

УДК 616-053.2

Б.С.Шейман<sup>3</sup>, В.Е.Кривенчук<sup>1</sup>, Н.Г.Проданчук<sup>1</sup>,  
Н.А.Волошина<sup>2</sup>, А.А.Урин<sup>3</sup>, И.А.Сафронова<sup>3</sup>

## АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРПИРИФОСОМ

*<sup>1</sup>Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев; <sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев; <sup>3</sup>Национальная детская специализированная больница «Охматдет» МЗ Украины, Киев*

Приведены результаты исследования эффективности многокомпонентной интенсивной терапии с включением антидотных препаратов острого отравления хлорпирифосом у ребенка младшей возрастной группы. Сделан вывод об эффективности использования схемы антидотной терапии.

*Ключевые слова: отравление хлорпирифосом, интенсивная терапия, антидотная терапия.*

Широкое распространение в современном быту фосфорорганических соединений (сельскохозяйственные яды, инсектициды и др.) является причиной частых отравлений детей и подростков. ФОС способны проникать в организм пострадавших через слизистые оболочки пищеварительного тракта и неповрежденные кожные покровы. Представителем данной группы является хлорпирифос. Для ФОС характерна гемато-гепато-энтеральная циркуляция. Относительный риск смерти у человека при отравлении хлорпирифосом составляет 3,5 (95% доверительный интервал – 2,2–5,4). Проспективные когортные исследования (Шри-Ланка, 2002–2004) позволили установить, что при отравлении хлорпирифосом (439 случаев суицида) летальность составила 8% (39 пациентов). При этом 3 больных умерли в первые 6 ч после непосредственного холинергического эффекта хлорпирифоса. Причинами отсроченных (после первых 5 суток) смертельных исходов отравления хлорпирифосом были осложнения длительной вентиляции или неврологических осложнения (14 (33,42)% случаев) [4].

По механизму действия ФОС относятся к антихолинэстеразным веществам необратимого действия: Ацетилхолинэстераза (АХЭ), присутствующая в синапсе, разрушает ацетилхолин и тем самым регулирует процессы передачи нервных

импульсов с холинергических нервов на другие структуры («исполнительные органы и клетки»). ФОС обладают способностью необратимо ингибировать АХЭ, образуя прочные ковалентные связи. Таким образом, концентрация ацетилхолина, воздействующего на постсинаптические рецепторы, увеличивается, и влияние холинергических нервов усиливается. ФОС оказывают прямое воздействие на холинергические рецепторы сосудистой стенки [2]; обладают цитотоксическими свойствами, обусловленными мембранотоксическим, прооксидантным и фосфорилирующим действием [1].

Лабораторным маркером отравления ФОС является снижение активности псевдохолинэстеразы сыворотки крови и АХЭ эритроцитов более чем на 50% [3]. Отравления ФОС легкой степени сопровождаются снижением активности холинэстеразы крови до 60–40% от нормы (патогномичными клиническими признаками являются незначительное затруднение дыхания, общая слабость, головокружение), средней степени тяжести – до 40–20% от нормы (патогномичными клиническими признаками являются появление гиперсаливации, бронхореи, нарушение уровня сознания), тяжелой степени – менее 20–10% от нормы (патогномичными клиническими

признаками являются острая дыхательная недостаточность (ОДН) центрального и обструктивно-констриктивного типа, кома, возникновение судорог) [2, 3].

Несмотря на данные об эффективности комплексной интенсивной терапии с использованием антидотов в лечении острой интоксикации ФОС, продемонстрированные авторами результаты, особенно у детей младшей возрастной группы, во многих случаях являются противоречивыми. Поэтому детальное изучение и анализ каждого случая интоксикации ФОС у детей имеют важное значение.

**Цель** – провести анализ эффективности комплексной терапии ребенка с острым отравлением хлорпирифосом.

### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить уровень АХЭ на момент госпитализации пациента, а также его динамику в процессе проведения интенсивной и антидотной терапии.
2. Изучить некоторые показатели гомеостаза и их динамику в процессе лечения и провести анализ корреляционной зависимости между ними и уровнем АХЭ.
3. На основании полученных результатов сделать вывод об эффективности антидотной и детоксикационной терапии в лечении острой интоксикации хлорпирифосом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии Национальной детской специализированной больницы «Охматдет» в июне 2011 г. на лечении находился пациент Ч., в возрасте 2 года 1 месяц, у которого был установлен диагноз «Острое отравление хлорпирифосом тяжелой степени». Из анамнеза заболевания было известно, что ребенок в день госпитализации раскусил ампулу с 50% раствором хлорпирифоса, после чего за короткий промежуток времени у него возникли гиперсаливация, бронхорея, потеря сознания, судороги, нарушение дыхания. При

поступлении диагностирована ОДН III ст., сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) III ст., кома III ст. На фоне мероприятий замещения и поддержания жизненно важных функций назначены инфузионная детоксикационная терапия с форсированным диурезом, антидотные препараты. План-схема введения антидотов следующая: атропин назначен с момента госпитализации в дозе насыщения по 0,8 мл внутривенно каждые 15 мин до появления признаков перeatропинизации, поддерживающая доза – по 0,1 мл внутривенно каждые 6 ч. Показания к назначению поддерживающей дозы атропина сохранялись у ребенка на протяжении 5 суток с момента госпитализации. Реактиватор холинэстеразы (РХЭ) вводили линеоматом внутривенно со скоростью 0,4 мл 10% раствора в час. Курс лечения РХЭ составил 13 дней.

Для сбора и обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007. Для статистической обработки базы данных использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Инс., США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня АХЭ в плазме крови. Полученные результаты представлены на рис. 1, 2.

При поступлении в стационар уровень АХЭ был снижен на 95% (278 ЕД/л) по сравнению с нормальными величинами (5300–12900 ЕД/л), что соответствовало тяжелой степени отравления хлорпирифосом. Проводимая терапия способствовала динамическому возрастанию уровня АХЭ. Темп роста уровня АХЭ в первые 3 суток составил в среднем 23% от начального значения, в последующие дни – в среднем 157% в сутки, с нормализацией АХЭ к 13-м суткам лечения.

Как следует из данных рис. 2, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость между уровнем АХЭ и пространственно-временными интервалами развития событий ( $r = +0,98$ ).

Некоторые показатели гомеостаза и их динамика в процессе лечения. Полученные результаты представлены на рис. 3–15.

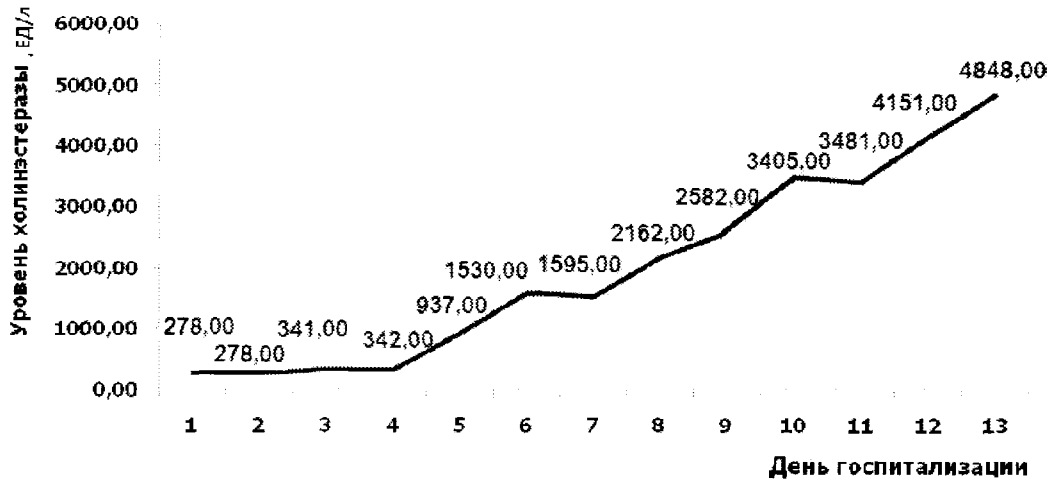


Рис. 1. Динамика уровня АХЭ в сыворотке крови

Установлено, что в течение первых 48 ч от момента госпитализации у ребенка наблюдалось снижение на 13% общего количества эритроцитов по сравнению с исходным значением. В последующие дни данный показатель нормализовался до 4,03–4,28 млн (см. рис. 3).

Как следует из данных рис. 4, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость между количеством эритроцитов в периферической крови и уровнем АХЭ ( $r = +0,59$ ).

В течение первых 48 ч с момента госпитализации у ребенка наблюдалось снижение

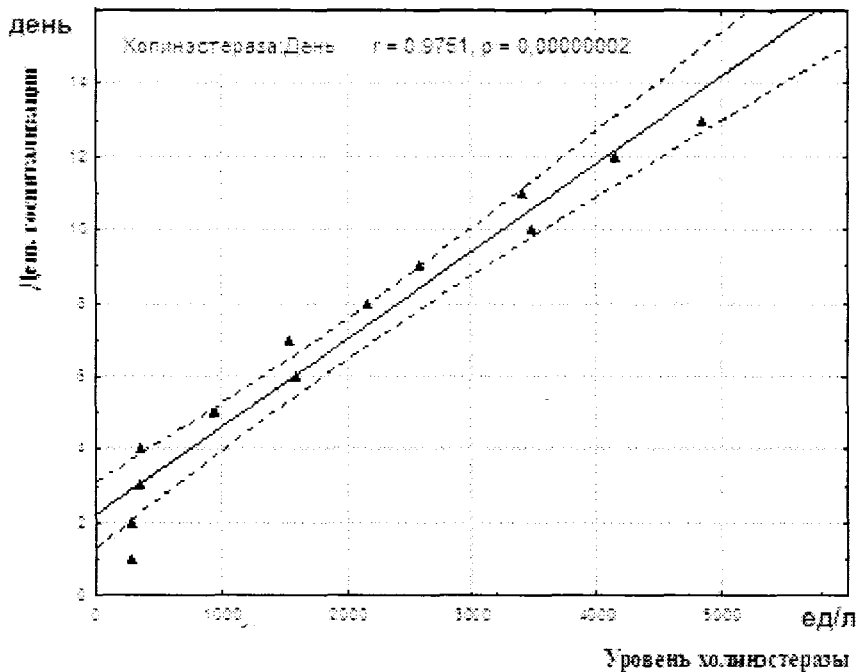


Рис. 2. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнем АХЭ и пространственно-временными интервалами развития событий

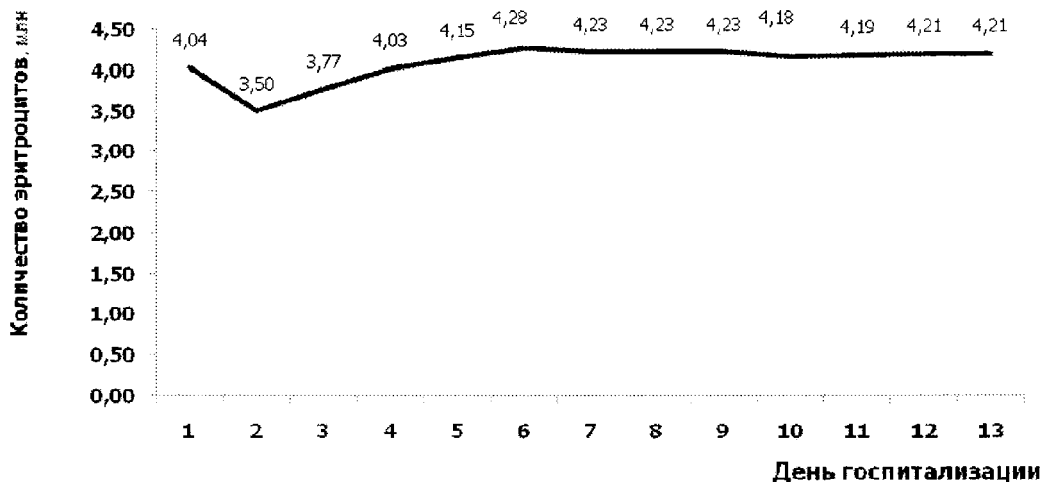


Рис. 3. Динамика количества эритроцитов в периферической крови

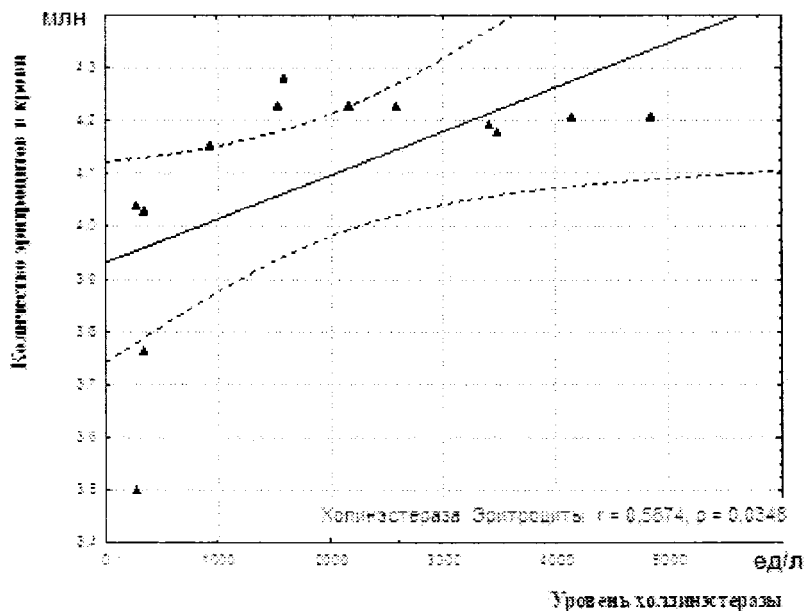


Рис. 4. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнем АХЭ и количеством эритроцитов в периферической крови

на 11% уровня гематокрита по сравнению с исходным значением. В последующие дни произошла быстрая нормализация данного показателя до 31,0–32,90% (см. рис. 5).

Как следует из данных рис. 6, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость между гематокрита и уровнями АХЭ ( $r = +0,56$ ).

При поступлении в стационар уровень общего белка крови был несколько снижен по сравнению с нормальными величинами (57 г/л). Через 72 ч с момента госпитализации на фоне проводимой терапии происходила постепенная нормализация уровня общего белка до 59–68 г/л (см. рис. 7).

Как следует из данных рис. 8, имеется достоверная позитивная корреляционная

зависимость между уровнями АХЭ и общего белка ( $r = +0,88$ ).

В течение первых 96 ч с момента госпитализации у ребенка имело место относительное повышение уровня АСТ (на 22,5–31,0% по сравнению с нормальными значениями). В последующие дни

происходила быстрая нормализация данного показателя до 23,0-31,0 ЕД/л (см. рис. 9).

Как следует из данных рис. 10, имеется достоверная отрицательная корреляционная зависимость между уровнями АСТ и АХЭ ( $r = -0,76$ ).

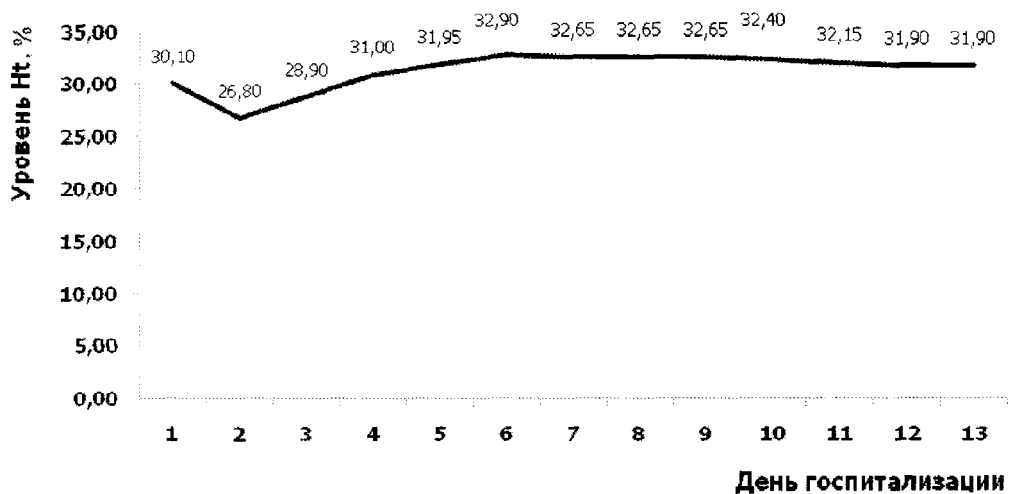


Рис. 5. Динамика уровня гематокрита

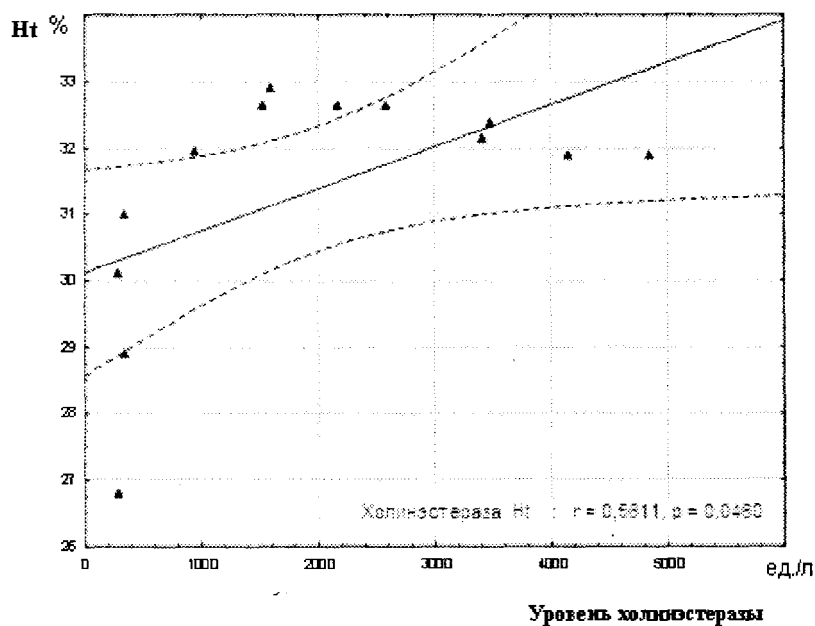


Рис. 6. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнями АХЭ и гематокрита

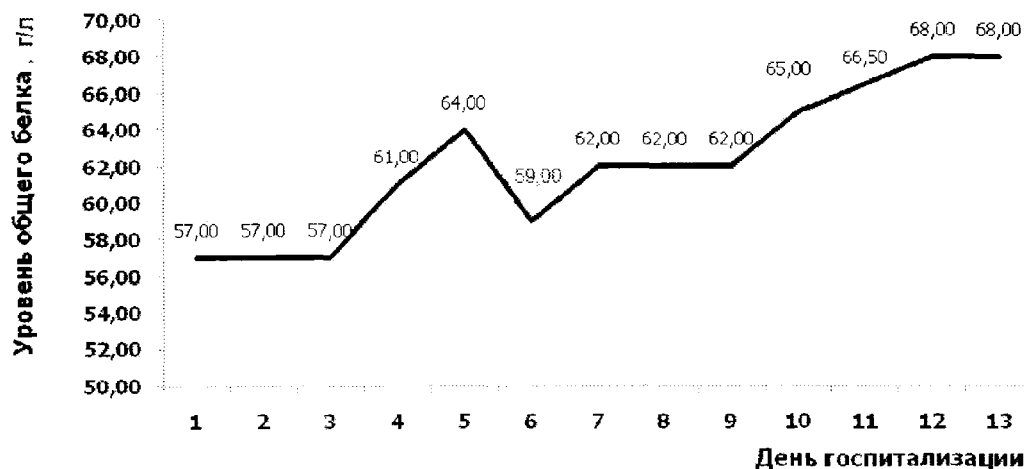


Рис. 7. Динамика уровня общего белка в сыворотке крови

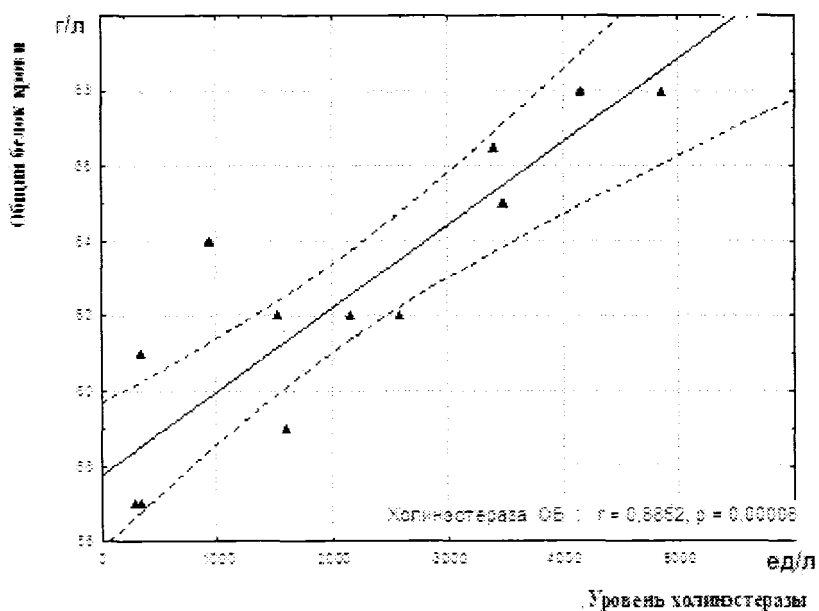


Рис. 8. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнями АХЭ и общего белка в сыворотке крови

При поступлении в стационар уровень сывороточного железа был снижен по сравнению с нормальными величинами (8,95–21,48 мкмоль/л). В течение 72 ч с момента госпитализации наблюдали дальнейшее снижение этого показателя до 1,90 мкмоль/л с последующим медленным восстановлением и нормализацией к 13-м суткам лечения (см. рис. 11).

Как следует из данных рис. 12, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость между уровнями сывороточного железа и АХЭ ( $r = +0,70$ ).

В течение первых 72 ч с момента госпитализации у ребенка наблюдалось достоверное повышение в среднем на 300% уровня лейкоцитарного (ЛИИ; норма –  $(1,6 \pm 0,5)$  у.ед.) и гематологического (ГИИ;

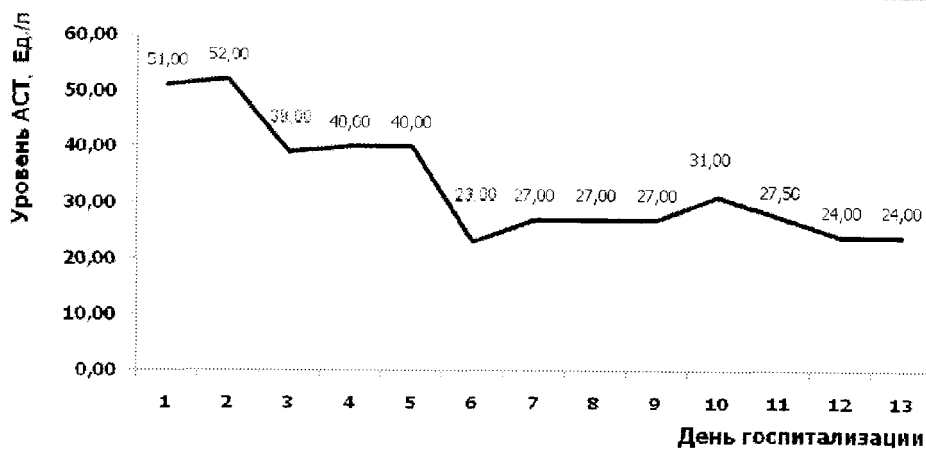


Рис. 9. Динамика уровня АСТ в сыворотке крови

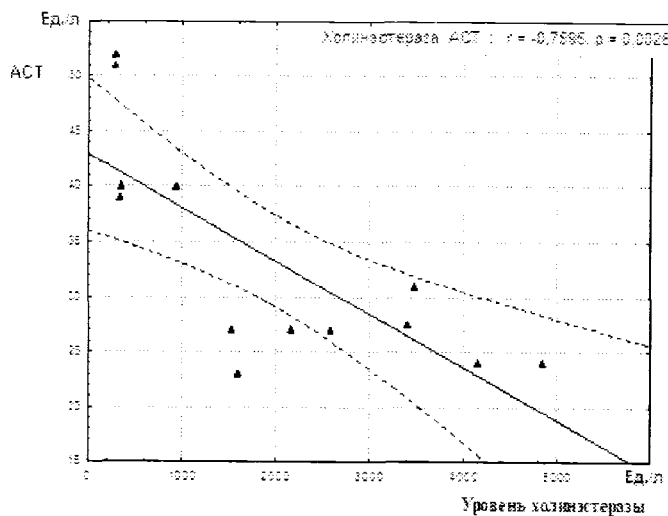


Рис. 10. Корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнями АХЭ и АСТ в сыворотке крови

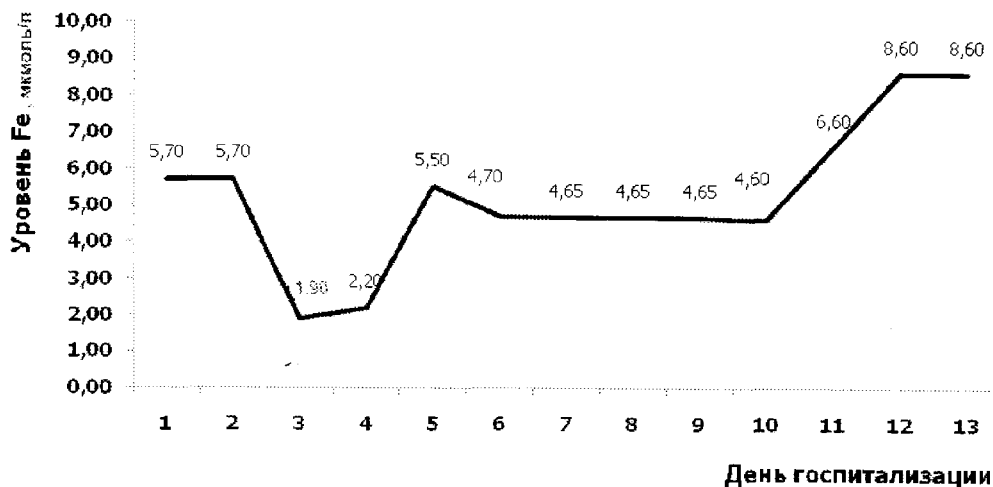


Рис. 11. Динамика уровня железа в плазме крови

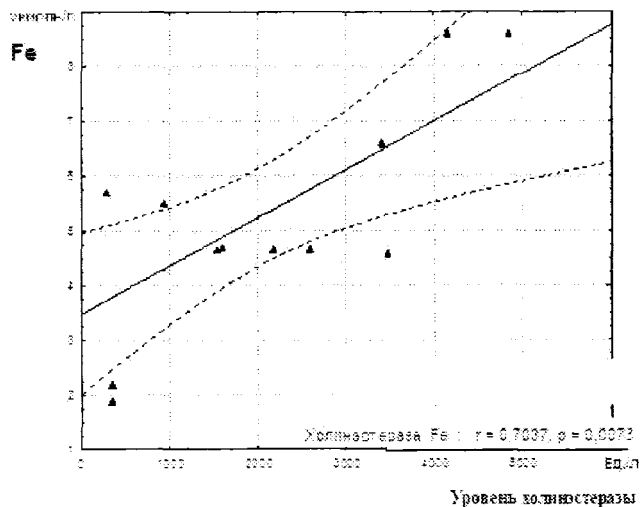


Рис. 12. Корреляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнями АХЕ і заліза в плазмі крові

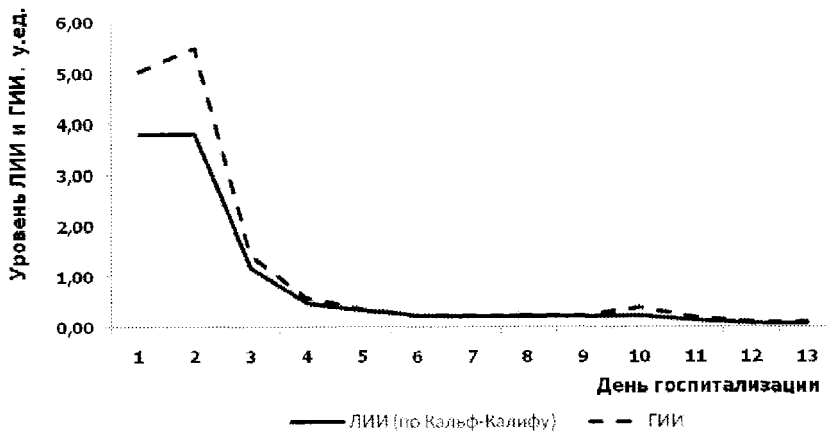


Рис. 13. Динаміка рівня ЛИИ і ГИИ

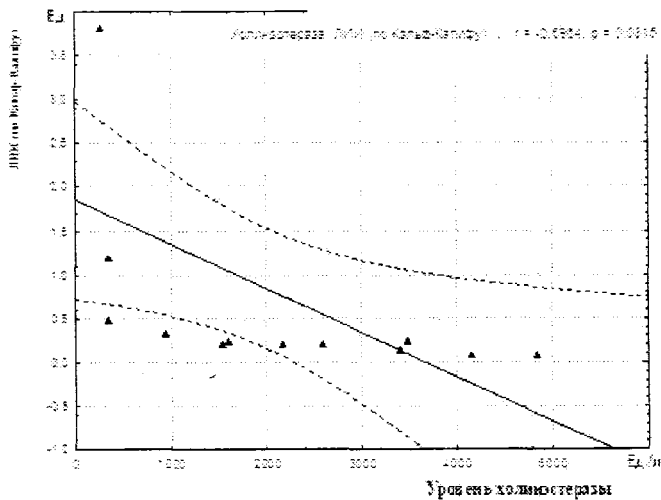


Рис. 14. Корреляційна залежність ( $p < 0,05$ ) між рівнем АХЕ, ЛИИ і ГИИ



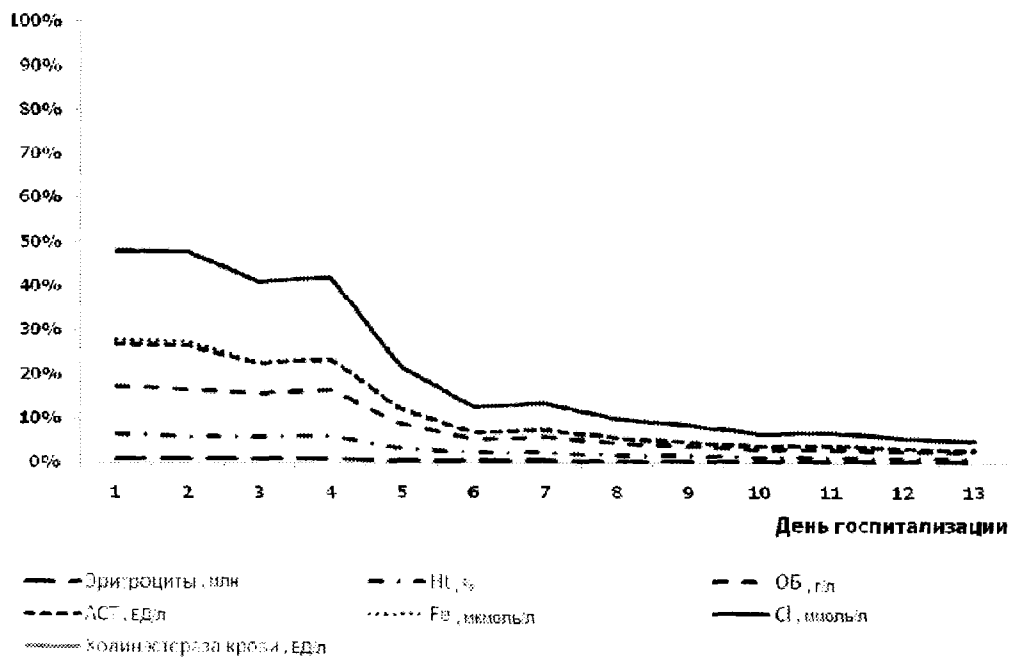


Рис. 15. Динамика логарифмированных параметров, имеющих достоверные корреляции с уровнями АХЭ в процессе лечения

норма –  $(1,6 \pm 0,5 \text{ у.ед.})$  по сравнению с нормальными значениями. В последующие дни происходила их быстрая нормализация (см. рис. 13).

Как показывают данные рис. 14, имеется достоверная отрицательная корреляционная зависимость между показателями ЛИИ, ГИИ и уровнями АХЭ ( $r = -0,59$ ).

Графическое отображение логарифмированных лабораторных параметров (рис. 15) позволило установить критический период острого отравления хлорпирифосом, который длился в течение 96 ч с момента попадания яда в организм. В последующем на фоне повышения уровня АХЭ происходила нормализация исследуемых показателей, которая совпадала с динамикой клинических проявлений у пострадавшего.

На 5-е сутки было прекращено введение Атропина, на 13-е сутки – РХЭ и атропина. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 16-е сутки.

## ВЫВОДЫ

1. В соответствии с клинико-лабораторными проявлениями у ребенка при поступлении диагностировано острое отравление хлорпирифосом тяжелой степени (уровень АХЭ в крови был снижен на 95% по сравнению с нормальными значениями). В клинической картине преобладали утрата сознания (кома III ст.), судороги, ОДН III ст., ССН III ст., бронхорея, гиперсаливация.
2. Тяжесть клинической картины обусловила назначение антидотных препаратов (атропин и РХЭ).
3. Наличие и выраженность интоксикационного синдрома (по результатам клинических проявлений и величине ЛИИ, ГИИ) обусловили необходимость на протяжении первых 3 суток применить метод водной нагрузки с форсированным диурезом.

4. Уровень сывороточного железа достоверно коррелировал с содержанием АХЭ. Установлено его достоверное снижение в первые 48 ч госпитализации с последующей нормализацией к 13-м суткам лечения. Полученные результаты требуют осмысления и анализа.
5. Проведенная терапия позволила на 2-е сутки лечения перевести ребенка с принудительного на вспомогательный режим искусственной вентиляции легких и на 3-и сутки – осуществить экстубацию и перевод на самостоятельное дыхание, на 2-е сутки – прекратить введение противосудорожных препаратов, на 4-е сутки – прекратить водную нагрузку с форсированным диурезом, на 5-е

сутки – прекратить введение атропина, на 13-е сутки – РХЭ, а также на 13-е сутки – нормализовать уровень АХЭ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева (1998) СПб.: Интермедика, 304 с.*
2. *Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.(2000) Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 434 с.*
3. *Михов Х. (1985) Отравления у детей: Пер. с болг. М.: Медицина, 224 с.*
4. *Eddleston M., Eyer P., Worek F., et al. (2005) Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. Lancet; 366(9495):1452-1459.*

Б.С.Шейман, В.Е.Кривенчук, М.Г.Проданчук, Н.О.Волошина, О.О.Урін, І.О.Сафронова  
АНТИДОТНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ХЛОРПІРИФОСОМ  
Наведено результати дослідження ефективності багатокомпонентної інтенсивної терапії з включенням антидотних препаратів гострого отруєння хлорпірифосом у дитини молодшої вікової групи. Зроблено висновок щодо ефективності використання схеми антидотної терапії.  
*Ключові слова: отруєння хлорпірифосом, інтенсивна терапія, антидотна терапія.*

B.S.Sheiman, V.E.Krivenchuk, N.G.Prodanchuk, N.A.Voloshina, A.A.Urin, I.A.Safronova  
ANTIDOTES THERAPY IN TREATMENT OF SHARP POISONING OF CHLORPYRIPHOS  
This article contains information about the results of research of the efficiency of multicomponent intensive therapy, including antidotes drugs of the acute poisoning of chlorpyriphos for the children of the junior age-related group. It was made a conclusion about the efficiency of the chart of antidotes therapy implementation.  
*Key words: poisoning of chlorpyriphos, intensive therapy, antidotes therapy.*