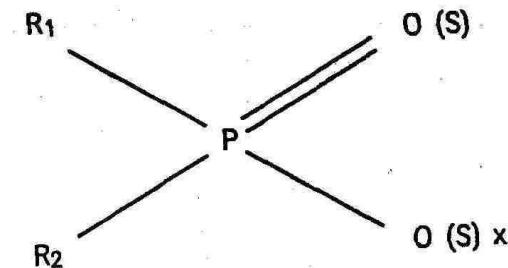




ОТРУЄННЯ ФОСФОРОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ (ФОС)

- Фосфорорганічні сполуки (ФОС) мають широке застосування в сільському господарстві як інсектициди, акарициди (засоби для знищення кліщів), фунгіцидів (засоби для боротьби із збудниками хвороб рослин), гербіцидів (засоби для знищення смітної рослинності), дефоліантів (засоби, що викликають опадання листя і що полегшують дозрівання і машинне прибирання деяких культур, наприклад бавовника), десиканти (препарати, які сприяють підсушуванню рослин), родентициди (засоби для боротьби з гризунами).
ФОС використовуються для обробки садів, виноградників, овочевих і технічних, зернових і зернобобових культур, в тваринництві — для боротьби з ектопаразитами тварин.
- У побуті ФОС застосовуються проти домашніх комах, для обробки садових ділянок. Крім того, до r-ФОС відносяться бойові отруйливі речовини з групи «нервових отрут» («Ві»-гази), що є на озброєнні багатьох армій.

- Всі ФОС є ефірами фосфорної кислоти. Вперше, ще на початку нашого століття, хіміки з Казанського університету академік А. А. Арбузов і його син вивчали хімічні властивості цих препаратів.
- ФОС мають загальну формулу:



де R_1 і R_2 можуть бути різними або однаковими алкілами, алкоксилами, алкіламінами;
Х-залишок органічної або неорганічної кислоти (галогени, ціангрупа, залишок нітрофенолу, у багатьох ФОС - залишок заміщеної фосфорної кислоти).

- Синтез різних препаратів здійснюється за рахунок зміни радикалів (R). По хімічній будові ФОС відносяться до наступних груп:
 - 1) ефіри тіофосфорної кислоти — метафос (диметилпаратіон), метилетилтіофос, метилнітрофос, трихлорметафос (ТХМ), трихлорметафос-3 (ТХМ-3);
 - 2) ефіри дитіофосфорної кислоти — карбофос (малатіон), фосфамід, антю, фталофос, фозалон;
 - 3) аміди пірофосфорної кислоти — октаметиламід;
 - 4) ефіри фосфонової кислоти — хлорофос, дихлордивінілфосфон (ДДВФ).

- ФОС є або твердими кристалічними речовинами, або прозорими або жовтуватو-коричневими, часто маслянистими рідинами, що мають неприємний специфічний запах.
- Більшість ФОС володіють:
 - високою летючістю,
 - важчі за воду (щільність від 1,1 до 1,7),
 - добре розчинні в органічних розчинниках (ксилолі, толуолі, ацетоні, хлороформі і ін.) і погано розчинні у воді.
- Деякі препарати (хлорофос, метилацетофос і ін.) розчиняються у воді. Високий коефіцієнт розподілу ФОС між олією і водою обумовлює їх вільне проникнення через непошкоджену шкіру різні біологічні мембрани, гематоенцефалічний бар'єр.

- Важливою властивістю ФОС є їх мала стійкість, пов'язана із здатністю швидко, протягом декількох діб, гідролізуватись в лужному середовищі при дії високої температури. Проте в кислих ґрунтах або за наявності слабокислого середовища в рослинах і тваринних тканинах деякі ФОС зберігаються більш тривало—до декількох місяців.
- Своєрідним змінам піддаються ФОС під впливом фізичних і хімічних чинників зовнішнього середовища — ізомеризації, трансалкілювання, в процесі яких утворюються активніші і токсичніші сполуки.
- Ці реакції можуть спостерігатися при зберіганні ФОС в водних розчинах. Наприклад, при температурі 35°C протягом дня токсичність метилмеркаптофоса збільшується в 30 разів.

- 
- ФОС можуть поступати в організм через рот, шкіру, дихальні шляхи.
 - Під час поступлення через рот всмоктування починається вже в порожнині рота, потім в шлунку і тонкому кишечнику. Препарати швидко проникають в кровотік, через гематопаренхіматозний і гематоенцефалічний бар'єри — у всі органи і тканини, де розподіляються досить рівномірно.
 - Дещо вищі концентрації препаратів можуть визначатися в нирках, печінці, легенях, кишечнику.
 - Інші закономірності спостерігаються при розподілі іонізованих ФОС, в молекулі яких є позитивно заряджені атоми сірки і азоту. Ці сполуки погано проникають через поляризовані біологічні мембрани, зокрема майже не проходять через гематоенцефалічний бар'єр (наприклад, октаметил).

- ФОС в організмі повністю або в значній частині піддаються метаболічним перетворенням. Окислювальні процеси різного типу (окислювальна десульфурація, N-деалкілювання, O-деалкілювання, деарилування, окислення тіофосфатів, окислення бічних груп) здійснюються в мікосомальній фракції клітин оксидазами змішаної функції.
- Найбільш важливе значення для тіонових і дитіофосфорних ефірів має окислювальна десульфурація, тобто відщеплювання сірки, пов'язаної з атомом фосфору, і заміна її киснем. Унаслідок більшої електрофільності кисню в порівнянні з сіркою в результаті цієї реакції утворюються активніші і, як правило, токсичніші сполуки. Так, активність тіофоса (утворення параоксона, малаоксона, метаоксона), метафоса, карбофоса підвищується в 10 000 разів.

- Певну роль в метаболізмі ФОС грають процеси відновлення, які протікають за участю редуктаз у присутності кофермента НАДФ. Редуктазна активність особливо висока в печінці і нирках. В результаті можуть утворюватися токсичніші сполуки, наприклад ДДВФ при дегідрохлоруванні хлорофосу, токсичність яких вища, ніж хлорофосу. Цій реакції сприяє лужне середовище.
- Таким чином, різні перетворення ФОС в організмі протікають за типом «летального синтезу», який здійснюється переважно в печінці. У зв'язку з цим найбільшу небезпеку представляє пероральний шлях надходження ФОС, коли препарати швидко проникають в печінку.
- Ферментативний гідроліз ФОС є головним способом їх знешкодження, при якому здійснюється перехід ліпоїдрозчинних речовин у водорозчинні, такі, що видаляються нирками.

- Основними ферментами, що беруть участь в гідролізі ФОС, є фосфатази, карбоксилестерази, карбоксиламідازی, що об'єднуються загальним терміном «гідролази». Ферменти містяться в різних тканинах, переважно в печінці.
- Одне з перетворень ФОС в організмі після ферментативного гідролізу — утворення їх конюгатів з глюкуроною і сірчаною кислотами, глутаміном.
- ФОС виділяються в незміненому вигляді через дихальні шляхи (20—25%), з сечею (30%), решта частини (50%) піддається метаболізму в печінці і виводиться з сечею у вигляді метаболіті
- В.

- По ступеню токсичності ФОС можуть бути розділені на 4 групи:

- 1) сильнодіючі отруйні речовини (LD_{50} менше 50 міліграма/кг): тіофос, меркаптофос, метилетилтіофос.
- 2) високотоксичні речовини (LD_{50} 50-200 міліграм/кг). Широко застосовуються метилмеркаптофос, фосфамід, ДДВФ, базудин, антю, цідеал, фталофос, бензофосфат;
- 3) речовини середньої токсичності (LD_{50} 200-1000 міліграма/кг). Широке використання мають хлорофос, метилнітрофос, карбофос, трихлорметафос-3, сайфос;
- 4) речовини малої токсичності (LD_{50} більше 1000 міліграма/кг) - гардона (вінілфосфат), бромфос, абат, ціанокс, валексон, демуфос.

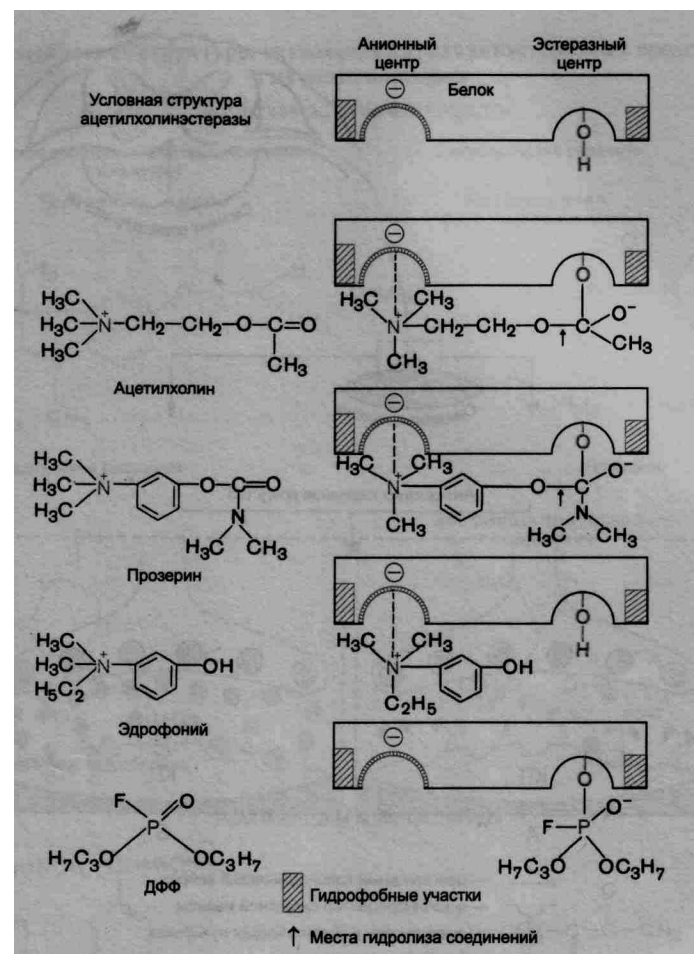
- Клінічні симптоми отруєнь, аналогічні що виникають при дії ФОС, вперше описані ще в XVII столітті англійським мореплавцем Куком і англійським мандрівником Льовінгтоном.
- За свідченням Льовінгтона, в Калабарі (Нігерія) з давніх часів була відома отруйна дія бобів в'юнкої рослини *Fisostigma venenosum*. У її насінні міститься надзвичайно отруйний алкалоїд фізостигмін (езерин). Ці боби служили в Калабарі засобом випробування людей звинувачених в чаклунстві, крадіжці і інших пороках. При звершенні суду (звідси назва «Судилищні боби») обвинуваченому публічно пропонували з'їсти певну їх кількість. Якщо у нього виникала блювота і він виживав, то людину виправдовували, проте частіше він вмирав від поступово нарастаючого паралічу м'язів.
- Отруєння езерином детально описане в першому керівництві по токсикології російською мовою Е. Пелцкана (1878). Проте механізм токсичної дії езерина зрозумів тільки в другому десятилітті XX століття, яке ознаменувалося відкриттям ферменту холінестерази (ХЕ). Встановлено, що фізостигмін блокує цей фермент і викликає порушення нервової провідності в центральній і периферичній нервовій системі. Такі отрути отримали назву антихолінестеразних речовин, а саме відкриття використане для отримання синтетичних замінників фізостигміну. Були виявлені інші антихолінестеразні отрути з груп ФОС, механізм дії яких аналогічний дії фізостигміну.

- У 1932 р. в Берлінському університеті доцент Ланге і його асистентка Крюгер зайнялися вивченням хімічних властивостей ФОС. Випадково випробувавши на собі їх токсичну дію, вони вперше описали його симптоми. В результаті цього багато ФОС довго носили назву «Ефіри Ланге».
- В період підготовки і під час 2-ої світової війни в Німеччині знов повернулися до вивчення ФОС в лабораторії Шрадера, — тут зайнялися пошуком бойових отруйливих речовин (БОР).
- До кінця 1942 р. були отримані табун, заман, в 1944 р. — зарин. Після війни ФОС потрапили до Америки, де ці препарати почали використовувати як пестициди.
- У 1949 р. з'явилося перше повідомлення американського автора Д. Гроба про випадки гострих отруєнь паратіоном серед фермерів (зокрема 6 летальних).

- Починаючи з 50-х років отруєння фосфороорганічними пестицидами (ФОП) стали виявляти у всіх країнах світу. У Японії в 1955 р. повідомлялося про 1777 випадків отруєнь, з яких 306 смертельних, в 1957 р. — 7047 випадків, зокрема 1984 смертельних.
- До 1968 р. за 20 років в 60 країнах світу зареєстровано 34 000 отруєнь пестицидами, з них в Азії 15032, в Америці 14 452, в Європі 3410, в Африці 955, в Австралії 116. Серед вказаних отруєнь 73% випадків пов'язано з вживанням ФОП.
- Останніми роками хворі з гострими отруєннями ФОС складають 10—15% від загального числа хворих, що поступають з гострими екзогенними інтоксикаціями в спеціалізовані токсикологічні центри.
- Неправильне зберігання цих препаратів; застосування в підвищених концентраціях, помилкове використання з метою самолікування шкірних захворювань (короста, педикульоз), випадкове вживання всередину в стані алкогольного сп'яніння замість спиртних напоїв, різних лікарських препаратів — ось основні причини, що представляють реальну небезпеку для розвитку гострих отруєнь.
- Лікарняна летальність при даній патології складає в даний час 20—24%.

- У клінічній практиці найчастіше зустрічаються гострі отруєння карбофосом, хлорофосом, трихлорметафосом-3, метафосом і у край рідко — метилетилтіофосом.
- Летальна доза для людини при прийомі всередину метафосу 0,2—2 г (форми застосування: емульсія, суспензія, дуст, розчини і ін.); карбофосу, хлорофосу, трихлорметафосу-3 5—10 г. При інгаляційному надходженні найбільш токсичні октаметил, меркаптофос, метилмеркаптофос, метафос, ДДВФ, смертельні концентрації яких менше 20 мг/м³. Менш токсичні дихлорметафос-3, фосфамід, метилацетофос, хлорофос, карбофос. Смертельні концентрації цих препаратів від 20 до 100 мг/м³, порогові, — від 3 до 30 мг/м³.

- Провідною ланкою в механізмі токсичної дії ФОС на біологічні структури і, зокрема, на організм людини є порушення каталітичної функції ферментів ХЕ. Внаслідок цього виникає розлад обміну ацетилхоліну, що виражається в характерних змінах центральної і вегетативної нервової системи, а також в порушенні діяльності внутрішніх органів і скелетної мускулатури. Ацетилхолін (АХ) є медіатором в ЦНС.



- При передачі імпульсів з рухових нервів на м'язи у всіх гангліях (як парасимпатичних, так і симпатичних), під час переходу збудження з постгангліонарних парасимпатичних волокон на ефекторні клітини, а також з постгангліонарних симпатичних волокон, що інervують потові залози, АХ накопичується в закінченнях нервових волокон і під впливом нервових імпульсів викликає деполяризацію мембран, зміну їх проникності, перерозподіл K^+ і Na^+ , від яких залежить передача нервового збудження. Ці процеси реалізуються в долі мілісекунд, їх уривчастість обумовлена швидким гідролізом АХ ферментами ХЕ.

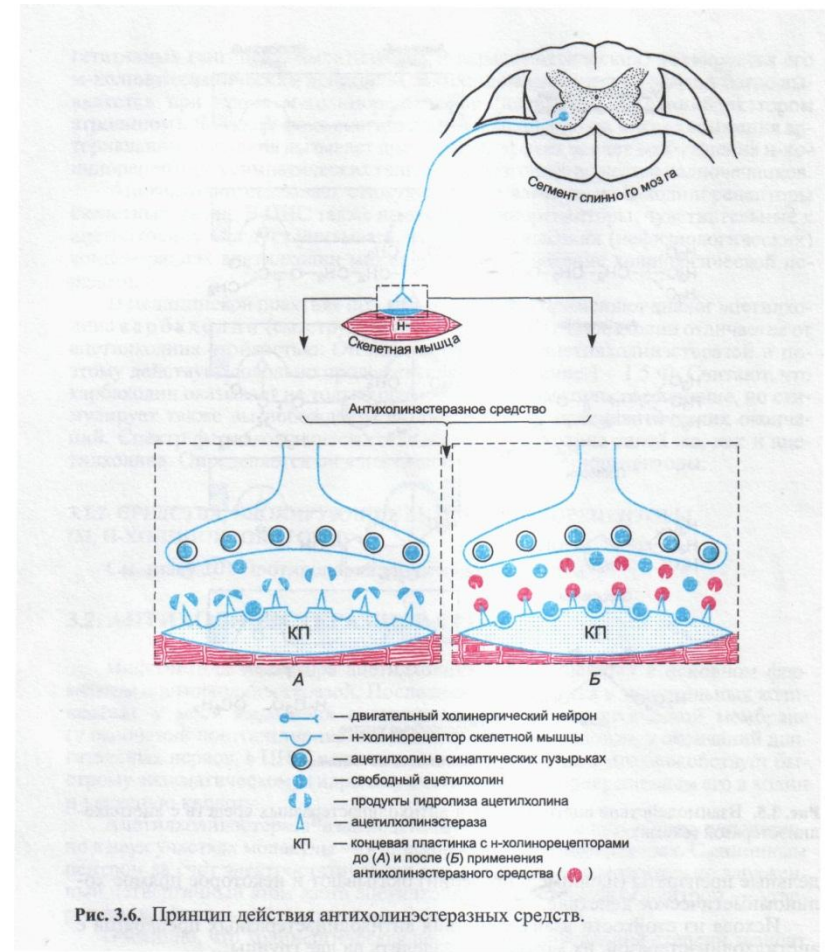


Рис. 3.6. Принцип действия антихолинэстеразных средств.

- Розрізняють трьох типів ХЕ:
 - ацетилхолінестераза (АХЕ) .
 - бутирилхолінестераза,
 - бензоїлхолінестераза.
- Провідна роль в гідролізі АХ належить АХЕ. ХЕ можуть бути розташовані на пресинаптичній і постсинаптичних мембранах (позаклітинна ХЕ, що грає основну функціональну роль). Усередині клітин виявлена ХЕ, що грає роль резерву ферменту.
- Всі ХЕ відносяться до білкових ферментів. При взаємодії ХЕ і АХ утворюється ацетильований фермент - нетривка сполука, що швидко піддається гідролізу, внаслідок чого активні центри ХЕ звільняються для нових реакцій з АХ. При взаємодії ХЕ з ФОС утворюється стійкий до гідролізу фосфорильований фермент, нездатний реагувати з молекулами АХ і що втратив основну каталітичну функцію.
- Взаємодія між фосфорорганічним інгібітором (ФЕ) і ХЕ є складною багатоступінчатою реакцією. Спочатку утворюється оборотний комплекс інгібітору з ферментом ($AXE \rightleftharpoons FI \rightarrow AXE \cdot FI$), який існує лічені долі секунди, потім відбувається фосфорилбвання з утворенням міцного фосфорильованого ферменту і продукту реакції — залишку ФЕ (R) $\rightarrow AXE \cdot FI + R$.
- Ця реакція протікає протягом 1,5— 2 год. Через 4—5 год фосфорильований фермент піддається «старінню», яке майже виключає можливість його дефосфорилування $AXE + FI + R$ (необоротна сполука). Ця реакція приводить до необоротного пригнічення каталітичної функції ХЕ, накопичення ендogenous ацетилхоліну і безперервного збудження холінреактивних систем організму.

- ФОС мають також пряму блокуючу дію на холінреактивні системи — холінорецептори.
- Дія **ФОС** на нервову систему розглядається як:
 - мускариноподібна, пов'язана з збудженням М-холінорецепторів (інтенсивне потовиділення, салівація, бронхорея, спазм гладкої мускулатури бронхів, кишечника, м'яза веселкової оболонки ока з розвитком міозу);
 - никотиноподібна, пов'язана із збудженням Н-холінорецепторів (гіперкінези хореїчного і міоклонічного типів);
 - курареподібна (розвиток, периферичних паралічів).
- Крім того, виділяється центральна дія ФОС, яка виявляється розвитком клонічних і тонічних судом, психічних порушень, розладів свідомості аж до коматозного стану.
- До нехолінергічних механізмів дії ФОС відноситься їх здатність фосфорилювати деякі білки, впливати на протеолітичні ферменти, змінювати картину периферичної крові, впливати на печінку і ін. Нехолінергічні механізми грають зазвичай велику роль при повторному надходженні в організм невеликих доз препарату, нездатних викликати виражені, холінергічні реакції.

ДІАГНОСТИКА І КЛІНІКА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ФОС

- Клінічна картина гострих отруєнь однотипна при дії різних препаратів цієї групи. Відмінності полягають в ступені вираженості симптомів збудження центральних і периферичних М- і Н-холінреактивних систем, в швидкості розвитку токсичного процесу і залежать від особливостей всмоктування, розподілу і виділення ФОС з організму.
- Клінічні симптоми гострих отруєнь ФОС є віддзеркаленням двох основних фаз розвитку токсичного процесу:
 - токсикогенної, коли реалізується реакція сполуки ХЕ з інгібітором, і
 - соматогенної, коли йде пристосування організму до низького рівня ХЕ.
- У всіх випадках гострого перорального отруєння ФОС мають місце порушення з боку ЦНС, які виявляються порушеннями психічної активності хворих і вираженими змінами біоелектричної активності головного мозку.
- Порушення психічної активності характеризуються розвитком раннього астеничного синдрому, психозу інтоксикації або коматозного стану. Хворі з астеничним синдромом скаржаться на загальну слабкість, головний біль, запаморочення, неможливість зосередитися, відчуття страху, неспокій.
- При психозі інтоксикації спостерігається виражене психомоторне збудження, руховий неспокій, відчуття панічного страху, дезорієнтація в часі і навколишньому оточенні. Дослідження біоелектричної активності мозку у таких хворих не представляється можливим. Коматозний стан виявляється різким пригніченням або відсутністю реакції зіниць на світло, корнеальних рефлексів, больової чутливості, зниженням м'язового тону і сухожильних рефлексів, відсутністю черевних рефлексів. Часто спостерігається поверхнева кома з гіпертонусом м'язів, підвищенням сухожильних рефлексів. Можливі генералізовані судоми епілептиформного вигляду.

- Міоз — одна з найбільш характерних ознак інтоксикації ФОС і виникає майже у всіх хворих вираженою клінікою отруєння. Скорочення м'яза веселкової оболонки супроводжується порушеннями зору у вигляді «сітки перед очима», відчуття «двоїння» в очах. Міоз може служити критерієм тяжкості стану хворих. При важких отруєннях зіниці «точкової» величини зберігаються протягом тривалого часу, реакція їх на світло відсутній, наголошується вертикальний і горизонтальний ністагм. Виражений міоз іноді спостерігається протягом декількох годин після смерті хворих.
- Клінічна картина ураження периферичної нервової системи характеризується м'язовою слабкістю, зниженням м'язового тону, хворобливістю при пальпації м'язів кінцівок. Одним з об'єктивних симптомів ураження периферичної нервової системи є міофібриляції - фібрилярні м'язові сіпання (гіперкінези міоклонічного типу).
- Найбільш характерні міофібриляції язика, гомілок. Фібрилярні сіпання м'язів мови реєструються у всіх випадках перорального отруєння ФОС і, можливо, пов'язані з місцевою дією інсектициду. В деяких випадках міофібриляції розповсюджуються на мимічну мускулатуру особи, область великих грудних м'язів, верхні і нижні кінцівки. Поширеність і частота міофібриляції відповідають тяжкості клінічного перебігу отруєння. При важких інтоксикаціях спостерігаються гіперкінези хореїчного типу - стійкі хвилеподібні рухи м'язів.

- При електроміографічному (ЕМГ) дослідженні литкових м'язів спостерігається різке зниження біоелектричної активності при довільному м'язовому скороченні до 80-100 коливань в секунду, амплітудою 30-120 мкВ.
- Міофібриляції реєструються у вигляді спонтанної біоелектричної активності м'язів амплітудою 25-40 мкВ. При важких отруєннях унаслідок нервово-м'язового блоку у хворих виникає параліч рухової мускулатури, що характеризується відсутністю біоелектричної активності м'язів, міофібриляцією і спонтанній м'язовій активності.

- 
- У соматогенну фазу інтоксикації спостерігається загальна астения, зниження психічної активності. У осіб, страждаючих хронічним алкоголізмом, можливий розвиток гострого галюцинозу. Тривало зберігаються емоційна лабільність, різке зниження якості професійних навиків, особливо в точних діях (друкарки). Нормалізація ЕЕГ повільна - до року зберігаються зміни основної активності мозку.

- Порушення дихання при отруєннями ФОС у 85% випадків обумовлені **обтураційно-аспіраційними розладами** внаслідок підвищеного виділення (ексудації) секрету бронхіальних залоз (бронхорея). Іноді виділяється до 1,5 л секрету і більш, в якому міститься до 8—10 % білка, що забезпечує його спінювання. Плівки закупорюють всі дихальні шляхи. Піна виділяється з рота, носа, наголошується ціаноз, що нагадує картину гострого набряку легенів і може стати причиною неправильного діагнозу і лікування даного стану.
- Гемодинамічний набряк легенів в гострому періоді отруєння ФОС, як правило, не розвивається, унаслідок відсутності явищ гострої лівошлуночкової недостатності.
- **Центральна форма порушень дихання** обумовлена переважно порушенням функції дихальних м'язів, яке протікає в дві фази:
 - початкова фаза супроводжується гіпертонусом дихальних м'язів, ригідністю грудної клітки за рахунок судорожного спазму поперечно-смугастої мускулатури;
 - друга фаза характеризується паралітичним станом м'язів, при цьому грудна клітка не бере участь в акті дихання або розвивається парадоксальний тип дихання.

- **Порушення з боку серцево-судинної системи** виявляються раннім гіпертонічним синдромом, порушенням ритму і провідності серця, токсичним шоком. Для раннього гіпертонічного синдрому характерне збільшення систолічного тиску до 200—250 мм рт. ст. і діастолічного до 150—160 мм рт. ст. унаслідок вираженої гіперадреналіємії.
- При ЕКГ-дослідженні разом з ознаками дифузної зміни міокарда за типом міокардіодистрофії виникає різка брадикардія — до 40—20 в хвилину, збільшення електричної систоли, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності, атриовентрикулярна блокада, фібриляція шлуночків. Для екзотоксичного шоку характерні різка блідість шкірних покривів, ціаноз слизових оболонок, падіння артеріального тиску, виражена задишка і розлад свідомості.
- При дослідженні центральної гемодинаміки виявляється різке зниження ударного і хвилинного об'єму крові, маси циркулюючої крові. Знижуються ЦВТ і загальний периферичний судинний опір. Ці явища пов'язані з розвитком неvroгенної вазоплегії і відносній гіповолемії в результаті перерозподілу крові у венозну систему.
- При дослідженні коагулограми визначаються підвищення толерантності плазми до гепарину, зниження часу рекальцифікації і фібринолітичної активності, що указує на зміну коагулюючих властивостей крові у бік гіперкоагуляції. Проте при декомпенсованій фазі шоку з різким падінням артеріального тиску розвиваються явища гіпокоагуляції і фібринолізу. При отруєнні ФОС з явищами шоку летальність близько 60%.

- З боку шлунково-кишкового тракту унаслідок вираженого спазму гладкої мускулатури шлунку і кишечника виникають нудота, блювота, переймоподібні болі в животі, діарея.
- Кишкова коліка може розвинутися навіть при легких отруєннях, коли інші симптоми інтоксикації виражені слабо. У цих випадках можливі діагностичні помилки: постановка неправильного діагнозу гострого хірургічного захворювання (апендицит, холецистит), що спричиняє за собою проведення невиправданих хірургічних втручань. У хворих з отруєнням ФОС клінічні ознаки ураження печінки, як правило, відсутні. При явищах шоку наголошуються неспецифічні зміни печінки, властиві даному стану.
- Характерні при отруєнні ФОС значно виражене порушення функції виділення печінки, що виявляється при радіоізотопній гепатографії, і зниження показника судинного тонусу, які указують на наявність холестазу і вираженої судинної дистонії. У хворих, страждаючих хронічним алкоголізмом, можливий розвиток токсичної гепатопатії, що виявляється клінічними симптомами, підвищенням рівня специфічних ферментів, білірубіну.
- Ураження нирок не є характерним для даної інтоксикації і виявляється розвитком синдрому «шокової» нирки у хворих з важким отруєнням, ускладненим тривалим колапсом. При вагітності можливий аборт або передчасні пологи.
- Розглянута клінічна картина отруєння залишається однотипною при різних шляхах надходження токсичної речовини в організм, проте терміни настання, вираженість, тривалість і постійність симптомів варіюють. При інгаляційному отруєнні і попаданні ФОС в очі виникає тривалий міоз. Для перкутанного отруєння характерні м'язові фібриляції в місці контакту з отрутою. Особливістю перорального отруєння є рано виникаюча нудота, блювота, гострий біль в животі, діарея і інші диспепсичні розлади.

- При пероральному отруєнні ФОС слід розрізняти три стадії отруєння.
- Перша стадія — збудження. Спостерігається у хворих з початковими симптомами отруєння.
- Друга стадія — гіперкінезів і судом. Ця стадія характеризується повністю розвинутою клінічною картиною отруєння. Психомоторне збудження зберігається або поступово змінюється заторможеністю, розвитком сопорозного, а в окремих випадках коматозного стану. Характерний виражений міоз з відсутністю реакції зіниць на світло. Максимального прояву досягають симптоми гіперідрозу (різка пітливість, салівація, бронхорея). Відмітними симптомами даної стадії отруєння є гіперкінези хореїчного і міоклонічного типів (міофібриляції). Змінюється частота серцевих скорочень — з'являється виразна брадикардія або виражена тахікардія. Підвищення артеріального тиску досягає максимального рівня (250/160 мм рт. ст.), потім настає падіння серцево-судинної діяльності. Розвиваються хворобливі тенезми, мимовільний рідкий стілець, прискорене сечовипускання.
- Третя стадія — паралічів. В більшості випадків хворі знаходяться в глибокому коматозному стані, що протікає з різким ослабленням всіх рефлексів або повною арефлексією. Різко виражені міоз, гіпергідроз. М'язовий гіпертонус, міофібриляції і тонічні судоми зникають, змінюючись паралітичним станом мускулатури.
- Слід зазначити, що у 7—8% хворих, що поступили в стаціонар в II—III стадії отруєння, з 2-х по 8-у добу можливий рецидив інтоксикації, при цьому знову з'являються мускарино- і нікотиноподібні симптоми отруєння ФОС, часто в ще важчій формі, ніж під час вступу. Це пов'язано з вторинним падінням активності ХЕ крові унаслідок всмоктування ФОС, що продовжується, з шлунково-кишкового тракту.

- До ускладнень, які, як правило, розвиваються при важких отруєннях ФОС, відносяться:
 - пневмонії,
 - пізні психози
 - інтоксикації і поліневрити, що виникають через декілька днів з моменту отруєння.
- Особливо небезпечний розвиток пневмонії в результаті важких порушень дихання (бронхорея, аспірація унаслідок паралічу або зміни функції надгортанника, слабкість м'язів грудної клітки, ведуча до гіповентиляції), порушення мікроциркуляції.
- Пневмонія є основною причиною смерті хворих в пізньому періоді отруєння. Пізні психози інтоксикацій зазвичай носять характер алкогольного делірію (у осіб, що зловживають алкоголем) з повним розладом свідомості, галюцинаціями, гіпертермією і неврологічними ознаками набряку мозку.

- Диференціальна діагностика гострих отруєнь ФОС проводиться від наступних патологічних станів.
- набряк легенів необхідно диференціювати від вираженої бронхореї. При гемодинамічному набряку легенів відбувається транссудація рідкої частини крові в порожнину альвеол, підвищується тиск в малому колі кровообігу. У ранньому періоді отруєнь ФОС набряк легенів, як правило, не розвивається. Бронхорея обумовлена ексудацією секрету бронхіальних залоз, при цьому тиск в малому колі кровообігу знижений. Явища бронхореї купіруються введенням атропіну, категорично протипоказане введення морфіну, серцевих глікозидів, еуфіліну.
- Гострі хірургічні захворювання черевної порожнини необхідно виключити при розвитку кишкової коліки, особливо при легких отруєннях. Потрібне ретельне виявлення інших симптомів мускарино- і нікотиноподібної дії ФОС, з'ясування анамнезу.
- Гостре порушення мозкового кровообігу виключають у випадках розвитку коматозного стану. У хворих з отруєнням ФОС, як правило, мають місце міоз, явища гіпергідрозу, відсутня осередкова неврологічна симптоматика, характерна в більшості випадків для захворювань мозку нетоксичної етіології.

- Для уточнення діагнозу гострого отруєння ФОС велике значення мають результати лабораторних досліджень.
- Визначення активності холінестерази цілісної крові, плазми, еритроцитів. Найчастіше використовуються потенціометри, фотоелектроколориметричні методи. Нормальна активність ХЕ цілісної крові складає 160-340 мкмоль/(мл · год).
- Визначення токсичної речовини в крові, плазмі, біологічних середовищах методом газорідинної хроматографії. Метод володіє високою чутливістю, селективністю і швидкістю проведення. Межа визначення по крові для групи нітрофосів (метафос, метилнітрофос і ін.) складає 0,0002 г/л, для трихлорметафосу-3 — 0,0005 г/л, для карбофосу — 0,001 г/л.
- У хворих з I стадією отруєння зазвичай виявляються концентрація ФОВ в крові на межі визначення, тобто концентрації слідів. У хворих з II— III стадією отруєння в крові можуть визначатися наступні концентрації ФОВ: при отруєнні хлорофосом — від 0,005 до 0,296 г/л, карбофосом — від 0,001 до 0,03 г/л, метафосом — до 0,003 г/л, трихлорметафосом-3 — до 0,0001 г/л.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ФОС

- Основний принцип лікування хворих з гострими отруєннями ФОС полягає в комплексному проведенні специфічної антидотної терапії з використанням методів виведення отрути з організму і інтенсивних реанімаційних заходів.

- З метою скорочення часу перебування в організмі ФОС і їх метаболітів - використовують заходи, направлені на прискорене виведення отрути з організму. При попаданні ФОС на шкіру — це обмивання уражених ділянок лужними розчинами, при інгаляції— виведення постраждалого із зони зараження.
- Для видалення інсектицидів з шлунково-кишкового тракту проводиться промивання шлунку через зонд, дають проносне, призначають високі сифонові клізми. Шлунок промивають 10—15 л холодної води (12— 15°C) до чистих промивних вод з подальшим введенням всередину через зонд вазелінового масла (300— 500 мл) або сольового проносного (сульфату магнію 30—50 г, розведеного в 100—150 мл води). У II— III стадії отруєння показані повторні промивання шлунку з інтервалами в 4—6 год. до зникнення запаху інсектициду від промивних вод. Надалі промивання шлунку і сифонові клізми проводять щодня до ліквідації важких симптомів мускарино- і нікотиноподобної дії ФОС.
- Для видалення ФОС з кровоносного русла і виведення з сечею розчинних продуктів гідролізу ФОС слід застосовувати форсований діурез.
- Для екстреного очищення крові від ФОС і продуктів їх розпаду останніми роками успішно використовують хірургічні методи виведення отрути з організму, до яких відносяться гемосорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз.
- Показаннями до екстракорпоральних методів очищення крові (гемосорбція, гемодіаліз) є важка клінічна картина отруєння ФОС (II—III стадія), зниження активності ХЕ нижче 50 % від норми і виявлення токсичних концентрацій ФОС в крові.
- Серед всіх хірургічних методів виведення отрути при отруєнні ФОС найефективнішим є метод детоксикаційної гемосорбції активованим вугіллям, а потім гемодіаліз і перитонеальний діаліз.

- Комплексна специфічна антидотна терапія при гострих отруєннях ФОС заснована на блокуванні холінорецепторів — створенні перешкоди для токсичної дії ендogenous ацетилхоліну, а також на відновленні активності інгібованої ХЕ з метою нормалізації обміну ацетилхоліну.
- Специфічна терапія гострих отруєнь ФОС полягає в комбінованому застосуванні холінолітиків (препарати типу атропіну) і реактиваторів ХЕ (оксими).
- Слід розрізняти інтенсивну і підтримуючу атропінізацію, які проводять всім постраждалим з вираженим отруєнням ФОС.
- Інтенсивну атропінізацію призначають всім хворим протягом першої години лікування аж до купірування всіх симптомів мускариноподібної дії ФОС, тобто до появи характерних ознак атропінізації хворого: сухість шкіри і слизових оболонок, помірна тахікардія, розширення зіниць. Дози атропіну, що вводиться, для інтенсивної атропінізації наступні:
 - у I стадії отруєння 2—3 міліграми, в II — 20—25 міліграм, в III — 30—50 міліграм внутрішньовенно. Цей стан слід підтримувати додатковим (повторним) введенням менших кількостей атропіну (підтримуюча атропінізація) для створення стійкої блокади М-холінореактивних систем організму проти дії ацетилхоліну на період, необхідний для видалення або руйнування отрути (2—4 доби). Добові дози атропіну, що вводиться, для підтримуючого лікування можуть бути наступними: у I стадії отруєння — 4—6 міліграм, в II — 30—50 міліграм, в III — 100—150 міліграм.

- Паралельно з проведенням інтенсивної і підтримуючої атропінізації необхідне протягом першої доби з моменту отруєння вводити реактиватори ХЕ. Вони сприяють відновленню активності пригноблюваної ХЕ, надаючи антидотну дію.
- У I стадії отруєння використовується дипіроксим по 150 міліграм внутрішньом'язово. Загальна доза на курс лікування 150-450 міліграм.
- У II стадії отруєння лікувальну дозу дипіроксиму вводять через 1—3 год протягом першої доби з моменту отруєння. Загальна доза на курс лікування 1,2—2 г. При виражених порушеннях з боку психічної активності (заторможеність, коматозний стан) необхідно додатково призначити препарати центральної дії. Ізонітазин вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 3 мл 40% розчину; при необхідності через 30-40 хв ін'єкції повторюють.
- У III стадії отруєння необхідне поєднане застосування дипіроксиму і ізонітазину. Ізонітазин вводять одночасно з дипіроксимом внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 1,2 г через 30-40 хв. Загальна доза ізонітазину не повинна перевищувати 3-4 г.

- Реанімаційна і симптоматична терапія хворих з гострими отруєннями ФОС повинна бути направлена на ліквідацію важких дихальних і гемодинамічних розладів, купірування судмного статусу і психомоторного збудження, лікування ускладнень.
- При порушеннях дихання за обтураційно-аспираційним типом хворим в коматозному стані після попереднього туалету порожнини рота проводять інтубацію трахеї. Інтубація показана також хворим в коматозному стані з порушенням дихання за центральним типом для підключення апарату штучного дихання; хворим з вираженою бронхореєю для екстреного видалення секрету з трахеї і крупних бронхів; хворим в коматозному стані для промивання шлунку з метою попередження аспірації.
- Введення великих доз атропіну сприяє підсушуванню секрету в бронхіальному дереві, що вимагає промивання його (2% розчин гідрокарбонату натрію або ізотонічний розчин хлориду натрію з додаванням 500000 ОД пеніциліну).

- При різних видах порушення дихання з метою профілактики пневмоній призначають антибіотики (Пеніцилін не менше 10 000 000 ОД на добу). Явища гострої серцевої недостатності служать показаннями для введення низькомолекулярних розчинів, гормонів, серцево-судинних засобів і внутрішньоартеріального нагнітання крові і кровозамінників.
- При розвитку екзотоксичного шоку виражену гіпертензивну дію має норадреналін — сприяє підвищенню периферичного судинного опору. Для профілактики розвитку колапсу після проведення операції гемосорбції, що викликає зниження рівня катехоламінів в крові, доцільно внутрішньовенно краплинно ввести 1—2 мл норадреналіну.
- Якщо клінічний перебіг захворювання супроводжується значним зниженням активності ХЕ (нижче 30% від нормального рівня) і вираженим уповільненням провідності міокарда (збільшення показника систоли на 10% і більше), показана операція обмінного заміщення крові (ОЗК) в кількості не меншого 1500—3500 мл донорської крові або пряме переливання крові.
- Ці заходи сприяють поліпшенню клінічного стану хворих і відновленню основних показників активності ХЕ і ЕКГ. Подібні операції ефективні на 3—4-у добу після отруєння при проведенні попереднього лікування консервативними методами. Після застосування в комплексі лікувальних заходів хірургічних методів детоксикації, при яких видалення отрути може бути завершене протягом першої доби, практично відразу ж після їх закінчення необхідне переливання свіжій донорській крові в кількості 400—500 мл. У подальшу добу переливання крові потрібно повторити, а за відсутності тенденції до відновлення активності ХЕ або при збільшенні показника систоли необхідно провести, що продовжується, обмінне заміщення крові.
- Вказана комплексна терапія повинна проводитися всім хворим з вираженою клінічною симптоматикою отруєння. За відсутності такої хворого з пониженою активністю ХЕ слід спостерігати в умовах стаціонару не меншого 2—3 доби, а щоб уникнути розвитку пізнього прояву інтоксикації призначити специфічну терапію в мінімальних дозах холінолітиків і реактиваторів ХЕ (останні тільки в першу добу після отруєння).

Дякую за увагу.

