2. Александров О. А., Случевский И. И. К вопросу об определении и оценке здоровья // Здравоохранение (Международный журнал). 1983. № 3. С. 205–212.

3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.

4. Баевский Р. М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории компенсации // Вестник АМН СССР. 1989. № 8. С. 73–78.

5. Викторов А. А., Голоденков В. И., Гладких В. Д., Закиров Н. З., Балюлин В. И. Групповой статистический критерий оценки донозологического состояния индивидуального здоровья в условиях хронического негативного воздействия факторов среды обитания // Донозология и здоровый образ жизни. 2010. № 1 (6). С. 21–26.

6. Викторов А. А., Гладких В. Д., Ксенофонтов А. И., Смирнов В. В. Основы медико-экологической безопасности. Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011.

7. Викторов А. А., Ксенофонтов А. И., Морозова Е. Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 37–43.

8. Викторов А. А., Холоднов В. А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26. № 1. С. 58–65.

9. Викторов А. А., Холоднов В. А., Гладких В. Д., Алехнович А. В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26. № 1. С. 52–57.

10. Волькенштейн М. В. Биофизика. М.: Наука, 1981.

11. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма / Северо-Кавказский научный центр высшей школы. РГУ, 1977.

12. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедиас, 1998. С. 131–136, 292–300.

13. Геронтология *Insilico*: становление новой дисциплины / под ред. Г. И. Марчука и др. М.: Бином. Лаб. знаний., 2007.

14. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.

15. Голубев А. Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. Обобщенный закон Гомпертца–Мейкхема // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 1. С. 60–73.

16. Градштейн И. С., Рыжик И. М. Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 1963.

17. Грибанова Т. Н., Новосельцев В. Н., Хальфин Р. А. Математическая модель жизненного цикла организма (условия обитания и продолжительность жизни) // Ежегодник Национального геронтологического центра. 1998. Вып. 1. С. 57–63.

18. Григорьев Ю. Г., Шафиркин А. В., Васин А. Л. К совершенствованию методологии нормирования электромагнитных полей радиочастот // Ежегодник РНКЗНИИ. М., 2004. С. 108–150.

19. Губин А. Т., Ковалев Е. Е., Сакович А. В. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействии радиации и других вредных факторов // Атомная энергия. Т. 72, вып. 6. 1992.

20. Денисов Л. Ф., Берсеньева А. П., Баевский Р. М и др. Донозологический подход в оценке заболеваемости и смертности населения // Детская хирургия. 2009. № 6.

21. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997.

22. Журков С. Н., Нарзуллаев Б. Н. Временная зависимость прочности твердых тел // Журн. техн. физики. 1953. Т. 23, № 10. С. 1677–1689.

23. Иваницкий Г. Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // УФН. 2010. Т. 180, № 4. С. 337–369.

24. Машкович В. П., Кудрявцева А. В. Защита от ионизирующих излучений. Справочник. М.: Энергоатомиздат, 1995.

25. Маймулов В. Г., Нагорный С. В., Шабров А. В. Основы системного анализа в экологических исследованиях. СПб.: ГМА им. И. И. Мечникова, 2001.

26. Ковалев Е. Е. Радиационный риск на Земле и в космосе. М.: Атомиздат, 1976.

27. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии // под ред. В. Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002.

28. Курляндский Б. А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Рос. хим. ж. 2004. Т. XLVIII, № 2. С. 8–15.

29. Лисицын Ю. П., Петленко В. П. Детерминационная теория медицины: доктрина адаптивного реагирования. СПб.: Гиппократ, 1992.

30. Машинцов Е. А., Кузнецов А. А., Лебедев А. М., Новосельцев В. Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 2010.

31. Мякотных В. С. Основные теории старения: краткая аннотация для практических врачей // Госпитальный вестник. 2005. № 2. С. 25–28.

32. Новосельцев В. Н., Михальский А. И. Математическое моделирование и старение. Программа научных исследований // Успехи геронтологии. Т. 22, № 1. С. 117–128.

33. Николи Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979.

34. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтологии. 2012. Т. 2, № 3. С. 187–195.

35. Онищенко Г. Г., Новиков С. М., Рахманин Ю. А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. НИИ ЭЧ и ГОС. 2002.

36. Рахманин Ю. А., Румянцев Г. И., Новиков С. Н. и др. Интегрирующая роль медицины окружающей среды в профилактике, ранней диагностике и лечении нарушений здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания // Гигиена и санитария. 2005. № 5. С. 3–6.

37. Ревич Б. А. Горячие точки химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под ред. В. М. Захарова. М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007.

38. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду Р 2.1.10.1920–04. М., 2004.

39. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды. Руководство / под ред. М. Ф. Киселева, В. Р. Рембовского, В. В. Романова // ФМБА России. М.: Комментарий, 2012.

40. Семенов Н. Н. Развитие теории цепных реакций и теплового воспламенения // Проблемы химической кинетики. М., 1969.

41. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960.

42. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972.

43. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982.

44. Симоненков А. П. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных // Профилактическая медицина. 2010. № 4. С. 48–53.

45. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964.

46. Тринчер К. С. Биология и информация. Элементы биологической термодинамики. М.: Наука, 1964.

47. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостам, 2001.

48. Шафиркин А. В., Штемберг А. С., Есауленко И. Э., Попов В. И. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Научная книга, 2009.

49. Шафиркин А. В. Разработка и экспериментальное обоснование модели формирования поражения организма при протяженных воздействиях радиации. Автореф. дисс. …канд. биол. наук. Пущино, ИБФ АН СССР, 1983.

50. Шафиркин А. В., Григорьев Ю. Г. Методика установления опасности радиационного воздействия на космонавтов в условиях длительного космического полета на основе обобщенного дозиметрического функционала // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. Т. 33, № 2.

51. Шафиркин А. В., Коломенский А. В., Петров В. М. Уровни радиационного воздействия и радиационный риск при орбитальных полетах на станции «МИР» и международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2001. Т. 35, № 5. С. 25–31.

52. Шафиркин А. В. Развитие концепции приемлемого риска // Инженерная физика. 2001. № 4. С. 32–37.

53. Шустер П., Эйген М. Гиперцикл. Принципы самоорганизации молекулы. М.: Мир, 1982.

54. Экологическая педиатрия / под ред. А. Д. Царегородцева, А. А. Викторова, И. М. Османова. М.: Триада-Х, 2011.

55. Эмануэль Н. М. Химическая и биологическая кинетика. Т. 1. Серия: Избранные труды. М.: Наука, 2005.

56. A. A. Viktorov, V. A. Kholodnov. Kinetic Theory of Living Systems // Advances in Gerontology. Pleiades Publishing, Ltd., 2013. Vol. 3, No. 4. P. 261–267.

57. A. A. Viktorov, V. A. Kholodnov, V. D. Gladkikh, A. V. Alekhnovich. Influence of Environment on Aging of Living Systems; A Mathematical Model // Advances in Gerontology. Pleiades Publishing, Ltd., 2013. Vol. 3, No. 4. P. 255–260.

58. Kirkwood T. B. L. Integrative Models of Cellular Ageing. Abstr. 2nd Europ. Congress of Biogerontology // Advances in Gerontology, 2000. Vol. 5. P. 61.

59. Scroedinger E. What is Life? // Cambridge University Press, 1944. P. 12.

ГЛАВА 2

Анализ существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы, состояние и подходы к формированию резерва специфических средств фармакотерапии острых отравлений для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций

2.1. Потенциальные угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы и перечень приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать средства специфической фармакотерапии

Под *чрезвычайной ситуацией* (ЧС) понимается обстановка на определенной территории или объекте, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей природной среде, значительные материальные потери и нарушения условий жизнедеятельности людей. Такое определение ЧС дается в Федеральном законе Российской Федерации от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».

В зависимости от вида опасных факторов, инициирующих ЧС, в отдельную группу выделяют ЧС химической природы, характеризующиеся появлением групповых или массовых отравлений.

Случаи массовых отравлений в результате ЧС химической природы (от эпидемий отравления спорыньей в средние века до массовых поражений в результате применения химического оружия, террористических актов и техногенных аварий) на протяжении всей истории человечества сопровождались значимыми социально-экономическими, политическими и экологическими последствиями. Некоторые наиболее значимые по своим масштабам случаи массовых отравлений в результате ЧС химической природы приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1 — Случаи массовых отравлений в результате ЧС химической природы

Токсикант	Место, время инцидента	Последствия
Бытовые (пищевые, лекарственные и пр.) отравления		
Спорынья (эпифитотия)	Аквитания (тер. Франции), 994 г.	более 40 000 погибших
Мышьяковистая кислота (загрязнение вина и хлеба)	Франция, 1828 г.	~ 40 000 случаев полинейропатии
Смог (SO_2)	Лондон, 1952 г.	более 4000 погибших
Талидомид (лекарств. отр.)	Европа, 1960-е гг.	~ 5000 случаев фокомелии
Изопреналин (лекарств. отр.)	Великобритания, 1961–1967 гг.	более 3000 умерших от бронхиальной астмы
Метилртуть (загрязнение зерна)	Ирак, 1971 г.	более 400 погибших
Суррогат алкоголя на основе антисептиков «Экстрасепт» и «Хелиос»	Россия, 2006 г.	~12500 пострадавших (10% из них погибло)
Поражения от химического оружия и террористических актов		
Отравляющие вещества (хлор, фосген, иприт и пр.)	Европейский театр военных действий 1915–1918 гг.	1,2 млн пораженных, 100 000 погибших

Токсикант	Место, время инцидента	Последствия
Диоксин (применение фитотоксикантов армией США)	Вьетнам, 1960–70-е гг.	Экологическая катастрофа. Отдаленные медицинские последствия у населения зараженных территорий и американских ветеранов
Зарин (теракт в метро)	Токио, 1995 г.	5510 пострадавших (11 погибло)
Химически опасные аварии		
Диоксин	Италия (Севезо), 1976 г.	более 1000 пострадавших
Хлор	СССР (Кемерово), 1983 г.	230 пораженных, из них 26 погибло
Метилизоцианат	Индия (Бхопал), 1984 г.	более 250 000 пострадавших и 3000 погибших
Фенольные соединения	Москва, ВНИИ химической технологии, 1991 г.	415 пораженных
N_2S (взрыв газовой скважины)	Китай (Уезд Кайсянь), 2003 г.	10 000 пострадавших и 243 погибших

К основным причинам возможных ЧС химической природы относят следующие.

1. Химически опасные аварии мирного времени.

1.1. Аварии (техногенные или природные) на объектах химической промышленности[71]:

— на предприятиях по производству химических веществ и базах их хранения;

— на транспорте (трубопроводном, железнодорожном, автомобильном), осуществляющем перемещение химических веществ;

[71] Химически опасные аварии происходят и могут произойти только на соответствующих (химически опасных) объектах. В соответствии с ГОСТом Р.22.0.005–94 химически опасный объект (ХОО) — объект, на котором хранят, перерабатывают, используют или транспортируют опасные химические вещества, при аварии на котором (или при разрушении которого) может произойти гибель или заражение людей, сельскохозяйственных животных и растений, а также химическое заражение окружающей природной среды. По данным МЧС, в Российской Федерации насчитывается более 3 тыс. ХОО. Источниками информации и инструментом для классифицирования ХОО являются: декларация безопасности объекта (на основе Федерального закона Российской Федерации «О промышленной безопасности опасных производственных объектов»); паспорт безопасности вещества, используемого на ХОО в соответствии с ГОСТом 50586–93; методика прогнозирования и оценки обстановки при крупных авариях на ХОО; методика определения пожаро- и взрывоопасности объекта согласно Директиве ЕС-82/50/ЕЕС.

— на объектах, в технологических циклах которых используются токсичные вещества в больших объемах (например, хлор на станциях по обеззараживанию воды, аммиак на промышленных хладокомбинатах).

1.2. Крупные пожары.

2. Террористические (диверсионные акты).

2.1. Целенаправленное разрушение объектов химической промышленности.

2.2. Использование высокотоксичных веществ с целью массового поражения населения и (или) заражения территории — химический терроризм.

3. Ведение военных действий.

3.1. Разрушение (в том числе целенаправленное) объектов химической промышленности.

3.2. Применение химического оружия (отравляющие вещества, природные яды и токсины, фитотоксиканты военного назначения).

4. Силовые акции для восстановления законности и правопорядка (применение силовыми структурами «полицейских газов»), проведение контртеррористических операций с использованием нелетальных химических средств.

Химически опасная авария (ХОА) — это разрушения на предприятиях, хранящих или использующих токсичные химические вещества, на транспорте, осуществляющем их перевозку, сопровождающиеся выбросом (утечкой) токсичного вещества из поврежденной тары, технологического оборудования (промышленных установок). При этом возникает опасность поражения людей, животных, а также заражения воздуха, водоисточников, территории, различных объектов и техники.

Прогнозирование вероятности возникновения тех или иных ЧС химической природы остается одной из достаточно сложных проблем в комплексной системе мероприятий, направленных на обеспечение химической безопасности.

На территории Российской Федерации ежегодно происходит до 100 аварий с вовлечением химических соединений на производстве, на транспорте и при пожарах. Риск химических аварий составляет $1 \cdot 10^{2,62}$ случаев в год:

— на предприятиях химической промышленности $1 \cdot 10^{1,5}$ случаев в год;

— на транспорте $1 \cdot 10^{2,6}$ случаев в год.

Специфика химических аварий связана с потенциальной возможностью поражения населения так называемыми опасными химическими веществами (ОХВ) — химическими веществами, прямое или опосредованное воздействие которых на человека вызывает острые и хронические отравления.

Основными поражающими факторами при ХОА являются: залповые выбросы ОХВ в атмосферу и их сброс в водоемы; «химический» пожар с поступлением ОХВ и продуктов их термодеструкции в окружающую среду; заражение объектов и местности в очаге аварии и на следе распространения облака; разрушительные взрывы.

К основным факторам, определяющим масштаб и медико-санитарные последствия химической аварии на ХОО, относятся:

— вид химического вещества и обусловленная этим токсичность;

— количество вещества на объекте и особенности его хранения;

— метеорологические условия и особенности ландшафта местности;

— количество людей в первичном очаге и зоне распространения зараженного воздуха[72];

— обеспеченность техническими и медицинскими средствами защиты;

— готовность формирований МЧС, медицинских организаций Минздрава России и медицинской службы Вооруженных Сил к оказанию помощи пораженным.

В случае появления одновременно 10 пострадавших и более, нуждающихся в неотложной помощи, выделяют очаг химического поражения (ОХП) — это территория, подвергшаяся заражению токсичными химическими веществами, на которой могут возникать или возникают массовые поражения людей и животных. Очаг химического поражения возникает в пределах зоны химического заражения (ЗХЗ)[73], но их границы не идентичны. Основными характеристиками ОХП являются: количество пораженных (массовость пораже-

[72] В результате попадания химических веществ в окружающую среду образуется облако зараженного воздуха (*первичное облако*), которое с учетом метеорологических условий с различной скоростью распространяется по территории (*вторичное облако*), создавая угрозу для населения.

[73] Зона химического заражения (ЗХЗ) — территория или акватория, в пределах которой распространены или куда привнесены токсиканты в концентрациях и количествах, создающих опасность для жизни и здоровья людей, для сельскохозяйственных животных и растений в течение определенного времени.

ния[74]) и структура санитарных потерь[75]; время формирования санитарных потерь[76]; характер токсического процесса[77] у пораженных; стойкость[78] ОХВ.

Исходя из возможных причин возникновения массовых поражений при ЧС условно выделяют приоритетные группы токсикантов.

1. Аварийно химически опасные вещества (АХОВ);

2. Токсичные вещества, представляющие опасность при пожарах (оксид углерода, продукты горения полимерных материалов, средства объемного пожаротушения и пр.);

---

[74] *Массовость поражения* определяется как абсолютной численностью пораженных, так и их удельным весом среди населения. Количество пораженных в результате ЧС химической природы определяется по формуле 2.1 как: $К_п = I_{пн} \cdot К_{зА}$, (где $К_п$ — количество людей, пораженных в результате ЧС; $I_{пн}$ — интенсивность поражения людей в ЗХЗ; $К_{зА}$ — количество людей, находящихся в ЗХЗ).

[75] *Санитарные потери (СП)* — это потери населения за счет пораженных и больных, поступивших в медпункты и медицинские организации на срок более суток. *Пораженный в ЧС* (при оценке последствий ЧС применяется также понятие «*пострадавшие*») — это человек, у которого в результате непосредственного или опосредованного воздействия поражающих факторов источника ЧС возникли нарушения здоровья.

Структура санитарных потерь — это распределение пораженных по степени тяжести и локализации поражений. Величина и структура потерь в ЧС колеблются в широком диапазоне и зависят от многочисленных факторов и прежде всего: от характера, масштаба и интенсивности ЧС; численности населения (оказавшегося в зоне ЧС), плотности и характера его размещения; своевременности оповещения и обеспеченности средствами защиты, готовности к действиям при угрозе ЧС и пр.

Для расчета санитарных потерь рекомендуется использовать формулу 2.2: $P = S_0 [Г_1/Г \cdot Δ \cdot K_3 + (1 - Г_1/Г) Δ' \cdot K'_3]$, где: Р — количество пораженного населения, человек; S_0 — площадь очага поражения, км^2; $Г_1$ — глубина распространения зараженного воздуха (ЗВ) в городе, км; Г — глубина распространения ЗВ на открытой (или закрытой) местности, км; Δ — средняя плотность населения в городе, чел./км^2; K_3 — коэффициент защищенности населения в городе; Δ′ — средняя плотность населения в загородной зоне, чел./км^2; K'_3 — коэффициент защищенности населения в загородной зоне, определяемый по формуле $K_3 = 1 - n_1 - n_2$, где: n_1 и n_2 — доли населения, обеспеченного соответственно противогазами и убежищами. Если глубина распространения зараженного воздуха в городе составляет 1/3 от общей глубины распространения и более, формула (2.2) принимает вид: $P = S_0 \cdot Г_1/Г \cdot Δ \cdot K_3$ (формула 2.3). Если происходит распространение зараженного воздуха только в загородной зоне, формула 2.2 имеет вид: $P = S_0 \cdot Δ' \cdot K'_3$ (формула 2.3).

[76] *Время формирования санитарных потерь* среди населения различается в зависимости от свойств ОХВ: токсиканты быстрого действия (например, синильная кислота, зарин, оксид углерода) вызывают поражение практически немедленно; действие веществ замедленного действия (например, фосген, иприт, фторэтанол) сопряжено с наличием скрытого периода интоксикации; поражение веществами крайне замедленного действия (например, ботулотоксин, рицин, диоксин, тетраэтилсвинец) развивается спустя несколько дней после воздействия.

[77] *Токсический процесс* — формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к ее повреждению (или гибели). Проявления токсического процесса обусловливаются уровнем организации биологического объекта (клеточным, органным, организменным, популяционным). Одной из форм проявления токсического процесса на организменном уровне является острое отравление (интоксикация) как болезнь химической этиологии.

[78] *Стойкость ОХВ* — время, в течение которого токсикант, находясь в парообразном или аэрозольном состоянии в приземном слое воздуха или в виде капель (грубодисперсного аэрозоля) на местности, может вызывать поражение. Стойкость ОХВ на местности зависит от совокупности физико-химических свойств, дисперсности, метеоусловий и особенностей ландшафта. К стойким ОХВ относятся вещества, которые способны после их аварийного выброса (розлива) сохранять поражающее действие от 4 часов до нескольких суток. Нестойкие ОХВ — жидкие вещества с низкой температурой кипения, поражающее действие которых на местности сохраняется в течение незначительного (10–30 мин) времени.

3. Боевые токсичные химические вещества (БТХВ);

4. Химические средства борьбы с беспорядками («полицейские газы», вызывающие транзиторные токсические реакции);

5. Диверсионно-террористические яды.

Аварийно химически опасные вещества (АХОВ)[79] — опасные химические вещества, применяемые в промышленности и сельском хозяйстве, при аварийном выбросе (розливе) которых может произойти загрязнение окружающей среды, поражение людей и других биологических объектов. В зависимости от пути проникновения АХОВ в организм человека различают аварийно химически опасные вещества ингаляционного действия (АХОВИД), АХОВ кожно-резорбтивного действия (АХОВ КРД) и АХОВ перорального действия (АХОВ ПД).

Для включения ОХВ в список аварийно опасных химических веществ приняты следующие критерии: принадлежность к потенциально опасным (в случае химической аварии) химическим веществам; наличие вещества, производимого, используемого, хранящегося или транспортируемого в количествах, которые превышают нормативы безопасности, что обусловливает возможность массовых поражений людей; совокупность соответствующих физико-химических и токсических свойств вещества; отнесение вещества к соединениям, которые по статистическим данным послужили за последние годы причинами ЧС; наличие ранее подготовленных зарубежных и отечественных списков.

Один из первых перечней веществ, представляющих опасность при авариях и катастрофах, был составлен 10-м Управлением ГО СССР (1988) и включал 107 наименований. Данный перечень наряду с веществами, способными вызывать массовые поражения людей, включал соединения, формирующие очаги длительного экологического неблагополучия. Вместе с тем в него входили вещества, которые, хотя и являются высокотоксичными (метанол, натрия фторид и др.), однако по своим физико-химическим свойствам не могут

[79] Для обозначения АХОВ использовались и используются различные термины. К хронологически наиболее ранним, в соответствии с Каталогом основных понятий Российской системы предупреждения и действий в ЧС (1993), относится такое обозначение, как сильнодействующие ядовитые веществ (СДЯВ), — химические соединения, применяемые в народном хозяйстве, попадание которых в грунт, воду или выброс в атмосферу может вызвать массовую гибель людей, сельскохозяйственных животных, растений либо заражение воздуха, грунта и воды в концентрациях и количествах, опасных для жизни и здоровья людей, сельскохозяйственных животных и растений. В качестве синонима используется также термин «опасные химические вещества» (ОХВ), определение которому дано выше.

быть отнесены к АХОВ, так как не способны образовать очаг массового поражения.

В настоящее время можно говорить о двух тенденциях в определении спектра веществ, способных формировать химически опасные чрезвычайные ситуации.

Первая состоит в выделении ограниченного числа соединений, наиболее опасных в качестве поражающих средств и наиболее часто поступающих в окружающую среду при химических авариях. Так, Министерством путей сообщений РФ разработан перечень химических грузов повышенной опасности, в который вошло 71 вещество. Специалистами гражданской обороны и Министерства обороны РФ разработаны перечни соответственно из 64 и 34 химических веществ, представляющих наибольшую опасность при разрушении промышленных предприятий.

С учетом накопленного в МЧС реального опыта по ликвидации последствий химических аварий последних десятилетий, список АХОВИД включает в себя 21 наименование (азотная кислота, аммиак, ацетонитрил, ацетонциангидрин, водород хлористый, водород фтористый, водород цианистый, диметиламин, метиламин, метил бромистый, метил хлористый, нитрил акриловой кислоты, окись этилена, сернистый ангидрид, сероводород, сероуглерод, концентрированная соляная кислота, формальдегид, фосген, хлор, хлорпикрин).

Вторая тенденция отражает расширенное толкование химически опасных чрезвычайных ситуаций как ситуаций, вызванных выбросом не только АХОВ, но и других опасных и загрязняющих окружающую среду химических соединений, спектр действия которых достаточно велик, а также стремление к комплексной оценке не только токсической опасности, но и других видов опасности (в первую очередь пожарной и взрывной). Так, в «Руководстве по медицинской помощи при авариях с опасными химическими грузами, перевозимыми по железным дорогам» (1997), «Сборнике временных инструкций по охране труда и безопасному ведению поисково-спасательных работ в условиях чрезвычайных ситуаций» (1988) перечислено более 200 наименований химических веществ повышенной опасности.

Для систематизации поражающих факторов АХОВ и обоснования перечня приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к груп-

повым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антидоты, нами за основу взят расширенный перечень СДЯВ, утвержденный Директивой начальника Гражданской обороны № 7–88 г, включающий 107 веществ. На его основе нами уточнен перечень АХОВ, включающий 84 наименования (табл. 2.2). Аварийные токсикологические карточки АХОВ представлены в Приложении 2.1.

Таблица 2.2 — Перечень АХОВ, систематизирующий поражающие факторы ОХВ

№ п/п	Наименование АОХВ	№ п/п	Наименование АОХВ
1	Аммиак	43	Метилмеркаптан
2	Анилин	44	Метил хлористый
3	Ангидрид сернистый	45	Метилакрилат
4	Ангидрид уксусный	46	Олеум
5	Азота двуокись	47	Окись этилена
6	Ацетальдегид	48	Окись углерода
7	Ацетонитрил	49	Органические производные силана
8	Акрилонитрил (нитрил акриловой кислоты)	50	Перхлорэтилен
9	Акролеин	51	Перекись водорода
10	Ацетонциангидрин	52	Пропил бромистый (1,1-бромпропан)
11	Бензол	53	Перекись ацетила
12	Бромбензол	54	Рицин
13	Бром	55	Синильная кислота
14	Бензилхлорид	56	Сероводород
15	Бутил бромистый	57	Сероуглерод
16	Водород хлористый	58	Толуол
17	Водород фтористый	59	Триметиламин
18	Водород мышьяковистый	60	Тетрафторэтилен
19	Гексафторбензол	61	Тетрахлорпропен

№ п/п	Наименование АОХВ	№ п/п	Наименование АОХВ
20	Гексил бромистый (1-бромгексан)	62	Тетрафторэтан
21	Гидразин	63	Трихотеценовые микотоксины (Т-2 токсин)
22	Гидроперекись изопропилбензола	64	Трибромметан
23	Диметиламин	65	Три(орто-крезил)фосфат (ТОКФ)
24	Диметиланилин	66	1,2,3-Трихлорпропан
25	Дикетен	67	2,3,7,8-Тетрахлордибензо-п- диоксин
26	4,4-Диметилдиоксан	68	Трихлорэтилен
27	Дихлорэтан	69	Тионил хлорид
28	1,3-Дихлорпропилен	70	Углеводороды бромированные
29	В-Диэтиламиноэтилмеркаптан	71	Фосген
30	Диметилформамид	72	Формальдегид
31	1,2-Дихлорпропан	73	Фтор
32	4-Изопропилбициклофосфат (4-изопропил) БЦФ	74	Фторацетат натрия (ФАН)
33	Кислота азотная ($HNO_{3)}$	75	Хлор
34	Кислота соляная (HCl)	76	Хлорпикрин
35	Кислота хлорсульфоновая	77	Хлорциан
36	Кислота бромистоводородная	78	Хлороформ
37	Кислота муравьиная	79	Хлорбензол
38	Кислота хлорная	80	Хлорокись фосфора
39	Кротоновый альдегид	81	Четыреххлористый кремний
40	Метанол	82	Этиленимин
41	Метилацетат	83	Этиленсульфид
42	Метил бромистый	84	Эпихлоргидрин

Примечание —
В данном перечне органические производные силана включают: хлорсилан, винилтрихлорсилан, диметилдихлорметилхлорсилан, диметилхлорсилан, диэтилхлорсилан, метилвинилдихлорсилан, метилдихлорсилан, метилтрихлорсилан, метилхлорметилдихлорсилан, метилхлорсилан, триметилхлорсилан, трихлорсилан, триэтилхлорсилан, фенилтрихлорсилан, этилдихлорсилан, этиолтрихлорсилан, этилхлорсилан. Углеводороды бромированные включают: амилбромид, децилбромид, изоамилбромид, изобутилбромид, гептилбромид, изопропилбромид.

Ретроспективный анализ химических аварий, произошедших на территории нашей страны за последние полстолетия, позволяет выделить АХОВ, наиболее часто вовлекаемые в аварии, и вероятность поражения ими населения при химических авариях (табл. 2.3).

Таблица 2.3 — Перечень ОХВ, наиболее часто вовлекаемых в аварии, и вероятность поражения ими населения при химических авариях

Наименование ОХВ	Частота вовлеченности в химические аварии (%)	Вероятность поражения (%)
Аммиак	20	25
Кислоты (серная, азотная, соляная)	17	5
Хлор	10	20
Хлорорганические соединения	5,4	1–2
Аминосоединения	3,2	1,0
Алифатические и циклические углеводороды	3,2	1,5
Синильная кислота	2,0	2,0
Гидразин и его производные	2,2	3,0
Фосген	1,4	1,5

Для прогнозирования степени химической и медико-тактической опасности объектов, содержащих АХОВ (СДЯВ), принята пятиуровневая шкала оценки химической опасности объектов хранения хлора. Критерием степени опасности объекта является величина массы хлора ($М_{ХЛ}$), хранящегося на этом объекте, или соответствующая величина эквивалентной (приравненной к массе хлора) массы того или иного СДЯВ ($ЭМ_{СДЯВ}$). В соответствии с пятиуровневой классификацией степени химической опасности объектов вероятные санитарные потери населения соотносятся со степенью опасности следующим образом:

1-я степень опасности (безопасный объект) — менее 10 человек;

2-я степень опасности (малоопасный) — 10–500 человек;

3-я степень опасности (умеренно опасный) — 500–5000 человек;

4-я степень опасности (высокоопасный) — 5000–75 000 человек;

5-я степень опасности (чрезвычайно опасный) — 75 000 человек и более.

К *боевым токсичным химическим веществам* (синонимы: БТХ — боевые токсичные химикаты; БХА — боевые химические агенты), как уже отмечалось, относятся боевые отравляющие вещества (ОВ), природные яды и токсины (ПЯиТ), а также фитотоксиканты военного назначения, предназначенные для военного применения с помощью химических средств поражения.

Боевые отравляющие вещества — вид БТХВ, которые при боевом применении в результате химического взаимодействия с биомишенями вызывают нарушение биохимических процессов и физиологических функций организма, влекущее за собой снижение дееспособности или гибель. В табл. 2.4 приведена комбинированная классификация ОВ, принятая в США.

Таблица 2.4 — Классификация отравляющих веществ

Тактическая		**Название ОВ (шифр)**	**Физиологическая****
По назначению*	**По стойкости**		
Смертельные	Стойкие ОВ	ФОВ: Ви-Экс (VX); Табун (GA); Зарин (GB); Зоман (GD) Ботулинические токсины (XR)	Нервно-паралитические
		Сернистые иприты: технический (HD); перегнанный (H) Азотистый иприт (HN_3) Люизит (L)	Кожно-нарывные
	Нестойкие ОВ	Фосген (CG). Дифосген (DP)	Удушающие
		Синильная кислота (AC). Хлорциан (CK)	Общеядовитые
Временно выводящие из строя		Би-Зед (BZ)	Психохимические
		Си-Эс (CS); Си-Ар (CR); Адамсит (DM); Хлорацетофенон (CN)	Раздражающие
Учебные		Хлорпикрин (PS)	

* По терминологии, принятой в США и других странах НАТО, летальные агенты и инкапаситанты относятся к химическим агентам *(Chemical agents)*. Раздражающие вещества за рубежом используются как «полицейские газы»; они предназначены для борьбы

с беспорядками и не включены в списки Конвенции 1993 г. (*Химические средства борьбы с беспорядками* означает любой не включенный в конвенциальные списки химикат, способный быстро вызывать в организме человека раздражение органов чувств или физические расстройства, которые исчезают в течение короткого промежутка времени после прекращения воздействия).

** Название «отравляющие вещества нервно-паралитического действия» употребляется для обозначения высокотоксичных фосфорорганических соединений, ингибирующих активность холинэстераз; характер действия этих соединений обусловлен главным образом нарушением функционирования холинергической нейромедиаторной системы.

ОВ кожно-нарывного действия неоднозначны по химическому строению: иприты относятся к галоидированным сульфидам и аминам, люизит — к алифатическим дихлорарсинам. Характерной особенностью их действия на организм является способность вызывать местные воспалительно-некротические изменения кожи и слизистых оболочек, а также оказывать выраженное резорбтивное действие. Механизм токсического действия ипритов связан с их способностью необратимо алкилировать нуклеофильные группы (амино-, имино-, сульфгидрильные) белков и нуклеиновых кислот. Люизит относится к избирательно ацилирующим ядам, которые в основном воздействуют на дитиоловые ферменты пируватоксидазной системы.

ОВ общеядовитого действия относятся к веществам, вызывающим острое нарушение энергетического обмена за счет блокады тканевого дыхания, разобщения механизмов окисления и фосфорилирования, истощения фонда субстратов для биологического окисления.

К *ОВ удушающего действия* относятся вещества, вызывающие при ингаляционном воздействии поражения органов дыхания. В результате взаимодействия с нуклеофильными группами белков и липидов, входящих в состав клеток альвеолярной мембраны, нарушается ее целостность, влекущая за собой развитие токсического отека легких.

К *ОВ психотомиметического действия* относят антиметаболиты серотонинового, катехоламинового, ацетилхолинового обмена, способные за счет специфического воздействия на нейромедиаторные процессы ЦНС вызывать обратимые нарушения психических функций. К группе ОВ раздражающего действия относят химические соединения, избирательно взаимодействующие с рецепторами чувствительных окончаний слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. Характерной особенностью подобных веществ является то, что они в малых концентрациях оказывают раздражающее действие, вызывая рефлекторную реакцию.

Несмотря на действие международной конвенции по запрещению и уничтожению запасов ХО, боевые отравляющие вещества сохраняют свое лидирующее положение в качестве потенциальных токсикантов, способных инициировать ЧС химической природы в определенных ситуациях (аварии на объектах хранения и уничтожения химического оружия, химический терроризм и пр.).

Вероятность возникновения аварийных ситуаций на объектах по хранению и уничтожению химического оружия представлена в табл. 2.5.

Таблица 2.5 — Вероятность возникновения аварийных ситуаций на объектах по хранению и уничтожению химического оружия

Возможная причина аварии	Масса пролитого отравляющего вещества, тонн	Вероятность события
Разрушение хранилища вследствие падения самолета	440,0–880,0	$6{,}8 \cdot 10^{-9}$
Пробой емкостей пулей	2,0–2,5	$1 \cdot 10^{-6}$
Разрушение емкости вследствие точечной коррозии	80,0	$6{,}7 \cdot 10^{-4}$

Возможная причина аварии	Масса пролитого отравляющего вещества, тонн	Вероятность события
Разрушение хранилища вследствие подрыва заряда ОВ вне хранилища	80,0	$1 \cdot 10^{-8}$
Пожар кровли с обрушением конструкции	80–240	$1 \cdot 10^{-10}$

Серьезную опасность представляют также химические соединения, относящиеся к прекурсорам (предшественникам) ОВ[80].

К *природным ядам и токсинам* (*ПЯиТ*) в широком смысле относят токсичные вещества белковой и небелковой природы, продуцируемые животными, микроорганизмами, растениями[81].

Среди ПЯиТ особое место занимают бактериальные токсины. Длительное время их относили к разряду биологического оружия, однако после принятия «Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении» (1972), после решения проблемы получения бактериальных токсинов в требуемых количествах в очищенном виде и стабильных рецептур, а также в связи с возможностью их применения теми же способами, что и ОВ, токсинное оружие стало рассматриваться как разновидность химического оружия (см. табл. 2.4).

К *фитотоксикантам военного назначения* относят вещества (рецептуры), предназначенные для поражения и уничтожения различных видов рас-

[80] Перечень прекурсоров ОВ представлен в так называемом Австралийском списке (*Compendium of Chemical Warfare Agents. Appendix. F. Springer, 2007*), содержащем наименования 47 веществ, используемых для синтеза ФОВ, 9 соединений, являющихся предшественниками везикантов, и 5 соединений, являющихся предшественниками психотомиметика BZ. Для большинства из них характерно выраженное местное действие, которое в ряде случаев сочетается с выраженной резорбцией. Характер токсического действия прекурсоров может существенно отличаться от токсических эффектов, вызываемых синтезируемыми на их основе ОВ.

Практически все вещества списка довольно широко используются в органическом синтезе продукции невоенного назначения (в промышленности, производстве лекарств и т.д.). Интерес к ним определяется тем, что они являются исходными ингредиентами для получения ОВ не только в промышленных масштабах, но и в условиях химических лабораторий и даже кустарных производств. Это существенно повышает вероятность использования известных ОВ в диверсионно–террористических целях (подтверждением тому служит изготовление сектой «Аум Синрекё» зарина и совершенные диверсии в токийском метро и г. Мацумото в 1994–1995 гг.).

[81] В последнее время термин «токсины» рекомендуется использовать применительно к токсичным высокомолекулярным химическим соединениям (в основном пептидной природы), обладающим способностью стимулировать образование в организме специфических антител (то есть выработку иммунитета).

тительности[82]. Опыт применения рецептур фитотоксикантов («оранжевой», «белой» и «синей» рецептур, содержащих диоксин) армией США во Вьетнаме в 1960–70-е гг. показал, что практически все рецептуры обладали острым токсическим действием на человека и вызвали отдаленные медицинские последствия у населения зараженных территорий за счет сформировавшейся зоны длительного экологического неблагополучия.

Средства химического терроризма. Что касается химического терроризма, то это явление, возникшее в мире относительно недавно, с точки зрения событийной вероятности неопределенно и в значительной степени связано с изменчивостью социально-политической обстановки.

В ходе террористических актов наиболее вероятно использование ОХВ с выраженным ингаляционным и кожно-резорбтивным токсическим эффектом, не обладающим скрытым периодом действия, способным создавать высокие концентрации в воздухе при нормальных условиях. Первичный список потенциальных средств химического терроризма[83] изложен в методических рекомендациях № 2510/13132–01–34 «Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ», утвержденных Минздравом России 28 декабря 2001 г. (табл. 2.6).

Таблица 2.6 — Перечень химических веществ, использование которых наиболее вероятно при совершении террористических актов

Наименование вещества	Характер действия
Зарин	Нервно-паралитическое
CR, CS, хлорацетофенон, хлор, хлорацетон, бромацетон	Раздражающее

[82] *Гербициды* (вещества, уничтожающие растения, подавляющие их рост и развитие), *дефолианты* (вещества, вызывающие опадение лиственного покрова древесно–кустарниковой растительности), *десиканты* (вещества, вызывающие высушивание вегетирующих частей растений), *арборициды* (вещества, уничтожающие кустарниковую растительность), *альгициды* (вещества, уничтожающие водную растительность).

83 К настоящему времени не разработано какой-либо единой классификации химических соединений, рассматриваемых в качестве потенциальных средств диверсионно-террористического назначения. К критериям выявления подобных веществ относят: величины токсодоз; широту токсического действия; трудность обнаружения; стабильность; биодоступность и пр.

Наименование вещества	Характер действия
Фосген, хлорпикрин	Удушающее
Люизит, иприт, азотистые иприты	Цитотоксическое (кожно-нарывное)
Синильная кислота, хлорциан, акрилонитрил, бромциан, бромметан	Общетоксическое
Метилмеркаптан, сероуглерод	Наркотическое
Аммиак	Прижигающее

По мнению специалистов, к средствам химического терроризма также могут быть отнесены фторорганические яды, трансформируемые в организме с образованием фторуксусной кислоты (или фторацетат-иона); яды растительного происхождения (рицин, никотин, стрихнин и пр.); токсины грибов (аманитин и др.); неорганические яды (соединения мышьяка, сурьмы, таллия и др.); различные физиканты и химические средства нелетального поражения и др. Например, по данным Центров по контролю и предупреждению заболеваний (*CDC*) Министерства здравоохранения и социальных служб США, в качестве потенциальных средств химического терроризма рассматриваются следующие химические соединения (табл. 2.7).

Таблица 2.7 — Ориентировочный список потенциальных средств химического терроризма (по данным CDC)

Категория токсикантов	Токсичные вещества
Биотоксины — яды растительного и животного происхождения	Абрин, Ботулотоксин (Х-рецептуры), Бревetоксин, Дигиталис, Колхицин, Никотин, Рицин, Сакситоксин (TZ), Стрихнин, Тетродотоксин, Трихотецен
Кожно-нарывного действия	Иприты: Азотистый иприт (HN-1, HN-2, HN-3), Дистиллированный иприт (HD), Сернистый иприт (H), Иприт (T), Двойной иприт, Иприт/Люизит; Люизиты: Люизит (L, L-1, L-2, L-3), Иприт/Люизит; Фосгеноксим (CX)
Кровяные яды	Арсин, Стибин, Монооксид углерода; Цианиды: Хлорциан, Цианистый водород, Цианид калия, Цианид натрия; Монофторацетат натрия
Щелочи/кислоты	Фтористоводородная кислота

Категория токсикантов	Токсичные вещества
Пульмонотоксиканты	Аммиак, Бром, Метил бромид, Метилизоцианат, Осмия четырехокись, Фосген, Дифосген, Фосфин, Фосфор белый или желтый, Хлор и Хлористый водород
Инкапаситанты	BZ, Фентанил и другие опиоиды
Антикоагулянты длительного действия	Суперварфарин
Металлы: агенты¸ содержащие металлические яды	Мышьяк, Барий, Ртуть, Таллий
Нейротоксиканты	Агенты G: Зарин (GB), Зоман (GD), Табун (GA); Агенты V (VX)
Органические растворители — агенты, поражающие ткани живых организмов путем растворения жиров и масел	Бензол
Химические средства борьбы с беспорядками / слезоточивые газы	Бромбензилцианид (CA), Хлорацетофенон (CN), Хлорбензилиденмалононитрил (CS), Хлорпикрин (PS), Дибензоксазепин (CR) и др.
Токсичные спирты	Метанол, Этиленгликоль и пр.
Средства, способные вызывать тошноту, рвоту	Адамсит (DM) и др.

В последние десятилетия участились случаи бытовых (групповых и массовых) отравлений, которые по количеству пострадавших и смертельных исходов вполне сопоставимы с показателями химических аварий и катастроф, а в ряде случаев и заметно превосходят их.

Групповые и массовые отравления бытового характера. Наиболее частыми причинами групповых и массовых отравлений бытового характера являются отравления угарным газом, суррогатами алкоголя[84], инсектицидами, лекарственными препаратами, растительными ядами (см. табл. 2.1).

[84] Опыт расследования массовых отравлений свидетельствует о том, что даже токсиканты, сами по себе не представляющие опасности с точки зрения возможности инициации массовых отравлений (например, этиловый спирт), могут в определенных ситуациях вызывать прецеденты. Так, в 2006 году почти на половине территории (42 %) РФ фиксировались случаи массового отравления суррогатом алкоголя. Ориентировочно пострадало около 12,5 тыс. человек, 9,4 % из них умерли (общее число пострадавших и умерших точно не установлено). Расследование показало, что отравления наступали в результате употребления дешевой «водки», купленной с рук, представляющей собой идентичные по составу дезинфицирующие средства «Экстрасепт-1» и «Хелиос» на основе этилового спирта (93±0,5 %), диэтилфталата (0,08–0,15 %), антисептика «Биопаг Д» — полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (0,1–0,14±0,01 %) и воды питьевой.

С учетом данных проведенного эпидемиологического анализа острых отравлений, к приоритетным токсикантам, при отравлении которыми применяются антидоты, относятся химические соединения, входящие в следующие группы МКБ-10: Т56 «Токсическое действие металлов»; Т57 «Токсическое действие других неорганических веществ»; Т58 «Токсическое действие окиси углерода»; Т60 «Токсическое действие пестицидов», в том числе Т60.0 — фосфорорганические соединения и Т60.4 — родентициды (соединения таллия, кумариновые препараты); Т65 «Токсическое действие других и неуточненных веществ», в частности: Т65.0 — цианиды, Т65.3 — нитро- и аминопроизводные бензола и его гомологи.

Следует отметить, что именно в эти группы включены токсиканты выше рассмотренных перечней приоритетных токсичных химических веществ, способные приводить к групповым и массовым отравлениям.

В окончательный перечень приоритетных токсикантов, при отравлении которыми необходимо использовать антидоты, включены следующие группы химических соединений[85]:

— фосфорорганические соединения, включая ФОВ и их прекурсоры;
— продукты горения (оксид углерода и др. продукты горения);
— цианиды (синильная кислота и ее производные);
— металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка);
— гидразин и его производные;
— спирты (метанол, этиленгликоль);
— психодислептики (галлюциногены типа BZ);
— наркотики группы опия, опиоиды (производные фентанила);
— раздражающие вещества (CS, CR, хлорацетофенон, хлорацетон, бромацетон).

[85] Критериями для включения токсичных химикатов в данный перечень являлись:
— наличие токсиканта производимого, используемого, хранящегося или транспортируемого в количествах, способных инициировать возникновение случаев группового (массового) поражений;
— физико–химические и токсические свойства веществ, обусловливающие возможность создания ОХП;
— наличие ранее подготовленных зарубежных и отечественных первоочередных списков АХОВ и потенциальных средств химического терроризма;
— возможность использования средств антидотной терапии при конкретной нозологической форме острых отравлений.

2.2. Особенности организации медицинского обеспечения населения при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической природы

В комплекс мероприятий противохимической защиты при ЧС, связанных с воздействием ОХВ, включены специальные профилактические и лечебно-эвакуационные мероприятия, направленные на сохранение жизни, восстановление здоровья и дееспособности населения, подвергшегося воздействию поражающих факторов химической природы.

Ликвидация медико-санитарных последствий ЧС химической природы осуществляется в ОХП при одномоментном появлении большого количества пострадавших, нуждающихся в оказании медицинской помощи, эвакуации и госпитализации, при одновременном проведении специальных защитных мероприятий (санитарной обработки, использовании средств индивидуальной защиты).

В комплекс организационных и специальных мероприятий, направленных на предупреждение и ликвидацию ЧС химической природы, с учетом общепринятой систематизации входят:

— предупреждение ЧС — как комплекс мероприятий, проводимых заблаговременно и направленных на максимально возможное уменьшение риска возникновения ЧС, а также на сохранение здоровья людей, снижение размеров ущерба окружающей среде, материальных потерь в случае их возникновения;

— локализация ЧС — предотвращение дальнейшего распространения опасных факторов ЧС в результате выполнения комплекса аварийно-спасательных и других неотложных работ;

— ликвидация ЧС — аварийно-спасательные и другие неотложные работы, проводимые при возникновении ЧС и направленные на спасание жизни и сохранение здоровья людей, снижение материальных потерь и размеров ущерба окружающей природной среде, а также на локализацию зоны ЧС, прекращение действия опасных факторов ЧС.

Медицинская помощь[86] при острых отравлениях преимущественно относится к экстренной и неотложной формам оказания медицинской помощи и отличается определенной специфичностью, базирующейся на следующих общих принципах:

— прекращение дальнейшего поступления яда в организм;

— применение антидотов;

— восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма.

В настоящее время принята двухэтапная[87] система лечебно-эвакуационного обеспечения населения в ЧС, включающая догоспитальный и госпитальный этапы с эвакуацией по назначению[88].

Безотносительно к условиям, определяющим деятельность отдельных этапов медицинской эвакуации, в основе их организации лежат общие принципы, согласно которым в составе этапа медицинской эвакуации развертывают функциональные подразделения (рис. 2.1), обеспечивающие выполнение следующих основных задач:

— прием, регистрацию и медицинскую сортировку пораженных (больных), прибывающих на данный этап (приемно-сортировочное отделение);

— санитарную обработку пораженных, дезактивацию, дегазацию и дезинфекцию их обмундирования и снаряжения (подразделения специальной обработки);

— оказание пораженным (больным) медицинской помощи (отделение для оказания медицинской помощи: операционно-перевязочная, процедурная, противошоковая, палаты интенсивной терапии);

---

[86] Организация и оказание медицинской помощи при ЧС осуществляется Всероссийской службой медицины катастроф (ВСМК) в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

[87] Под *этапом медицинской эвакуации* понимают медицинские формирования и организации, развернутые на путях эвакуации пораженных из ОХП и обеспечивающие их прием, медицинскую сортировку, оказание регламентируемой медицинской помощи и подготовку (при необходимости) к дальнейшей эвакуации. Объем этих мероприятий не является постоянным и может изменяться в зависимости от обстановки. Каждый этап медицинской эвакуации имеет свои особенности в организации работы, зависящие от места данного этапа в общей системе ЛЭО, вида ЧС и медицинской обстановки.

[88] *Этапом медицинской эвакуации, предназначенным для оказания первичной врачебной медико–санитарной помощи*, являются: пункты медицинской помощи (ПМП), развертываемые силами врачебно–сестринских бригад; уцелевшие в очаге поражения поликлиники, амбулатории, участковые больницы; медицинские пункты медицинской службы Минобороны России, МВД, МЧС России и др.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь и лечение пораженных осуществляются на последующих этапах медицинской эвакуации. К ним относятся: госпитали службы медицины катастроф; многопрофильные, профилированные, специализированные больницы, клинические центры Минздрава России; медицинские организации силовых структур РФ и др.

Рис. 2.1. Принципиальная схема развертывания и работы этапа медицинской эвакуации

— госпитализацию и лечение пораженных (госпитальное отделение);

— размещение пораженных и больных, подлежащих дальнейшей эвакуации (эвакуационное отделение);

— размещение инфекционных больных и больных с реактивными психическими состояниями (изолятор).

Алгоритм организации оказания медицинской помощи пораженным при ЧС химической природы с учетом этапности лечебно-эвакуационного обеспечения представлен в табл. 2.8.

Таблица 2.8 — Алгоритм организации оказания медицинской помощи пораженным при чрезвычайных ситуациях химической природы

Вид помощи	Объем помощи
В химическом очаге	
Первая помощь	Само- и взаимопомощь, санобработка, надевание средств индивидуальной защиты, введение антидота (при возможности), вынос из зоны поражения

Вид помощи	Объем помощи
Вне зоны загрязнения	
Догоспитальный период 1) Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь (включая специализированные бригады, другие мобильные формирования, военные госпитали). 2) Первичная медико-санитарная помощь	Санобработка; снятие средств индивидуальной защиты; реанимационные мероприятия; введение антидотов, антиконвульсантов, диуретиков, антигистаминных средств, спазмолитиков, анальгетиков, глюкокортикоидов, кристаллоидных растворов, коллоидов и т. д.; оксигенотерапия; лаваж желудка, энтеросорбция, гемосорбция, мембранный плазмаферез (по показаниям)
Госпитальный период Специализированная помощь (отделения по лечению острых отравлений, токсикологические центры, клинические стационары, НИИ)	Кроме вышеуказанных мероприятий — длительная искусственная вентиляция легких, электрокардиостимуляция, гипербарическая оксигенация, гемосорбция, гемодиализ; коррекция нарушений гомеостаза, комплексная терапия полиорганной недостаточности, мероприятия по предупреждению и лечению осложнений, восстановительному лечению, реабилитации

Догоспитальный этап (1-й этап ЛЭО) предназначен преимущественно для первой помощи, скорой медицинской и первичной медико-санитарной (доврачебной, врачебной, с возможными элементами специализированной) помощи, оказываемой на месте поражения (или в непосредственной близости от него) или на месте сбора пострадавших.

Объем первой помощи при ЧС химической природы включает в себя надевание на пораженного противогаза (или защиту органов дыхания подручными средствами); проведение первичной деконтаминации; введение антидота(ов) первой помощи и обезболивающих средств. Оптимальный срок оказания первой помощи — первые 10–15 минут.

Объем первичной медико-санитарной (доврачебная, врачебная с возможными элементами специализированной) помощи включает: неотложные реанимационные мероприятия в объеме, доступном бригадам скорой медицинской помощи; введение антидотов. Оптимальный срок оказания первой врачебной помощи — от 30 минут до 1 часа («золотой час» медицины катастроф) после получения поражения.

Госпитальный этап (2-й этап ЛЭО) реализуется с помощью функционирующих, а также дополнительно развернутых вне ОХП медицинских организаций, предназначенных для оказания исчерпывающих видов медицинской

помощи (специализированной, в том числе высокотехнологичной), объединенных в категорию госпитальных видов медицинской помощи для лечения пораженных до окончательного исхода.

Перечень используемых антидотов и некоторых приравниваемых к ним средств для лечения отравлений и необходимость их использования на этапах медицинской эвакуации представлены в Приложении 2.2.

2.3. Роль и место медицинского снабжения в медико-санитарном обеспечении населения при чрезвычайных ситуациях

Практическая деятельность специалистов в сфере медицинского снабжения заключается в реализации комплекса организационно-плановых, производственных, контрольных и иных мероприятий, направленных на своевременное, полное и качественное обеспечение медицинским имуществом организаций и формирований, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

Система медицинского снабжения представляет собой комплекс органов управления, медицинских и фармацевтических организаций, резервов и запасов медицинского имущества, развернутый на различных уровнях ВСМК.

Основными *целевыми функциями* системы медицинского снабжения являются:

— всестороннее материальное обеспечение комплекса профилактических, лечебных, оздоровительных, реабилитационных и других медицинских мероприятий, направленных на охрану и укрепление здоровья населения и спасателей в условиях ЧС;

— подготовка и организация работы подразделений медицинского снабжения организаций и формирований ВСМК в экстремальных условиях;

— заблаговременное накопление и содержание резервов и запасов медицинского имущества в готовности к использованию по предназначению.

Достижение указанных целей осуществляют путем *решения частных задач*, связанных с:

— определением потребности в медицинском имуществе, его истребованием, своевременным и полным обеспечением организаций и формирований при возникновении ЧС;

— накоплением всех видов резервов (запасов) медицинского имущества и их содержанием в постоянной готовности к использованию по предназначению;

— ведением учета и отчетности по медицинскому имуществу;

— осуществлением мероприятий по экономному и рациональному использованию медицинского имущества;

— организацией и проведением контрольно-ревизионной работы.

Система медицинского снабжения ВСМК построена по иерархическому принципу и имеет следующие уровни:

— федеральный (общегосударственный)[89];

— межрегиональный (в рамках федерального округа РФ)[90];

— региональный (в пределах территории субъекта РФ)[91];

— муниципальный (в пределах территории муниципального образования)[92];

---

[89] *К силам и средствам системы медицинского снабжения федерального уровня* относят подразделения медицинского снабжения (отделы медицинского снабжения, аптеки, медицинские склады) медицинских организаций, формирований и резервы (запасы) медицинского имущества, создаваемые и накапливаемые на них в «ВЦМК «Защита» Минздрава РФ и других медицинских организациях, находящихся в ведении Минздрава РФ; медицинских организациях ФМБА, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Российской академии медицинских наук, ОАО «Российские железные дороги», силовых структур и других федеральных органов исполнительной власти, в полномочия которых входит ликвидация медико-санитарных последствий ЧС.

Постоянно действующим органом управления, выполняющим функции повседневного управления на этом уровне, является штаб ВСМК, развернутый в составе Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» (ВЦМК «Защита»).

[90] *На межрегиональном уровне* органами повседневного управления медицинским снабжением являются межрегиональные центры медицины катастроф (МЦМК), действующие на функциональной основе территориальных центров медицины катастроф (ТЦМК). Силы и средства медицинского снабжения этого уровня представлены подразделениями медицинского снабжения медицинских организаций и формирований федерального уровня, расположенных на территории соответствующих федеральных округов с созданными на них запасами медицинского имущества.

[91] *Силы и средства системы медицинского снабжения на региональном уровне* представлены фармацевтическими организациями, подразделениями медицинского снабжения медицинских организаций, формирований и резервами (запасами) медицинского имущества ТЦМК, государственных медицинских организаций субъектов РФ, предназначенных и привлекаемых для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, медицинских организаций и формирований федерального уровня, расположенных на территории соответствующих субъектов РФ.

Постоянно действующим органом управления является орган исполнительной власти субъекта РФ в сфере здравоохранения, органом повседневного управления — ТЦМК.

[92] *На муниципальном уровне* управление системой медицинского снабжения в условиях ЧС осуществляют органы местного самоуправления, уполномоченные осуществлять управление в сфере здравоохранения (постоянно действующий орган управления). Силы и средства медицинского снабжения на этом уровне представлены муниципальными медицинскими и фармацевтическими организациями, включая станции (подстанции) скорой медицинской помощи, а также медицинскими организациями, находящимися в ведении ФМБА, Минобороны РФ,

— объектовый (в пределах отдельной организации)[93].

Система медицинского снабжения включает материальные и нематериальные элементы. К материальным элементам относятся медицинское имущество и финансовые ресурсы. Нематериальными элементами являются законодательные и нормативно-правовые акты Российской Федерации; нормативные правовые акты уполномоченных федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих государственное регулирование в конкретных сферах деятельности; отчетно-заявочные, планирующие и др. документы.

Для выполнения задач, возложенных на формирования различных уровней ВСМК, в медицинских и фармацевтических организациях, которые их создают, а также в ТЦМК накапливаются и содержатся в постоянной готовности к использованию по назначению резервы и запасы медицинского имущества, необходимого для оказания медицинской помощи пострадавшим в различных ЧС.

Существующие запасы медицинского имущества дифференцируют на виды согласно их предназначению, порядку накопления, содержания и использования.

Основными видами запасов медицинского имущества являются:

1. *Государственный материальный резерв*. Согласно Федеральному закону от 29.12.1994 № 79-ФЗ «О государственном материальном резерве», государственный материальный резерв является особым федеральным (общероссийским) запасом материальных ценностей (в т.ч. лекарственных средств и медицинских изделий), предназначенным, в частности, и для обеспечения неотложных работ по ликвидации последствий ЧС. Формирование, хранение и обслуживание запасов государственного резерва обеспечивается Федеральным агентством по государственным резервам (Росрезерв) и его территори-

---

при отсутствии на территориях отдельных муниципальных образований муниципальных организаций здравоохранения (ЗАТО).

[93] *На объектовом уровне* управление медицинским снабжением осуществляет должностное лицо, уполномоченное осуществлять управление медико-санитарным обеспечением на объекте (в организации) при ЧС. Силы и средства медицинского снабжения этого уровня представлены медицинскими подразделениями организаций, нештатными медицинскими формированиями, предназначенными и выделяемыми для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, и запасами медицинского имущества, создаваемыми на объектах.

альными органами и подведомственными организациями, которые образуют *Единую федеральную систему государственного резерва РФ.*

Номенклатура материальных ценностей, нормы их накопления и порядок разработки в Росрезерве устанавливаются Правительством РФ. Выпуск материальных ценностей из Росрезерва для обеспечения неотложных работ по ликвидации последствий ЧС осуществляется по поручению Правительства РФ, данному на основании запроса Росрезерва или органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, на которые возложены функции координации работ по ликвидации последствий ЧС, с последующим изданием распоряжения Правительства Российской Федерации.

2. *Резервы медицинского имущества ВСМК (федеральный, межрегиональный, региональный, муниципальный, объектовый)*. Создание в Российской Федерации резервов медицинского имущества для использования в условиях ЧС регламентировано постановлением Правительства РФ от 10.11.1996 № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера». Резервы медицинского имущества для ликвидации ЧС создаются на различных уровнях ВСМК, исходя из прогнозируемых видов и масштабов ЧС, предполагаемого объема работ по их ликвидации, а также максимально возможного использования имеющихся сил и средств для ликвидации ЧС[94].

Федеральный резерв медицинского имущества Минздрава России накапливается и содержится согласно приказу Минздрава России от 26.08.2013 № 598 «Об утверждении Положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема». Накопление и содержание федерального резерва медицинского имущества

[94] Резервы медицинского имущества создаются:

— в составе государственного резерва, предназначенного для обеспечения первоочередных работ при ликвидации ЧС, — за счет средств федерального бюджета;

— на федеральном и межрегиональном уровнях — за счет средств федеральных органов исполнительной власти (Минздрав РФ и др.), силы и средства которых входят в состав ВСМК;

— резерв субъекта РФ — за счет средств бюджета соответствующего субъекта РФ;

— резерв муниципального уровня — за счет средств муниципального бюджета;

— объектовый резерв — за счет собственных средств организации.

Минздрава РФ осуществляет ВЦМК «Защита». Номенклатура резерва медицинского имущества пересматривается каждые три года.

Резервы медицинского имущества субъектов Российской Федерации для ликвидации ЧС размещаются на ТЦМК, откуда возможна их оперативная доставка в зоны ЧС одновременно с выдвигаемыми туда силами и средствами СМК. Они, как правило, рассчитаны на оказание медицинской помощи пяти тысячам пострадавших.

Резервы медицинского имущества муниципалитетов размещают в определенной медицинской или фармацевтической организации, включенной в систему мероприятий по предупреждению и ликвидации последствий ЧС.

Резервы медицинского имущества объектов создаются и размещаются непосредственно в организациях (предприятиях).

Порядок создания, расходования, номенклатура и объемы резервов медицинского имущества субъектов РФ, муниципалитетов и объектов определяются органами (организациями), их создающими. Эти резервы используются при проведении аварийно-спасательных и других неотложных работ по устранению непосредственной опасности для жизни и здоровья людей.

3. *Неснижаемые запасы медицинского имущества медицинских организаций* создаются в медицинских и фармацевтических организациях, включенных в региональную или муниципальную систему экстренной медицинской помощи населению в условиях ЧС. Эти запасы предназначены для обеспечения медицинским имуществом перепрофилированного и дополнительно развернутого коечного фонда медицинских организаций; нештатных формирований СМК, развертываемых медицинской организацией согласно плану медико-санитарного обеспечения населения региона (города) в условиях ЧС; для экстренного отпуска лекарственных средств в медицинские организации, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

Номенклатура и нормы содержания неснижаемых запасов медицинского имущества в медицинских и фармацевтических организациях, а также порядок экстренной выдачи медицинского имущества медицинским организациям, задействованным в проведении лечебно-эвакуационных мероприятий

в условиях ЧС, устанавливаются органом управления здравоохранением, в чьем ведении эти организации находятся.

4. *Запасы медицинского имущества текущего обеспечения (и неприкосновенные запасы) воинских частей, соединений и организаций ВС РФ* создаются и используются в соответствии с нормативно-правовой базой МО РФ.

Особенности организации и проведения медицинского снабжения определяются условиями деятельности.

В условиях повседневной деятельности осуществляется формирование СМК путем включения медицинских и фармацевтических организаций в систему экстренной медицинской помощи по ликвидации ЧС. Для этого соответствующими органами управления здравоохранением издаются приказы, предписывающие подведомственным медицинским и фармацевтическим организациям выполнять мероприятия по подготовке к работе и непосредственному участию в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

Занимаясь повседневной деятельностью по обеспечению населения лекарственными средствами и медицинскими изделиями, фармацевтические организации совместно с органами управления здравоохранением осуществляют подготовку к работе в режиме ЧС, которая предусматривает проведение следующих мероприятий:

— подготовка персонала к работе в условиях ЧС (подбор и расстановка кадров, определение обязанностей, проведение тренингов по практическим действиям и пр.);

— обеспечение постоянной готовности фармацевтических организаций к выполнению задач в сложных экстремальных условиях ЧС различного характера (планирование работы);

— накопление и содержание резервов и неснижаемых запасов медицинского имущества в постоянной готовности к использованию по предназначению;

— подготовка распорядительных документов на выдачу (отпуск) медицинского имущества организациям и формированиям СМК в сроки, установленные планом медицинского снабжения сил и средств СМК в ЧС;

— согласование порядка обеспечения медицинским имуществом организаций и формирований СМК (последовательность, сроки и т.п.);

— повышение устойчивости фармацевтических организаций к воздействию неблагоприятных и поражающих факторов ЧС (защита персонала, укрытие запасов медицинского имущества);

— изучение и анализ работы по вопросам совершенствования медицинского снабжения в условиях ЧС.

Для обеспечения единства управления и организации деятельности по ликвидации последствий ЧС органы управления здравоохранением выдают медицинским и фармацевтическим организациям *планы-задания*, в которых определен порядок создания медицинских формирований, резервов и неснижаемых запасов медицинского имущества, их задачи и сроки готовности к работе. В соответствии с полученным планом-заданием руководитель организации определяет порядок выполнения установленных мероприятий, ответственных исполнителей и сроки выполнения.

Для создания неснижаемого запаса заведующий аптекой медицинской организации определяет потребность в необходимом медицинском имуществе совместно с заведующими медицинскими подразделениями. Заявки оформляются на каждое подразделение, имеющее задание на перепрофилирование или дополнительное развертывание коечного фонда, а также на формирование нештатных медицинских подразделений (врачебных бригад, бригад специализированной медицинской помощи и др.). Подписанные руководителем и главным бухгалтером медицинской организации заявки являются основанием к проведению закупок необходимого медицинского имущества.

После создания неснижаемого запаса медицинского имущества задачи по его содержанию в готовности к использованию по предназначению возлагаются на заведующего аптекой медицинской организации, который планирует и проводит освежение медицинского имущества с ограниченными сроками годности, а также разрабатывает расчет на экстренную выдачу медицинского имущества с комплектом первичных расходных документов и на его вывоз в случае необходимости.

Контроль накопления и содержания неснижаемого запаса медицинского имущества[95] возлагается на заместителя руководителя (главного врача) медицинской организации. Медицинская организация и ее формирования признаются готовыми к работе в условиях ЧС, если они полностью укомплектованы материальными средствами (в том числе и медицинским имуществом), а медицинский и фармацевтический персонал обучен действиям в условиях экстремальных ситуаций.

По вопросам обеспечения медицинским имуществом организаций и формирований СМК регионального уровня ТЦМК в режиме повседневной деятельности выполняет следующие типовые задачи:

— накопление и поддержание в постоянной готовности к использованию по предназначению регионального резерва медицинского имущества;

— планирование мероприятий по обеспечению медицинским имуществом организаций и формирований, участвующих в медико-санитарном обеспечении населения в ЧС на региональном уровне;

— руководство созданием в медицинских организациях формирований СМК, их оснащением медицинским имуществом и подготовкой к работе при ликвидации ЧС;

— взаимодействие по вопросам медицинского снабжения между входящими в состав СМК органами управления, организациями и формированиями различных федеральных органов исполнительной власти;

— методическое руководство по специальным вопросам подразделений медицинского снабжения организаций и формирований СМК на муниципальном и объектовом уровнях, контроль за состоянием их готовности и работой по оказанию медицинской помощи;

— участие в подготовке населения и личного состава формирований СМК к оказанию первой помощи пострадавшим.

Таким образом, основным содержанием мероприятий по медицинскому снабжению организаций и формирований СМК в условиях повседневной де-

[95] Медицинское имущество неснижаемого запаса не может быть использовано для обеспечения текущей потребности в нем медицинской организации. Хранение медицинского имущества в неснижаемом запасе осуществляется в специально отведенных помещениях, обеспечивающих их сохранность и качественное состояние в зависимости от физических и химических свойств.

ятельности является обучение персонала практическим навыкам по обеспечению медицинского имущества в условиях ЧС, созданию и содержанию его резервов и запасов.

В *режиме повышенной готовности*[96] органы управления медицинским снабжением и фармацевтические организации, привлекаемые для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, выполняют следующие мероприятия:

— проверяют готовность резервов и запасов медицинского имущества к использованию по предназначению;

— уточняют обеспеченность медицинским имуществом формирований и организаций, осуществляют их доукомплектование согласно нормам снабжения и табелям оснащения;

— прогнозируют потребность в медицинском имуществе для оказания медицинской помощи пострадавшим в предполагаемой ЧС согласно возможному развитию обстановки;

— уточняют план медицинского снабжения сил и средств СМК, участвующих в медико-санитарном обеспечении населения в ЧС:

- определяют номенклатуру и объем медицинского имущества для вывоза в район ЧС;
- рассчитывают необходимое количество транспорта и рабочей силы для проведения погрузочно-разгрузочных работ, проводят упаковку медицинского имущества, подлежащего вывозу в зону ЧС различными видами транспорта с целью его защиты от неблагоприятных факторов окружающей среды и последствий ЧС (химическое заражение и др.);

— в установленный срок осуществляют выдачу медицинского имущества формированиям, предназначенным для выдвижения в зону ЧС.

Основным содержанием мероприятий по медицинскому снабжению в условиях повышенной готовности является наращивание сил и средств СМК и приведение в полную готовность организаций и формирований к выдви-

[96] Наличие режима повышенной готовности к ЧС является наиболее благоприятным сценарием ее развития. Он характерен, главным образом, для ЧС природного характера, заблаговременное предупреждение о которых является итогом постоянного мониторинга окружающей среды, проводимого органами и службами различных уровней. В то же время проблематичным является прогнозирование техногенных и антропогенных аварий и катастроф на объектах промышленности, коммунальной инфраструктуры, транспорте, а также связанных с террористической деятельностью.

жению в зону ЧС для выполнения комплекса необходимых аварийно-спасательных работ, оказания медицинской помощи пострадавшим, ликвидации последствий ЧС.

В режиме чрезвычайной ситуации обеспечение медицинским имуществом организаций и формирований СМК осуществляется в соответствии с планом медицинского снабжения, в котором должны быть отражены, в частности, следующие вопросы:

— обеспечение медицинским имуществом оперативной группы ТЦМК, выдвигающейся в зону ЧС;

— сбор информации об обстановке, ее оценка и доклад предложений по организации медицинского снабжения организаций и формирований в ходе ЧС;

— обеспечение медицинским имуществом формирований СМК, выдвигающихся для работы по ликвидации медико-санитарных последствий ЧС;

— определение текущей потребности в медицинском имуществе путем обобщения заявок, поступающих из зоны ЧС;

— развертывание на местности подразделений медицинского снабжения (аптек, отделов хранения медицинского имущества) организаций и формирований СМК;

— организация и периодичность поставок медицинского имущества в зону ЧС;

— взаимодействие с органами управления СМК других федеральных органов исполнительной власти по вопросам медицинского снабжения организаций и формирований СМК.

Основное содержание работы подразделений медицинского снабжения в ходе ликвидации медико-санитарных последствий ЧС сводится к оперативному и полному обеспечению медицинским имуществом формирований и организаций, работающих в зоне ЧС, за счет всех имеющихся ресурсов.

По окончании ликвидации последствий ЧС руководители подразделений медицинского снабжения организаций и формирований СМК составляют и представляют по подчиненности отчет по итогам работы, в котором отражаются:

— фактический расход медицинского имущества и его соответствие нормам снабжения и табелям оснащения;

— использование медицинского имущества медицинских и фармацевтических организаций, располагающихся в зоне ЧС;

— вопросы взаимодействия с организациями и формированиями других федеральных органов исполнительной власти;

— оценка качества поставок медицинского имущества в зону ЧС по составу, количеству, качеству и своевременности и др.

2.4. Антидотная терапия в системе оказания медицинской помощи населению при чрезвычайных ситуациях химической природы

Особенностью терапии острых отравлений химической этиологии является проведение детоксикационных мероприятий и коррекция нарушенных параметров гомеостаза (то есть симптоматическая и патогенетическая терапия), направленные на поддержание или замещение нарушенных функций жизненно важных систем организма.

Симптоматическая терапия при острых отравлениях направлена на устранение конкретных клинических проявлений интоксикации (боли, судорог, психомоторного возбуждения и пр.) и поддержание функционирования основных критических систем жизнеобеспечения организма (нормализацию дыхания, гемодинамики и пр.).

Патогенетическая терапия при острых отравлениях реализуется посредством: модуляции активности процессов нервной, гуморальной и иммунной регуляции; устранения гипоксии, предотвращения последствий нарушения биоэнергетики; нормализации водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния; прерывания патохимических каскадов, приводящих к гибели клеток и др. То есть имеет своей целью воздействие на механизмы формирования типовых патологических состояний.

Лечебные мероприятия, направленные на прекращение воздействия токсичных веществ и их удаление из организма, относятся к методам *активной детоксикации*, которые по принципу их действия классифицируют на следующие группы:

— методы усиления естественных процессов детоксикации;

— методы искусственной детоксикации;

— методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

Методы усиления естественных процессов детоксикации реализуются с помощью различных средств и способов стимуляции механизмов детоксикации при условии сохранения их функций. К ним относятся: очищение желудочно-кишечного тракта (рвотные и слабительные средства, промывание желудка и кишечника, фармакологическая стимуляция кишечника), форсированный диурез (водно-электролитная нагрузка, осмотический диурез и пр.), методы физио- и химиотерапии (ультрафиолетовая, лазерная, магнитная гемотерапия и пр.), гемотерапии, лечебная гипервентиляция легких, лечебная гипер- и гипотермия, гипербарическая оксигенация, регуляция ферментативной активности и пр.

Методы искусственной детоксикации основаны главным образом на принципах разведения, замещения, диализа, фильтрации, сорбции, квантовой гемотерапии и направлены на уменьшение количества токсикантов в организме, а также при необходимости на замещение утраченных функций выделительных органов (почек, печени). В токсикогенной стадии отравления эти методы детоксикации носят характер этиологического лечения, в соматогенной стадии отравления при нарушении детоксикационной функции паренхиматозных органов методы искусственной детоксикации приобретают характер патогенетического лечения развивающегося эндотоксикоза.

Методы антидотной[97] *(фармакологической) детоксикации* традиционно подразделяют на следующие группы: токсикотропные (физико-химические); токсикокинетические (биохимические); фармакологические (симптоматические) и антитоксические иммунопрепараты.

Токсикотропные противоядия способны оказывать как прямое действие на физико-химическое состояние вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия), так и осуществлять физи-

[97] Термин «*антидот*» (син.: *противоядие*) происходит от греч. *antidotum (даваемое против)*. Согласно определению экспертов Международной программы химической безопасности (МПХБ) ВОЗ, антидотом является препарат, обладающий способностью устранять или ослаблять специфические эффекты ксенобиотика за счет его иммобилизации, уменьшения концентрации или противодействия на уровне эффективных систем. Термин «антидот» тождествен термину «этиотропное средство терапии», который применяется при знании непосредственной причины отравления, токсикокинетических и токсикодинамических особенностей яда.

ко-химическое взаимодействие с токсикантом в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия)[98].

Токсикокинетические противоядия модифицируют метаболизм токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсиканта[99].

Фармакологические противоядия обеспечивают лечебный эффект вследствие фармакологического антагонизма, действуя на те же биомишени, что

[98] К химическим противоядиям контактного действия относят различные энтеросорбенты.

К числу химических противоядий парентерального действия, способных реализовать свои антидотные свойства в отношении всосавшегося яда, относится ряд соединений.

Монотиоловые соединения (*D*-пеницилламин, *N*-ацетилпеницилламин) и дитиоловые (БАЛ, унитиол, 2,3-димеркаптосукцинат), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Тиоловые соединения относятся к комплексообразователям и способствуют элиминации из организма металлов путем образования с ними водорастворимых малотоксичных комплексов, легко выделяющихся через почки. Дитиоловые комплексообразователи используются для выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля. Монотиоловые соединения образуют менее прочные комплексы с металлами, чем дитиоловые, но в отличие от последних они всасываются в ЖКТ и могут применяться перорально.

Производные полиаминополикарбоновых кислот (ЭДТА, тетацин, пентацин и др.) относятся к хелатирующим соединениям, так как активно связывают свинец, цинк, кадмий, никель, хром, медь, марганец, кобальт, образуя в организме нетоксичные соединения — хелаты. Десферриоксамин избирательно связывает железо; прусская синь (ферроцианат калия) — таллий и некоторые радиоактивные металлы. Соли аминоалкилполифосфоновых кислот (фосфоцин, пентафосфоцин) связывают и ускоряют выведение бериллия, урана, свинца.

Азотистокислый натрий, амилнитрит, 4-метиламинофенол, 4-этиламинофенол (антициан) и другие метгемоглобинообразователи, применяемые для лечения острых отравлений цианидами и сульфидами. Основной механизм токсического действия цианидов и сульфидов в организме связан с блокадой цитохромоксидазы за счет их связывания с трехвалентным железом этого фермента и ингибированием тканевого дыхания. При своевременном введении метгемоглобинообразователя создаются условия, когда находящийся в крови яд связывается с трехвалентным железом метгемоглобина.

Препараты, содержащие кобальт (Со-ЭДТА и гидроксикобаламин), применяются для лечения острых отравлений цианидами за счет образования прочных комплексов с циан-ионом.

Глюконат кальция, применяется при отравлениях фторидами с образованием нетоксичного фторида кальция.

[99] К ним относятся:

— *кислород* при отравлении оксидом углерода, конкурирующий с последним за связь с гемоглобином и при высоком парциальном давлении вытесняющий токсикант;

— *реактиваторы холинэстеразы* — оксимы (пралидоксим в США и странах Европы, карбоксим в России), дефосфорилирующие ингибированную ФОС холинэстеразу;

— *обратимые ингибиторы холинэстеразы* (физостигмин, галантамин, пиридостигмин, аминостигмин и др.), при использовании с профилактической целью «экранирующие» активный центр холинэстеразы от необратимого ингибирования ФОС;

— *пиридоксин* при отравлениях гидразином, нормализующий содержание пиридоксальфосфата в тканях за счет вытеснения пиридоксальгидразона (образующегося в результате взаимодействия гидразинов с пиридоксалем) из связи с пиридоксалькиназой — ферментом, активирующим процесс фосфорилирования пиридоксаля;

— *метиленовый синий* при интоксикациях метгемоглобинообразователями, увеличивающий активность НАДН-зависимой метгемоглобинредуктазы, способствуя уменьшению уровня метгемоглобина в крови;

— *гипохлорит натрия* при отравлениях метгемоглобинообразователями;

— *этиловый спирт* при отравлениях метанолом и этиленгликолем, блокирующий метаболизацию токсикантов за счет более высокого сродства к алкогольдегидрогеназе, чем токсичные спирты;

— *4-метилпиразол* как ингибитор алкогольдегидрогеназы также является антидотом этиленгликоля и метанола.

и токсикант[100]. В основе антидотного эффекта лежит непосредственное действие на постсинаптические рецепторы или изменение скорости оборота нейромедиатора в синапсе.

Антитоксическая иммунотерапия используется для лечения отравлений природными ядами и токсинами[101].

Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших с острыми отравлениями.

Антидотные средства используются на догоспитальном этапе в порядке оказания первой помощи, первичной медико-санитарной (в том числе доврачебной и врачебной) и скорой (в том числе скорой специализированной) медицинской помощи средним медицинским персоналом, врачами клинико-токсикологических бригад, бригад скорой медицинской помощи. На госпитальном этапе антидоты применяются в медицинских организациях при оказании первичной медико-санитарной (в том числе врачебной и специализированной) и скорой (в том числе скорой специализированной) медицинской помощи.

На догоспитальном этапе в основном используются антидоты первой помощи. На госпитальном этапе в случае необходимости осуществляется продолжение антидотной терапии с использованием врачебных антидотов.

По мнению специальной комиссии МПХБ ВОЗ, антидоты существенно сокращают количество медицинских ресурсов, необходимых для лечения пораженных, уменьшают нагрузку на медицинский персонал и приносят существенную экономическую выгоду.

При химически опасных ЧС, когда отсутствуют условия для массового проведения мероприятий по искусственной детоксикации и поддерживаю-

---

[100] В настоящее время используют следующие физиологические антидоты:

— *атропин* и другие холинолитики при отравлениях ФОС и карбаматами;

— *галантамин* и др. обратимые ингибиторы холинэстеразы при отравлениях атропином, скополамином и др. веществами с холинолитической активностью;

— *бензодиазепины*, барбитураты при интоксикациях ГАМК-литиками;

— *флумазенил* (антагонист бензодиазепиновых рецепторов) при интоксикациях бензодиазепинами;

— *налоксон* (конкурентный антагонист опиоидных μ-рецепторов) при интоксикациях наркотическими анальгетиками.

[101] В клинической практике примерами антитоксической иммунотерапии является применение: моновалентной антидигоксиновой сыворотки при отравлении дигоксином, антитоксических сывороток при ботулизме, укусах ядовитых змей, насекомых.

щей терапии, применение антидотов способно оказать действенную помощь большому количеству пострадавших, а многим из них спасти жизнь.

Вместе с тем, рассматривая роль и место антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях, необходимо учитывать ряд обстоятельств.

a) Антидоты в подавляющем большинстве — физиологически активные вещества, обладающие побочным действием на органы и системы организма. Следовательно, их применение возможно только в определенных допустимых дозах, а предпочтение отдается тем из антидотов, которые при прочих равных условиях обладают большой терапевтической широтой. Эффективность антидотной терапии наиболее высока в ранней токсикогенной фазе интоксикации и при условии достоверной клинико-лабораторной диагностики отравления. Результативность применения антидотных средств в соматогенной фазе острой интоксикации, и особенно в терминальной стадии, резко снижена.

b) Число вредных химических веществ, способных вызвать острые отравления у человека, на несколько порядков превышает число антидотов[102]. Отсутствуют антидоты для многих токсичных агентов животного и растительного происхождения, для ряда веществ удушающего и раздражающего действия, алкилирующих ядов, хлорированных углеводородов, лекарственных препаратов и синтетических наркотиков. При острых интоксикациях ими ведущее значение приобретают мероприятия патогенетической и симптоматической терапии, направленные на устранение основных синдромов и симптомов поражения, а также методы искусственной детоксикации организма.

c) К критериям, позволяющим определить вещества, разработка и накопление антидотов к которым являются целесообразными, относятся: потен-

[102] Анализ состояния и перспектив развития антидотной терапии свидетельствует о том, что антидоты могут быть разработаны лишь для ограниченного количества токсикантов:

— во-первых, разработка лечебных антидотов в отношении токсикантов, в основе механизма действия которых лежит альтерация биологических систем (например, денатурация макромолекул, разрушение биологических мембран) и образование прочных ковалентных связей с биомолекулами (например, действие алкилирующих агентов на белки и нуклеиновые кислоты), маловероятна;

— во-вторых, эффективность антидотов к токсикантам неспецифического действия (проявление токсичности которых опосредовано за счет различных патогенетических механизмов), как правило, недостаточно выражена и не обеспечивает надлежащей защиты организма.

циальная возможность применения токсиканта с военными и полицейскими целями; большие масштабы производства и высокая вероятность формирования массовых поражений людей при авариях и катастрофах; высокая токсичность ксенобиотика в сочетании с обратимостью действия на системы-мишени; установленные механизмы токсического действия, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия; наличие данных о существовании веществ-антагонистов.

d) К приоритетным токсичным химическим веществам, способным приводить к массовым (групповым) отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов, относят: фосфорорганические соединения (ФОС), включая ФОВ и их прекурсоры; продукты горения (оксид углерода, другие продукты горения); цианиды (синильная кислота и ее производные); фосгеноподобные вещества; металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка); вещества кожно-резорбтивного действия (люизит); гидразин и его производные; спирты (метанол, этиленгликоль); психодислептики (галлюциногены типа BZ); наркотики группы опия, опиоиды (производные фентанила и пр.); вещества раздражающего действия (CS, CR, хлорацетофенон, хлорацетон, бромацетон и др.).

e) Несмотря на тесную международную интеграцию клинических токсикологов, имеются определенные национальные традиции использования антидотов в разных странах, связанные с особенностями регистрации, разрешительной системы медицинского применения лекарственных средств, наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и другими причинами. Список антидотов, применяемых при острых отравлениях, постоянно пополняется как за счет разработки новых, так и за счет расширения показаний к использованию известных фармакологических препаратов. Номенклатура антидотов постоянно уточняется комитетом экспертов ВОЗ по использованию лекарственных средств; с этой целью регулярно издается «Примерный перечень основных лекарственных средств», являющийся базой для определения государствами приоритетов в этой области.

f) Номенклатура антидотов в значительной степени зависит от их производства, импорта, распределения внутри страны. Поскольку многие антидоты дорогостоящие, используются редко, то на случай возникновении ЧС или

редко встречающихся форм отравлений необходимо иметь оптимальный перечень этих препаратов и формировать их резерв (неснижаемый запас).

Для стандартизации представлений об антидотной терапии предпринимаются, как уже отмечалось, усилия по систематизации лекарственных средств, используемых для лечения острых отравлений.

Ниже приведены перечни антидотов и приравниваемых к ним средств для лечения отравлений (табл. 2.9) и основных средств, используемых для профилактики всасывания ядов, усиления их выведения или купирования симптомов действия (табл. 2.10), составленные на основании данных, представленных в Национальном руководстве «Медицинская токсикология» (2012).

Таблица 2.9 — Антидоты и приравниваемые к ним средства для лечения отравлений

Антидот	Причина отравления: основные показания или патологическое состояние	Другие возможные случаи применения
Ацетилцистеин	Парацетамол (ацетаминофен)	Хлорорганические растворители, аманитин
N-ацетилпеницилламин	Ртуть (неорганическая и пары)	Свинец
Амилнитрит	Цианид	Сероводород
Аскорбиновая кислота	Органические пероксиды (осмий)	
Атропин	ФОС и карбаматы; холинергический синдром	Холиномиметики
Ауринтрикарбоновая кислота	Бериллий	
Бензилпенициллин	Аманитины	
β-аминопропионитрил	Едкие вещества	
β-блокаторы (β_1 и β_2, предпочтительно короткого действия)	β-адренергические антагонисты	Теофиллин
Хлорид и другие соли кальция	Фториды, оксалаты	Антагонисты кальция
Глюконат или другие растворимые соли кальция	HF, фториды, оксалаты	Антагонисты кальция
Дантролен	Гипертермия в результате употребления наркотиков	Злокачественный нейролептический синдром

Антидот	Причина отравления: основные показания или патологическое состояние	Другие возможные случаи применения
Дефероксамин	Железо, алюминий	Паракват
Диабетам	Хлорохин	ФОС
Этилендиаминтетраацетат кобальта (2-Co-ЭДТА)	Цианид	
Дигоксинспецифичные антитела (ФАБ-фрагменты)	Дигоксин/дигитоксин, другие гликозиды дигиталиса	
Димеркапрол	Мышьяк	Медь, золото, ртуть (неорганическая); свинцовая энцефалопатия
4-диметиламинофенол (4-ДМАФ)	Цианид	Сероводород
Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция ($CaNa_2$-ЭДТА)	Свинец	
Этанол	Метанол, этиленгликоль, гликолевые эфиры	Алкоксисиланы
Флумазенил	Бензодиазепины	
Фолиновая кислота	Антагонисты фолиновой кислоты	Метанол
Глюкагон	β-блокаторы	
Глюкоза (гипертонический раствор)	Инсулин	
Гидроксикобаламин	Цианид	
Гуанидин	Ботулизм	
Изопреналин	β-блокаторы	
Метионин	Парацетамол (ацетаминофен)	
4-метилпиразол	Этиленгликоль, метанол	Коприн, дисульфирам
Метиленовый синий (Метилтиониния хлорид)	Метгемоглобинемия	
Налоксон	Опиаты	
Неостигмин	Нейромышечная блокада (типа кураре), периферические антихолинергические эффекты	
Оксимы	ФОС	
Кислород	Цианид, окись углерода, сероводород	

Антидот	Причина отравления: основные показания или патологическое состояние	Другие возможные случаи применения
Кислород гипербарический	Окись углерода	Цианид, сероводород, четыреххлористый углерод
Пеницилламин	Медь; болезнь Коновалова– Вильсона	Свинец, золото, ртуть (неорганическая)
Пантотеновая кислота	Радиоактивные вещества	
Фентоламин	ά-адренергические отравления	
Физостигмин	Центральный антихолинергический синдром, вызванный атропином и его производными	Центральный антихолинергический синдром, вызванный другими лекарствами
Фитоменадион (витамин K_1)	Производные кумарина	
Гексацианоферроат калия (берлинская лазурь 177520)	Таллий	
Преналтерол	β-блокаторы	
Пропранолол (см. β-блокаторы)	β-адренергическое отравление	
Протамина сульфат	Гепарин	
Пиридоксин	Изониазид, гидразины	Этиленгликоль, гирометрин, гидразин
Силибинин	Аманитины	
Нитрит натрия	Цианид	Сероводород
Нитропруссид натрия	Эрготизм	
Тиосульфат натрия	Цианид	Бромат, хлорат, йод
Салицилат натрия	Бериллий	
Сукцимер (ДМЯК)	Сурьма, мышьяк, висмут, кадмий, кобальт, медь, золото, свинец, ртуть (органическая и неорганическая)	Ртуть (элементная), платина, серебро
Триентин (триэтилентетрамин)	Медь; болезнь Коновалова– Вильсона	
Унитиол (ДМПС)	Мышьяк	Кобальт, свинец, ртуть (метилртуть и неорганическая), никель, кадмий, медь

Таблица 2.10 — Средства, применяемые для профилактики всасывания ядов, усиления их выведения или купирования симптомов действия

Группа	Средства
Рвотные	Апоморфин, ипекакуана
Слабительные и растворы для промывания кишечника	Лимоннокислый сульфат, гидроксид магния Маннитол, сорбитол, лактулоза Сульфат (фосфат, бикарбонат) натрия Электролитный раствор полиэтиленгликоля для промывания желудка
Изменяющие pH мочи	Хлорид аммония Аргинин (L-Аргинина гидрохлорид) Соляная (аскорбиновая) кислота Бикарбонат натрия
Препятствующие всасыванию токсинов в ЖКТ	Активированный уголь (для абсорбируемых ядов) Фуллерова земля (паракват, дикват, калий, медь, ферроцианид) Симетикон (пенообразующие детергенты) Бикарбонат натрия (железо, ртуть, ФОС) Сульфат натрия (свинец, висмут, барий) Крахмал (йод)
Препятствующие всасыванию ядов через кожу и (или) ее повреждению	Гель глюконата кальция (плавиковая кислота) Лауромакрогол 400, полиэтиленгликоль (фенол)
Противопенные	Диметокон (мыло, шампунь)

Международное медицинское сообщество, как уже отмечалось, стремится определить и конкретизировать круг средств фармакотерапии, в первую очередь антидотов, которыми должны располагать страны мира для лечения бытовых отравлений и химических поражений при ЧС.

В табл. 2.11 представлен сравнительный перечень средств антидотной терапии, рекомендованных МПХБ ВОЗ и разрешенных к применению в России.

Таблица 2.11 — Сравнительный список антидотов, рекомендованных МПХБ ВОЗ и применяемых в России

Название препарата по списку МПХБ	**Название препарата, применяемого в России**
Амилнитрит	*
Атропин	Атропина сульфат
Ацетилцистеин	Ацетилцистеин
N-ацетил-пенициллamин	*
Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Бета-блокаторы	Бета-блокаторы
Гексацианоферрат калия (Берлинская лазурь С177520)	Гексацианоферрат калия (Ферроцин)
Гидроксикобаламин	*
Глюконат кальция	Глюконат кальция
Глюкагон	Глюкагон
Глюкоза гипертоническая	Глюкоза гипертоническая
Дантролен	*
Дефероксамин	Десферал
Диазепам	Диазепам
Этилендиаминтетраацетат кобальта	*
Дигоксин-специфические антитела (ФАБ-фрагменты)	*
Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa2-EDTA)	*
Димеркапрол	*
4-диметиламинофенол (4-DMAP)	*
Изопреналин	др. Симпатомиметики
Кислород	Кислород
Метилтионинхлорид (Метиленовый синий)	*
Метионин	Метионин
4-метилпиразол	*
Налоксон	Налоксон

Название препарата по списку МПХБ	Название препарата, применяемого в России
Неостигмин	Прозерин
Нитропруссид натрия	*
Нитрит натрия	*
Обидоксим	Карбоксим
Пеницилламин	Пеницилламин (купренил)
Пентетовая кислота (DTPA)	Пентацин
Пиридоксин	Пиридоксин
Преналтерон (пропанолол)	*
Протамин сульфат	Протамин сульфат
Силибинин	Карсил, Силибинин
Сукцимер (DMSA)	*
Тиосульфат натрия	Тиосульфат натрия
Уголь активированный	Уголь активированный
Унитиол (DMPS)	Унитиол
Физостигмин	Нивалин
Фитоменадион (Витамин K_1)	Викасол (Витамин К)
Флумазенил	Флумазенил (Анексат)
Фолиновая кислота	Фолиниевая кислота
Этанол	Этанол
* Антидоты в РФ не производятся, импорт отсутствует (см. Приложение 2.3)	

Как следует из приведенных в таблице данных, в подавляющем большинстве антидоты, рекомендуемые МПХБ ВОЗ, используются в России.

Перечень антидотов и приравниваемых к ним медикаментозных средств лечения острых отравлений, доступных на территории Российской Федерации, представлен в Приложении 2.3–2.4.

Список антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения острых отравлений в соответствии с приказом Министерства

здравоохранения РФ от 8 января 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации», представлен в табл. 2.12.

*Таблица 2.12 — Список антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при острых отравлениях (в соответствии с приложением № 7 к приказу Минздрава РФ № 9 от 8.01.2002)**

Атропин 0,1% в амп.	Метиленовый синий 1% в амп.
Аминостигмин 0,1% в амп.	Налоксон 0,4 мг в амп.
Анексат (флюмазенил) 0,5–1 мг в амп.	Натрия тиосульфат 30% в амп.
Амилнитрит 0,5 мг в амп.	Натрия нитрит 1% в амп.
Аскорбиновая кислота 5% в амп.	Оксимы (реактиваторы холинэстеразы)
Глюкагон 1 мг в амп.	Пеницилламин (купренил) в табл.
Глюкоза 40% в амп.	Пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) 5% в амп.
N-Ацетилцистеин (табл., порошок)	Сыворотка антитоксическая противозмеиная ед. в амп.
Десферал 500 мг в амп.	Тиамин бромид (витамин B_1) 6% в амп.
Добутамин 250 мг во флак.	Унитиол 5% в амп.
Кальций-динатриевая соль ЭДТА 10% в амп.	Уголь активированный (энтеросорбент) суспензия, порошок
Кислород гипербарический	Цитохром «С» 0,25% в амп.
Липоевая кислота (легалон, карсил, силибинин) 0,5% в амп.	Этиловый спирт ректификат

* В настоящий перечень включен минимальный необходимый набор медикаментов, не исключающий расширения списка. В список включен ряд импортных и не производимых в РФ антидотов (см. Приложение 2.3).

Номенклатура антидотов и объем резерва, предназначенные для оказания медицинской помощи при ЧС химической этиологии, составленные с учетом последних отечественных наработок в этой области, определены приказом Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598 «Об утверждении Положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской

Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатура и объем» (табл. 2.13).

Таблица 2.13 — Перечень и объем антидотов, рекомендованных для включения в резерв для обеспечения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС (утвержденный приказом Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598)

Препараты в разделе Перечня «Антидоты»*	Антидоты в других разделах Перечня
Ацизол (21 тыс. амп.) Карбоксим (6 тыс. амп.) Налоксон (4,5 тыс. амп.) Натрия тиосульфат (7,5 тыс. амп.) Пеликсим (3 тыс. шприц-тюбиков) Пентацин (52,8 тыс. амп.) Унитиол (30 тыс. амп.) Феррацин (119 тыс. табл.)	Атропин (96 тыс. амп.) Активированный уголь (200 тыс. табл.) Ацетилцистеин (500 амп. + 80 тыс. пакетов с гранулами для приготовления раствора для перорального приема) Галантамин (7,5 тыс. амп.) Пиридоксин (450 тыс. амп.)
* Номенклатура и объемы резерва антидотов составлены из расчета на 1500 пораженных	

Рекомендации по применению антидотов, вошедших в перечень резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС в соответствии с приказом Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598, представлены в Приложении 2.5.

2.5. Актуализация номенклатуры средств антидотной терапии и определение их приоритетности при нормировании неснижаемого запаса медицинского имущества для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы

Под нормированием медицинского имущества понимают разработку, утверждение и применение норм снабжения (отпуска, расхода, запаса) медицинского имущества в интересах удовлетворения потребности медицинских организаций и формирований, участвующих в оказании медицинской помощи населению. Нормы служат для определения текущей и перспектив-

ной потребности в медицинском имуществе при планировании мероприятий по обеспечению ими медицинских организаций и формирований, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

Анализ научной информации о тенденциях организации системы антидотного обеспечения свидетельствует, что международное медицинское сообщество стремится определить и конкретизировать круг средств фармакотерапии острых отравлений и в первую очередь антидотов, которыми должны быть оснащены медицинские организации для лечения химических поражений при ЧС химической природы и массовых бытовых отравлениях (см. гл. 2.4).

Несмотря на тесную международную интеграцию клинических токсикологов, имеются определенные национальные традиции использования антидотов в разных странах, связанные с особенностями регистрации, разрешительной системы к медицинскому применению лекарственных средств, с наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и другими причинами.

С целью актуализации номенклатуры антидотов (с точки зрения оценки их ассортиментной и физической доступности) и определения их приоритетности для обеспечения медицинских организаций проведено сравнение перечней антидотов, рекомендуемых ВОЗ и разрешенных к применению в России.

Как следует из приведенных в табл. 2.10 данных, в подавляющем большинстве антидоты, рекомендуемые МПХБ ВОЗ, используются в России, за исключением ряда препаратов, производство которых прекращено после распада СССР, а закупка за рубежом не осуществляется (см. Приложение 2.3).

С целью создания более широкого представления о современных перечнях антидотов нами были рассмотрены рекомендации зарубежных специалистов-токсикологов, представленные на сайтах интернета.

Так, в рекомендациях по неотложной медицинской помощи, изложенных на сайте www.mt 911.com/site/…/antidote_poison.asp, содержится перечень антидотов, предназначенных для оказания неотложной помощи при острых отравлениях (табл. 2.14).

Таблица 2.14 — Перечень антидотов, рекомендованных для оказания неотложной помощи при острых отравлениях (www.mt 911.com/site/…/antidote_poison.asp)

Вид токсиканта	Наименование антидота
Ацетаминофен	Ацетилцистеин
Спирты: этиленгликоль, метанол	Этанол, фолиевая кислота
Антихолинергический синдром	Физостигмин
Бензодиазепины	Флюмазенил
Бета-адреноблокаторы	Глюкагон
Блокаторы кальциевых каналов	Кальция хлорид
Оксид углерода	Кислород
Четыреххлористый углерод	Ацетилцистеин
Хелатирующие агенты/ФОС/карбаматы	Атропин, пралидоксим
Кумариновые производные	Витамин K_1
Цианиды	Амилнитрит, натрия нитрит, натрия тиосульфат, метиленовый синий, гидроксикобаламин
Дигоксин	Дигоксин-специфические антитела
Гепарин	Протамин
Фтористоводородная кислота	Кальция глюконат
Железо	Десферал
Изониазид	Пиридоксин
Свинец	Кальций динатриевая соль ЭДТА
Опиоиды	Налоксон
Ингибиторы холинэстеразы (ФОС)	Атропин, пралидоксим (2-PAM)
Салицилаты	Натрия бикарбонат
Трициклические антидепрессанты	Натрия бикарбонат

Таблица 2.15 — Препараты, включенные в национальный банк антидотов Индии (www.aiims.edu/aiims/…/npic /poison.htm)

Антидот и другие лекарственные препараты	**Показания к применению (вид токсиканта, синдромы отравлений)**
Атропин	ФОС/карбаматы
Ацетилцистеин	Парацетамол
Эпинефрин	Анафилактические реакции при многих отравлениях или при введении противозмеиной сыворотки
Бензилпенициллин	Грибы
Активированный уголь	Адсорбент при различных отравлениях
Кальция глюконат	Кислоты
Холистерамин	Хлорорганические вещества
Диазепам	Судороги
Допамин	Гипотензия и шок при многих отравлениях
Дифенгидрамин	Антигистаминное перед введением п/я сывороток
DMPS	Тяжелые металлы
DMSA	Тяжелые металлы
Флюмазенил	Бензодиазепины
Фуросемид	Фосфид алюминия, литий, холекальциферол
Глюкагон	Бета-адреноблокаторы
Галоперидол деканоат	Каннабис
Магния сульфат	Фосфид алюминия, пероральные отравления $BaCO_3$; как слабительное при различных отравлениях
Маннитол	Задержка жидкости
Метиленовый синий	Метгемоглобинообразователи
Налоксон	Опиаты
Неостигмина метилсульфат	Укусы змей

Антидот и другие лекарственные препараты	**Показания к применению (вид токсиканта, синдромы отравлений)**
Нифедипин	Гипертензия при воздействии сосудосуживающих препаратов (фенилпропаноламин, кокаин, амфетамины, фенциклидин и другие психостимуляторы)
Норэпинефрин	Шок, гиповолемия
Пеницилламин	Тяжелые металлы
Пиридоксин г/х	Изониазид, этиленгликоль
Празозин	Укус скорпиона
Пралидоксим (2-ПАМ)	ФОС
Пропранолол	Гипертензия при отравлении теофиллином, кофеином, симпатомиметиками (амфетамином, кокаином)
Протамин сульфат	Гепарин
Калия хлорид	Гипокалиемия
Фенитоин	Судороги
Ранитидин г/х	Ожог ЖКТ
Противозмеиная сыворотка	Укусы змей
Кальций-динатриевая соль ЭДТА	Тяжелые металлы
Натрия бикарбонат	Метаболический ацидоз при многих отравлениях
Натрия нитропруссид	Выраженная гипертензия при действии психостимуляторов, отравлении ингибиторами МАО
Витамин K_1	Производные кумарина, гипотромбинемия при отравлении салицилатами
Ксилокаин	Желудочковые аритмии при отравлении кардиотропными лекарствами (дигоксин, циклические антидепрессанты, психостимуляторы, теофиллин)

Анализ вышеприведенного материала позволяет выделить перечень антидотов, рекомендованных к использованию как в России, так и в других стра-

нах, который включает в себя: амилнитрит, атропин, ацетилцистеин, гексацианоферрат калия (ферроцин, берлинская лазурь С177520), глюкагон, глюкоза гипертоническая, дефероксамин, динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция ($CaNa_2$-EDTA), Димеркапрол, кислород, метилтионинхлорид (метиленовый синий), налоксон, нитрит натрия, карбоксим (пеликсим, обидоксим, пралидоксим (2-ПАМ), пеницилламин, пентетовая кислота (пентацин, DTPA), пиридоксин, протамин сульфат, силибинин, тиосульфат натрия, уголь активированный, унитиол (DMPS), физостигмин (аминостигмин, нивалин), фитоменадион (витамин K_1), флумазенил, этанол.

В зарубежной номенклатуре антидотов отсутствуют аналоги отечественных препаратов ацизол, пеликсим.

Так же как и в Российской Федерации (см. табл. 2.11–2.13), в зарубежных странах существуют нормативные перечни антидотов, которыми должны располагать госпитали скорой помощи и региональные/национальные токсикологические центры. В соответствии с рекомендациями специалистов International Programme on Chemical Safety WHO (IPCS WHO) определен комплект из 20 наименований необходимых антидотных средств (табл. 2.16), отличающийся по 9 позициям от перечня антидотов, предложенного сотрудниками центра по лечению острых отравлений шт. Колорадо США (R. Dart, et al., 2000), и по 14 позициям от перечня, предложенного специалистами шт. Атланта США (Z. Kazzi, et al., 2006). Так, например, по мнению R. Dart, et al. (2000), в каждой медицинской организации должно быть не менее 16 наименований антидотов из обязательного ассортимента: *N*-ацетилцистеин, атропин, глюконат кальция, хлористый кальций, антидотный набор для лечения отравлений цианидами, десферал, антидигоксиновые антитела, хелатор, этиловый спирт, фомепизол, глюкагон, метиленовый синий, налоксон, реактиватор ацетилхолинэстеразы, антихолинэстеразное средство, раствор бикарбоната натрия.

Из вышеизложенного следует, что формирование нормативной базы, регламентирующей адекватное обеспечение медицинских организаций антидотами, является достаточно сложной и до конца не решенной проблемой для многих стран мира.

Таблица 2.16 — Список основных антидотных препаратов по версии МПХБ ВОЗ (IPCS WHO)

Препарат	Токсиканты
Этанол	Метанол, этиленгликоль
Амилнитрит	Цианид
Ацетилцистеин	Парацетамол
Анексат	Бензодиазепины
Атропин	ФОС
Аминостигмин	Холинолитики
Витамин B_6	Изониазид
Глюкагон	β-адреноблокаторы
Десферал	Препараты железа
Добутамин	β-адреноблокаторы
Липоевая кислота	Аманитин
Метиленовый синий	Метгемоглобин
Налоксон	Опиаты
Na тиосульфат	Тяжелые металлы
Na нитрит	Цианиды
Оксимы	ФОС
Сыворотка антитоксическая	Укусы змей
Унитиол	Ртуть
Уголь активированный	Лекарства, растительные яды
Цитохром С	Угарный газ

Анализ зарубежного опыта обеспечения медицинских учреждений средствами антидотной терапии, так же как и в Российской Федерации, свидетельствует о нерешенности ряда вопросов. Это касается как несогласованности номенклатуры антидотов, так и обеспеченности ими лечебных учреждений.

Результаты активного опроса лечебно-профилактических организаций и токсикологических центров РФ по состоянию на 2009–2011 гг. свидетель-

ствуют о неудовлетворительном состоянии степени доступности и оснащенности антидотами подразделений неотложной медицинской помощи медицинских организаций в РФ (В. Уйба и соавт., 2013)[103].

Среди причин неудовлетворительного обеспечения антидотами, в том числе предназначенными для оказания экстренной медицинской помощи при массовых химических отравлениях, можно выделить субъективные и объективные.

К первым следует отнести недооценку лицами, отвечающими за организацию и управление здравоохранением, важности антидотов в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях, а также недостаточное информирование медицинских работников о средствах антидотной терапии. В этой связи характерно полное отсутствие должного внимания к вопросам обеспечения антидотами при аккредитации медицинских учреждений, предназначенных для оказания экстренной помощи при отравлениях.

В качестве объективных причин следует отметить отсутствие достаточного внимания к рассматриваемой проблеме со стороны правительственных органов (Минздрав, Минэкономразвития России) с позиции важности централизованного финансирования закупки и ускоренного процесса регистрации новых и закупаемых за рубежом антидотов, а также отсутствие собственного производства ряда важных антидотов (например, амилнитрита, натрия нитрита, метиленовой синьки, флюмазенила).

---

[103] Представить полную картину обеспечения антидотами всех медицинских учреждений страны не представляется возможным, тем не менее определенную информацию дает анализ ежегодных отчетов (Форма № 64) центров отравлений РФ. Так, за 2008–2010 годы полного набора антидотов, рекомендованных к применению приказом Минздрава России от 08.01.2002 № 9, не выявлено ни в одном из токсикологических центров. Обеспеченность отдельными антидотами выглядит следующим образом: 100%-е наличие — атропин, пиридоксин, тиамин бромид; 90–95% — витамин С, глюкоза гипертоническая, налоксон, активированный уголь; 70–80% — тиоктовая кислота, натрия тиосульфат, сыворотка против яда змеи гадюки, этанол; 50–60% — анексат, добутамин; 30–50% — N-ацетилцистеин, десферал, пеницилламин; менее 30–15% — нивалин, CaNa2EDTA, карбоксим. Результаты анализа 20 отчетов за 2011 г. примерно совпадают с приведенными выше данными: в 90–100% центров имеются активированный уголь, витамин B_1, витамин B_6, глюкоза 40%-я, аскорбиновая кислота, атропин, липоевая кислота, налоксон, тиосульфат натрия, этиловый спирт); 90–50% центров располагают анексатом, десфералом, N-ацетилцистеином, добутамином, сывороткой антитоксической противозмеиной. Такие антидоты как нивалин, ацизол, унитиол, карбоксим, пеницилламин имеются менее чем в 50% центров. Наибольший процент наличия характерен для лекарственных препаратов (витамины, атропин, глюкоза, налоксон, уголь активированный, натрия тиосульфат, цитохром С, этанол, анексат, добутамин), используемых не только в качестве средств антидотной терапии. С учетом того, что нивалин, ацизол, унитиол, карбоксим вполне доступны и актуальны, можно констатировать, что их отсутствие в токсикологических центрах вызвано субъективным фактором — недостаточным вниманием заведующих центрами и руководителей больниц к вопросу обеспечения антидотами.

Цена антидотов традиционно учитывается как важный фактор в объеме госпитальных фармацевтических закупок. Высокая стоимость ряда антидотов, редкое использование при ограниченных сроках их хранения во многом являются причиной неудовлетворительного состояния обеспеченности медицинских организаций средствами антидотной терапии. Например, стоимость лечения острых отравлений в течение 8 часов составляет (в долларах США): глюкагоном — 7875,0; фомепизолом — 1364,85; пиридоксином — 899,2; гидроксикобаламином — 812,5; пралидоксимом — 758,66; десфералом — 417,18; антициановым комплектом (амилнитрит, натрия нитрит, натрия тиосульфат) — 274,56; димеркапролом — 197,74; налоксоном — 131,5; пентацином — 70,0; CaNa2-EDTA — 58,03. Однако несмотря на то, что закупочная цена для ряда антидотов достаточно высокая, ее вклад в общий фармацевтический бюджет госпиталя намного меньше, чем это может показаться на первый взгляд, поскольку антидоты используются не так часто и не в таких количествах по сравнению с препаратами других фармацевтических групп. В соответствии со средней оптовой ценой максимальная стоимость всех антидотов, включенных в рекомендуемые перечни, для лечения минимального количества пациентов составляет приблизительно $70 000 при лечении в течение 8 часов и $90 000 при продолжительности лечения 24 часа. Следует отметить, что в реальных условиях многие лечебные учреждения США имеют закупочные соглашения с фармацевтическими фирмами, которые позволяют затем закупать препараты (антидоты) по цене ниже средней оптовой.

Анализ зарубежного опыта формирования запасов антидотов свидетельствует о несогласованности номенклатуры антидотов и обеспеченности их запаса. При оценке доступности антидотных средств в целом фиксируется неудовлетворительное состояние[104] (наилучшим образом положение дел с формированием запасов антидотов обстояло в медицинских учреждениях

[104] Следует отметить, что в большинстве рассмотренных работ анализ антидотного резерва производился безотносительно к учету потенциально опасных химических факторов и доступности антидотов в пересчете на возможное количество пораженных. Лишь в работе S. Noque, et al. (2002) проводилось изучение ситуации в 14 больницах Каталонии (Испания) по запасу комплекса из 6 антидотов из расчета на 600 пораженных, да в исследовании R. Dart, et al. (1996) запас антидотных средств определялся исходя из оказания помощи 1 пациенту весом 70 кг.

Чехии, Франции и Испании, оснащенность которых антидотами составляла соответственно 30; 25 и 21% (С. Х. Сарманаев и соавт., 2012).

Представленные в приведенных исследованиях зарубежных авторов данные по обеспеченности медицинских учреждений средствами экстренной антидотной терапии свидетельствуют о ряде общих нерешенных проблем, однако, на наш взгляд, не отражают общей готовности зарубежных государств к медико-санитарным последствиям по ликвидации ЧС химической природы.

Зарубежный опыт свидетельствует о перспективности использования смешанного подхода к формированию запасов антидотов. Так, в США формирование запасов антидотов на случай ЧС возложено на министерство внутренней безопасности. Первичная ответственность за ликвидацию последствий ЧС возложена на местные и региональные органы власти и органы здравоохранения.

Для решения стоящей проблемы в США на правительственном уровне в рамках проекта по созданию наборов химических пакетов (*chem-packs*) формируется запас антидотов (*National Pharmaceutical Stockpile*) с закрытым резервированием из расчета на 1000 пострадавших. Этот резерв территориально располагается в таком порядке, чтобы быть экстренно доступным (время доставки средств медицинской защиты в любую точку страны не должно превышать 12 часов) для любого медицинского учреждения страны (П. Мастроллини, 2006). Помимо средств медицинской защиты, в составе национального стратегического запаса лекарственных препаратов и средств медицинской защиты имеются запасы медицинских препаратов второй очереди, размещенные в хранилищах фирм-производителей. В случае нехватки антидотов первой очереди, размещенных в хранилищах национального стратегического запаса, по заявке федеральных органов власти в течение 24–36 часов с момента возникновения ЧС фирмы выполняют срочную допоставку необходимых препаратов.

Процедура доступа служб здравоохранения каждого штата к указанным запасам регламентируется планом, разработанным с учетом особенностей организации мероприятий по ликвидации ЧС в конкретном регионе. Вместе с тем актуализируется (R. C. Dart, 2000; A. J. Tomassoni, et al., 2004)

проблема оказания антидотной помощи в удаленных медицинских учреждениях сельскохозяйственных районов США за счет создания децентрализованных запасов антидотных средств. Создаваемая система децентрализованных резервов антидотных средств в США требует серьезных затрат (только создание комплектов антидотных средств потребовало затрат в размере 56 млн долларов, а их распределение по стране обошлось дополнительно в 34 млн долларов). С подобным подходом к организации резервов антидотных препаратов перекликается опыт формирования в Пекине аварийного резерва антидотных средств на период проведения Олимпийских игр (2008).

Анализ возможных направлений определения номенклатуры и создания резервов антидотов свидетельствует, что их эффективность, помимо особенностей их фармакологического действия, выраженности защитного эффекта, безопасности и формы применения, длительности курса лечения и пр., во многом определяется сроками их назначения.

По срочности применения антидотов МПХБ ВОЗ предлагает их классифицировать на следующие группы: группа «А» — требуется незамедлительно (в течение 30 минут) после контакта с ядом; группа «В» — требуется в течение 2 часов; группа «С» — требуется в течение 6 часов. В соответствии с этой классификацией антидоты в рекомендуемом списке МПХМ ВОЗ распределены следующим образом:

1) к группе «А» отнесены амилнитрит, атропин, бета-блокаторы, глюконат кальция, дантролен, диазепам, этилендиаминтетраацетат кобальта, дигоксин-специфические антитела (ФАБ-фрагменты), 4-диметиламинофенол (4-DMAP), глюкагон, глюкоза гипертоническая, гидроксикобаламин, изопреналин, 4-метилпиразол (фомепизол), метилтионинхлорид (метиленовый синий), налоксон, кислород, преналтерон (пропанолол), протамин сульфат, пиридоксин, нитрит натрия, нитропруссид натрия, тиосульфат натрия;

2) к группе «В» отнесены ацетилцистеин, бензилпенициллин, дефероксамин, димеркапрол, флумазенил, фолиновая кислота, метионин, неостигмин, обидоксим, гексацианоферрат калия, силибинин, сукцимер (DMSA);

3) к группе «С» отнесены N-ацетил-пеницилламин, динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa2-EDTA), пеницилламин, пентетовая кислота (DTPA), фитоменадион (Витамин $К_1$), унитиол (DMPS).

Следует отметить, что отнесение тех или иных антидотов к группам с учетом экстренности оказания медицинской помощи представляет определенную проблему, так как мнения специалистов по этому вопросу достаточно противоречивы. Так, в 2005 году в рамках XXV конгресса Европейской ассоциации токсикологических центров и клинических токсикологов был проведен семинар, касающийся обеспечения антидотами, на котором был сделан доклад «Доступность антидотов в европейских программах здравоохранения: поиск лучшей организационной модели», в котором были доложены обобщенные результаты анкетирования 8 европейских токсикологических центров об использовании антидотов, включая мнения о срочности их применения.

Результаты опроса (рис. 2.2) отражали личное мнение специалистов токсикологов, поскольку какого-либо теоретического обоснования опросный лист не требовал.

Другие эксперты, в частности авторы отечественного практического пособия для врачей «Современные принципы антидотной терапии острых отравлений», рекомендуют следующее распределение антидотов по группам срочности:

— группа «А» — активированный уголь, атропин, реактиваторы холинэстеразы, амилнитрит и нитрит натрия, 4-диметил-аминофенол, изопреналин и другие симпатомиметики, бета-адреноблокаторы, налоксон, кислород, пиридоксин кислоты, этанол;

— группа «В» — ацетилцистеин, тиоктовая (липоевая) кислота, димеркапрол, десферал, унитиол;

— группа «С» — тетацин кальция, витамин К (фитоменадион), сукцимер металлов.

Вошедшие в перечень резерва медицинских ресурсов Министерства здравоохранения РФ для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС (утвержденного приказом Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598) антидоты по срочности их назначения относятся к группе «А» (атропин, карбоксим, натрия тиосульфат, налоксон, пеликсим, пиридоксин, галантамин, уголь активированный, ацизол, этанол) и к группе «В» (унитиол, ферроцин, пентацин, ацетилцистеин).

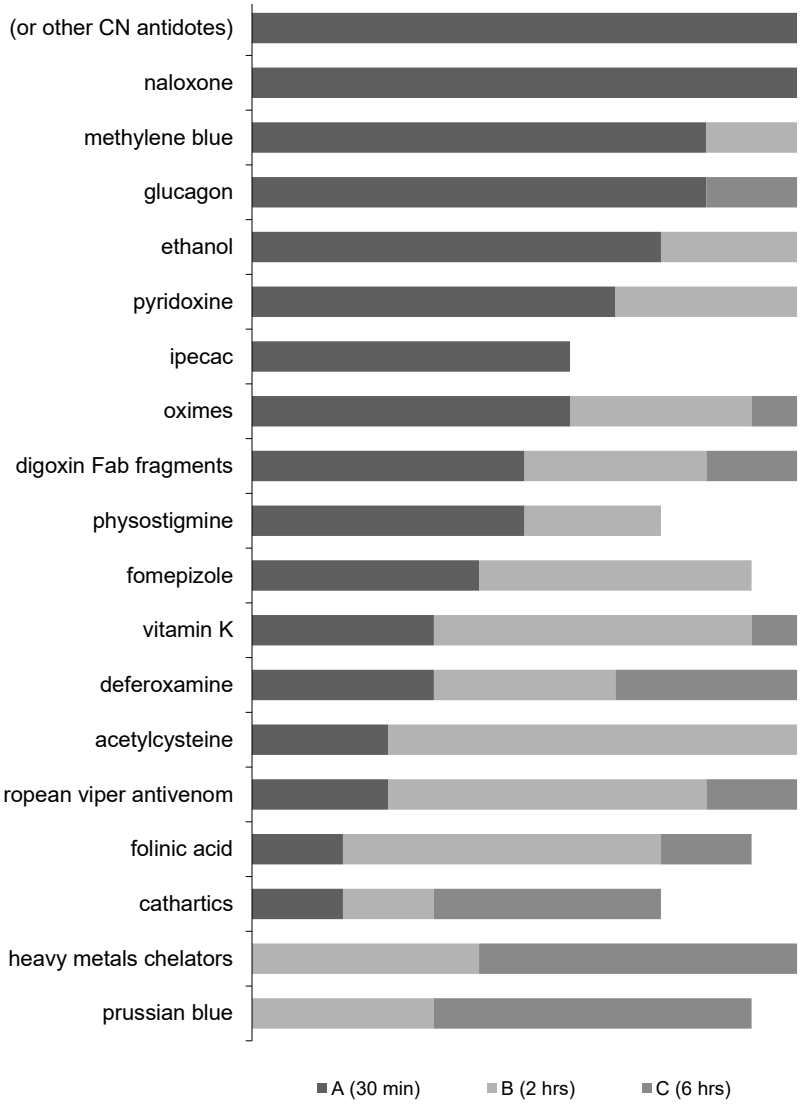


Рис. 2.2 — Распределение антидотов по срочности применения при отравлениях (R. Butera, 2005)

Одним из важных вопросов, который приходится решать при создании запаса антидотов для медицинской организации, предназначенного для оказания экстренной помощи при химических отравлениях, является определение оптимального количества этих лекарственных средств.

Основной принцип расчета сводится к определению количества антидота, необходимого для лечения одного условного пациента не более чем в течение 24 часов с учетом некоторого среднего веса (70–100 кг). Суточная доза антидота может быть использована в качестве расчетной величины при определении объема запаса того или иного антидота. В дальнейшем в течение суток при наличии соответствующих показаний можно будет доставить дополнительное количество доз антидотов из резервных запасов.

Так, например, авторы рекомендаций по организации неотложной токсикологической помощи не приводят абсолютных значений единиц измерения объема резервов антидотов, который необходимо иметь госпиталю на случай возникновения ЧС, а ограничиваются как раз средней дозой, необходимой для лечения пациента в течение 8 и 24 часов (табл. 2.17).

Объясняется это следующим образом: в общих рекомендациях достаточно определить номенклатуру (число наименований) антидотов для создания резерва. Количество антидотов (в единицах измерения), необходимых для хранения, должно устанавливаться в каждом госпитале на основе определения так называемого «риска уязвимости»[105].

Таблица 2.17 — Рекомендации по среднему количеству антидота для лечения 1 пациента весом до 100 кг (R. C. Dart, et al., 2009)*

Наименование антидота	Доза для лечения в течение 8 час.	Доза для лечения в течение 24 час.
Ацетилцистеин	28 г	56 г
Атропина сульфат	45 мг	165 мг

[105] По мнению комиссии по аккредитации госпиталей США, определение риска уязвимости представляет собой процесс идентификации прямых и опосредованных последствий ЧС, определяющих требования к медицинской службе госпиталя по организации мероприятий, направленных на ликвидацию последствий ЧС. Факторы риска обусловливаются различными причинами: характеристикой региона обслуживаемого госпиталя (местные обычаи и виды деятельности жителей, местная флора и фауна и пр.), ожидаемым временем пополнения резервов антидотов (госпитали, оказавшие помощь и направившие пострадавших в другие учреждения, должны иметь резервы антидотов на период оказания помощи; госпитали, осуществляющие дальнейшее лечение, должны иметь резервы антидотов на ожидаемую продолжительность лечения или до пополнения резервов). Предлагаемые рекомендации для госпиталей США не являются строго обязательными. Номенклатура антидотов может меняться в связи с появлением новых видов отравлений, развитием медицинских технологий. Кроме того, каждый госпиталь в зависимости от количества койко-мест, специализации, географического положения может вносить соответствующие коррективы в номенклатуру и объем используемых антидотов (S .K. Gorman, 2003).

Наименование антидота	Доза для лечения в течение 8 час.	Доза для лечения в течение 24 час.
Кальция хлорид	10 г	10 г
Кальция глюконат	30 г	30 г
$CaNa_2EDTA$	0,75 г	2,25 г
Кальция тринатрия пентетат (DPTA)	1 г	1 г
Антидоты цианидов	1 комплект	1 комплект
Дефероксамин	12 г	36 г
Димеркапрол (DMPS)	500 мг	1, 5 г
Флюмазенил	6 мг	12 мг
Метиленовый синий	400 мг	600 мг
Налоксон г/х	20 мг	40 мг
Физостигмин (нивалин)	4 мг	4 мг
Калий йодистый	130 мг	130 мг
Пралидоксим хлорид	7 г	18 г
Пиридоксина г/х	8 г	24 г
Ферроцин (прусская синька)	Нет единого мнения	Нет единого мнения
Натрия бикарбонат	63 г	84 г
Фомепизол	1,5 г	4,5 г
Этанол	180 г	360 г

* Приведенные расчетные дозы антидотов для лечения 1 пораженного близки рекомендациям других экспертов (табл. 2.18–2.19)

Представленные в табл. 2.17 данные согласуются с рекомендациями, разработанными Центром по контролю за отравлениями штата Юта (табл. 2.18) и другими экспертами, в частности, T. E. Kearney, 2008 (табл. 2.19).

Таблица 2.18 — Рекомендации по созданию запаса антидотов для лечения пациента среднего веса до 70 кг в течение 24 часов

Наименование антидота	Показания для использования	Рекомендуемое количество
Ацетилцистеин	Ацетаминофен	20% р-р п/о, 7×30 мл; 20% р-р в/в, 4×30 мл
Атропин	Брадиаритмии, антихолинэстеразные яды	1 г
Кальций-динатриевая соль ЭДТА	Свинец, медь, цинк, кобальт, кадмий	18 амп.×5 мл по 200 мг/мл
Кальция глюконат 10%	Фтористоводородная к-та, блокаторы кальциевых каналов	20–30 амп. по 1 г
Десферал	Железо	12 амп. по 500 мг
Диазепам	Судороги, выраженное возбуждение, психостимуляторы	20 мг парентерально
Дигоксин-специфические антитела	Сердечные гликозиды	15–20 амп.
Димеркапрол/БАЛ	Мышьяк, свинец, ртуть	6 амп. по 3 мл, 100 мг/мл
Флюмазенил	Бензодиазепины	10 амп.×10 мл, амп. по 0,1 мг/мл
Фолиевая кислота	Метанол	6 амп. по 10 мл, 5 мг/мл
Фомепизол	Этиленгликоль, метанол	4 амп. по1,5 мл,1 г/мл
Глюкагон	Бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов	100 мг (100 укладок по 1 дозе в каждой)
Гидроксикобаламин (Cyanokit™)	Цианиды	15 г (3 укладки)
Метиленовый синий 1%	Метгемоглобинемия	5×10 мл амп. по 10 мг/мл
Налоксон	Опиоиды	3×10 мл амп. по 1 мг/мл
Физостигмин	Антихолинергический синдром	10 амп.×2 мл по 1 мг/мл
Фитонадион/витамин K_1	Антиокагулянты, родентициды	10 амп.×1 мл по 10 мг/мл; 20×5 мг, табл.
Пралидоксим/2-PAM	Ингибиторы холинэстеразы (ФОС/карбаматы)	12 амп. по 1 г
Пиридоксин/Витамин B_6	Изониазид	7 амп.×30 мл амп. по 100 мг/мл
Сукцимер/DMSA	Мышьяк, свинец, ртуть	21 капс. по 100 мг
Натрия бикарбонат	Салицилаты, метаболический ацидоз	10 амп. (~500 mEq)

Таблица 2.19 — Приблизительный расчет запаса антидотов (из расчета максимальной дозы для пациента массой до 70 кг в течение 24 часов)

Антидот	Показания	Стандарт запаса	Примечания
N-ацетилцистеин 20%	Ацетаминофен	7 амп. по 30 мл	Разводить в соотн. 3:1
Комплект антициановых антидотов	Цианиды и цианогенные гликозиды	2 компл. (или гидроксикобаламин)	Тиосульфат можно вводить отдельно
Дефероксамин для инъекций по 500 мг	Железо	12 амп.	
Димеркапрол (BAL)	Мышьяк, ртуть, свинец	6 амп. по 3 мл, 100 мг/мл	
DTPA-кальция пентетат	Радиоактивный плутоний, америций, кюрий	1 амп. по 1 г	Также хранится в Национальном стратегическом резерве под надзором отдела национальной безопасности
DTPA-цинка пентетат	Радиоактивный плутоний, америций, кюрий	1 амп. по 1 г	
Этанол 10% в 5%-м р-ре дексаметазона	Этиленгликоль и метанол	3 фл. по 1,0 мл	
4-метилпиразол, 1 г/мл, Антизол	Этиленгликоль и метанол	4 амп. по 1,5 мл (1 блок)	Производитель забирает просроченный запас
Глюкагон	β-блокаторы и антагонисты кальция	10 амп. по 1 мг	
Гидроксикобаламин (по 5 г на укладку)	Цианиды	3 укладки по 5 г	Может использоваться вместо антицианового комплекта и с добавлением натрия тиосульфата
Метиленовый синий	Метгемоглобинообразователи	5 амп. по 10 мл, 10 мг/мл	
Налоксон	Опиаты	10 амп. по 1 мг/мл в 10 мл	

Антидот	Показания	Стандарт запаса	Примечания
Физостигминсалицилат	Антихолинергики	10 амп. по 2 мл, 1 мг/мл	Вводить медленно, титруя дозами по 0,5 мг
Фитонадион (витамин K_1)	Антикоагулянты (кумарин и родентициды)	10 амп. по 1 мл, 10 мг/мл	
Пралидоксим хлорид	ФОС и карбаматные пестициды	12 амп. по 20 мл, 50 мг/мл	Также хранится в Национальном стратегическом резерве под надзором отдела национальной безопасности
Прусская синька	Радиоактивный цезий и таллий, нерадиоактивный таллий	2 пакета (30 капс. по 500 мг)	
Пиридоксин	Изониазид	5 г	
Сукцимер (DMSA)	Pb, Hg, As	20 капс. по 100 мг	

В заключение обзора научной информации об организации системы антидотной терапии отравлений высокотоксичными соединениями следует отметить, что в Российской Федерации и за рубежом существуют однотипные нерешенные проблемы, касающиеся прежде всего определения номенклатуры антидотов и их объемов для формирования резервов (неснижаемых запасов) медицинских формирований.

При всей важности проблемы поддержания готовности медицинских и спасательных служб на случай острого массового химического отравления вопрос достаточного обеспечения антидотами относится к одному из наиболее сложных в плане реализации. В различных странах он решается в зависимости от особенностей организации здравоохранения, системы оказания экстренной медицинской помощи, а также от финансовых возможностей. Тем не менее отмечается общность в попытке решения этой проблемы исходя из причин, ее обусловливающих.

Возможные пути решения данной проблемы находятся в двух плоскостях: оперативной, нацеленной на обеспечение своевременного проведения антидотной терапии при спорадических (одиночных) отравлениях на производстве и в быту, и стратегической, направленной на организацию оказания

антидотной терапии при групповых (и массовых) поражениях в условиях возникновения ЧС химической природы.

Если оперативная сторона имеет относительно сформировавшийся характер решения, обусловленный прежде всего сложившимися особенностями условий жизнедеятельности населения, то стратегическая составляющая требует всестороннего учета более широкого перечня вопросов, связанных с определением номенклатуры, оценкой потребности и механизмов истребования антидотных средств, стоимостного определения формирования необходимого резерва, учитывающего рациональное использование, режимы хранения, сроки освежения, утилизацию антидотов и др.

Данные проведенного анализа свидетельствуют о перспективности использования смешанного (с элементами децентрализации на основе жесткого централизованного регулирования) подхода к формированию стратегических запасов антидотов на случай ЧС. Экономически целесообразным является оснащение антидотами медицинских организаций с учетом необходимости дифференцированного подхода к экстренности их применения, возможности доставки при необходимости из мест хранения для обеспечения медицинских формирований в кратчайшие сроки.

Исходя из анализа сложившегося положения по обеспеченности медицинских организаций Российской Федерации средствами антидотной терапии, ее оптимизацию следует рассматривать с позиций федерального и муниципального уровней.

При решении проблемы на федеральном уровне необходимо, в частности, создать межведомственную комиссию для координации вопросов обеспечения средствами антидотной терапии. При лицензировании медицинских организаций, предполагающих оказание медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями, учитывать их обеспеченность антидотами (наиболее важными с точки зрения химической безопасности).

При решении проблемы на региональном и муниципальном уровне необходимо исходить из особенностей эпидемиологии острых химических отравлений и факторов риска возникновения ЧС химической этиологии на конкретной территории для уточнения номенклатуры антидотов, объема их запасов и мест хранения.

2.6. Рекомендации по оснащению медицинских организаций средствами специфической фармакотерапии острых химических отравлений

Современный период развития мирового сообщества и Российской Федерации в частности характеризуется глобализацией химической опасности: увеличивается вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) химической природы, расширяются этиологические факторы возможного поражения, изменяется характер и утяжеляются последствия воздействия токсикантов на организм человека. Эти изменения не могли не сказаться на концепции медицинского обеспечения химической безопасности, направленной на предотвращение сверхнормативного воздействия факторов химической природы в ходе повседневной деятельности, и на минимизацию ущерба здоровью населения и сохранение жизни при ЧС.

Одной из составляющих концепции медицинского обеспечения химической безопасности является наличие научно-обоснованной номенклатуры и объема создаваемых резервов антидотов для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС химической природы. Для обеспечения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС, оптимальным является смешанный подход, при котором формирование стратегических запасов средств антидотной терапии возложено на федеральные структуры, а первичная ответственность за оказание антидотной терапии пораженным — на территориальные органы исполнительной власти в сфере здравоохранения (В. В. Уйба и соавт., 2013).

Существующая в Российской Федерации двухэтапная система лечебно-эвакуационного обеспечения в условиях ЧС предусматривает возможность реализации вариантов формирования запасов средств антидотной терапии, учитывающих порядок их использования на догоспитальном и госпитальном этапах.

В соответствии с Федеральным законом от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» в Российской Федерации действует Единая государственная систе-

ма предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Порядок ее функционирования определен постановлением Правительства РФ от 13.12.2003 № 794 «О Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций». Постановлением Правительства РФ от 21.05.2007 № 304 «О классификации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» определено, что ЧС по количеству пострадавших классифицируются на: локальные (не более 10 человек), муниципальные и межмуниципальные (не более 50 человек), региональные и межрегиональные (свыше 50 человек, но не более 500 человек), федеральные (свыше 500 человек).

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.02.1996 № 195 и приказом Минздравсоцразвития России от 28.11.2006 № 803 «Об утверждении положений о функциональных подсистемах Всероссийской службы медицины катастроф и резервов медицинских ресурсов Единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» функциональная подсистема резервов медицинских ресурсов Единой государственной системы предупреждения и ликвидации ЧС включает резерв медицинского имущества, резерв профильных коек учреждений здравоохранения, резерв медицинских кадровых ресурсов, целевой резерв финансовых средств.

Финансирование расходов по созданию, хранению, использованию и восполнению резервов материальных ресурсов осуществляется в соответствии с постановлением Правительства РФ от 10.11.1996 № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» за счет: средств федеральных органов исполнительной власти (федеральный резерв); средств бюджетов субъектов РФ (региональные резервы); средств местных бюджетов (муниципальные резервы); собственных средств предприятий, учреждений и организаций (объектовые резервы медицинских ресурсов).

Обеспечение медицинских организаций и медицинских формирований средствами антидотной терапии при поступлении пораженных из очагов химического заражения осуществляется из централизованных резервов медицинских ресурсов. Уровни ответственности за формирование запасов средств антидотной терапии распределены между МЧС России (обеспечение антидо-

тами спасателей, участвующих в ликвидации чрезвычайных ситуаций) и Минздравом России (снабжение медицинских организаций, включенных в систему ЛЭО, средствами антидотной терапии пораженных, поступающих из зоны ЧС).

Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения при определении номенклатуры и объема создаваемых резервов антидотов рекомендуется учитывать наличие ряда регламентаций.

1) Особенности основных территориальных рисков возникновения ЧС химической природы (перечень приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов, приведен в гл. 2.1).

2) Номенклатура и объем антидотов в составе резерва медицинского имущества Минздрава России для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций определены Приложением № 2 к приказу Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598 «Об утверждении Положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема». Номенклатура и объем резерва антидотов составлены из расчета на 1500 пораженных (табл. 2.13). Субъектам РФ при создании неснижаемых запасов антидотов следует руководствоваться номенклатурой и объемом резерва, приведенными в указанном приказе, с учетом прогнозируемой опасности, но не менее чем на 500 пораженных в субъекте Федерации.

3) Список антидотов, рекомендованных для лечения острых отравлений в соответствии с Приложением № 7 к приказу Минздрава России от 08.01.2002 № 9 (табл. 2.11).

4) Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами (Приложение 2.6).

5) Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами в условиях формирования возможных очагов массового поражения в результате применения средств химического терроризма в населенном пункте численностью до 100 тыс. человек (Приложение 2.7).

6) Резерв (неснижаемый запас) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным хлором, аммиаком, кислотами (серной, азотной, соляной) и другими АХОВ при химических авариях (Приложение 2.8).

7) Принципы и методические подходы к формированию резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии острых отравлений для проведения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне.

2.6.1. Принципы формирования резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии острых отравлений для проведения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне

К основополагающим принципам формирования запасов средств антидотной терапии относятся:

(1) Правомочность использования антидотов

В соответствии с этим принципом в состав запаса включаются только лекарственные препараты, зарегистрированные на территории РФ в установленном порядке.

(2) Унификация, полнота и адекватность создания запаса средств антидотной терапии

В соответствии с этим принципом основой при расчете запаса антидотов являются соответствующая номенклатура и нормативы, разработанные с учетом вероятной опасности и предполагаемых видов, степени тяжести поражений и структуры санитарных потерь в условиях ЧС химической природы. Создаваемые запасы должны максимально обеспечивать необходимый объем предполагаемой медицинской помощи в экстренной и неотложной формах с учетом срочности назначения средств антидотной терапии.

Адекватность создаваемого запаса обеспечивается использованием нормативов их потребления исходя из соответствующих рекомендаций и стандартов лечения острых отравлений.

(3) Максимальная готовность использования средств антидотной терапии

В соответствии с этим принципом формировать запас необходимо лекарственными препаратами с максимальным сроком годности. Комплектацию производить целым числом упаковок. Разрыв между сроком выпуска из резерва средства антидотной терапии в порядке освежения запаса и закладкой в резерв новых средств специфической фармакотерапии должен быть минимальным (не более 1 месяца).

(4) Адекватное хранение средств антидотной терапии

В основе этого принципа лежит обязательность выполнения требований приказа Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств».

(5) Закладка в резерв, освежение и выпуск из резерва средств антидотной терапии

Закладка в резерв и освежение запаса медицинских средств антидотной терапии осуществляется организациями-формирователями на основе приоритетного обеспечения за счет регионального бюджета. Формирование запаса средств антидотной терапии осуществляется без снижения уровня обеспеченности лечебной практики необходимыми средствами.

При истечении установленного срока хранения, а также при возникновении обстоятельств, способных повлечь за собой порчу или ухудшение качества хранимых средств антидотной терапии до истечения установленного срока их хранения, осуществляется выпуск из резерва этих средств в порядке освежения запаса с одновременной закладкой в резерв новых лекарственных препаратов этой же номенклатуры и в том же объеме.

Уничтожение психотропных препаратов производится в соответствии с Инструкцией по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным, утвержденной приказом Минздрава России от 28 марта 2003 г. № 127.

(6) Принцип учета и контроля средств антидотной терапии

Учет запаса средств антидотной терапии ведется отдельно от учета лекарственных препаратов и медицинских изделий текущей потребности. Запас

учитывается как отдельный комплект; учет лекарственных препаратов, входящих в него, производится по описи комплекта в процессе обязательных регулярных инвентаризаций и проверок.

Бюджетный учет и инвентаризация материальных ценностей резерва средств антидотной терапии производятся в соответствии с требованиями приказа Минфина России от 01.12.2010 № 157н «Об утверждении Единого плана счетов бухгалтерского учета для органов государственной власти (государственных органов), органов местного самоуправления, органов управления государственными внебюджетными фондами, государственных академий наук, государственных (муниципальных) учреждений и Инструкции по его применению».

(7) Принцип иерархической структуризации средств антидотной терапии

Руководствоваться этим принципом следует исходя из целевого назначения запаса антидотов, номенклатуры и объема резервов других уровней: федерального, регионального, местного, объектового. Каждому уровню целевого назначения должен предназначаться соответствующий запас средств антидотной терапии. Более высокий уровень предполагает большее количество и более широкий ассортимент препаратов, предназначенных для оказания специализированной медицинской помощи. Более низкий уровень предполагает меньшее количество и ассортимент соответствующих средств, предназначенных для оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи в экстренной и неотложной формах.

Рациональное распределение номенклатуры и объемов медицинских средств антидотной терапии в резервах строится по следующему варианту:

— в объектовом резерве — для оказания помощи работникам при наиболее вероятном сценарии развития ЧС на ХОО;

— в местном резерве — для оказания помощи населению муниципального образования при наиболее вероятных сценариях развития ЧС на ХОО данного и соседних муниципальных образований;

— в региональном резерве — для оказания помощи населению субъекта РФ при наибольшем возможном количестве пораженных при наиболее вероятных сценариях развития ЧС на ХОО данного и соседних регионов;

— в федеральном резерве — для оказания помощи населению РФ при наиболее тяжелых сценариях развития аварий на ХОО.

Отсутствие на территории субъекта РФ потенциальных ХОО не исключает случаев трансграничного переноса ОХВ в случае крупномасштабной аварии на подобных объектах, расположенных в соседних регионах, или преднамеренной их доставки на территорию региона в террористических целях.

(8) Принцип оптимизации приобретения и размещения средств антидотной терапии

Принцип определяет критерии приобретения и размещения резерва антидотов, в качестве которых используются ассортиментная[106], финансовая[107] и физическая[108] доступность.

(9) Гибкость при формировании запасов медицинских средств антидотной терапии

Определяет возможность изменения номенклатуры и объема антидотов в составе резерва с учетом внедрения новых технологий лечения химической травмы, снабженческих возможностей, взаимозаменяемости лекарственных препаратов и медицинских изделий, а также оптимизации запасов по критерию терапевтической эффективности.

(10) Ресурсосбережение при формировании запасов средств антидотной терапии

Принцип реализуется при определении номенклатуры и объема формируемого запаса с учетом срочности назначения по экстренным и неотложным показаниям и доступности лекарственных препаратов оперативного получения из торговой сети, сроков годности, этапности накопления и освежения запаса.

---

[106] Ассортиментная доступность предполагает наличие достаточного количества лекарственных препаратов и медицинских изделий на фармацевтическом рынке.

[107] Физическая (или пространственно-временная) доступность предполагает размещение резерва (запаса) с точки зрения удобства и быстроты выдачи средств специфической фармакотерапии.

[108] Финансовая доступность предполагает обеспеченность оборотными средствами для закупки и поставки необходимых объемов средств специфической фармакотерапии. Затраты на освежение запаса могут быть частично компенсированы финансовыми средствами, вырученными от реализации на фармацевтическом рынке выпущенных из резерва при освежении запаса по достижению установленных сроков хранения лекарственных препаратов и медицинских изделий с неистекшим сроком годности, которые могут быть использованы в обычной медицинской практике.

2.6.2. Методические подходы к формированию неснижаемого запаса средств специфической фармакотерапии в составе регионального резерва, предназначенного для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы

Методика формирования запаса предполагает выполнение следующих этапов:

Этап 1. Анализ действующих нормативных правовых актов по формированию резервов (запасов) средств антидотной терапии для проведения мероприятий по ликвидации медико-санитарных последствий ЧС химической природы.

Разработка Положения (внесение изменений в Положение) о резерве средств антидотной терапии органа исполнительной власти субъекта Российской Федерации производится на основе действующей нормативной правовой базы в сфере порядка накопления, содержания и использования резервов материальных ресурсов (запасов)[109] и современных требований к организациям, осуществляющим деятельность, связанную с обращением лекарственных средств.

Разработанные типовые Положения о резерве (неснижаемом запасе) средств антидотной терапии территориальных центров медицины катастроф и лечебно-профилактических учреждений субъектов РФ приведены в Приложениях 2.9–2.10.

---

[109] В медицинском снабжении применительно к нормированию медицинского имущества используют следующие основные понятия: нормы накопления, нормы снабжения, нормы запасов, расчетные нормы, табели оснащения и др.

Научно-методологической основой для разработки различных норм снабжения медицинского имущества являются: научно обоснованная (среднестатистическая) структура поражений населения от различных факторов ЧС, стандарты медицинской помощи по каждой конкретной нозологической форме заболевания, утвержденные Минздравом Российской Федерации.

Нормы снабжения (запасов, табели оснащения), как правило, утверждаются руководителями соответствующих федеральных органов исполнительной власти, в чьем ведении находятся организации и формирования ВСМК (Минздрав России, Министерство обороны РФ и др.).

Нормирование медицинского имущества, закладываемого в резервы и неснижаемые запасы, т.е. применение утвержденных норм снабжения и запасов, осуществляют исходя из:

— организационно-штатной структуры организаций и формирований СМК и их возможностей по оказанию медицинской помощи пострадавшим;
— перепрофилирования и дополнительного развертывания коечного фонда медицинских организаций;
— установленных видов и объемов медицинской помощи;
— характера и масштабов предполагаемых ЧС (величины и структуры санитарных потерь);
— периодов автономной работы организаций и формирований СМК в зоне ЧС;
— периодичности обеспечения медицинского имущества и др. факторов.

Этап 2. Анализ территориальных особенностей характера возможных ЧС химической природы и определение на этой основе номенклатуры и объема запаса антидотов для проведения мероприятий по ликвидации медико-санитарных последствий ЧС химической природы.

Для оценки риска возникновения ЧС на уровне субъекта РФ целесообразно проведение сбора и экспертного анализа исходных данных (например, на основе сведений из паспорта безопасности территории региона, запрашиваемых в Главном управлении МЧС России по субъекту РФ). При этом следует учитывать установленную классификацию ЧС по масштабам и уровню ответственности за ликвидацию последствий ЧС соответствующего характера.

Получение экспертных оценок направлено на выработку объективного мнения, основанного на определенной совокупности коллективных оценок экспертов. Репрезентативность исследования обусловливается необходимым числом экспертов (в качестве экспертов могут привлекаться клинические фармакологи, токсикологи, организаторы здравоохранения, специалисты службы медицины катастроф и др. специалисты). Для достижения консенсуса целесообразно использовать итеративный подход.

Запас средств антидотной терапии формируется на основе определения так называемого риска уязвимости населения (представляющего собой процесс идентификации прямых и опосредованных последствий ЧС, определяющих соответствующие потребности в антидотах для оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной формах).

Эксперты должны оценить варианты факторов риска и их возможных источников:

a) характеристику региона, определяющую потенциальную «химическую нагрузку» на население (расположение имеющихся на территории субъекта РФ и в соседних регионах ХОО);

b) возможность поступления пациентов (в случае возникновения групповых или массовых поражений) из соседних регионов;

c) ожидаемое время пополнения запаса антидотов с учетом объема медицинской помощи, предоставляемого медицинскими организациями;

d) общую численность населения субъекта РФ.

Исходная информация для принимаемого экспертного решения по расчету потребности в средствах антидотной терапии должна содержать следующие данные:

— наличие ХОО (как на территории субъекта РФ, так и на территории других субъектов и сопредельных государств), при аварийных ситуациях на которых облако опасных химических веществ может достичь территории субъекта;

— срочность и очередность назначения медицинских средств антидотной терапии (показания для их применения вне медицинской организации, при медицинской эвакуации и в медицинской организации при оказании специализированной медицинской помощи);

— прогнозируемое количество пораженных в результате ЧС химической природы и величины возможных санитарных потерь, а также их распределение по степени тяжести[110];

— стандарты оказания медицинской помощи пациентам с химической травмой и комбинированными поражениями;

— особенности планируемого ЛЭО ликвидации медико-санитарных последствий ЧС (общее количество бригад скорой медицинской помощи и медицины катастроф, количество действующих коек для оказания специализированной медицинской помощи, количество резервируемых и/или перепрофилируемых коек на случай поступления пациентов с радиационными поражениями).

Для оперативного определения потребности в расходном медицинском имуществе при создании резервов неснижаемых запасов и в целях оперативного обеспечения населения, организаций и формирований СМК нормы снабжения и запасов медицинского имущества рассчитываются:

— на определенное количество пострадавших (как правило, на 100 человек) по Расчетным нормам лекарственных средств для оказания медицинской помощи пораженным;

[110] Прогнозируемое количество пораженных ($К_п$) и варианты вероятных санитарных потерь в результате ЧС химической природы частично рассмотрены в гл. 2.1 (формулы 2.1–2.3).

— на количество специализированных коек медицинской организации по нормам обеспечения здравоохранения РФ медицинским имуществом для оказания населению отдельных видов медицинской помощи в военное время из расчета на 10 специализированных коек и один месяц работы;

— на обеспечение работы токсико-терапевтической БСМП по табелям оснащения медицинского имущества из расчета на 25 пострадавших.

С учетом особенностей планируемых лечебно-эвакуационных мероприятий в очагах поражения и стандартов оказания медицинской помощи пораженным возможно использование следующих подходов к определению объема медицинских средств антидотной терапии.

a) Определение потребного количества средств антидотной терапии с использованием расчетных норм лекарственных препаратов и медицинских изделий для оказания медицинской помощи пораженным может производиться по формуле:

$$N_i = (S/100) \cdot n_i \qquad (2.4),$$

где: N_i — искомое количество *i*-го наименования антидота; S — количество пораженных (санитарные потери); n_i — количественный показатель нормы *i*-го наименования антидота по расчетным нормам. Вычисление необходимого количества лекарственных препаратов производится по каждому наименованию. Количество каждого наименования антидотных средств в расчетных нормах указывается на 100 пораженных.

b) Определение нормы расхода того или иного средства специфической фармакотерапии (*Ns*) возможно проводить по формуле:

$$Ns = Dc \cdot t \cdot S \qquad (2.5),$$

где: *Dc* — суточная доза антидотного средства; *t* — длительность его применения; *S* — количество пораженных (санитарные потери).

c) Расчет необходимого количества средств антидотной терапии в ряде случаев целесообразно проводить с учетом количества выездных бригад скорой

медицинской помощи (формула 2.6) и количества специализированных коек в медицинских организациях (формула 2.7).

$$К_{03} = ОЛД \cdot N \cdot P \quad (2.6),$$

где: $К_{03}$ — количество доз антидотов, необходимое для оказания скорой медицинской помощи; ОЛД — однократная лечебная доза; N — количество выездных бригад скорой медицинской помощи; P — оборачиваемость бригады скорой медицинской помощи во время ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

$$К_{С} = ОДД \cdot N_{Б} \cdot ЭКД \quad (2.7),$$

где: $К_{С}$ — количество доз антидота, необходимое для данной медицинской организации стационара; ОДД — однократная дневная доза; $N_{Б}$ — количество специализированных коек; ЭКД — эквивалентная курсовая доза.

d) Эффективность обеспечения антидотами ($Э_{ОЛ}$) при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС можно оценивать исходя из количества людей, нуждающихся в медицинской помощи, количества требуемых лекарственных препаратов с учетом численности населения региона и нормативных коэффициентов обеспечения этими средствами (формулы 2.8–2.10)[111].

$$К_{М} = К_{ОМБ} \cdot К_{Р} \quad (2.8),$$

где: $К_{М}$ — количество требуемых средств антидотной терапии; $К_{ОМБ}$ — нормативные коэффициенты обеспечения средствами антидотной терапии; $К_{Р}$ — численность населения территории.

$$Э_{ОЛ} = 1, \text{ если } К_{П} \leq К_{ОМБ} \cdot К_{Р} \quad (2.9),$$

[111] Из–за ограниченности бюджетов регионов следует рационально подходить к обеспечению средствами антидотной терапии, т.е. необходимо задавать различные уровни нормативных коэффициентов $К_{Р}$ и $К_{ОБМ}$ с учетом степени потенциальной химической опасности территорий.

$$Э_{ОЛ} = 1 - К_{П} / К_{М} = 1 - К_{П} / К_{ОМБ} \cdot К_{Р} \quad (2.10),$$

где: $Э_{ОЛ}$ — эффективность обеспечения средствами антидотной терапии; $К_{П}$ — количество людей, нуждающихся в медицинской помощи; $К_{М}$ — количество требуемых антидотов; $К_{ОМБ}$ — нормативные коэффициенты обеспечения средствами антидотной терапии; $К_{Р}$ — численность населения территории.

Этап 3. Формирование и расчет финансовых затрат на создание и поддержание запаса медицинских средств противолучевой терапии.

Для каждого наименования медицинского средства антидотной терапии должен быть установлен срок хранения в резерве и порядок освежения неснижаемого запаса. Для лекарственных препаратов и медицинских изделий в зависимости от установленных производителем сроков годности рекомендуется устанавливать следующие сроки хранения в составе резерва:

— при сроке годности 6 месяцев, срок хранения до освежения 4 месяца;

— при сроке годности 1 год — 7 месяцев;

— при сроке годности 2 года — 14 месяцев;

— при сроке годности 3 года и более — до достижения остаточного срока годности, равного 1 году.

Расчет финансовых затрат на создание и поддержание запаса лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения химических поражений, осуществляется в соответствии с определенными на предыдущих этапах номенклатурой, объемом и установленными сроками хранения и освежения.

Цены по каждому наименованию определяются в соответствии с государственным реестром предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также анализа сложившихся цен на рынке лекарственных препаратов и медицинских изделий. При расчете финансовых затрат на поддержание запаса на заданном уровне следует учитывать финансовые средства, вырученные от реализации медицинских средств противолучевой терапии (выпущенных из резерва при освежении запаса с неистекшим сроком годности), которые могут быть использованы в обычной медицинской практике.

Приложение 2.1

Аварийные токсикологические карточки приоритетных АХОВ

1. Аммиак 1. Воздействие газа или жидкости с резким запахом. 2. Совокупность раздражающего действия на ВДП и глаза сразу при контакте; в высоких концентрациях прижигающее действие на ВДП, глаза, открытые участки кожи. 3. Покраснение лица за счет раздражения кожи. 4. При высоких концентрациях развивается буйный бред с судорогами.	**2. Анилин** 1. Вдыхание паров маслянистой жидкости со слабым запахом. 2. Латентный период до появления первых симптомов — 3–5 часов. 3. При развитии картины отравления одним из первых симптомов может быть возбуждение больного по типу психоза и судороги. 4. Быстро развивается цианоз губ, ушей, ногтей, переходящий потом в синюху с зеленоватым оттенком — очень стойкий симптом. 5. Через 1–2 суток определяется увеличение печени, желтушность склер.
3. Ангидрид сернистый 1. Воздействие газа с острым запахом, напоминающим жженую резину. 2. В течение нескольких минут на фоне резкой гиперемии слизистой носа появляются очаги «белесых» ожогов, которые часто бывают причиной носовых кровотечений. 3. При поражении ВДП мокрота скудная, слизисто-кровянистая. 4. Часто бывает рвота с кровью, нарушение речи и глотания за счет ожогов слизистых оболочек; клиническая картина напрямую зависит от тяжести ожогов дыхательных путей.	**4. Ангидрид уксусный** 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости с запахом уксуса. 2. При контакте с парами раздражающее действие на глаза и ВДП, при одновременном попадании жидкости на кожу — ожоги. 3. Вызывает глубокие ожоги — струп белого цвета по типу ожогов уксусной кислотой (коагуляционный некроз). 4. При попадании внутрь на 1–2-е сутки гемолиз, желтуха, печеночная недостаточность.
5. Азота двуокись 1. Воздействие в обычных условиях паров красно-бурого цвета. 2. Полиморфизм симптоматики с преобладанием раздражающего и прижигающего действия на глаза и ВДП. 3. Беловатые налеты на деснах и в зеве. 4. Лимонно-желтый цвет мокроты в самом начале ее отхождения. 5. Через несколько часов после отравления развитие отека легких.	**6. Ацетальдегид** 1. Вдыхание паров очень летучей жидкости с сильным запахом уксуса. 2. При контакте раздражающее действие на глаза, ВДП и кожу. 3. Покраснение лица за счет раздражения кожи. 4. Сонливость, состояние оглушенности в совокупности с раздражением глаз и ВДП.

7. Ацетонитрил 1. Воздействие паров бесцветной летучей жидкости с запахом эфира. 2. Зуд и раздражение кожи в местах контакта при отсутствии раздражения глаз и ВДП. 3. Прямое наркотическое действие в начальный период отравления. 4. В дальнейшем при любом пути отравления (ингаляционный или всасывание через кожу) симптоматика напоминает отравление синильной кислотой, но менее выражена. 5. Присоединение симптомов раздражения ЖКТ (тошнота, понос, боли в животе).	**8. Акрилонитрил** 1. Воздействие паров бесцветной жидкости со слабым сладковатым запахом. 2. При контакте сразу возникают симптомы раздражения глаз, ВДП и кожи. 3. Через несколько часов в местах контакта с жидкостью развиваются ожоги кожи с гиперемией и пузырями. 4. В дальнейшем при любом пути отравления (ингаляционный или всасывание через кожу) симптоматика напоминает отравление синильной кислотой, но менее выражена. 5. На фоне общетоксического действия возбуждение с легкой атаксией и тремором.
9. Акролеин 1. Воздействие паров бесцветной легколетучей жидкости с запахом пригорелого жира (тлеющей светильни). 2. Сразу вызывает резкое раздражение глаз, ВДП, кожи и ЖКТ (боли, тошнота, рвота). 3. Через несколько часов в местах контакта с жидкостью развиваются ожоги кожи с гиперемией и пузырями. 4. На фоне некоторого общетоксического действия слабый наркотический эффект.	**10. Ацетонциангидрин** 1. Воздействие паров летучей бесцветной жидкости с запахом горького миндаля. 2. Медленное развитие симптомов (от 20 минут до 1 часа и более). 3. Сходство клинической картины с отравлением синильной кислотой. 4. Основной путь поражения — всасывание через кожные покровы, часто при пропитывании одежды. 5. Быстрое купирование симптомов при смене одежды и смывании жидкости с кожи.
11. Бензол 1. Вдыхание паров бесцветной летучей жидкости со своеобразным сладковатым запахом. 2. При отравлении запах бензола ощущается от одежды и в выдыхаемом воздухе. 3. Быстрое развитие состояния, близкого к опьянению. 4. Мышечные подергивания на фоне спутанного сознания. 5. Вишнево-красная окраска слизистых на фоне бледной (иногда землисто-синюшной) окраски кожи.	**12. Бромбензол** 1. Вдыхание паров бесцветной подвижной жидкости с запахом бензола. 2. Развитие при отравлении одновременно симптомов раздражения глаз и ВДП, наркотического опьянения и клонико-тонических судорог. 3. Тяжесть клинической картины: быстрое развитие угнетения с опасностью паралича сосудистого и дыхательного центров.
13. Бром 1. Вдыхание паров тяжелой красно-бурой жидкости с резким запахом. 2. Характерный запах изо рта больного. 3. Сильное раздражение глаз и обильное выделение слизи с кровью из носа. 4. Астмоидное состояние. 5. Окрашивание слизистой рта, языка и конъюнктивы в коричневый цвет.	**14. Бензилхлорид** 1. Воздействие паров бесцветной жидкости с резким запахом. 2. Резкое раздражение глаз при слабом раздражении носа и ВДП. 3. Тяжелые воспалительные реакции на коже в местах контакта. 4. Развитие отека легких или тяжелого воспаления легких на 2–3-и сутки.

15. Бутил бромистый 1. Вдыхание паров прозрачной жидкости со сладковатым запахом. 2. Слабый наркотический эффект. 3. Развитие воспаления или отека легких в течение суток. 4. Через несколько суток поражение печени и почек.	**16. Водород хлористый** 1. Вдыхание бесцветного с резким запахом газа, образующего облако белого тумана. 2. При контакте сразу возникает резкое раздражение слизистых носа и ВДП. 3. Легкое раздражение глаз, хотя при прямом воздействии тумана вещества на роговицу возможна выраженная реакция с помутнением роговицы. 4. Резкая болезненность кожи лица при воздействии тумана вещества.
17. Водород фтористый 1. Воздействие бесцветного с характерным запахом газа, образующего с влажным воздухом туман. 2. При контакте с парами резкая болезненность слизистых носа, дерматит ноздрей, губ. 3. Быстро развивается осиплость голоса вплоть до полного отсутствия, спазм век. 4. Нарушение сердечной деятельности и ЦНС (приступы тетании). 5. Вызывает сухой дерматит кожи, особенно в местах контакта, через 5–7 дней возможно появление ожогов вплоть до пузырей. Ощущение боли при ожоге вызывают только очень крепкие растворы. 6. Возможно развитие отека легких.	**18. Водород мышьяковистый** 1. Вдыхание бесцветного тяжелого газа (химически чистый не обладает запахом, разлагаясь уже при комнатной температуре пахнет чесноком). 2. При контакте отсутствуют симптомы поражения, латентный период 3–8 часов. 3. Спустя несколько часов возникает частая рвота, резкое уменьшение количества выделяемой мочи и желтуха (результат гемолиза). 4. Аммиачный запах изо рта, на языке налет желтого или черного цвета.
19. Гексафторбензол 1. Вдыхание паров бесцветной летучей жидкости со слабым запахом. 2. При вдыхании паров быстро наступает глубокий наркотический сон. 3. Признаки угнетения дыхания при отсутствии сердечно-сосудистых расстройств. 4. Отсутствие других симптомов поражения.	**20. Гексил бромистый** 1. Вдыхание паров летучей жидкости, малорастворимой в воде. 2. При контакте с парами выраженное раздражение глаз, выделения из носа, першение в горле, кашель. 3. В начальный период отравления выраженное возбуждение, сменяющееся при продолжении контакта глубоким наркотическим сном. 4. Признаки угнетения дыхания.
21. Гидразин 1. Вдыхание паров бесцветной гигроскопичной жидкости без цвета и запаха (несимметричный диметилгидразин — с резким запахом), дымящей на воздухе. 2. При контакте сразу раздражает глаза, ВДП и кожу. 3. В течение нескольких часов развиваются клонико-тонические судороги и признаки печеночной недостаточности (увеличение печени, желтуха). 4. В тяжелых случаях возможно развитие отека легких.	**22. Гидроперекись изопропилбензола** 1. Бесцветная маслянистая жидкость с запахом, напоминающим озон. 2. Признаки поражения развиваются медленно: в течение часа возникает раздражение глаз, заметное покраснение кожи, возбуждение. 3. При продолжении контакта возбуждение переходит в клонические судороги. 4. При местном воздействии сильно раздражает кожу, при попадании в глаза развивается гнойный конъюнктивит.

23. Диметиламин 1. Воздействие бесцветного газа с резким аммиачным запахом (на воздухе дымит). 2. Сразу при контакте вызывает раздражение глаз и ВДП. 3. Обильные кровянистые выделения из носа и сильное слюнотечение. 4. В течение нескольких минут развитие возбуждения, судорог и признаков угнетения дыхания.	**24. Диметиланилин** 1. Вдыхание паров жидкости желто-коричневого цвета с сильным дегтярным запахом. 2. Латентный период до появления первых симптомов — несколько часов. 3. После латентного периода появляются необъяснимая слабость, головокружение, тошнота, боли в области печени. 4. Признаки поражения ЦНС: нарушение координации, онемение и ощущение ползания мурашек в конечностях. 5. Самый стойкий симптом — выраженный цианоз губ, ушей, пальцев — держится дольше других симптомов. 6. Появление признаков гемолиза эритроцитов.
25. Дикетен 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости с острым запахом (иногда запахом уксуса, хлора). 2. Сразу при контакте с парами жжение в глазах, обильное слезотечение и слюнотечение. 3. Спустя несколько часов слизисто-гнойные выделения из носа. 4. Ухудшение состояния в течение суток с подъемом температуры, кашлем, развитием гнойно-некротических изменений в легких. 5. Возможно развитие отека легких.	**26. 4,4-Диметилдиоксан** 1. Вдыхание паров прозрачной бесцветной жидкости с резким неприятным запахом. 2. Сразу при контакте умеренное раздражение глаз и ВДП. 3. При продолжении контакта появляются атаксия, головокружение, глубокий наркоз. 4. Резкое угнетение дыхания, выраженный цианоз губ, пальцев. 5. Присоединение поражения печени и почек на 2–3-и сутки вплоть до уремии.
27. Дихлорэтан 1. Вдыхание паров бесцветной прозрачной жидкости с запахом, напоминающим хлороформ. 2. При ингаляционном отравлении сразу умеренное раздражение глаз и ВДП, легкая спутанность сознания, головокружение. 3. Состояние наркотического опьянения с выраженными вегетативными реакциями (потливость, покраснение лица, нарушения сердечного ритма). 4. Могут быть галлюцинации. 5. Запах хлороформа в выдыхаемом воздухе. 6. Присоединение поражения печени и почек на 2–3-и сутки.	**28. 1,3-Дихлорпропилен** 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости. 2. Сразу при контакте раздражение ВДП. 3. Двигательное возбуждение, на фоне которого развивается угнетение дыхания. 4. Период мнимого благополучия в течение нескольких часов после отравления. 5. Развитие отека легких.

29. Диэтиламиноэтилмеркаптан 1. Воздействие малолетучей жидкости с сильным неприятным запахом (гнилого лука). 2. Отравление при непосредственном контакте с жидкостью (попадание в глаза, на кожу, заглатывание, пропитывание одежды). 3. Сразу при контакте раздражение слизистых и кожи в местах контакта. 4. Через час или несколько часов развитие короткого периода возбуждения с последующим угнетением и впадением в наркоз. 5. На фоне наркоза судорожные подергивания мышц конечностей и угнетение дыхания. 6. Возможно развитие отека легких.	**30. Диметилформамид** 1. Вдыхание паров бесцветной летучей жидкости. 2. Сразу раздражение глаз, кожи и ВДП. 3. При продолжении контакта угнетение дыхания, кровообращения с падением артериального давления. 4. Развитие судорог смешанного характера.
31. 1,2-Дихлорпропан 1. Вдыхание паров бесцветной прозрачной жидкости с запахом, напоминающим хлороформ. 2. При ингаляционном отравлении сразу умеренное раздражение глаз и ВДП, легкая спутанность сознания, головокружение. 3. Состояние наркотического опьянения с выраженными вегетативными реакциями (потливость, покраснение лица, нарушения сердечного ритма). 4. Могут быть галлюцинации. 5. Запах хлороформа в выдыхаемом воздухе. 6. Присоединение поражения печени и почек на 2–3-и сутки.	**32. 4-Изопропил-БЦФ** 1. Отравление при вдыхании продуктов сгорания полиуретана, синтетических авиационных масел, фунгицидов, пестицидов или употребление зараженных продуктов питания. 2. Бурное развитие симптомов отравления в течение нескольких минут. 3. Преобладание симптомов поражения сердечно-сосудистой системы и гипоксии. 4. Выраженный тремор, атаксия, клонико-тонические судороги или даже опистотонус (в зависимости от тяжести отравления). 5. На фоне судорог и гипоксии отсутствие других симптомов, характерных для ФОВ (миоз, фибрилляции, бронхорея, гастроэнтерит)
33. Кислота азотная 1. Вдыхание паров жидкости желтоватого цвета с едким запахом, образующей на воздухе туман. 2. При контакте с парами раздражение глаз, ВДП, рефлекторная остановка дыхания, которая может вызвать мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. 3. Спустя несколько часов появление кашля с выделением лимонно-желтой мокроты. 4. При контакте с кожей тяжелый ожог с развитием некротического струпа желтого цвета. 5. Возможно развитие отека легких через несколько часов.	**34. Кислота соляная** 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости с едким запахом, образующей туман. 2. Сразу при контакте резкое раздражение глаз, ВДП, особенно слизистых носа. 3. Гиперемия лица, осиплость голоса, обильные выделения из носа. 4. Могут быть очаги некроза на слизистых носа и ВДП, кашель с кровянистой мокротой. 5. При контакте с кожей ожоги с серозными пузырями.

35. Кислота хлорсульфоновая 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости с острым запахом, образующей туман. 2. Сразу при контакте раздражение слизистых глаз, ВДП, особенно носа. 3. Осиплость голоса, кашель с мокротой, иногда с прожилками крови. 4. При контакте с кожей ожоги от серозных пузырей (чаще) до струпа белого цвета (в зависимости от концентрации).	**36. Кислота бромистоводородная** 1. Воздействие паров бесцветной жидкости с острым запахом. 2. Сразу умеренное раздражение носа, глаз, ВДП. 3. Менее выраженные симптомы со стороны ВДП по сравнению с другими кислотами. 4. Ожоги кожи, чаще 1 степени, реже — с серозными пузырями.
37. Кислота муравьиная 1. Воздействие паров бесцветной жидкости с едким запахом. 2. Сразу раздражение носа, глаз, ВДП. 3. Через несколько часов неприятные ощущения в эпигастрии, отрыжка кислым, изжога, вздутие живота. 4. Ожоги жидкой кислотой с резкой жгучей болезненностью и отеком. 5. Появление пузырей спустя сутки (или несколько часов).	**38. Кислота хлорная** 1. Вдыхание паров бесцветной, дымящейся на воздухе жидкости с едким запахом. 2. Сразу резкое раздражение носа, глаз и ВДП. 3. Очаги некроза (ожогов) на слизистых носа, ВДП, глаз. 4. Резкое удушье, спазм гортани, осиплость голоса. 5. При контакте с кожей ожоги по типу коагуляционного некроза, струп белого цвета с изъязвлениями.
39. Кротоновый альдегид 1. Вдыхание паров жидкости с сильным запахом пригорелого жира. 2. Сразу резкое раздражение глаз и носа, затем ВДП. 3. Раздражение кожи с изъязвлениями.	**40. Метанол** 1. Вдыхание паров жидкости, по вкусу и запаху похожей на этиловый спирт. 2. Быстрое наступление непродолжительного опьянения. 3. При тяжелом отравлении быстрое развитие (часы) тяжелого гастроэнтерита, судорог и комы. Смерть в течение суток. 4. При легком отравлении скрытый период 1–2 суток, затем на фоне гастроэнтерита развитие атрофии зрительных нервов до полной слепоты.
41. Метилацетат 1. Вдыхание паров жидкости с неприятным запахом. 2. При вдыхании паров ртом противный привкус во рту. 3. Слабое раздражение глаз, носа и ВДП. 4. Слабый наркотический эффект (головокружение, сонливость).	**42. Метил бромистый** 1. Вдыхание бесцветного газа без запаха. 2. Отсутствие симптомов в момент отравления. 3. Скрытый период 4–72 часа, в течение которого могут быть симптомы наркотического действия (сонливость, апатия). 4. После скрытого периода миоклония трех первых пальцев, двоение в глазах, судороги конечностей. 5. Развитие отека легких.
43. Метилмеркаптан 1. Воздействие газа с чрезвычайно неприятным, гнилостным запахом. 2. Рефлекторная тошнота, рвотная реакция на запах. 3. Раздражение глаз и короткий период возбуждения сразу, затем угнетение и наркотическое опьянение. 4. Быстрая потеря сознания, судороги, галлюцинации. 5. Во всех случаях без смертельного исхода развитие отека легких.	**44. Метил хлористый** 1. Вдыхание бесцветного газа без запаха. 2. Отсутствие симптомов в момент отравления. 3. Скрытый период 1–2 часа, в течение которого могут быть симптомы наркотического действия (сонливость, апатия). 4. Ощущение «удлинения языка». 5. Двоение в глазах, гнусавость, нарушение глотания. 6. В течение суток развитие судорог, потери сознания до суток и более, желтухи, иногда анурии.

53. Перекись ацетила 1. Воздействие бесцветных кристаллов, легко взрывающихся, или бесцветной жидкости (25%-й раствор в диметилфталате). 2. При воздействии паров или аэрозолей сильное раздражение глаз, ВДП и бронхов. 3. При попадании раствора в глаза тяжелые ожоги с прободением роговицы. 4. Сильное раздражение кожи в местах контакта, возможны ожоги с изъязвлениями. 5. Возможно развитие отека легких.	**54. Синильная кислота** 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости со специфическим запахом горького миндаля. 2. Один из первых симптомов — боли в сердце по типу стенокардии, иногда довольно интенсивные. 3. Чрезвычайно быстрое развитие всех стадий отравления: потеря сознания, судороги, кома. 4. Характерная розовая окраска кожи и слизистых.
55. Рицин 1. Отравление при употреблении семян клещевины либо при воздействии аэрозоля (диверсия). 2. Скрытый период от нескольких часов до суток. 3. При развитии картины отравления возбуждение, сменяющееся угнетением, гастроэнтерит, нарушение дыхания, сердечно-сосудистые нарушения (состояние подобно тяжелому инфекционному заболеванию). 4. В течение 2–3 дней развитие желтухи, параличей, угнетения дыхания. 5. Положительной эффект от применения вакцины и антисыворотки.	**56. Сероводород** 1. Вдыхание бесцветного газа с запахом тухлых яиц. 2. Сразу при воздействии паров раздражение глаз и ВДП. 3. Через несколько минут слабость, атаксия, возбуждение с галлюцинациями или обмороки, рвота. 4. Далее развитие судорог, потеря сознания, коматозное состояние. 5. В бессознательном состоянии сужение зрачков с вялой реакцией на свет. 6. При очень высоких концентрациях сразу развивается судорожно-коматозная форма (подобно цианидам). 7. Развитие пневмонии или отека легких в течение суток.
57. Сероуглерод 1. Вдыхание паров маслянистой жидкости желтоватого цвета с тошнотворным запахом. 2. При небольших концентрациях раздражение ВДП, продолжительная головная боль, чувство легкого опьянения. 3. При высоких концентрациях наркотическое опьянение с эйфорией, нередко бредом и галлюцинациями, ощущение ползания мурашек по телу. 4. При очень высоких концентрациях после нескольких вдохов потеря сознания, глубокая кома. 5. После выхода из комы острый делириозный психоз.	**58. Толуол** 1. Вдыхание паров бесцветной жидкости с характерным запахом. 2. Через несколько минут пары раздражают глаза и ВДП. 3. Далее возникает чувство опьянения без периода возбуждения, утомление, усталость, атаксия. 4. Расширение зрачков при сохраненном сознании. 5. При невысоких концентрациях нет угнетения дыхания, при очень высоких концентрациях могут быть сразу остановка дыхания, потеря сознания, мышечные подергивания.
59. Триметиламин 1. Воздействие газа с аммиачным запахом. 2. Практически сразу раздражение глаз, ВДП и кожи. 3. Возбуждение, сердцебиение, ощущение приливов крови к голове. 4. Тяжелые отравления не описаны.	**60. Тетрафторэтилен** 1. Воздействие газа без запаха, опасность незаметного отравления. 2. При вдыхании паров в течение 1–2 часов сухость в ВДП, нарушение ритма дыхания, общая слабость при отсутствии других симптомов. 3. При дальнейшем воздействии через несколько часов судороги с угнетением и даже остановкой дыхания.

61. Тетрахлорпропен 1. Вдыхание паров прозрачной жидкости с резким запахом. 2. В высоких концентрациях раздражает ВДП и глаза. 3. Через 1–2 часа вялость, чувство усталости, нарушение внимания, заторможенность. 4. На 1–2-е сутки нарастание симптомов тяжелого поражения печени. 5. Раздражение кожи в местах контакта.	**62. Тетрафторэтан** 1. Воздействие газа без запаха, опасность незаметного отравления. 2. Быстрое наступление глубокого наркотического сна. 3. Быстрый выход из наркоза. 4. Отсутствие других симптомов поражения при воздействии средних концентраций.
63. Т-2 токсин 1. Отравление при попадании в организм частиц зараженного зерна (употребление в пищу; из окружающего воздуха при переработке; попадание на кожу). 2. Быстрое развитие (при ингаляции частиц — в течение нескольких минут, при попадании на кожу или внутрь — около часа) тяжелого энтерита, коллапса, сердечно-сосудистой недостаточности. 3. Некротический дерматит в местах контакта. 4. Развитие отека легких в течение суток.	**64. Трибромметан** 1. Вдыхание паров тяжелой жидкости с запахом хлороформа. 2. Раздражение ВДП при вдыхании паров. 3. Быстрое наступление наркотического сна. 4. В течение суток развитие признаков поражения печени, почек, воспалительных изменений в легких. 5. При субнаркотических концентрациях психоз с галлюцинациями и бредом.
65. Три(ортокрезил)фосфат 1. Употребление внутрь или вдыхание аэрозоля маслянистой жидкости без запаха. 2. Кратковременные желудочно-кишечные расстройства в течение 1–2 дней. 3. Развитие с 8-х суток в течение 2–4 недель вялых параличей нижних конечностей с тенденцией к распространению процесса в восходящем направлении.	**66. 1,2,3-Трихлорпропан** 1. Вдыхание паров (или прием внутрь) бесцветной жидкости с запахом хлороформа. Действие сходно с хлороформом, только медленнее. 2. При субнаркотических концентрациях иногда психическое возбуждение с галлюцинациями. 3. При высоких концентрациях быстрая утрата сознания и глубокий наркоз. 4. Угнетение дыхания, аритмия, фибрилляция желудочков, падение АД. 5. Через 1–3 суток желтуха, поражение почек. 6. При приеме внутрь тяжелый гастроэнтерит.
67. 2,3,7,8-Тетрахлордибензо-*п*-диоксин 1. Момент отравления незаметен, как правило прием с зараженной пищей. 2. Скрытый период 5–7 дней. 3. Острый гастроэнтерит с общими явлениями и острыми болями. 4. Появление через 3–5 дней после гастроэнтерита специфической угревидной сыпи (хлоракне) на лице, в подмышечной области, в паху.	**68. Трихлорэтилен** 1. Вдыхание паров (или прием внутрь) бесцветной жидкости с запахом хлороформа. 2. Сразу вызывает слабое раздражение слизистых и чувство опьянения. 3. Возможен психоз с галлюцинациями. 4. Высокие концентрации вызывают быстрый и глубокий наркоз, смерть в результате угнетения дыхания. 5. Может развиться отек легких (при образовании на свету фосгена). 6. При приеме внутрь тяжелый гастроэнтерит со смертельным исходом. 7. Окрашивание кожи, ногтей, изъязвления кончиков пальцев при контакте с жидкостью. 8. Нарушение зрения и парез тройничного нерва.

69. Тионилхлорид 1. Воздействие паров бесцветной, дымящейся на воздухе жидкости с острым запахом. 2. Сразу резкое раздражение глаз и особенно ВДП. 3. Покраснение глаз, лица, а при действии высоких концентраций ожоги слизистых носа, глаз, глотки. 4. При попадании на кожу ожоги с образованием пузырей.	**70. Углеводороды бромированные** 1. Воздействие паров бесцветной жидкости со слабым запахом. 2. Развитие наркотического опьянения в течение часа. 3. Возможно развитие судорог и коматозного состояния. 4. Развитие отека легких в течение суток или нескольких суток.
71. Фосген 1. Вдыхание бесцветного газа с запахом гнилых фруктов или прелого сена. 2. Отсутствие симптомов поражения при контакте. 3. Латентный период несколько часов (период мнимого благополучия). 4. В период мнимого благополучия возникает признак развивающегося отека легких: на фоне учащенного дыхания выраженное урежение пульса (брадикардия). 5. После латентного периода длительностью в несколько часов развивается отек легких.	**72. Формальдегид** 1. Вдыхание газа (или паров 40%-го раствора формалина) с неприятным резким запахом. 2. Сразу раздражение глаз, верхних и глубоких дыхательных путей. 3. Симптомы наркотического действия (от возбуждения до сонливости, атаксии и судорог). 4. Может быть трахеобронхит вплоть до отека легких. 5. При контакте с растворами крапивница, отек кожи, может быть экзема.
73. Фтор 1. Воздействие желтоватого газа с сильным раздражающим запахом. 2. Сразу при контакте резкое раздражение глаз и ВДП. 3. Изъязвления роговиц, слизистой носа, носовые кровотечения. 4. При высоких концентрациях отечность лица, мацерация век, носо-губных складок, углов рта. 5. Осиплость голоса вплоть до афонии, может быть спазм гортани. 6. Выраженные сердечно-сосудистые расстройства, гипоксия смешанного генеза. 7. Могут быть судороги (тетания). 8. Ожоги кожи, напоминающие термические 2-й степени.	**74. Фторацетат натрия** 1. В обычных условиях — бесцветные игольчатые кристаллы (белый порошок). Может быть применен как диверсионный яд в виде аэрозоля или водного раствора. 2. Скрытый период до 6 часов. 3. Первые симптомы: беспричинное возбуждение, беспокойство, слюнотечение, бронхорея. 4. Быстрое наступление бессознательного состояния с судорогами и расстройством дыхания. 5. Клиника очень похожа на отравление ФОВ, только с латентным периодом и нет миоза.
75. Хлор 1. Вдыхание газа желтовато-зеленого цвета со своеобразным колющим запахом. 2. Сразу возникают раздражение глаз и приступы удушья (вследствие спазма гортани) с периодами коротких ремиссий и раздражение глаз. 3. По внешнему виду пораженные напоминают больных с приступом бронхиальной астмы. 4. После латентного периода длительностью в несколько часов развивается отек легких.	**76. Хлорпикрин** 1. Воздействие паров бесцветной или желтоватой маслянистой жидкости с запахом меда. 2. По внешнему виду пораженные напоминают больных с приступом бронхиальной астмы. 3. Наряду с симптомами раздражения ВДП и глаз (лакриматорный эффект) ранняя тошнота и рвота («рвотный газ»). 4. После латентного периода длительностью в несколько часов развивается отек легких.

77. Хлорциан 1. Вдыхание бесцветного газа с острым запахом. 2. Сразу вслед за ощущением резкого запаха чрезвычайно сильное слезотечение (лакриматорный эффект). 3. Быстрое развитие вслед за слезотечением состояния прострации (или даже потери сознания) и симптомов поражения, напоминающих отравление синильной кислотой — судороги, розовая окраска кожи (общетоксическое действие). 4. Через несколько часов возможно развитие отека легких.	**78. Хлороформ** 1. Вдыхание паров (или прием внутрь) бесцветной жидкости со сладковатым запахом. 2. При субнаркотических концентрациях иногда психическое возбуждение с галлюцинациями. 3. При высоких концентрациях быстрая утрата сознания и глубокий наркоз. 4. Угнетение дыхания, аритмия, фибрилляция желудочков, падение АД. 5. Через 1–3 суток желтуха, поражение почек. 6. При приеме внутрь тяжелый гастроэнтерит.
79. Хлорбензол 1. Воздействие паров бесцветной летучей жидкости со специфическим запахом. 2. Сразу слабое раздражение глаз и ВДП. 3. При высоких концентрациях в течение нескольких минут наркотическое опьянение, повышение рефлексов, судороги и быстрое впадение в кому.	**80. Хлорокись фосфора** 1. Воздействие паров бесцветной, дымящейся жидкости с едким удушливым запахом. 2. Скрытый период 2–6 часов. 3. При контакте с парами раздражение слизистых глаз и носа, быстро исчезающее. 4. После скрытого периода нарастание симптомов со стороны органов дыхания (удушье, кашель с кровянистой мокротой, цианоз) и сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма). 5. Развитие бронхита, воспаления или отека легких.
81. Четыреххлористый кремний 1. Воздействие паров бесцветной дымящейся жидкости с резким удушливым запахом. 2. Через 5–10 минут резкое раздражение ВДП, глаз и кожи лица. 3. При высоких концентрациях ожог ушных раковин, помутнение роговиц и болезненность кожи лица. 4. Коагуляционный некроз кожи в местах контакта с жидкостью. 5. Воспалительные явления в бронхах и легких.	**82. Этиленимин** 1. Вдыхание паров подвижной бесцветной жидкости с запахом аммиака. 2. В течение нескольких минут сильное раздражение глаз и ВДП. 3. При высоких концентрациях блефароспазм, помутнение роговиц, осиплость голоса. 4. Развитие воспалительно-некротических изменений в глубоких дыхательных путях. 5. Поражение почек на 2–3-и сутки (при тяжелом отравлении). 6. Раздражение кожи при контакте (дерматит, экземы, некроз).
83. Этиленсульфид 1. Вдыхание паров бесцветной летучей жидкости с неприятным запахом. 2. Сразу раздражение слизистых глаз и ВДП. 3. Могут быть кровянистые выделения из носа. 4. Судорожные подергивания мышц всего тела, наркотическое опьянение и глубокий наркоз несколько часов. 5. Развитие отека легких через несколько часов. 6. При контакте с кожей кратковременное раздражение.	**84. Эпихлоргидрин** 1. Вдыхание паров бесцветной прозрачной жидкости со слабым запахом. 2. Сразу преимущественное раздражение ВДП и слабое раздражение глаз. 3. При высоких концентрациях воспалительно-некротические изменения в глубоких дыхательных путях. 4. Поражение печени и почек на 1–3-и сутки.

Приложение 2.2

Перечень используемых антидотов и некоторых приравниваемых к ним средств для лечения отравлений и необходимость их использования на этапах медицинской эвакуации

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
АНТИДОТЫ						
1	Амилнитрит — образование метгемоглобина за счет окисления двухвалентного железа гемоглобина в трехвалентное, взаимодействующего с цианид-ионом с образованием цианметгемоглобина (нетоксичен) и активной цитохромоксидазы	Синильная кислота и ее производные	Вдыхать содержимое 2–3 амп.	Используется: под защитную маску (противогаза или мешок Амбу), сочетая с ингаляцией 100% кислорода	Используется: ингаляция при самостоятельном дыхании либо через маску мешка Амбу	Не используется
2	Аминостигмин (нивалин, физостигмин) — обратимое угнетение холинэстеразы в сочетании с непосредственным действием на холинорецепторы. Фармакологический антагонист холинолитических веществ	Холинолитические средства (атропин, циклодол, паркопан и др. холинолитики, белена), вещество BZ	1–2 мг в виде 0,1% р-ра аминостигмина, физостигмина салицилата, 2,5–5 мг нивалина в виде 0,1–0,5% р-ра в/в, в/м; повторно через 1–2 ч 2–3 р/сут	Не используется	Используется	Используется при показаниях: возобновление психомоторного возбуждения и галлюцинаций
3	Аммония карбонат — образование нетоксичного гексаметилентетрамина при взаимодействии с формалином	Формалин, прием внутрь	Промывание желудка 3% р-ром	Не используется	Не используется, т. к. не включен в оснащение бригад СМП	Может использоваться

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
4	Аммония хлорид — см. Аммония карбонат	см. Аммония карбонат	см. Аммония карбонат	см. Аммония карбонат	см. Аммония карбонат	см. Аммония карбонат
5	Атропина сульфат — блокада холинорецепторов, торможение медиаторной функции ацетилхолина	Фосфорорганические соединения, лекарственные препараты, другие химические вещества, токсическое действие которых сопровождается брадикардией	В/в (при интенсивной атропинизации), в/м (при поддерживающей) от 5–10 мг до 100–500 мг и более в сутки в виде 0,1% р-ра (ампулы по 1 мл) до достижения легкой переатропинизации (ширина зрачков не менее 5 мм, учащение пульса до 90–100 ударов в 1 мин, купирование бронхореи, бронхоспазма. При отравлении лекарственными препаратами, вызывающими брадикардию, доза атропина не должна превышать 1–2 мг одномоментно	Может использоваться только в шприц-тюбике	Используется в основном для достижения переатропинизации от 1–2 мг до 10 мг	Используется в режиме поддерживающей атропинизации под контролем частоты пульса и состояния дыхания
6	Ацетилцистеин (N-ацетилцистеин, NAC) — повышает уровень глутатиона и действует как его заменитель, поставляя дополнительные сульфгидрильные группы	Отравления галогенизированными углеводородами (тетрахлорметан, метила бромид и др.), нитрилами, паракватом. Отравления ацетаминофеном (парацетамолом, бледной поганкой	в/в 150 мг/кг в виде 20% р-ра в 5% р-ре глюкозы в течение 15 мин, далее по 50 мг/кг через 4 ч в 1 л 5% р-ра глюкозы 4 р/сут. Возможно применение внутрь по схеме: первоначально 140 мг/кг, затем по 70 мг/кг 4 р/сут на протяжении 1–2 сут. При этом исходный 20% р-р разбавляют до 5% р-ра фруктовым соком или щелочной питьевой водой для улучшения вкусовых качеств. Ацетилцистеин можно принимать внутрь или вводить через назогастральный зонд вместе с активированным углем	Не используется	Может использоваться при уточнении диагноза	Используется

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
7	Ацизол — повышение сродства гемоглобина к кислороду, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, влияние на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, уменьшение относительного сродства гемоглобина к оксиду углерода, частичное снятие эффекта Холдейна	Отравление монооксидом углерода (угарный газ), поражение дыхательных путей продуктами горения	в/м по 1 мл 6% р-ра повторно	Не используется	Вводится 1 доза	Вводится по 1 мл в/м до 4 раз в течение 1 сут после отравления при отравлении средней и тяжелой степени
			В капсулах по 120 мг	Принимается перорально с профилактической целью спасателями и пожарными за 20–30 мин до входа в очаг пожара или задымления. Повторно через 1 ч при необходимости		
8	Берлинская лазурь	См. Калий-железо гексацианоферрат	См. Калий-железо гексацианоферрат	См. Калий-железо гексацианоферрат	См. Калий-железо гексацианоферрат	См. Калий-железо гексацианоферрат
9	Витамин В6 (пиридоксин) — заместительное действие при блокаде пиридоксалевых ферментов, катализирующих окислительное дезаминизирование катехоламинов (моноаминооксидаза, катехоламино-ортометилтрансфераза и др.)	Сероуглерод, гидразин, дитиокарбаматы, трихлорэтилен, антитуберкулезные препараты (тубазид, фтивазид, изониазид и др.)	в/в капельно в 5%, 10% р-ре глюкозы до 0,5–1,0 мл 5% р-ра (25–50 мг) на 1 кг массы тела больного	Не используется	Используется при отравлении гидразинами в дозе 5–10 мл 5% р-ра	Используется при отравлении гидразинами в дозе 5–10 мл 5% р-ра повторно до устранения симптомов поражения ЦНС

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
10	Витамин К1 — фитоменадион (в России викасол) — составной элемент активной части голофермента — катализатора синтеза протромбина; предотвращает торможение свертывания крови при ингибиции голофермента	Непрямые (дикумариновые антикоагулянты, в т. ч. потенциальный диверсионный яд суперварфарин, салицилаты)	До 10 мл 1% р-ра в/м, в/в в сут под контролем коагулограммы	Не используется	Не используется	Используется после уточнения диагноза отравления суперварфарином под обязательным контролем коагулограммы и в сочетании со свежезамороженной плазмой
11	Глюкоза — образование нетоксичного циангидрина при соединении с синильной кислотой и цианидами глюкозы и некоторых продуктов ее окисления (диоксиацетон и др.)	Синильная кислота, цианиды	5%, 10%, 20% р-ры до 400 мл в/в капельно или 40% р-р до 100 мл в/в струйно	Не используется	Используется в сочетании с другими антициановыми антидотами	Используется в сочетании с другими антициановыми антидотами
12	Дефероксамин (десферал) — сидерамин микробного происхождения, лишенный железа, прочно связывается с образованием ферриоксамина	Препараты железа	в/в капельно из расчета до 15 мг/ч на 1 кг массы тела больного; повторное введение не ранее чем через 24 ч во избежание сердечно-сосудистых осложнений, 5–10 г внутрь после промывания желудка	Не используется	Не используется	Используется, если уровень железа в сыворотке крови превышает 400–500 мкг/100 мг или 72–90 мкмоль/л; в/в капельное введение начинается с дозы 15 мг/кг в 1 ч под контролем АД
13	4-диметиламинофенол (4-DMAP) —предотвращение связывания цианидов с железом цитохромоксидазы за счет быстрого образования феррогемоглобина (метгемоглобина) и снижения высокой чувствительности цитохромоксидазы к цианидам	Отравления цианидами и сероводородом	в/в из расчета 3–4 мг/кг массы тела; тотчас после окончания введения 4-DMAP тем же путем ввести дополнительно тиосульфат натрия 100–150 мг/кг массы тела	Не используется	Не используется	Вводится при наличии клинических показаний под контролем уровня метгемоглобина

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
14	Карбоксим — восстанавливает (реактивирует) каталитическую функцию холинэстеразы, разрушая химическую связь между ядом и данным ферментом и образуя нетоксичные комплексы с ядом; способен инактивировать ацетилхолин	Фосфорорганические соединения (ФОВ и ФОИ) — хлорофос, тиофос, карбофос, метафос, фосфакол, пирофос, армин, хлофосфол, БОВ	При поражениях легкой степени после введения препаратов холинолитического действия карбоксим применяется в одной лечебной дозе (1 мл 15% р-ра в/м), в некоторых случаях повторно в той же дозе. При поражениях средней степени, как правило, требуется двукратное применение карбоксима в одной лечебной дозе с интервалом 2–3 ч. При поражениях тяжелой степени доза карбоксима может быть увеличена до 3–4 мл 15% р-ра (0,4–0,6 г). Эта доза вводится в 1 мл препарата с интервалом 1–2 часа	Не используется	Вводится одна лечебная доза	Вводится от 1 до 4 доз в зависимости от тяжести отравления и только в первые сутки от начала отравления
15	Калий-железо гексацианоферрат — комплексообразующее соединение. Прочно связывает радиоактивные изотопы цезия и рубидия, таллия, предупреждая их всасывание из кишечника, что позволяет ускорить их выведение из организма	Соединения таллия, радиоактивные металлы	Принимается перорально в дозе 60 мг/кг 4 р/день	Не используется	Не используется	Используется после уточнения диагноза при пероральном, ингаляционном и перкутанном отравлении, учитывая частичное выведение таллия через ЖКТ
16	Калия йодид — образование малорастворимого йодистого таллия при взаимодействии с растворимыми солями таллия	Соединения таллия	3% р-р внутрь по 3–4 ст. ложки в сутки	Не используется	Не используется	Используется под контролем калия в сыворотке крови и ЭКГ

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
17	Кислород — повышение возбудимости клеток коры головного мозга, ускорение диссоциации карбоксигемоглобина, стимуляция тканевого метаболизма	Угарный газ, метгемоглобинообразователи, сероуглерод, сероводород, цианиды	Ингаляция в виде 40–60% смеси с воздухом в количестве 4–5 л/мин либо в виде карбогена (95% кислорода и 5% углекислого газа) через интубационную трубку или маску в течение нескольких часов непрерывно. Гипербарическая оксигенация (1 атм.) в течение 45–60 мин, при необходимости повторно через 12 часов	Используется нормобарический как антидот только при отравлении окисью углерода; в остальных случаях как неспецифический препарат для ликвидации 100% кислорода в аппарате с маской, изолирующей дыхательные пути от окружающего воздуха	Используется нормобарический как антидот только при отравлении окисью углерода; в остальных случаях как неспецифический препарат для ликвидации гипоксии, при отравлении цианидами ингаляция 100% кислорода	Используется в виде гипербарической оксигенации (1 атм.) в течение 45–60 мин, при необходимости повторно через 12 часов
18	Липоевая (тиоктовая) кислота — ферментативное восстановление в дигидролипоевую кислоту с двумя активными сульфгидрильными группами, инактивирующими токсичные вещества	Соединения тяжелых металлов, мышьяка сурьмы, бледная поганка	До 20–30 мл 0,5–1% р-ра натриевой соли в/в струйно или капельно в 5%, 10% р-рах глюкозы	Не используется	Используется	Используется в виде курсового лечения
19	Магния сульфат — обменная реакция с растворимыми солями бария с образованием нерастворимого сульфата бария	Растворимые соли бария	100 мл 30% р-ра внутрь; промывание желудка 1% р-ром; 1% р-р в клизме; 25% р-р 10,0 мл в/м 3–4 р/сут	Используется	Используется	Используется пероральное введение, если не было проведено на предыдущих этапах; введение 25% р-ра 10,0 мл в/м 3–4 р/сут продолжается в течение токсикогенной стадии

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
20	Мекаптид (антарсин) — взаимодействие с токсичными веществами с последующим образованием нетоксичных циклических тиоарсенитов, обладающих способностью к быстрому выведению с мочой	Мышьяковистый водород (арсин)	По 1 мл 40% масляного р-ра 3–4 р/сут в/м	Не используется	Не используется	Вводится при клинико-лабораторном подтверждении диагноза
21	Метиленовый синий — инициирует цепь окислительно-восстановительных реакций: восстановление метиленового синего – окисление метгемоглобином в присутствии кислорода – восстановление метгемоглобина в гемоглобин	Метгемоглобинообразователи: нитросоединения (окислы азота, нитриты, нитраты, тринитротолуол); аминосоединения (анилин, гидроксиламин, фенилгидразин, аминофенолы и их производные); окислители (хлораты, перманганаты, хиноны, нафталин); окислительно-восстановительные краски (метиленовый, крезиловый, голубой); лекарственные препараты (нитроглицерин, амилнитрит, новокаин, сульфаниламиды), цианиды	1–2 мл 1% р-ра на 1 кг массы тела в/в капельно в 5% р-ре глюкозы (200–400 мл)	Не используется	Вводится в виде официнального 1% р-ра метиленового синего в 25% р-ре глюкозы, 10–20 мл в/в капельно; в 5% р-ре глюкозы или физиологического р-ра, 200–400 мл	Вводится из расчета 1–2 мл 1% р-ра на 1 кг массы тела в/в капельно в 5% р-ре глюкозы (200–400 мл), при показаниях (сохранение метгемоглобинемии) повторно
22	4-метилпиразол (фомепизол, антизол) — замедление образования муравьиной и гликолевой кислот	Этиленгликоль, целлозольвы, метанол	10–20 мг на 1 кг массы тела 0,5% р-ра в сутки	Не используется	Не используется	Вводится под контролем уровня метанола и этиленгликоля в крови или КЩС

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
23	Налоксон — конкурентное взаимодействие с опиоидными рецепторами за счет близости химического строения к морфину	Опиаты, опиоиды, (карфентанил, суфентанил)	1–2 мл 0,5% р-ра в/в с промежутками 10–15 мин в пределах 8 мл препарата в зависимости от частоты дыхания	Может использоваться только в шприц-тюбике	Вводится при условии отсутствия признаков асфиксии, аспирации в дозе 0,4–0,8 мг в/в струйно	Может вводиться при одновременном поступлении большого количества пострадавших (при недостаточном количестве аппаратов ИВЛ). При наличии клинических признаков аспирационной асфиксии, затянувшейся гипоксии введение противопоказано
24	Нарканти — см. Налоксон	см. Налоксон	0,4 мг 0,04% р-ра аналогично применению налоксона	см. Налоксон	см. Налоксон	см. Налоксон
25	Натрия нитрит — см. Амилнитрит	см. Амилнитрит	10–20 мл 1–2% р-ра в/в струйно	Не используется	Вводится со скоростью 2,5–5 мл/мин после ингаляции амилнитрита	Вводится со скоростью 2,5–5 мл/мин под контролем уровня метгемоглобина в крови (при уровне последнего 20 % введение натрия нитрита временно прекратить), при необходимости вводится повторно

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
26	Натрия тиосульфат — при отравлении цианидами образование соединений (роданидов) с цианид-ионами, выделяющимися при распаде цианметгемоглобина — продукта взаимодействия метгемоглобинообразователей при лечении отравлений цианидами	Синильная кислота, цианиды	До 100 мл 30% р-ра в/в капельно в 5% или 10% р-ре глюкозы	Не используется	Вводится при отравлении цианидами в/в капельно 25–50 мл 30% р-ра после введения натрия нитрита (при отсутствии последнего является основным антидотом)	Вводится при отравлении цианидами в/в капельно до 100 мл 30% р-ра в сут после введения натрия нитрита (при отсутствии последнего является основным антидотом)
27	Натрия тиосульфат — при отравлении тяжелыми металлами и мышьяком образование соединений с тяжелыми металлами и мышьяком за счет тропности последних к атомам серы (сульфгидрильные группы)	Соединения тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы	До 100 мл 30% р-ра в/в капельно в 5% или 10% р-ре глюкозы	Не используется	Вводится в/в капельно 20–25 мл 30% р-ра на физиологическом р-ре 200–400 мл	Вводится в/в капельно 10–20 мл 30% р-ра на физиологическом р-ре 200–400 мл 2–3 р/сут в течение токсикогенной стадии отравления
28	Пеликсим — действие на различные звенья патологического процесса отравления фосфорорганическими веществами (ФОВ)	ФОВ (зарин, зоман и вещества типа Vx)	в/м в 1 лечебной дозе (1 мл) с помощью шприц-тюбика. В случае недостаточной эффективности повторное введение в той же дозе. При выраженном судорожном синдроме в/м введение 2 лечебных доз (совместно с противосудорожными средствами (диазепам)	Вводится 1 доза	Вводится 1 доза, если ранее не вводился	Не используется
29	Пеницилламин — образование устойчивых комплексов с ионами металлов; повышает неспецифическую резистентность организма	Соединения меди, ртути, свинца, кальция, золота, цинка, никеля	0,9–1,8 г/сут внутрь	Не используется	Не используется	Вводится перорально по 20–30 мг/кг в сут в 3–4 приема

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
30	Пентацин (кальция тринатрия пентетат) — см. Тетацин кальция	Соединения плутония, радиоактивного иттрия, цезия, цинка, свинца, смеси продуктов деления урана (острые и хронические отравления)	Разовая доза 0,25 г (5 мл 5% р-ра), в острых случаях может быть повышена до 1,5 г (30 мл 5% р-ра) в/м медленно, наблюдая за состоянием сердечно-сосудистой системы (в течение 1–2 дней); на курс 10–20 инъекций	Не используется	Не используется	Вводится после лабораторного подтверждения диагноза отравления
31	ПМ-10М — под влиянием компонентов препарата — обратимая ингибиция холинэстеразы (аминостигмин), центральный и периферический холинолитический эффект в сочетании с седативным и антидепрессивным действием (фторацизин)	ФОВ (профилактика отравлений)	2 табл. внутрь, по возможности запить 2–3 глотками воды. Повторное применение возможно через 48 часов	Не используется (вводится только с профилактической целью)	Не используется	Не используется
32	Спирт этиловый — конкурентная метаболизация алкоголь-дегидрогеназой, оказывающей аналогичное влияние на токсичные вещества	Метиловый спирт, этиленгликоль, производные целлозольвов, диметилфталат, фторэтанол	1–2 мл чистого алкоголя на 1 кг массы тела больного в/в капельно в виде 5% р-ра в глюкозе (5%, 10%). Либо внутрь в виде 30% р-ра по 30–50 мл 3–6 р/сут	Не используется	Не используется	Вводится только после подтверждения наличия метанола или этиленгликоля в крови. При проведении гемодиализа необходимо определять уровень этанола в крови каждые 2–3 часа

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
33	Сукцимер (2,3-димеркаптосукцинат), Мезодимеркаптоянтарная кислота —дитиолкомплексообразующее средство с химической основой — янтарной кислотой, одним из активных метаболитов, образующихся в организме	Мышьяк, свинец, серебро, ртуть, метилртуть	По 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 5 сут. Затем по 10 мг/кг каждые 12 ч еще 2 недели, после этого 2 недели перерыв	Не используется	Не используется	Используется после лабораторного подтверждения диагноза
34	Тетацин кальция — образование прочных неионизирующих водорастворимых комплексов с неорганическими катионами	Соединения свинца, кадмия, железа, кобальта, цинка, бария и других металлов, хлорированные углеводороды	10% р-р (1–2 мл на 1 кг массы тела) в/в капельно медленно в 5% и 10% р-рах глюкозы либо в/м по 10 мл 4–6 р/сут; до 50–1000 мл 10% р-ра в начале и в конце зондового промывания желудка	Не используется	Не используется	Вводится после лабораторного подтверждения отравления. При хроническом отравлении курс лечения до 5–7 дней
35	Тримефацин — см. Тетацин кальция	Соединения урана и бериллия	При приеме токсиканта внутрь в/в однократно 40 мл 5% р-ра, а в последующие 2–3 дня по 20 мл ежедневно. При ингаляционном отравлении при отсутствии признаков отека легких вводят одновременно в вену и в виде ингаляций. Аэрозольтерапия 1–2 раза в день с помощью ультразвуковых генераторов; продолжительность ингаляции 15–20 мин, расход р-ра на ингаляцию 15–20 мл. Длительность лечения 2–4 недели с 1–2-дневными еженедельными перерывами	Не используется	Не используется	Вводится после лабораторного подтверждения диагноза отравления

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
36	Уголь активированный — неспецифическая сорбция токсичных веществ	Прием токсичных веществ внутрь	50–60 г в конце зондового промывания желудка. При развитии коматозного состояния во избежание осложнений вводится через желудочный зонд после предварительной интубации трахеи	Не используется	Используется с соблюдением требований безопасного введения препарата	Используется, если не вводился на предыдущих этапах, при показаниях вводится повторно
37	Унитиол — дитиоловый комплексообразователь, образующий прочные нетоксичные циклические комплексы с тяжелыми металлами, мышьяком, сурьмой, донатор сульфгидрильных групп	Соединения тяжелых металлов (кроме свинца), мышьяка, сурьмы; отравляющие вещества кожно-нарывного действия (люизит)	20–30 мл 5% р-ра в начале и в конце зондового промывания желудка, 20–30 мл в/в струйно, до 150 мл/сут в/в капельно в р-рах глюкозы (5%, 10%) либо в/м	Не используется	Вводится при подозрении на указанные отравления однократно в дозе 10 мл 5% р-ра в/м; при пероральном отравлении вводится через желудочный зонд после промывания 20–30 мл	Вводится при подозрении на указанные отравления однократно в дозе 10–20 мл 5% р-ра в/м 3–4 р/сут; при тяжелом отравлении вводится до 100–150 мл в/в с последующим гемодиализом. Курс лечения до 5–7–10 дней под контролем химико-токсикологических и клинико-биохимических анализов
38	Ферроцин — см. Калий-железо-гексацианоферрат	См. Калий-железо-гексацианоферрат	См. Калий-железо-гексацианоферрат	См. Калий-железо-гексацианоферрат	См. Калий-железо-гексацианоферрат	См. Калий-железо-гексацианоферрат

№№ пп	Наименование препарата и его фармакологическое действие	Вещества, при отравлениях которыми рекомендуется использование антидотов	Пути введения, дозы	Введение на этапах медицинской эвакуации:		
				первой помощи, первичной доврачебной медико-санитарной помощи	первичной врачебной медико-санитарной помощи	первичной специализированной медико-санитарной помощи
ПРИРАВНИВАЕМЫЕ К АНТИДОТАМ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ						
39	Витамин Е (токоферола ацетат) — неферментный компонент системы антиоксидантной защиты; повышает устойчивость клеточных мембран в случаях чрезвычайной активизации перекисного окисления липидов (мембрано-протектор) и развития других процессов со специфическим мембранотоксическим действием	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен), трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.) сердечные гликозиды, яды белковой природы	Токоферола ацетата масляный раствор (по 1 мл в амп.) 3–4 мл/сут в/м	Не используется	Не используется	Используется в течение токсикогенной стадии отравления
40	Калий хлористый —заместительное действие при повышенных потерях внутриклеточного калия; регуляция гладкомышечного тонуса и возбудимости миокарда	Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты, соединения таллия, хлорированные углеводороды	2–4 г в/в капельно в виде 4% или 10% р-ра в 200–400 мл 20% глюкозы с инсулином (8–16 ед.) в течение 30 мин–1 часа	Не используется	Не используется	Используется после лабораторного и клинического подтверждения диагноза под контролем уровня калия в плазме крови

Приложение 2.3

Информационные данные о состоянии производства (закупок) средств антидотной терапии, рекомендованных к применению на территории Российской Федерации

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
1	Активированный уголь	Энтеросорбирующее средство	«Уголь активированный-УБФ» табл. 250 мг 2 года	Р № 002523/01	ОАО «Уралбиофарм», Екатеринбург
			«Уголь активированный» табл. 250 мг 2 года	Информация не представлена	ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Свердловская обл.
			Уголь активированный + Алюминия оксид «Энтерумин» пакеты по 5 г № 10	Информация не представлена	ЗАО ПФК «Обновление», Новосибирск
			«Уголь активированный» табл. 250 мг № 10 (20) «Карбопект» (активир. уголь, яблочный пектин, целлюлоза)	Информация не представлена	ЗАО «Медисорб», Пермь
2	Амилнитрит	Цианиды	Пентилнитрит амп. 5 мл (0,0044) кг 6 мес. для аптечек самопомощи	Не регистрирован	ПАО «Шосткинский завод химических реактивов», Украина
3	Аминостигмин	Холиноблокаторы		Производитель не найден	
4	Атропин	ФОС, карбаматы	Р-р для инъекций 0,1% 5 лет	Р № 002652/01-2003	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
			Р-р для инъекций 0,1% 5 лет	ЛСР-002829/08	ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Харьков

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
5	Ацетилцистеин (АЦЦ)	Парацетамол	Порошок для р-ра внутрь 100 мг и 200 мг 2 года	С 09.2012 начато производство	ОАО «Марбиофарм», Йошкар-Ола
			Раствор для инъекций амп. 300 мг/3 мл № 5, 50, 100 3 года	Р № 013394/01-2001	Гексал АГ, Германия (ЗАО «Сандоз»)
6	Ацизол цинка бис (1-винилимидазол-N) диацетат *	Окись углерода, продукты горения	Р-р для в/м 60 мг/мл в амп. 1 мл 3 года	ЛС-001060	ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» по заказу «ОАО Нижфарм»
			Капсулы по 120 мг 3 года	ЛС-001061	ЗАО «МАКИЗ-фарма» в группе компаний «STADA», Москва
7	Бензилпенициллин	Токсины бледной поганки	Порошок для инъекций 500 000 Ед., 1 000 000 Ед. 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биохимик», Саранск
			Порошок для р-ра в/в и в/м 1 000 000 Ед. 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза
			Порошок для инъекций и местного применения 500 000 Ед., 1 000 000 Ед. 3 года	ЛС-000410 от 04.05.2012	ОАО «Синтез», Курган
8	Викасол	Антикоагулянты непрямого действия, суперварфарин	10 мг/мл, амп. 2 мл № 10 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза
9	Гидроксокобаламин	Цианиды		Информация не представлена	В России не производится и не закупается
10	Глюкагон	β-адреноблокаторы		Информация не представлена	Информация не представлена
11	Десферал	Соединения железа		Регистрация аннулирована в 2011 г.	ООО «Новартис Фарма». В Россию не поставляется с 2010 г.

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
12	Димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол)	Соединения тяжелых металлов	Р-р в/м и п/к 50 мг/мл в амп. 5 мл № 10	ЛП-001672 от 24.04.2012 (производство со II половины 2013 г.)	ЗАО «Бинергия», Московская обл.
				Р № 002953/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»
13	Калия йодид	Отравления радиоактивными металлами, соединениями таллия	Табл. 40 мг № 1, 2, 4, 10, 50, 100, 1000, 5000, 10 000 4 года Табл. 125 мг № 50, 100, 1000, 10 000 4 года	Р № 003432/01	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Московская обл.
14	Кальция глюконат	Фтористые соединения, оксалаты, антагонисты кальция	Р-р 100 мг/мл для в/м 2 года	ЛСР-005096	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
			Р-р 100 мг/мл для в/м амп. 5 мл и 10 мл	Р № 001336/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»
15	Карбоксим	ФОС	Р-р 15% амп. 1 мл	Р № 001161/02	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Московская обл.
16	Метиленовый синий	Метгемоглобинообразователи			Производитель в России не выявлен
17	Налоксон	Опиаты, опиоиды	Р-р 400 мкг/мл амп. 1 мл № 10	РУ П № 011962/01 от 10.08.2011	АО Варшавский фармацевтический завод ПОЛЬФА
			Р-р для инъекций 0,4 мг/мл, амп. 1 мл № 10	Информация не представлена	ФГУП «Московский эндокринный завод»
18	Натрия кальция эдетат	Соединения тяжелых металлов			Не производится
19	Натрия нитрит	Цианиды			Нет данных
20	Натрия тиосульфат	Соединения тяжелых металлов, цианиды, иприт	Субст. 5 лет	Р № 002645/01	ОАО «Химический завод им. Л. Я. Карпова», Татарстан
			Р-р для в/в 300 мг/мл амп. 10 мл № 10	ЛС-002498	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
21	Пентацин	Отравление таллием, кобальтом, полонием, плутонием и трансурановыми элементами	Р-р для инъекций в/в и ингаляций 50 мг/мл амп. 5 мл № 10 5 лет	ЛП-000521	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Московская обл.
22	Нивалин	Антихолинергический синдром	Р-р для инъекций 1 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл 5 лет	Информация не представлена	АО «Софарма», Болгария
23	Пеликсим	ФОВ (зарин, зоман)	Шприц-тюбик 1 мл	Информация не представлена	ФГУП «Московский эндокринный завод»; ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России
24	Пеницилламин	Соединения тяжелых металлов	Табл. 0,1 г	Информация не представлена	«Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.», Израиль
25	Пиридоксин (В6)	Гидразины, изониазид, этиленгликоль	Р-р для инъекций 50 мг/мл, 1 мл № 10 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза
			Р-р для инъекций 50 мг/мл 1 мл № 10	Р № 003185/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»
			Табл. 10 мг № 50 3 года	ЛСР-008200/09-161009	ООО «Озон», Жигулевск
			Р-р для инъекций 10 мг/мл, 50 мг/мл 3 года	ЛС-001295	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
26	Протамина сульфат	Гепарин	Информация не представлена	Информация не представлена	«Galenika», ООО Медцентр «Эллара» АО «Галеника», Москва, ФГУП НПО «Микроген», ООО МЦ «Эллара», ЗАО «Брынцалов-А»
27	Флумазенил (Анексат)	Бензодиазепины	Р-р в амп. 0,5; 1,0 г	Информация не представлена	Хоффман-Лярош, Швейцария

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ					
28	Аскорбиновая кислота	Отравления метгемоглобинообразователями и окисью углерода	Амп. 2 мл 50 мг/мл 1 год, Амп. 2 мл 100 мг/мл 1,5 года	Информация не представлена	«Армавирская биологическая фабрика»
			Амп. 1 мл и 2 мл № 10, 50 мг/мл	Р № 003312/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»
			Р-р 50 мг/мл 1 год, 100 мг/мл, амп. 2 мл 1 год 6 мес.	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза
			Амп. 2 мл, 5 мл 50 мг/мл 1 год, 100 мг/мл 1 год 6 мес.	Информация не представлена	ОАО «Биохимик», Саранск
			Амп. 50 мг/мл 1,5 г.	ЛС-000511	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
29	Глюкоза 40%	Отравления цианидами, окисью углерода, сероводородом, метгемоглобинообразователями	Р-р 400 мг/мл в амп. 5 лет	Р № 001862/02	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
			Р-р 400 мг/мл, 10 мл № 10, 5мл	Информация не представлена	ЗАО «Обновление», Новосибирск
			Р-р для в/в 400 мг/мл, 10 мл	Р № 001186/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»
			Р-р для в/в 400 мг/мл, 10 мл № 10 5 лет	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
30	Магния сульфат	Водорастворимые соединения бария	Амп. 5 мл № 10 250 мг/мл (в/в) 3 года Амп. 10 мл 250 мг/мл (в/в) 3 года	Информация не представлена	ФГУП «Армавирская биологическая фабрика», Краснодарский край
			Р-р для в/в 250 мг/мл, 5 мл, 10 мл № 10 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза
			Р-р амп. 10 мл 250 мг/мл (в/в) 3 года Амп. 5 мл № 10 250 мг/мл (в/в) 3 года	Информация не представлена	ФГУП «НПО «Микроген», Московская обл.
31	Кальция хлорид	Соединения фтора, щавелевой кислоты	Амп. 5 мл № 10 100 мг/мл (в/в) 5 лет Амп. 10 мл	Информация не представлена	ФГУП «Армавирская биологическая фабрика», Краснодарский край
			Р-р 100 мг/мл 10 мл № 10 (в/в)	ЛС-000366	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»
			Р-р 100 мг/мл 5 лет	Информация не представлена	ФГУП «НПО «Микроген», Московская обл.
			Р-р 100 мг/мл 5 лет	ЛС-000510	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
32	Тиоктовая (липоевая) кислота	Яд бледной поганки, другие гепатотоксичные вещества	Субстанция Табл. 12 мг и 25 мг 3 года	Информация не представлена	ОАО «Марбиофарм», Йошкар-Ола
			Тиолипон концентрат для р-ра (в/в) 30 мг/мл, 10 мл № 10 3 года	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез», Пенза

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
33	Тиамин	Отравление оксидом углерода	Р-р 50 мг/мл (в/в и в/м) 3 года	Р № 003440/01	ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск
			Р-р 50 мг/мл, амп. 1 мл № 10	Р № 001066/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко»

* С 2015 года производство ацизола прекращено.

Приложение 2.4

Информационные данные о наличии энтеросорбентов на фармацевтическом рынке Российской Федерации

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Карбопект (активированный уголь)	Детоксицирующее средство в комплексном лечении экзогенных и эндогенных интоксикаций различного происхождения: отравления лекарственными препаратами, в т. ч. психотропными, снотворными, наркотическими средствами, алкалоидами, солями тяжелых металлов; профилактика хронических интоксикаций на вредном производстве	Внутрь за 1–2 ч до или после еды и приема других ЛС. Режим дозирования взрослым в среднем по 4–8 капсул 3–4 р/сут; максимальная разовая доза до 32 капсул. Детям препарат назначают в среднем из расчета 0,05 г/кг 3 р/сут, максимальная разовая доза до 0,2 г/кг. Детям до 6 лет капсулы необходимо раскрыть, высыпать содержимое капсулы в воду и применять в виде взвеси. Курс лечения при острых заболеваниях 3–5 дней. При аллергии и хронических заболеваниях — до 14 дней. Повторный курс через 2 недели	Капсулы. По 20, 50, 100, 120 или 150 капсул во флаконах или полимерных банках	№ ЛС-000054, 2010–03–12 от ЗАО «Медисорб», г. Пермь
Карбосорб (активированный уголь)	Острые отравления (в т. ч. алкалоидами, гликозидами, солями тяжелых металлов)	Внутрь в виде водной взвеси или в табл. за 1–2 ч до или после еды и приема др. ЛС. Средняя доза 100–200 мг/кг/сут (в 3 приема). Длительность лечения 3–14 дней. При отравлениях и интоксикациях по 20–30 г в виде водной взвеси: необходимое количество порошка для приготовления суспензии разводят в 100–150 мл воды (в 1 ч. ложке содержится 1 г). При острых отравлениях лечение начинают с промывания желудка 10–20% взвесью, затем переходят на прием внутрь 20–30 г/сут. Лечение продолжают из расчета 0,5–1 г/кг/сут в 3–4 приема в течение 2–3 дней	Таблетки 320 мг; блистер 10, пачка картонная 2	№ ЛП-001129, 2011–11–03 Imuna Pharm a.s., Словацкая Республика

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Сорбекс (активированный уголь)	Острые отравления (в т. ч. алкалоидами, гликозидами, солями тяжелых металлов)	Внутрь, запивая водой, с интервалом 1,5–2 ч до или после приема пищи или лекарственных препаратов. Взрослые в зависимости от степени интоксикации принимают по 2–4 капс. 3 р/сут; дети в возрасте 7–14 лет по 1–2 капс. 3 р/сут. При тяжелой интоксикации разовая доза может быть повышена до 8 капс. Длительность курса лечения зависит от характера интоксикации и составляет 3–15 сут. Применяют как с лечебной, так и с профилактической целью	Капсулы 250 мг	№ ЛП-001133, 2011–11–03, ПРО-ФАРМА Универсальное агентство, Украина
Уголь активированный	Острые отравления (в т. ч. алкалоидами, гликозидами, солями тяжелых металлов)	Средняя доза 0,1–0,2 г/кг/сут (в 3 приема). Взрослым по 10 г 3 р/сут курсом 1–2 нед.; детям 3–7 лет по 5 г 3 р/сут, 7–14 лет по 7 г 3 р/сут на прием курсом 3–15 дней	Таблетки 250 мг черного цвета	Р № 002061/01 2008–11–21, ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Свердловская обл.; Р № 001033/01 2008–07–17, ОАО «Фармстандарт», Московская обл.; № ЛСР-006128/08 2008–08–01, Асфарма, Кемеровская обл.; № ЛСР-000844/10 2010–02–09, ООО «Люми», СПб.; № ЛП-000178 2011–01–18, ПФК «Обновление», Новосибирск; Р № 001033/01 2008–07–17, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск
Уголь активированный МС	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Таблетки 250 мг	Р № 001289/01 2007–11–19, ЗАО «Медисорб», Пермь
Экстрасорб (Активированный уголь)	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Капсулы 110 мг и 220 мг	№ ЛП-001710 2012–05–18, ЗАО ФП «Оболенское», Московская обл.
Уголь активированный-УБФ	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Таблетки 250 мг	№ Р N002523/01, 2008–07–22 ОАО «Уралбиофарм», Екатеринбург

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Ультра-адсорб Уголь активированный	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Капсулы 200 мг	№ П N015960/01 2009–10–16, Laincо, Испания
Уголь активированный	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Таблетки 250 мг	ЛП-002132 08–07–2013, ЗАО «ВИФИТЕХ», Москва
Активируголь БАД	См. Уголь активированный	См. Уголь активированный	Порошок; пакет (пакетик)-саше 0,5 г и 1 г; таблетки 0,5 г	Порошок: № RU.77.99.11.003.E.014109.09.12 2012–09–12, Таблетки: № RU.77.99.11.003.E.014 109.09.12 2012–09–12, ООО «Фармгрупп», Барнаул
Полифепан (Лигнин гидролизный)	Хроническая интоксикация. Острые отравления	Внутрь (разводят в 100 мл воды или запивают), за 1 ч до еды по 1 ст. ложке (детям до 1 года по 1 ч. ложке, от 1 года до 7 лет по 1 дес. ложке порошка или гранул) 3 р/день в течение 3–7 дней; при необходимости курсами по 10–15 дней с перерывами в 7–10 дней	Макропористый сорбент в виде порошка в пакетиках по 10, 50 и 100 г; или гранулы в пакетиках (банках) по 50, 100 или 200 г; таблетки 375 мг	Гранулы: Р № 001047/03 2008–09–17, порошок для приема внутрь: Р № 001047/02 2008–02–26, таблетки: Р № 001047/04 2008–09–10, ЗАО «Сайнтек», Санкт-Петербург
Полифепан (Лигнин гидролизный)	См. Полифепан	См. Полифепан	Порошок для приема внутрь; пакет (пакетик) полиэтиленовый 100 г, 500 г, 1000 г	Порошок Р № 001944/01 2008-10-30, ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Киров

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Фильтрум-СТИ (лигнин гидролизный)	См. Полифепан	Внутрь за 1 ч до еды и приема других лекарственных средств, запивая водой. Желательно таблетку предварительно измельчить. Доза зависит от возраста, массы тела и тяжести заболевания. При необходимости суточная доза для взрослых может быть увеличена до 20–30 г в 3–4 приема. При острых состояниях 3–5 дней, при аллергических заболеваниях и хронических интоксикациях до 14–21 дня	Таблетки 400 мг в упаковке контурной ячейковой 10 шт., полимерных по 10, 30, 50, 60 и 100 шт.; в пачке картонной 1 банка или флакон	Таблетки: Р № 001189/01 2012-05-18, АВВА-РУС, Москва
Оптисорб (Цеолит природный 50%, диатомит природный 50%)	Энтеросорбент, предназначается для удаления из организма эндо- и экзотоксинов различной природы: аммиака, сероводорода, аммония, этанола, метанола, солей тяжелых металлов, радионуклидов, повышенных количеств биометаллов (калий, натрий, кальций, цинк, селен и др.). Острая интоксикация (при отравлениях пищевых, алкогольных, профессиональных, при химиотерапии, передозировке лекарственных/наркотических веществ)	Взрослым принимать по 1 пакету (2,5 г) 2 раза в день, запивать 0,5–1 стаканом воды	Гранулы: пак. 2,5 г; уп. 30 г; уп. 140 г; уп. 150 г; Гранулы с лимонным, мятным вкусом: пак. 2,5 г; уп. 30 г; уп. 140 г; уп. 150 г. Гранулы с кофейным, вишневым, ванильным ароматом: пак. 2,5 г; уп. 30 г; уп. 140 г; уп. 150 г. Капсулы 0,5 г.	Гранулы: № RU.77.99.11.003.E.0508 71.11.11 2011-11-11 Капсулы: № RU.77.99.11.003.E.050 871.11.11 2011-11-11, НПФ «Новь», Новосибирск

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Полисорб МП (кремния диоксид коллоидный)	Острые и хронические интоксикации различного происхождения у взрослых и детей. Острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в т. ч. лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов; с целью профилактики жителям экологически неблагоприятных регионов и работникам вредных производств	Внутрь, только в виде водной суспензии! Средняя суточная доза для взрослых 0,1–0,2 г/кг массы тела (6–12 г). Кратность приема 3–4 р/сут. Максимальная суточная доза у взрослых 0,33 г/кг (20 г). Доза для детей рассчитывается в зависимости от массы тела. Для приготовления суспензии осторожно (во избежание пылеобразования) отбирают необходимое количество препарата (1 ч. ложка «с горкой» содержит 1 г, 1 ст. ложка «с горкой» – 2,5–3 г препарата), вносят в стакан, содержащий 100 мл воды и тщательно перемешивают. Полученную взвесь препарата выпивают за 1 ч до или через 1,5 ч после приема пищи или других медикаментов. Пищевые токсикоинфекции и острые отравления: лечение следует начинать в первые часы или первый день болезни! Промыть желудок 0,5–1% взвесью Полисорба МП. При тяжелых отравлениях в первые сутки промывание желудка проводят через зонд каждые 4–6 ч, наряду с этим препарат дают внутрь. Разовая доза у взрослых может составлять 0,1–0,15 г/кг по 2–3 р/день. При необходимости лечение продлевают еще на 3–5 дней	Пакеты одноразового использования по 2, 3, 6, 10, 12, 30, 50 г. Банки по 12 г	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: Р № 001140/01 2008–09–10, ЗАО «Полисорб», Челябинская обл.
Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат)	Применяется у взрослых и детей в качестве детоксикационного средства при следующих заболеваниях и состояниях: острые и хронические интоксикации различного происхождения (химическими агентами политропного действия, ксенобиотиками, инкорпорированными радионуклидами, соединениями свинца, ртути, мышьяка, нефтепродуктами, органическими растворителями, окислами азота, фторидами, солями тяжелых металлов); острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в т. ч. лекарственными препаратами, алкалоидами, алкоголем, в т. ч. в период абстинентного синдрома	Внутрь за 1–2 ч до еды или приема других ЛС, запивая водой. Дозировка для взрослых 1 пак. или 22,5 г (1,5 ст. ложки) 3 р/сут. Суточная доза 67,5 г; детям в возрасте 5–14 лет 15 г (1 ст. ложка) 3 р/сут. Суточная доза 45 г (2 пак.); до 5 лет — 7,5 г (0,5 ст. ложки) 3 р/сут. Суточная доза 22,5 г (1 пак.). Для профилактики хронических интоксикаций по 1 пак. или 1,5 ст. ложки (22,5 г) 2 раза в день в течение 7–10 дней, ежемесячно. Продолжительность лечения при острых отравлениях 3–5 сут, при хронических интоксикациях и аллергических состояниях — 2–3 недели	Гель для приготовления суспензии для приема внутрь: влажная масса белого цвета, состоящая из желеобразных комочков разного размера без запаха, 100 г. Паста для приема внутрь: однородная пастообразная масса от белого до почти белого цвета без запаха, 100 г	Гель: Р № 003719/01 2009–03–06. Паста: № ЛСР-003840/09 2009–05–21, ООО «ТНК СИЛМА», Москва

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Энтерумин (активированный уголь + алюминия оксид)	Острые отравления и заболевания, сопровождающиеся эндотоксикозом: ожоговая болезнь	Внутрь за 1–1,5 ч до или через 1 ч после еды или приема ЛС, в разведении кипяченой водой или 2% р-ром крахмальной слизи в соотношении 1:4. Суточная доза 1 г/кг (взрослым 50–75 г, детям 6–50 г) в 3 приема. При острых отравлениях после промывания желудка назначают 100–150 г на прием, смешать с водой в соотношении 1:4 или с вазелиновым маслом 1:1	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь; пакет (пакетик) полиэтиленовый двуслойный 10–250 г, пачка картонная 10.	Порошок: ЛСР-004055/08 05/26/2008. Порошок д/сусп. для приема внутрь: ЛСР-004123/09 05/26/2009 ПФК «Обновление», Новосибирск
Альгисорб (кальция альгинат) БАД	При острых отравлениях радионуклидами и тяжелыми металлами; лечение и профилактика интоксикаций радионуклидами и тяжелыми металлами как при случайном попадании, так и при длительном поступлении с загрязненными продуктами; лечение и профилактика хронической интоксикации свинцом	Перед применением порошок следует развести в жидкости (воде, киселе, молоке). В качестве средства первой помощи при острых отравлениях радионуклидами взрослым и детям старше 6 лет назначают по 10 г порошка на прием в 1/2 стакана жидкости; детям 1–6 лет по 5 г порошка на прием в 1/4 или 1/2 стакана жидкости. Для ускорения выведения поступивших в организм с продуктами питания радиоизотопов и профилактики их накопления препарат назначают ежедневно в течение 30 дней. При хронической интоксикации свинцом назначают по 5 г порошка 1 р/сут во время приема пищи в течение 10–15 дней	Активное вещество — кальциевая соль альгиновой кислоты. 1 пакетик содержит 5 г активного вещества	Нет сведений
Белый уголь (диоксид кремния и МКЦ) БАД	Пищевые отравления разного генеза (в т. ч. отравление алкоголем и грибами)	Внутрь между приемами пищи за 1 ч до еды, запивая питьевой водой. Взрослым и детям в возрасте от 14 лет и старше по 3–4 таблетки 3–4 р/сут.	Таблетки, 700 мг. В блистере 10 шт. 1 таблетка: диоксид кремния 210 мг + МКЦ 208 мг	№ RU.77.99.11.003.E.040999.10.11 2011–10–03, «ОмниФарма Киев», Украина
Зостерин Ультра 60 БАД	Интоксикация тяжелыми металлами, радионуклидами. Интоксикация, вызванная алкоголем, наркотиками (героин) и др. Снижение частоты побочных эффектов при химио- и лучевой терапии, 3–4-я стадия заболевания	Препарат применяется курсами. Взрослым внутрь в виде 0,5% р-ра (0,5 г «Зостерина-Ультра 60» растворить в 100 мл горячей воды) 1 р/день (через 2–3 ч после ужина) в течение 10 дней. В зависимости от тяжести состояния повторный курс может быть проведен через 10 дней	Порошок; пакет (пакетик) 0,5 г и 1 г.	№ RU.77.99.11.003.E.004088.03.11 2011–03–02, ЗАО «Аквамир», Санкт-Петербург

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Смекта (смектит диоктаэдрический) БАД	Острая и хроническая диарея (аллергического, лекарственного генеза; нарушение режима питания и качественного состава пищи)	Внутрь между приемами пищи. Рекомендуемый курс лечения 3–7 дней.	Порошок для приготовления супензии для приема внутрь 3 г; пакет (пакетик) 3,76 г	П № 015155/01 2008–04–08, Beaufour Ipsen International, Франция; заменено 2009–04–24
Хитозан БАД	Рекомендуется в качестве БАД для очищения организма от шлаков и токсинов при аллергических реакциях, хронических и острых интоксикациях	Взрослым по 3–4 таблетки 2 р/день перед едой, запивая стаканом воды. Курс приема 1 месяц, при необходимости повторно. С профилактической целью достаточно принимать по 2 таблетки 2 р/день продолжительное время	Капсулы 340 мг	№ RU.77.99.11.003.E.006660.04.12 2012–04–13, Милве Фармацевтические заводы АО – Болгария
Хитозан Альга плюс БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 0,5 г; упаковка 50; таблетки 0,6 г и 1 г	№ RU.77.99.11.003.E.051665.12.11 2011–12–01, «Литораль» Университетская инновационная компания, Санкт-Петербург
Хитозан Аурум БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 0,4 г	№ RU.77.99.11.003.E.016150.11.12 2012–11–02, ООО «Голден Тим», Москва; ООО «ИНАТ-Фарма», Московская обл.
Хитозан в капсулах «Тяньши» БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 0,15 г	№ RU.77.99.11.003.E.017254.12.12 2012–12–24, Компания развития биотехнологий «Тяньши», Китай
Хитозан диетформула БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 1 г	№ 77.99.23.3.У.2023.3.07 2007–03–29, Optimum Nutrition, Inc., США; ООО «ЛАЙМ», Ленинградская обл.
Хитозан Инфорте БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 375 мг	№ RU.77.99.11.003.E.020050.05.11 2011–05–06, Swiss Caps AG, Швейцария; ООО «ИНФИНУМ МСК», Москва

Наименование ЭСБ	Показания к использованию при отравлениях	Инструкция по использованию	Форма выпуска	Наличие регистрации в РФ
Хитозан капсулы БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Капсулы 500 мг	№ RU.77.99.11.003.E.046707.09.11 2011–09–22, Herbion Pakistan Pvt. Ltd., Пакистан
Хитозан Морские Волокна БАД	См. Хитозан	См. Хитозан	Таблетки 1234 мг	№ RU.77.99.11.003.E.048570.11.11 2011–11–29, NBTY Inc., США; Витомин Рус, Москва
Лактофильтрум Лигнин (лигнин гидролизный)	Связывает в кишечнике и выводит из организма соли тяжелых металлов, алкоголь, бактериальные токсины, лекарственные препараты, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в т. ч. билирубин, холестерин, гистамин, мочевину, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза	Внутрь при необходимости после предварительного измельчения, запивая водой, за 1 ч до еды и приема других ЛС. Взрослым и детям старше 12 лет по 2–3 табл. 3 р/сут; детям 8–12 лет по 1–2 табл. 3 р/сут; детям 3–7 лет – по 1 табл. 3 р/сут; детям от 1–3 лет по 1/2 табл. 3 р/сут	Таблетки по 10, 20, 30, 50 или 60 шт. в упаковке	ФС-000459 29–12–2012, Производитель (все стадии производства) ОАО «АВВА РУС», Кировская обл.

Приложение 2.5

Рекомендации по применению антидотов, вошедших в перечень резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС в соответствии с приказом Минздрава РФ от 26 августа 2013 г. № 598

№№	Наименование антидота	Фармакологическое действие	Показания к применению	Дозы и способ применения	Кол-во препарата на курс лечения 1 пораженного
1	Атропина сульфат	М-холинолитик, преимущественно периферического действия. Блокирует М-холинореактивные системы организма, снижая их чувствительность к ацетилхолину	Острые отравления ФОС, карбаматами, лекарственными препаратами, токсическое действие которых сопровождается брадикардией	в/в (при интенсивной атропинизации); в/м (при поддерживающей: от 5–10 мг до 100–500 мг/сут и более до состояния легкой переатропинизации)	При отравлении легкой и средней степени тяжести 25–50 мл (25–50 амп.) в сут; при отравлении тяжелой степени тяжести до 100–150 мл (100–150 амп.) в сут.
2	Ацетилцистеин	Связывает активные формы метаболитов, образующихся при биотрансформации ксенобиотиков, повышает синтез глутатиона (действует как его заменитель)	Острые отравления фосгеноподобными соединениями, нитрилами, паракватом, галогенизированными углеводородами, солями тяжелых металлов и др.	в/в по 5–10 мл (возможно повторное введение в зависимости от тяжести отравления)	100–200 мл (50–100 амп.)
3	Ацизол	Препятствует образованию карбоксигемоглобина, снижая сродство гемоглобина к оксиду углерода (угарному газу), улучшает газотранспортные свойства крови	Острые отравления оксидом углерода и другими продуктами термоокислительной деструкции, смогом	в/м по 1 мл 6% р-ра с интервалом 1 ч (суточная доза 240 мг). Внутрь по 120 мг 4 р/день в первые сутки, затем 2–3 р/день	При отравлении тяжелой степени 8 мл (8 амп.). Дальнейшая поддерживающая терапия — 1680 мг (14 капсул)
4	Нивалин (галантамин)	Антихолинэстеразное средство, обратимый ингибитор холинэстераз, действующий на центральные и периферические холинорецепторы	Купирование церебрального холинергического синдрома при острых отравлениях атропиноподобными алкалоидами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, антигистаминными препаратами	Определяется генезом отравления и степенью тяжести	5 мл (5 амп.)

№№	Наименование антидота	Фармакологическое действие	Показания к применению	Дозы и способ применения	Кол-во препарата на курс лечения 1 пораженного
5	Димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол)	Ихтиоловый комплексообразователь — донатор сульфгидрильных групп, образующий прочные нетоксичные циклические комплексы с тяжелыми металлами, мышьяком и др. тиоловыми ядами	Отравления люизитом	в/в или в/м по 5–10 мл 5% р-ра	При острых отравлениях люизитом 50 мл (10 амп.); при острых отравлениях тяжелыми металлами 100–150 мл (20–30 амп.)
			Отравления соединениями мышьяка, ртути, хрома, висмута, меди и другими тиоловыми ядами	При отравлении соединениями мышьяка инъекции 4 раза в первые сутки, затем в течении 7 суток, уменьшая на 1 инъекцию в день	
6	Карбоксим	Реактиватор холинэстераз в периферических тканях и ЦНС. Восстанавливает нарушенную нервно-мышечную проводимость. Потенцирует антидотный эффект холинолитиков в условиях гиперхолинергического сдвига	Острые отравления фосфорорганическими соединениями	в/м (в/в) по 1–3 мл 15% р-ра 2–4 р/сут в течение первых–вторых сут в суммарной дозе не более 2 г	При отравлении легкой степени тяжести до 2 мл (2 амп.); при отравлении средней степени тяжести 2 мл (2 амп.); при отравлении тяжелой степени тяжести 4 мл (4 амп.)
7	Налоксон	Блокирует опиатные рецепторы (антагонист μ-опиатных рецепторов)	Острые отравления препаратами опия и другими наркотическими анальгетиками	0,4 мг (0,04% р-р) в/в, при необходимости повторное введение	3 амп.
8	Натрия тиосульфат	Взаимодействует с цианидами в присутствии фермента роданезы, образуя нетоксичные роданистые соединения. При взаимодействии с соединениями мышьяка, ртути, свинца образуются неядовитые сульфиты	Острые отравления: цианидами,	в/в по 50–100 мл 30% подогретого р-ра	50 мл (5 амп.)
			ипритами,	по 20–40 мл 30% р-ра или по схеме: 75 мл за 10 мин, повторно по 25 мл через 1, 3, 5 ч	3-4 амп.
			соединениями тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы	в/в по 5–10 мл 30% р-ра	10 мл (1 амп.)
9	Пеликсим	Реактиватор холинэстеразы (см. карбоксим). Восстановление функции холинорецепторов	Острые отравления фосфорорганическими соединениями	Антидот ФОВ первой медицинской помощи, в/м 1 мл (возможно повторное введение)	При отравлении легкой и средней степени тяжести 1 шприц-тюбик; при отравлении тяжелой степени 1–2 шприц-тюбика

№№	Наименование антидота	Фармакологическое действие	Показания к применению	Дозы и способ применения	Кол-во препарата на курс лечения 1 пораженного
10	Пентацин (кальция тринатрия пентетат)	Комплексообразователь. Образует комплексы с рядом тяжелых и редкоземельных металлов, в том числе радиоактивных	Отравления плутонием, радиоактивным иттрием, цезием, цинком, свинцом, смесью продуктов деления урана	Разовая доза 5–30 мл 5% р-ра в/м в течение 1–2 дней	50–100 мл (10–20 амп.)
11	Пиридоксина гидрохлорид (витамин В6)	Восстановление активности пиридоксалевых ферментов	Острые отравления гидразином и его производными	в/м (в/в, капельно в 5–10% р-ре глюкозы) в дозе 25–50 мг/кг	30 мл (30 амп.)
12	Уголь активированный	Неспецифическая сорбция токсичных веществ	Острые пероральные отравления токсичными веществами	50–60 г в конце зондового промывания желудка	50–60 г
13	Ферроцин	Комплексообразующее соединение; обладает способностью образовывать комплексы с рядом тяжелых и редкоземельных металлов, в том числе радиоактивных	Острые отравления таллием, радионуклидами (цезий, рубидий)	Per os в дозе 250 мг/кг в сут (в 4 приема)	15–30 г (30–60 табл.)
14	Этиловый спирт (этанол)	Снижение токсификации путем конкуренции за алкогольметаболизирующие ферменты	Острые отравления этиленгликолем, метанолом хлорэтиловым, фурфуриловым и др. спиртами	1–2 мл чистого алкоголя на 1 кг массы тела в/в капельно в виде 5% р-ра (в глюкозе 5%, 10%); per os в виде 30% р-ра по 30–50 мл 3–6 р/сут	100 мл

Приложение 2.6

Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях

Наименование средства антидотной терапии	Лекарственная форма	Показания	Количество препарата на одного пораженного
Атропина сульфат	ампулы по 1,0 мл 0,1% р-ра; внутривенно (внутримышечно). При интоксикациях ФОС первоначальная доза 2–8 мг, затем по 2 мг через каждые 15–20 мин до явлений переатропинизации	Отравление ФОС, карбаматами	10 ампул
Ацизол бис(1-винилмидазол) цинкдиацетат	6% по 1 мл в ампуле на 0,5% р-ре новокаина в объеме 1,0 мл на человека внутримышечно	Отравление оксидом углерода	8 ампул
Десферриоксамин (десферал)	ампулы по 0,5 г сухого препарата	Отравление солями железа	1 флакон
Дигоксин-специфичные FAB-антитела	Порошок во флаконах. Содержимое одного флакона связывает 0,6 мг дигоксина	Отравление дигоксином	1 флакон
Гексацианоферрат калия (ферроцин, прусский голубой)	*per os* в дозе 250 мг/кг в сутки в 4 приема	Отравление таллием	10 флаконов
Карбоксим	ампулы по 1,0 мл 15% р-ра внутримышечно, внутривенно	Отравление ФОС	2 ампулы
Налоксон	ампулы по 1,0 мл 0,04% р-ра. Начальная доза 1–2 мг внутривенно, внутримышечно, подкожно. Назначать повторно при рецидивах проявлений отравлений	Отравление наркотическими анальгетиками	2 ампулы
Натрия нитрит	порошок, внутривенно 10–20 мл 2% р-ра	Отравление цианидами	2 ампулы
Натрия тиосульфат	ампулы по 10–20 мл 30% р-ра, внутривенно	Отравление цианидами, соединениями ртути, мышьяка, метгемоглобинообразователями	5 ампул

Наименование средства антидотной терапии	Лекарственная форма	Показания	Количество препарата на одного пораженного
Пеликсим	1 мл внутримышечно	Отравление ФОВ	2 шприц-тюбика
Пенициламин	капсулы по 150–250 мг, таблетки по 250 мг. Вводить внутрь по 1 г в сутки, разделив на 4 дозы, перед едой	Отравление свинцом, мышьяком	1 упаковка
Пиридоксина гидрохлорид	ампулы по 1 мл 5% р-ра, внутримышечно, внутривенно	Отравление гидразином	30 ампул
Тетацин-кальций (ДТПА)	ампулы по 20 мл 10% р-ра, внутривенно капельно в 5% р-ре глюкозы.	Отравление ртутью, мышьяком, свинцом	2 ампулы
Унитиол	ампулы по 5 мл 5% р-ра, внутримышечно по 1 мл на 10 кг массы тела каждые 4 ч первые 2 дня, каждые 6 ч последующие 7 дней	Отравление мышьяком, ртутью, люизитом	10 ампул
Галантамин (нивалин)	2 мл 0,5% р-ра	Отравление BZ; холинолитиками	5 ампул
Этанол	Начальная доза рассчитывается на достижение уровня этанола в крови не менее 100 мг/100 мл (42 г/70 кг) в виде 30% р-ра внутрь по 50–100 мл; в виде 5% р-ра внутривенно	Отравление метанолом, этиленгликолем	50 мл
Противоботулинические сыворотки (А, В, Е)	Профилактическое внутримышечное введение сывороток по 1000–2000 МЕ каждого типа с последующим наблюдением за пострадавшим в течение 10–12 дней	Отравление ботулотоксином	1 доза
Активированный уголь	таблетки по 0,5 и 0,25 г, принимать по 25 г на 100 мл воды	Пероральное отравление неизвестным ядом	50 г

Приложение 2.7

Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами в условиях формирования возможных очагов массового поражения в результате применения средств химического терроризма в населенном пункте численностью до 100 тыс. человек

№№ п/п	Вещества, применение которых вероятно при террористических актах	Лекарственные средства для оказания медицинской помощи пораженным	Лекарственная форма, форма выпуска	Количество (из расчета на 10 тыс. чел.), ед.
1	Фосфорорганические отравляющие вещества	Атропин (атропина сульфат)	амп. 0,1% р-р1 мл	460 000
		Карбоксим	амп. 15% р-р1 мл	36 000
		Пеликсим	Шприц-тюбик 1мл	11 000
		Диазепам	амп. 2 мл	11 000
2	Синильная кислота и ее производные	Тиосульфат натрия	амп. 30% р-р 10 мл	150 000
3	Мышьяк и мышьяксодержащие вещества	Унитиол	амп. 5% р-р 5 мл	140 000
4	Атропиноподобные вещества (BZ)	Нивалин	амп. 0,1% р-р 1 мл	90 000
5	Фосгеноподобные вещества (фосген и др.)	Ацетилцистеин	амп. 10% р-р 3 мл	33 000

Приложение 2.8

Резерв (неснижаемый запас) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным хлором, аммиаком, кислотами (серной, азотной, соляной) и другими АХОВ при химических авариях

Таблица 2.8.1П — Резерв (неснижаемый запас) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным хлором

Лекарственное средство	Единица измерения	Кол-во
Астмопент 0,5% р-р 1 мл № 10	упаковка	25
Альбуцид 20% 1,5 мл (тюбик-капельница) № 2	упаковка	5
Анальгин 0,5 г таблетки № 10	упаковка	5
Аскорбиновая кислота 5% р-р 1 мл № 10	упаковка	3
Атропина сульфат 0,1% р-р 1 мл № 10	упаковка	3
Валидол 0,06 г таблетки № 10	упаковка	3
Валокордин (корвалол) р-р 25 мл	флакон	4
Глюкоза 40% р-р 10 мл № 10	упаковка	6
Левосин мазь 50,0 г	упаковка	9
Кальция хлорид 10% р-р 10 мл № 10	упаковка	3
Кордиамин 2 мл № 10	упаковка	3
Коринфар ретард 0,02 г таблетки № 30	упаковка	2
Кофеин бензоат натрия 20% р-р 1 мл № 10	упаковка	3
Натрия гидрокарбонат 10,0 г порошок	штука	10
Натрия хлорид 0,9% р-р 10 мл № 10	упаковка	6
Нитросорбид 0,02 г таблетки № 50	упаковка	2

Лекарственное средство	Единица измерения	Кол-во
Преднизолон 0,03 г (в амп.)	упаковка	15
Аммиака 10% р-р 10 мл	флакон	5
Сальбутамол	упаковка	2 (400 доз)
Йода 5% спиртовой р-р 10 мл	флакон	10
Строфантин К 0,05% р-р 1 мл № 10	упаковка	2
Супрастин 2,5% раствор 1 мл № 5	упаковка	12
Сульфокамфокаин 10% р-р 2 мл № 10	упаковка	3
Теофедрин или теофилин ретард 0,2 г таблетки № 10	упаковка	5
Трентал 2% р-р 5 мл № 5	упаковка	1
Феназепам 0,001 г таблетки № 50	упаковка	2
Эуфиллин 24% р-р 1 мл № 10	упаковка	30
Эфедрин 5% р-р 1 мл № 5	упаковка	30

Таблица 2.8.2П — Дополнительный список к резерву (неснижаемому запасу) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным

Лекарственное средство	Единица измерения	Количество
При поражении тяжелыми металлами		
Натрия тиосульфат 30% р-р 10 мл № 10	упаковка	10
Унитиол 5% р-р 5 мл № 10	упаковка	7
При поражении метанолом		
АТФ 1% р-р 1 мл № 10	упаковка	18
Аскорбиновая кислота 5% р-р 1 мл № 10	упаковка	60
Магния сульфат 50,0 г порошок	упаковка	40
Новокаин 2% р-р 5 мл № 1	упаковка	12

Лекарственное средство	Единица измерения	Количество
Этиловый спирт 95% р-р 500 мл	флакон	15
При поражении фосгеном		
АТФ 1% р-р 1 мл № 10	упаковка	3
Пипольфен 2,5% р-р 2 мл № 10	упаковка	3
При поражении бензолом, толуолом		
Аминазин 2,5% р-р 2 мл № 10	упаковка	2
Вазелиновое масло 100,0 мл	флакон	25
Магния сульфат 50,0 г порошок	упаковка	40
Натрия тиосульфат 30% р-р 10 мл № 10	упаковка	10
При поражении дихлорэтаном		
Вазелиновое масло 100,0 мл	флакон	25
Гептрал таблетки 400 мг № 20	упаковка	3
Прозерин 1 мл р-р № 10	упаковка	3
Унитиол 5% р-р 5 мл № 10	упаковка	30

Приложение 2.9

Типовое положение о резерве средств антидотной терапии территориального центра медицины катастроф для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы

— Настоящее Положение устанавливает порядок накопления, содержания и использования Резерва средств антидотной терапии Территориального центра медицины катастроф (далее ТЦМК) Министерства здравоохранения субъекта Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций природного, техногенного характера и террористических актов (далее Резерв).

— Резерв предназначен для обеспечения мероприятий, проводимых Службой медицины катастроф Министерства здравоохранения РФ по ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций на территории субъекта РФ. Предоставление материальных ценностей Резерва для оказания помощи за пределами территории субъекта Федерации осуществляется на основании решения правительства субъекта РФ.

— Накопление и содержание Резерва осуществляет ТЦМК. Ответственное хранение материальных ценностей Резерва, в том числе неснижаемого запаса Резерва, осуществляется ТЦМК. Создание, хранение, накопление и содержание Резерва производится в пределах средств министерства здравоохранения субъекта РФ.

— Не допускается нецелевое использование материальных ценностей Резерва. Выпуск материальных ценностей из Резерва осуществляется только по основаниям, предусмотренным законодательством Российской Федерации, а также по решению министерства здравоохранения субъекта РФ.

ТЦМК составляет годовые и поквартальные планы выпуска из Резерва материальных ценностей, подлежащих освежению или замене, и направляет их в министерство здравоохранения субъекта РФ.

— В состав Резерва входят лекарственные средства (в том числе и антидоты) и изделия медицинского назначения согласно предусмотренным Номенклатуре и объему.

— Номенклатура Резерва пересматривается, и по мере необходимости министерством здравоохранения субъекта РФ по представлению ТЦМК вносятся изменения.

— Лекарственные средства при поступлении для накопления Резерва подвергаются обязательному приемочному контролю, проводимому в соответствии с требованиями главы II «Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)», утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ от 16 июля 1997 г. № 214.

— Ответственное хранение материальных ценностей Резерва ТЦМК осуществляется в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» (зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 4 октября 2010 г., № 18608).

— Бюджетный учет и инвентаризация материальных ценностей Резерва производятся в соответствии с требованиями приказа Министерства финансов РФ от 30 декабря 2008 г. № 148 (ред. от 30.12.2009)«Об утверждении Инструкции по бюджетному учету» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.02.2009 г., № 13309). Операции, связанные с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, входящих в состав Резерва, учитываются в специальных журналах, правила ведения и хранения которых утверждены постановлением Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. № 644 (ред. от 16.12.2013)«О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».

— В случае истечения установленного срока хранения материальных ценностей менее 30 %, а также при возникновении обстоятельств, могущих повлечь за собой порчу или ухудшение качества хранимых материальных цен-

ностей до истечения установленного срока их хранения, при одновременной поставке и закладке в оперативно-тактический (неснижаемый) запас равного количества аналогичных материальных ценностей производится освежение материальных ценностей оперативно-тактического (неснижаемого) запаса в равноценном качестве и количестве.

— Выпуск из Резерва материальных ценностей, подлежащих освежению или замене, производится в соответствии с годовыми и поквартальными планами, утверждаемыми руководящим органом здравоохранения субъекта РФ.

— Уничтожение пришедших в негодность лекарственных средств, выпущенных из Резерва в порядке освежения, производится в соответствии с «Инструкцией о порядке уничтожения лекарственных средств, пришедших в негодность, лекарственных средств с истекшим сроком годности и лекарственных средств, являющихся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств», утвержденной приказом Министра здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2002 г. № 382 (ред. от 05.02.2010).

Приложение 2.10

Типовое положение о неснижаемом запасе средств антидотной терапии медицинских организаций субъекта Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы

— Настоящее Положение устанавливает порядок накопления, содержания и использования неснижаемого запаса медицинских организаций субъекта РФ для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций природного, техногенного характера и террористических актов.

— Неснижаемый запас предназначен для обеспечения мероприятий, проводимых по ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций на территории субъекта РФ. Предоставление материальных ценностей неснижаемого запаса для оказания помощи за пределами муниципального района в субъекте федерации осуществляется на основании решения главы администрации муниципального района.

— Накопление и содержание неснижаемого запаса осуществляет главный врач медицинской организации.

— Ответственное хранение материальных ценностей неснижаемого запаса осуществляется медицинской организацией. Создание, хранение, накопление и содержание оперативно-тактического (неснижаемого) запаса производится за счет и в пределах средств медицинской организации.

— Не допускается нецелевое использование материальных ценностей неснижаемого запаса.

— Выпуск материальных ценностей из неснижаемого запаса осуществляется только по основаниям, предусмотренным законодательством Российской Федерации, а также по решению руководителя медицинской организации субъекта РФ.

— В состав неснижаемого запаса входят лекарственные средства (в том числе и антидоты) и изделия медицинского назначения согласно предусмотренным номенклатуре и объему.

— Номенклатура неснижаемого запаса пересматривается, и по мере необходимости министерством здравоохранения субъекта РФ по представлению ТЦМК вносятся изменения.

— Лекарственные средства при поступлении для накопления неснижаемого запаса подвергаются обязательному приемочному контролю, проводимому в соответствии с требованиями главы II «Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)», утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ от 16 июля 1997 г. № 214.

— Ответственное хранение лекарственных средств неснижаемого запаса медицинских организаций субъекта Федерации осуществляется в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» (зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 4 октября 2010 г., № 18608).

Хранение наркотических, психотропных, сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств, входящих в состав неснижаемого запаса, осуществляется в соответствии с требованиями приказа Министра здравоохранения РФ от 12 ноября 1997 г. № 330 (ред. от 17.11.2010)«О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ».

Бюджетный учет и инвентаризация материальных ценностей неснижаемого запаса производятся в соответствии с требованиями приказа Министерства финансов РФ от 1 декабря 2010 г. № 157н. «Об утверждении Инструкции по применению Единого плана счетов бухгалтерского учета для органов государственной власти (государственных органов), органов местного самоуправления, органов управления государственными внебюджетными фондами, государственных академий наук, государственных (муниципальных) учреждений».

Операции, связанные с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, входящих в состав неснижаемого запаса, учитываются в специальных журналах, правила ведения и хранения которых утверждены поста-

новлением Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. № 644 (ред. от 16.12.2013) «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».

— В случае истечения менее 30% установленного срока хранения материальных ценностей, а также при возникновении обстоятельств, которые могут повлечь за собой порчу или ухудшение качества хранимых материальных ценностей до истечения установленного срока их хранения, при одновременной поставке и закладке в неснижаемый запас равного количества аналогичных материальных ценностей производится освежение материальных ценностей оперативно-тактического (неснижаемого) запаса в равноценном качестве и количестве на основании приказа руководителя медицинской организации.

— Уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, производится в соответствии с «Инструкцией о порядке уничтожения лекарственных средств, пришедших в негодность, лекарственных средств с истекшим сроком годности и лекарственных средств, являющихся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств», утвержденной приказом Министра здравоохранения РФ от 15 декабря 2002 г. № 382 (ред. от 05.02.2010 № 62н).

Контроль за содержанием и использованием неснижаемого запаса лекарственных средств осуществляет ТЦМК.

Список литературы

1. Афанасьев В. В. Неотложная токсикология: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

2. Бабенко О. В., Кирьянов В. В., Гладких В. Д. Токсикология аварийно опасных химических веществ (в таблицах): Учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Русский врач, 2007.

3. Бонитенко Ю. Ю., Никифоров А. М. Чрезвычайные ситуации химической природы: Химические аварии, массовые отравления, медицинские аспекты. СПб.: Гиппократ, 2004.

4. Бонитенко Ю. Ю., Воронцов И. В., Газиев Г. А. и др. Организация медицинского обеспечения населения при химических авариях: Руководство. М.: ВЦМК «Защита», 2004.

5. Воробьев Ю. Л. Безопасность жизнедеятельности (некоторые аспекты государственной политики). М.: Деловая жизнь, 2005. 376 с.

6. Воронков О. В. Расчетные нормы лекарственных средств для оказания медицинской помощи пораженным при авариях на химически опасных объектах: Методические рекомендации / О. В. Воронков, Я. В. Воронцов, С. Л. Ильина, А. О. Воронков. М.: ВЦМК «Защита», 2003.

7. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (циановодород, диоксид серы, метилхлорид, формальдегид): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, А. В. Акиньшин и др. // Медицина катастроф. 1998. № 6. Приложение.

8. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (хлор, аммиак, неорганические кислоты): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, Г. А. Газиев и др. // Медицина катастроф. 1998. № 1. Приложение.

9. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (четыреххлористый углерод, дихлорэтан, фосфорорганические соединения, фосген): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, Г. А. Газиев и др. // Медицина катастроф. 1998. № 2. Приложение.

10. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (оксид углерода, сероводород, сероуглерод): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, А. В. Акиньшин и др. // Медицина катастроф. 1998. № 5.

11. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (ацетонитрил, диметиламин, метилбромид, хлорциан): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, Е. Г. Жиляев и др. // Медицина катастроф. 1999. № 1. Приложение.

12. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (этиленоксид, хлорпикрин, триметиламин): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, Е. Г. Жиляев и др. // Медицина катастроф. 1999. № 2. Приложение.

13. Воронцов И. В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (трихлорид фосфора, метакрилат, оксихлорид фосфора, этилендиамин, ацетонитрил, метиловый спирт, гидразин и его производные): Пособие для врачей / И. В. Воронцов, Л. И. Ивашина, Е. Г. Жиляев и др. // Медицина катастроф. 2000. № 8. Приложение. 30 с. 14. Руководство по контролю за ядами // ВОЗ. МПХБ. М.: Медицина, 1998. 113 с. 15. Гольдфарб Ю. С., Простакишин Г. П., Остапенко Ю. Н. Современные принципы антидотной терапии острых отравлений: Практическое пособие для врачей. СПб.: Образование, 2006.

16. ГОСТ Р 22.0.05–94 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения».

17. ГОСТ 12.1.007–76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

18. Директива начальника гражданской обороны СССР от 4 декабря 1990 г. № 3 «О совершенствовании защиты населения от сильнодействующих ядовитых веществ и классификации административно-территориальных единиц и объектов народного хозяйства по химической опасности».

19. Ибрагимова Г. Я. Методологические основы организации фармацевтической помощи пораженным в условиях чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне: Автореф. дисс. …д-ра фарм. наук. Москва., 2007.

20. Концептуальные подходы к развитию системы антидотного обеспечения Российской Федерации / Под ред. В. В. Уйба, В. Б. Назарова, В. Д. Гладких М:. Комментарий, 2013.

21. Куценко С. А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант, 2004.

22. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: Учебник. 4-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.

23. Медицина катастроф. Основы оказания медицинской помощи / Под ред. Х. А. Амусалова. М.: ГОУ ВУНМЦ РФ, 2002.

24. Медицинская токсикология: Национальное руководство / Под ред. Е. А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

25. Методические указания по порядку применения медицинских средств противохимической защиты. 2011. М.: ГВМУ МО РФ, 2011.

26. Методические рекомендации № 2510/13132–01–34 «Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ» (утв. Минздравом России 28.12.2001).

27. Методические рекомендации по определению номенклатуры и объемов создаваемых в целях гражданской обороны запасов материально-технических, продовольственных, медицинских и иных средств, накапливаемых федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления и организациями. Утверждены Минэкономразвития России от 27 апреля 2012 г. и МЧС России от 23 марта 2012 г. № 43–2047–14.

28. Назаров В. Б., Гладких В. Д., Беловолов А. Ю. Антидотная терапия в системе мероприятий, направленных на ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций: состояние и перспективы развития // Медицина экстремальных ситуаций. 2013. № 1(43). С. 6–18.

29. Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (Т 36–Т 50). Токсическое действие веществ преимущественно немедицинского назначения (Т 51–Т 65) / Всемирная Организация Здравоохранения // Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том 1 (часть 2). М.: Медицина, 1995. С. 325–344.

30. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (утв. Президентом РФ 01.11.2013 № ПР-2573).

31.Остапенко Ю. Н., Литвинов Н. Н., Рожков П. Г. и др. Современное состояние эпидемиологии острых химических отравлений и токсикологической помощи населению // Токсикологический вестник. № 3. 2010. С. 34–37.

32. Перечень ЖНВЛП РФ на 2011 г. (утв. распоряжением Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. № 1938-Р)

33. Постановление Правительства РФ от 21 мая 2007 г. № 304 «О классификации чрезвычайных ситуаций».

34. Постановление Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».

35. Постановление Правительства РФ от 26 августа 2013 г. № 734 «Об утверждении Положения о Всероссийской службе медицины катастроф».

35. Постановление Правительства РФ от 10 ноября 1996 г. № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».

36. Постановление Правительства РФ от 30 декабря 2003 г. № 794 «О единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».

37. Приказ Минздравсоцразвития России от 4 мая 2012 г. № 477н «Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечня мероприятий по оказанию первой помощи».

38. Приказ Минздрава России от 8 января 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ».

39. Приказ Минздравсоцразвития России от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению».

40. Приказ Минздрава России от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

41. Приказ Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения РФ для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатура и объем».

42. Приказ Минздравсоцразвития России от 28 ноября 2006 г. № 803 «Об утверждении Положений о функциональных подсистемах Всероссийской службы медицины катастроф и Резервов медицинских ресурсов единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».

43. Приказ Минздрава России от 28 марта 2003 г. № 127 «Об утверждении Инструкции по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным».

44. Приказ Минздрава России от 12 декабря 1997 г. № 330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ».

45. Приказ Минздрава России от 13 ноября 1996 г. № 377 «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».

46. Приказ Министерства финансов РФ от 30 декабря 2008 г. № 148 (ред. от 30.12.2009)«Об утверждении Инструкции по бюджетному учету».

47. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения: Доклад (краткое изложение) / Всемирный банк (Регион: Европа и Центральная Азия). М., 2005.

48. Руководство по антидотной терапии отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций / под ред. В. Д. Гладких, С. Х. Сарманаева, Ю. Н. Остапенко. М.: Комментарий, 2014.

49. Рекомендации по формированию и поддержанию запаса средств специфической фармакотерапии в составе резерва материальных ресурсов для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций радиационного и химического характера с учетом особенностей территории субъектов Российской Федерации. Утверждены Минздравом России от 25 марта 2013 г. № 14–3/10/2–2049.

50. Руководство по контролю за ядами // ВОЗ. М.: Медицина, 1988.

51. Руководство по медицинской помощи при авариях с опасными химическими грузами, перевозимыми по железным дорогам. М.: Транспорт, 1997.

52. Сарманаев С. Х., Гладких В. Д. и др. Особенности состояния и перспективы развития национальных систем обеспечения антидотами. В кн. «Состояние и перспективы развития средств медицинской защиты от экстремальных факторов». М., 2012. С. 26–37.

53. Сорокин А. А., Сосюкин А. Е., Шилов В. В. Химические аварии и медицина катастроф. СПб.: МОРСАР АВ, 2003.

54. Федеральный закон РФ от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ (ред. от 19 мая 2010 г.) «О защите населения и территории от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».

55. Федеральный закон РФ от 6 марта 2006 г. № 35-ФЗ «О противодействии терроризму».

56. Федеральный закон РФ от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ (ред. от 28 сентября 2010 г.)«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

57. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

58. Храмов В. В. Основы безопасности при авариях на химически опасных объектах. Красноярск: ИПЦ КГТУ. 2005. 75 с. 59. The Encyclopedia of Poisons and Antidotes / Eds. C. Turkington, D. Mitchell. New York, 2010.

60. Toxicology Emerging Contaminant and Biodiversity Issues / Ed. R. J. Kendall, T. E. Lacher, G. P. Cobb, S. B. Cox. CRC Press Taylor & Francis Group, 2010.

Интернет-источники:

61. Государственный реестр лекарственных средств на 17.08.2012 [Электронный ресурс] www.regmed.ru

62. Информационно-справочная программа МПХБ ВОЗ [Электронный ресурс] www.inchem.org/…/antidote/antidote/ant02

63. Рекомендации по неотложной помощи [Электронный ресурс] http://www.mt911.com/site/medicine/antidote_poison.asp

64. The Emergency Response Safety and Health Database / National Institute of Occupational Safety and Health, USA [Электронный ресурс] http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp/

65. Мастроллини П. Распространяются антидоты на случай химической атаки [Электронный ресурс] // InoPressa 22.05.2006. http://inopressa.ru/print/lastampa/2004/07/15/14:41/terror

66. Рекомендации Центра по контролю за отравлениями штата Юта, фармацевтического колледжа университета штата Юта, США [Электронный ресурс] www.uuhsc.utah.edu/poison/…/antidote.pdf

67. Establishment of WHO Sponsored National Antidote Bank at NPIC / Индийский Национальный токсикологический информационный центр (National Poisons Information Centre (NPIC) [Электронный ресурс] www.aiims.edu/aiims/…/npic / poison.htm

Список сокращений

АОХВ	–	аварийно опасные химические вещества
АХОВИД	–	аварийно химически опасные вещества ингаляционного действия
БС	–	биологическая система
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВСМК	–	Всероссийская служба медицины катастроф
ЖНВЛП	–	жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ЛЭО	–	лечебно-эвакуационное обеспечение
МКБ-10	–	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра
МЧС	–	Министерство чрезвычайных ситуаций
МПХБ	–	Международная программа по химической безопасности
ОС	–	окружающая среда
ОХО	–	острые химические отравления
ОХП	–	очаг химического поражения
ПДК	–	предельно допустимая концентрация
РФ	–	Российская Федерация
СГМ	–	санитарно-гигиенический мониторинг
СДЯВ	–	сильнодействующие ядовитые вещества
СМК	–	служба медицины катастроф
СП	–	санитарные потери
ТЦМК	–	территориальный центр медицины катастроф
ХОВ	–	химически опасные вещества
ХОО	–	химически опасный объект
ЧС	–	чрезвычайная ситуация

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

**Методологические аспекты
формирования региональных резервов
средств специфической фармакотерапии острых отравлений
с учетом оценки потенциального влияния
нестационарных факторов воздействия окружающей среды
в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы**

Формат 70 × 100 $^{1}/_{16}$, тираж 300 экз.

Предпечатная подготовка
ООО «Комментарий»
123557, Москва, Электрический пер., 3/10 стр. 1

Ответственный редактор И. А. Жеребкина
Корректор Н. А. Александрова
Дизайн и верстка А. Е. Простов

Отпечатано в ППП «Типография «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., 6
Заказ №