



Оригинальное исследование
УДК 340.628:615.711.12
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-7>

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ПОСМЕРТНОЙ ОЦЕНКИ КИНЕТИКИ ЭТАНОЛА

Герман Владимирович Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, nedugovh@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-7380-3766>

Аннотация. Цель – построение вычислительного алгоритма посмертного нахождения количества принятого незадолго до смерти этанола и времени его приема, а также степени их неопределенности и реализация этого алгоритма в формате компьютерной программы. В работе использованы методы аналитического и численного математического моделирования, а также программирование на языке C#. В результате на базе кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и ее безвозвратным дефицитом первого порядка построен вычислительный алгоритм нахождения количества принятого этанола, времени его приема и их неопределенности. Алгоритм реализован в приложении «Alcohol Calculator V 4.0». Разработанный вычислительный алгоритм и реализующее его приложение рекомендуется использовать при посмертной судебно-медицинской оценке кинетики этанола.

Ключевые слова: фармакокинетика этанола, судебно-медицинская экспертиза, математическое моделирование, компьютерная программа

Для цитирования: Недугов Г.В. Вычислительный алгоритм посмертной оценки кинетики этанола / Г.В. Недугов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 39-44. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-7>.

COMPUTATIONAL ALGORITHM FOR POSTMORTEM EVALUATION OF ETHANOL KINETICS

German V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara, Russia, nedugovh@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7380-3766>

Abstract. The goal – construction of a computational algorithm for postmortem detection of the amount of ethanol having been taken shortly before death and the time of its intake, as well as the degree of their uncertainty, and the implementation of this algorithm in the format of a computer program. The paper describes the methods of analytical and numerical mathematical modeling, as well as programming in C#. Based on the kinetic equation of elimination of zero-order ethanol with absorption and its irrevocable deficit of the first order, a computational algorithm for detection of the amount of ethanol taken, the time of its intake and their uncertainty is constructed. The computational algorithm is implemented in the application «Alcohol Calculator V. 4.0». The created computational algorithm and the application implementing it are recommended for use in post-mortem forensic evaluation of ethanol kinetics.

Keywords: ethanol pharmacokinetics, forensic medical examination, mathematical modeling, computer program

For citation: Nedugov G.V. Computational algorithm for postmortem evaluation of ethanol kinetics / G.V. Nedugov // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 39-44. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-7>.

Оценка кинетики этанола является одной из задач, подлежащих разрешению при судебно-медицинской экспертизе острой алкогольной интоксикации (ОАИ) на трупе [1, 2]. Помимо количественного определения уровня этанолемии данная экспертная задача также включает необходимость посмертного определения количества принятого незадолго до наступления

смерти алкоголя и времени его приема. Указанные параметры могут быть найдены на базе различных кинетических моделей, наиболее физиологически обоснованной из которых является модель элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка:



$$m = \frac{rM(C_t + \beta t)}{\left(1 - e^{-k_a t}\right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)}, \quad (1)$$

где m – масса принятого этанола, г; r – коэффициент распределения этанола; M – масса тела субъекта, кг; C_t – концентрация этанола в крови в момент времени t , г/кг; β – скорость элиминации этанола, г/(кг·ч); t – время после приема алкоголя, ч; k_d – константа извлечения, ч⁻¹; k_a – константа абсорбции, ч⁻¹ [3, 4].

Однако для определения количества принятого этанола и времени его приема с помощью уравнения (1) или иной кинетической модели необходимо располагать информацией о каком-либо одном из двух указанных искомым параметров. Как правило, посмертная

судебно-медицинская оценка кинетики этанола осуществляется в условиях неочевидности, требующих одновременного установления значений обоих этих параметров, а также их предельных ошибок [3, 5]. Из-за отсутствия соответствующих вычислительных алгоритмов (ВА) посмертная экспертная оценка ОАИ обычно ограничивается простой констатацией уровня этанолемии.

Изложенное определило цель исследования – построение на базе кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и ее безвозвратным дефицитом первого порядка ВА нахождения количества принятого незадолго до смерти этанола и времени его приема, а также степени их неопределенности и реализация ВА в формате компьютерной программы.

Материалы и методы

Методологический дизайн исследования представляет собой аналитическое и численное построение на базе кинетического уравнения (1) ВА нахождения количества принятого этанола, времени его приема и их неопределенности.

Операции математического анализа выполняли самостоятельно, а также с применением веб-

приложения WolframAlpha (<https://www.wolframalpha.com>). Код компьютерной программы составили на языке программирования C# с использованием бесплатно распространяемой версии приложения Microsoft Visual Studio (<https://visualstudio.microsoft.com/ru/downloads>).

Результаты и обсуждение

В соответствии с кинетической моделью (1) количество абсорбированного из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) этанола описывается уравнением

$$A = m(1 - e^{-k_a t}),$$

где A – количество абсорбированного этанола, г [4, 6]. Данная величина включает в себя две фракции этанола: удаляемую из организма в результате пресистемного метаболизма и основную фракцию, попавшую в системный кровоток [4].

Отсюда количество этанола, оставшегося в содержимом ЖКТ, равно

$$S = m - m(1 - e^{-k_a t}),$$

где S – количество этанола в ЖКТ, еще не подвергшегося пресистемному метаболизму или абсорбции, г. Сокращая данное выражение, получаем

$$S = m e^{-k_a t}. \quad (2)$$

С учетом уравнений (1) и (2) можно записать

$$\frac{rM(C_t + \beta t)}{e^{k_a t} \left(1 - e^{-k_a t}\right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)} - S = 0. \quad (3)$$

Располагая информацией о количественном содержании этанола в ЖКТ, можно определить время после приема алкоголя, найдя корень неявной функции (3). Для этого достаточно воспользоваться итерационным алгоритмом Ньютона, в соответствии с которым

$$t_{n+1} = t_n - \frac{f(t_n)}{f'(t_n)}, \quad (4)$$

где $f(t)$ – значение неявной функции (3),

$$f'(t) = \frac{k_a r M \left(e^{k_a t} (\beta - k_a \beta t - k_a C_t) - \beta \right)}{(k_a - k_d) \left(e^{k_a t} - 1 \right)^2}, \quad (5)$$

а n – порядковый номер итерации. Приняв t_0 равным 1 ч, алгоритм Ньютона помогает найти время после приема этанола с точностью до 8 знаков в дробной части результата примерно за 10 итераций. Затем несложно вычислить по формуле (1) количество принятого этанола.

Пример 1

При судебно-медицинском исследовании трупа мужчины весом 100 кг обнаружен этанол в крови в концентрации 3,1 г/кг и в содержимом ЖКТ в количестве 1 г. Необходимо определить количество и время приема этанола, приняв усредненные значения кинетических параметров: фактора распределения для мужчин – 0,7; скорости элиминации этанола – 0,15 г/(кг·ч); констант абсорбции и извлечения – 2 и 0,3 ч⁻¹ соответственно.

Время после приема этанола в соответствии с численным методом Ньютона составляет 2,84 ч (табл. 1). Отсюда согласно формуле (1) количество принятого этанола равно 291,3 г.



Таблица 1 – Нахождение методом Ньютона корня неявной функции (3) для данных примера 1

№	t_n	$f(n)$	$f'(n)$	t_{n+1}
1	1	40,89149	-94,963	1,430604
2	1,430604	15,56083	-34,3817	1,883195
3	1,883195	5,59717	-13,2143	2,306765
4	2,306765	1,842457	-5,61813	2,634714
5	2,634714	0,489051	-2,92961	2,801648
6	2,801648	0,072446	-2,10713	2,836029
7	2,836029	0,0024	-1,96907	2,837248
8	2,837248	$2,88 \cdot 10^{-6}$	-1,96435	2,83725
9	2,83725	0	-1,96434	2,83725

На практике при использовании функций (3) и (1) погрешности измерения каждого из входных показателей приведут к погрешностям вычисляемых кинетических параметров. Эти ошибки могут быть оценены по вкладу каждого входного показателя. В частности, ошибки оценок неявной функции (3) представляют собой сумму

$$\Delta_t = \sum_{i=1}^7 \left| \frac{\partial t(x_1, \dots, x_7)}{\partial x_i} \right| \Delta_{x_i},$$

где Δ – предельная абсолютная погрешность кинетического параметра или физической величины, а x_1, \dots, x_7 – условное обозначение семи аргументов, которыми являются фактор распределения и почасовая скорость элиминации этанола, вес субъекта, уровень этанолемии, константы абсорбции и извлечения, количество этанола в ЖКТ. Частные производные неявной функции (3) по переменной t определяются по формуле:

$$\frac{\partial t}{\partial x_i} = - \frac{f'(x_i)}{f'(t)},$$

где $f'(t)$ представляет собой уравнение (5), а

$$\begin{aligned} f'(r) &= \frac{k_a M(C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)}, \\ f'(M) &= \frac{k_a r(C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)}, \\ f'(C) &= \frac{k_a r M}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)}, \\ f'(\beta) &= \frac{k_a r M t}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)}, \\ f'(S) &= -1, \\ f'(k_a) &= - \frac{k_d r M(C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)^2 (e^{k_a t} - 1)}, \\ f'(k_d) &= - \frac{k_a r M(C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)^2 (e^{k_a t} - 1)}. \end{aligned}$$

В свою очередь, погрешности оценок количества принятого алкоголя определяются как

$$\Delta_m = \sum_{i=1}^7 \left| \frac{\partial m(x_1, \dots, x_7)}{\partial x_i} \right| \Delta_{x_i},$$

где аргументы x_1, \dots, x_7 представлены теми же показателями за исключением количества этанола в содержимом ЖКТ, заменяемого показателем времени приема алкоголя, а частные производные функции (1) по каждой из перечисленных переменных равны:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{k_a r M e^{k_a t} (\beta (e^{k_a t} - k_a t - 1) - k_a C_t)}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)^2}, \quad (6)$$

$$\frac{\partial m}{\partial M} = \frac{r(C_t + \beta t)}{\left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)(1 - e^{-k_a t})},$$

$$\frac{\partial m}{\partial C} = \frac{k_a r M e^{k_a t}}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial r} = \frac{M(C_t + \beta t)}{\left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)(1 - e^{-k_a t})},$$

$$\frac{\partial m}{\partial \beta} = \frac{k_a r t M e^{k_a t}}{(k_a - k_d)(e^{k_a t} - 1)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial k_d} = \frac{k_a r M e^{k_a t} (C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)^2 (e^{k_a t} - 1)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial k_a} = - \frac{r M e^{k_a t} (k_a^2 t - k_a k_d t + k_d e^{k_a t} - k_d)(C_t + \beta t)}{(k_a - k_d)^2 (e^{k_a t} - 1)^2}.$$

Пример 2

Необходимо оценить погрешности определения времени приема и количества принятого этанола по данным примера 1, приняв табулированные значения предельных ошибок входных величин (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты промежуточных вычислений ошибки времени приема этанола для данных из примеров 1 и 2

Параметр, x_i	Значение	$f(x_i)$	$-\frac{f'(x_i)}{f'(t)}$	Δ_{x_i}	$\left \frac{\partial t}{\partial x_i} \right \Delta_{x_i}$
r	0,7	1,428571	0,727252	0,1	0,072725
M , кг	100	0,01	0,005091	0,1	0,000509
C , г/кг	3,1	0,283641	0,144395	0,1	0,014439
β , г/(кг·ч)	0,15	0,804759	0,409684	0,05	0,020484
k_a , ч ⁻¹	2	-0,08824	-0,04492	1	0,044918
k_d , ч ⁻¹	0,3	0,588235	0,299457	0,1	0,029946
S , г	1	-1	-0,50908	0,1	0,050908

Для этого сначала нужно вычислить предельную абсолютную погрешность времени приема этанола, а затем, учитывая полученный результат, – погрешность количества принятого алкоголя.

Результаты всех необходимых промежуточных вычислений табулированы (табл. 2, 3). Суммируя произведения частных производных неявной функции (3) и функции (1) на предельные ошибки их аргументов, находим, что при заданных предельных ошибках аргументов предельная абсолютная погрешность найденного значения времени приема этанола равна 0,23 ч,

а количества принятого алкоголя – 110,0 г. При этом наибольший вклад в формирование ошибок оценок искомых кинетических параметров внесли погрешности фактора распределения и констант абсорбции и извлечения этанола. Суммарный удельный вклад погрешностей измерения остальных величин в ошибку определения времени приема этанола составил 36,9 %, а количества принятого этанола – всего 20,6 %.

Для практической реализации данного метода необходимо располагать информацией о погрешностях прямо измеряемых величин. Суммарное количество этанола в ЖКТ определяется путем измерения массы его содержимого и концентрации в нем этанола:

$$S = m_V C_V + m_D C_D + m_J C_J,$$

где m – масса содержимого соответствующего отдела ЖКТ, кг; C – концентрация этанола, г/кг, а подстрочные индексы V , D и J соответственно обозначают желудок, двенадцатиперстную и тощую кишку. Отсюда предельную ошибку определения количества этанола в ЖКТ можно вычислить как

$$\Delta S = C_V \Delta m_V + m_V \Delta C_V + C_D \Delta m_D + m_D \Delta C_D + C_J \Delta m_J + m_J \Delta C_J,$$

где Δ – предельная абсолютная ошибка измерения. Ошибки значений остальных входных показателей могут быть определены на основе анализа погрешностей лабораторных методов или инструментальных погрешностей измерительных средств, а также почерпнуты из данных литературы [3, 4, 5, 9].

При отсутствии информации о количестве этанола в содержимом ЖКТ по уровню этанолемии можно судить лишь о минимальном количестве принятого незадолго до наступления смерти этанола. Для этого необходимо приравнять производную (6) функции (1) к нулю и найти значение переменной t получившегося выражения (рис. 1).

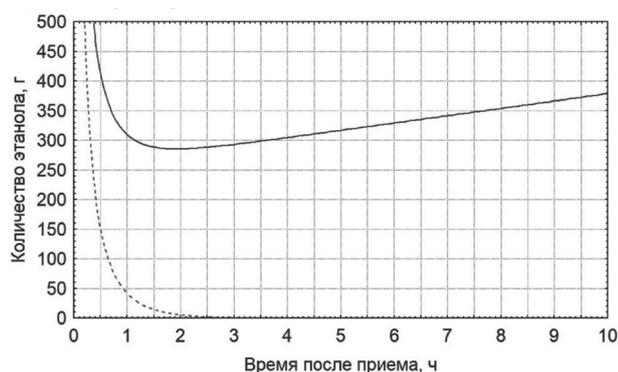


Рис. 1. Возможные значения принятой дозы этанола (сплошная линия) и его количества в ЖКТ (штриховая линия) для субъекта массой 100 кг при концентрации этанола в крови 3,1 г/кг для данных примеров 1 и 3

После ряда преобразований приравненная к нулю производная (6) сокращается до выражения

$$\beta(e^{k_a t} - k_a t - 1) - k_a C_t = 0,$$

представляющего собой неявную функцию, для нахождения корня которой требуется использование какого-либо численного метода, например, метода (4). Последний применительно к рассматриваемой задаче принимает вид

$$t_{n+1} = t_n - \frac{\beta(e^{k_a t} - k_a t - 1) - k_a C_t}{k_a \beta(e^{k_a t} - 1)}.$$

После нахождения методом Ньютона времени приема этанола, по формуле (1) вычисляется минимальное количество принятого алкоголя, необходимое для достижения заданного уровня этанолемии.

Таблица 3 – Результаты промежуточных вычислений ошибки количества принятого этанола для данных из примеров 1 и 2

Параметр, x_i	Значение	$\frac{\partial m}{\partial x_i}$	Δx_i	$\left \frac{\partial t}{\partial x_i} \right \Delta x_i$
t , ч	2,83725	10,3886	0,23393	2,430202
r	0,7	416,2036	0,1	41,62036
M , кг	100	2,913425	0,1	0,291342
C , г/кг	3,1	82,63658	0,1	8,263658
β , г/(кг·ч)	0,15	234,4606	0,05	11,72303
k_a , ч ⁻¹	2	-28,5537	1	28,55371
k_e , ч ⁻¹	0,3	171,3779	0,1	17,13779

Пример 3

При указанных в примере 1 исходных параметрах определить минимальное количество этанола, необходимое для достижения этанолемии, равной 3,1 г/кг.

За 10 итераций алгоритма Ньютона находим, что в рассматриваемом случае время приема этанола, обеспечивающее достижение заданной этанолемии при минимальной дозе принятого этанола, составляет 1,92 ч. Отсюда согласно (1) минимальное количество принятого этанола, необходимое для достижения уровня этанолемии 3,1 г/кг, равно 285,1 г.

Для автоматизации расчетов комплекс всех изложенных вычислительных процедур был реализован на языке C# в виде приложения «Alcohol Calculator V 4.0» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023611089). В зависимости от наличия информации о количестве этанола в содержимом ЖКТ приложение оценивает время и количество принятого этанола, а также их абсолютные предельные ошибки либо минимальное количество алкоголя, необходимое для достижения заданного уровня этанолемии, и время его приема (рис. 2). Программа не требует установки на системный диск и способна запускаться со съемных носителей.

Основным затруднением для посмертной оценки параметров кинетики этанола являлось отсутствие информации о времени приема этанола. Предпринимавшиеся попытки установления данного показателя, основанные на региональных особенностях количественного распределения этанола, успеха не принесли, поскольку эти особенности преимущественно объяснялись неравномерным удельным содержанием воды



в различных тканях тела [2, 7]. Несколько большей информативностью обладал показатель концентрации этанола в суммарной моче из-за разбавления мочеточниковой мочи с наличием в ней алкоголя в концентрации, примерно соответствующей таковой в плазме, безалкогольной мочой, находившейся в мочевом пузыре на момент приема алкоголя [8]. Однако и этот показатель позволял лишь приблизительно судить о фазе ОАИ.

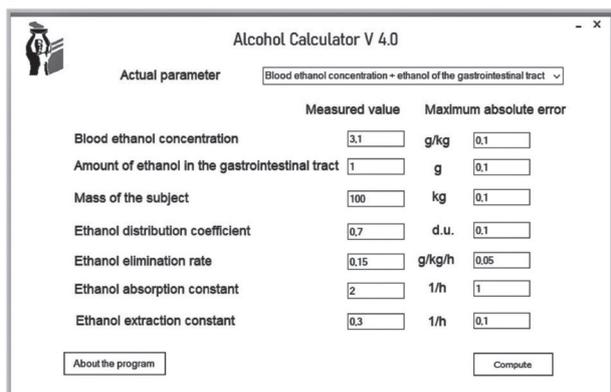


Рис. 2. Окно приложения «Alcohol Calculator V 4.0» с введенными в текстовые поля данными из примеров 1 и 2

В настоящем исследовании предложен ВА посмертного нахождения количества принятого незадолго до наступления смерти этанола и времени его приема. ВА основан на кинетической модели (1) элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка и включает также оценку предельных абсолютных погрешностей искомых кинетических параметров. Данный метод оценки погрешностей кинетических моделей по сравнению с используемым в указанных

целях альтернативным методом квадратичного суммирования характеризуется более широкими интервальными оценками, однако ввиду отсутствия сведений о дисперсиях входных физических величин и их взаимной коррелированности пока является единственно возможным [3, 5, 9].

Употребление алкоголя в виде серии отдельных эпизодов, разделенных значительными промежутками времени, является противопоказанием к использованию ВА, поскольку он основывался на кинетической модели однократного приема этанола. Факт многократного приема алкоголя незадолго до наступления смерти может быть установлен традиционно путем сравнения концентраций этанола в крови, суммарной моче и содержанием желудка.

Ограничивает использование предложенного ВА завершение процессов абсорбции и пресистемного метаболизма этанола в ЖКТ. Это связано с тем, что при отсутствии этанола в ЖКТ метод Ньютона не сходится, вследствие чего становится невозможным определение времени приема этанола. В этой связи разработанный ВА в полном объеме пригоден только в первые 12 ч после приема алкоголя, когда в содержимом ЖКТ еще обнаруживается этанол. В последующий период ОАИ алгоритм позволяет судить только о минимальном возможном количестве принятого алкоголя. Кроме того, при незначительных (0,1 г и менее) количествах этанола в содержимом ЖКТ может резко возрастать погрешность измерения данного показателя с вторичным ростом предельных ошибок искомых кинетических параметров. По этой причине наиболее оптимальным и эффективным использованием разработанного ВА является в случаях приема алкоголя в срок до 5 ч до наступления смерти.

Выводы

1. Разработан ВА нахождения количества принятого незадолго до смерти этанола и времени его приема, основанный на кинетической модели однократного приема этанола с его элиминацией нулевого порядка, абсорбцией и пресистемным метаболизмом первого порядка.

2. Предложенный ВА включает оценку предельных абсолютных погрешностей искомых кинетических

параметров, производимую путем суммирования парциальных вкладов предельных ошибок измерения входных физических величин.

3. Комплекс разработанных вычислительных операций реализован в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 4.0», которую рекомендуется использовать при посмертной судебно-медицинской оценке кинетики этанола.

Список источников

1. Jones A.W. Impact of Trauma, Massive Blood Loss and Administration of Resuscitation Fluids on a Person's Blood-Alcohol Concentration and Rate of Ethanol Metabolism // Acad. Forensic Pathol. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 77-88. doi: 10.23907/2016.007.
2. Szeremeta M., Mironiuk E., Janica M., et al. Vitreous humour as an alternative material for the determination of alcohol concentration in human corpses // Arch. Med. Sadowej Kryminol. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 108-118. doi: 10.5114/amsik.2018.77923.
3. Maskell P.D., Cooper G.A.A. The Contribution of Body Mass and Volume of Distribution to the Estimated Uncertainty Associated with the Widmark Equation // J. Forensic Sci. – 2020. – Vol. 65, № 5. – P. 1676-1684. doi: 10.1111/1556-4029.14447.
4. Недугов Г.В. Математическое моделирование кинетики однократного приема этанола // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. – Т. 12, № 6. – P. 148-156. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.ICTM.1.



- Nedugov G.V. Mathematical modeling of the kinetics of a single dose of ethanol // Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ». Rehabilitation, Doctor and Health. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 148-156. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.ICTM.1.
5. Maskell P.D., Korb A.S. Revised equations allowing the estimation of the uncertainty associated with the Total Body Water version of the Widmark equation // J. Forensic Sci. – 2022. – Vol. 67, № 1. – P. 358-362. doi: 10.1111/1556-4029.14859.
 6. Posey D., Mozayani A. The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited // Forensic Sci. Med. Pathol. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 33-39. doi: 10.1385/FSMP:3:1:33.
 7. Thelander G., Kugelberg F.C., Jones A.W. High Correlation between Ethanol Concentrations in Postmortem Femoral Blood and in Alternative Biological Specimens, but Large Uncertainty When the Linear Regression Model Was Used for Prediction in Individual Cases // J. Anal. Toxicol. – 2020. – Vol. 44, № 5. – P. 415-421. doi: 10.1093/jat/bkaa018.
 8. Iffland R., Jones A.W. Evaluating alleged drinking after driving--the hip-flask defence. Part 1. Double blood samples and urine-to-blood alcohol relationship // Med. Sci. Law. – 2002. – Vol. 42, № 3. – P. 207-224. doi: 10.1177/002580240204200305.
 9. Maskell P.D., Jones A.W., Heymsfield S.B., et al. Total body water is the preferred method to use in forensic blood-alcohol calculations rather than ethanol's volume of distribution // Forensic Sci. Int. – 2020. – Vol. 316. – P. 110532. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110532.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.

