

## КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ ОТРУЕНЬ СПОЛУКАМИ ТАЛІЮ (Огляд літератури та дані власних досліджень)

Г.М. Балан<sup>1</sup>, А.Г. Богомол<sup>2</sup>, О.П. Кравчук<sup>1</sup>, П.Г. Жмілько<sup>1</sup>, А.Г. Кудрявцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ. Мета роботи.** На основі аналізу сучасних літературних даних і власних досліджень обґрунтувати принципи раціональної комплексної терапії хворих з гострим отруєнням сполуками талію ( $Pb^{2+}$ ) на різних етапах інтоксикації.

**Матеріали та методи.** Проведено науковий аналіз даних літератури і власних досліджень та обґрунтовано принципи раціональної комплексної терапії хворих з гострим отруєнням сполуками талію на різних етапах розвитку інтоксикації та визначено алгоритм дії лікаря при підозрі на гостре отруєння  $Pb^{2+}$ .

**Результати та висновки.** Обґрунтовано принципи комплексної терапії гострих отруєнь  $Pb^{2+}$ , яка включає антидотну терапію, методи екстракорпорального лікування (плазмаферез, гемосорбцію, гемодіаліз), лікування токсичної енцефалополірадикулоневропатії, нейропатичного больового синдрому та токсичного ураження печінки і нирок при ранньому і відтермінованому встановленні діагнозу. Визначено послідовність появи основних симптомів інтоксикації за низьких і високих доз  $Pb^{2+}$ , що дозволяє припустити отруєння даним токсикантом.

**Ключові слова:** талій, гострі отруєння, комплексна терапія.

**Вступ.** Отруєння сполуками талію ( $Pb^{2+}$ ) як у світі, так і в Україні значно почастишали у порівнянні з попереднім десятиріччям [1-10]. Через високу токсичність ці речовини заборонені або обмежені для використання у сільському господарстві, а також у медичній сфері. Незважаючи на такі заходи динаміка отруєнь  $Pb^{2+}$  зростає. Постає законне запитання, — у чому ж причина? Перш за все, легка доступність, неконтрольована можливість придбання через інтернет сполук талію. Саме цим пояснюється зростання кримінальних або випадкових епізодів отруєнь, найчастіше групових, нерідко з летальними наслідками або з наступною інвалідизацією осіб працездатного віку [5-18, 20-32]. Відомо, що смертельна доза  $Pb^{2+}$  для людини становить 15–20 мг/кг (приблизно 1 г для людини вагою 70 кг), але описано летальні випадки отруєнь і за дози 8–10 мг/кг. Період напіввиведення  $Pb^{2+}$  коливається від 8 до 30 днів. Однак у хворих з отруєнням високими дозами з відтермінованим встановленням діагнозу та пізнім проведенням детоксикаційної терапії підвищені рівні  $Pb^{2+}$  в біосередовищах (крові, сечі, волоссі, нігтях) виявляються і через 1,5–2 місяці [1-14, 20-32]. При інтенсивній терапії із включенням

антидотів, форсованого діурезу і кишково-го лаважу період напіввиведення талію з організму скорочується до декількох днів. У попередньому номері журналу в нашій статті «Гострі пероральні та інгаляційні отруєння талієм і їх віддалені наслідки» [5] узагальнено сучасні уявлення про патогенез формування основних клінічних синдромів гострих отруєнь  $Pb^{2+}$  і особливості синдромології в гострому та віддаленому періоді інтоксикації. Особливий інтерес викликає узагальнення сучасних даних літератури та власних спостережень щодо принципів раціонального комплексного лікування хворих з гострим отруєнням  $Pb^{2+}$  із включенням антидотів, методів детоксикації із застосуванням ентеросорбентів і екстракорпоральної терапії при ранньому і відтермінованому встановленні діагнозу. Потребують уточнення принципи лікування токсичної енцефалополірадикулоневропатії, особливо больового нейропатичного синдрому, а також токсичного ураження печінки і нирок.

**Мета роботи.** На основі аналізу сучасних літературних даних і власних досліджень обґрунтувати принципи раціональної комплексної терапії хворих з гострим отруєнням сполуками талію ( $Pb^{2+}$ ) на різних етапах інтоксикації.

**Матеріали та методи.** Проведено науковий аналіз сучасних літературних даних і власних досліджень. Обґрунтовано принципи раціональної комплексної терапії гострих отруєнь сполуками талію на різних етапах інтоксикації. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативних баз даних наукових бібліотек Pub Med, Medline і текстових баз даних наукових видавництв Elsevier, Pub Med Central та інших VIP-баз даних. Використано методи системного, порівняльного і контент-аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Один з основних принципів токсичності  $Pb^{2+}$  базується на тому, що його іонний радіус аналогічний іонному радіусу калію ( $Tl - 0,147$  нм, калій  $- 0,133$  нм), тому він накопичується в тканинах з високою концентрацією калію, таких як центральна та периферична нервова система, м'язи, серце [16].  $Pb^{2+}$  інгібує калійзалежні процеси за допомогою гальмування ряду ферментів, включаючи піруваткіназу і сукцинатдегідрогеназу, що супроводжується пригніченням метаболізму глюкози і порушенням функціонування циклу Кребса зі зниженням синтезу АТФ, пригніченням тканинного дихання і формуванням енергодефіциту. Цьому сприяє зниження активності  $Na^{+}/K^{+}$ -АТФ-ази. У свою чергу ферментативні порушення призводять до пошкодження клітинних мембран, набухання і вакуолізації мітохондрій та клітинної смерті — активації апоптозу. Як й інші метали, талій має тропність до дисульфідних зв'язків, що супроводжується пригніченням SH-груп і порушує синтез SH-вмісних компонентів — цистеїну, кератину, антиоксиданту глутатіону, що призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах, особливо в мозкових структурах (найбільше — в мозочку) [12, 14].  $Pb^{2+}$  також інгібує синтез рибофлавіну і флавін-коензиму — флавінаденонуклеотиду (FAD), що порушує ланцюг перенесення електронів та синаптичні зв'язки [12, 14]. Цьому також сприяє надмірна активація NMDA-рецепторів — глутаматергічний компонент  $Pb^{2+}$ -індукованої токсичності, що обумовлює надлишкову збудливість нервових клітин.

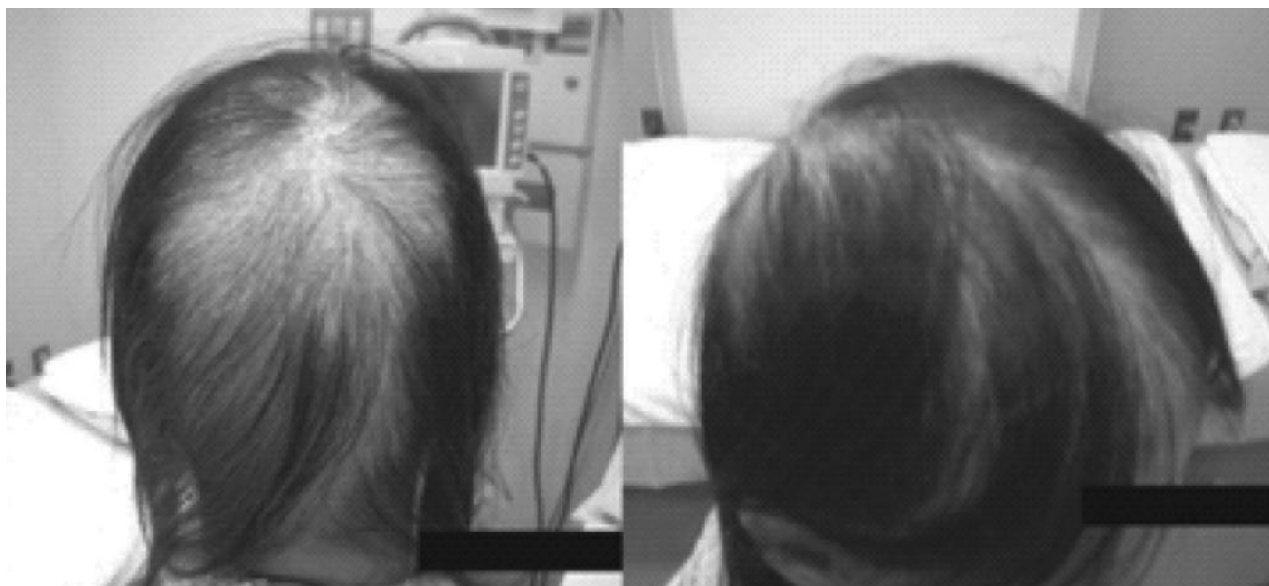
Отруєння  $Pb^{2+}$  зустрічається не часто, тому своєчасно, як правило, не діагносту-

ється, допоки не підтверджується підвищенням рівнів талію в біосередовищах (сечі, крові, калі, волоссі, нігтях). Клінічні прояви отруєння  $Pb^{2+}$  у перші дні досить неспецифічні. Однак поєднання ряду симптомів і послідовність їх розвитку має змусити лікаря запідозрити гостре отруєння  $Pb^{2+}$  і почати проведення хіміко-токсикологічного обстеження.

У перші години отруєння  $Pb^{2+}$  найчастіше спостерігаються гастроінтестинальні розлади, що супроводжуються інтенсивним болем у животі, нерідко кишковою коликою, як при інтоксикації свинцем, нудотою, блюванням, діареєю, анорексією, тобто виникає картина, подібна до харчового отруєння, рідше спостерігаються закрепи, здуття живота. Однак слід звернути увагу, що ці шлунково-кишкові розлади передують або поєднуються з болісними парестезіями в пальцях кистей і стоп, інтенсивними розпираючими болями в підощвах стоп, судомами, наростаючим тремором, при великих дозах — психічними розладами, порушенням сну, головним болем, ураженням черепно-мозкових нервів зі зниженням корнеальних і глоткових рефлексів, а також підвищенням температури тіла до  $37,6-38^{\circ}C$ ; окрім того, в першу добу, особливо за дії великих доз, сеча набуває зеленуватого забарвлення [1-15, 31, 43].

На 2-10 день прогресують неврологічні порушення, наростає тремор, атаксія, посилюються болі в кінцівках, особливо в ділянці литкових м'язів і м'язів внутрішньої поверхні стегна, набуваючи ознак нейропатичних, з'являються м'язові атрофії, переважно в області верхнього плечового поясу, гомілок і стегон, наростають розлади функції черепно-мозкових нервів, можливі параліч лицьового нерву, птоз, диплопія, ретробульбарний неврит, порушення зору. Якщо в перші 2-3 дні сухожилкові рефлекси зберігаються, то пізніше вони зникають, при великих дозах з'являються в'ялий параліч, тетрапарез, розлади функції тазових органів, а також приєднуються порушення функції серця, нирок, нерідко настає смерть від серцево-дихальної недостатності [1-15, 26, 31-37, 43].

Через 7-14 днів у хворих, які залишилися живими, з'являється алопеція, переважно в тім'яній і скроневій ділянках голови (рис. 1), також зникає волоссяний покрив у



**Рис. 1.** Алопеція волосяної частини голови у хворої на гостре отруєння талієм (Yomoto T et al, 2017) [1]



**Рис. 2.** Ураження нігтів з формуванням поперечних смуг Меєса у хворого на гостре отруєння талієм (Almassri I, Sekkarie M, 2018) [6]

пахвовій і лобковій області, медіальній і латеральній третині брів, має місце лущення шкіри, гіперкератоз долонь і підшов, тріщини у кутках рота, коричнева пігментація, відкладення темного пігменту на шкірі навколо волосяних цибулин, розвивається піодермія (гнійничкові висипи і дрібні фурункули, особливо на обличчі, рідше на грудях і спині), різко сповільнюється ріст нігтів, вони тьмяніють, жовтіють, з'являється горизонтальна звивистість з білими поперечними смугами (смуг Меєса, рис. 2) [3-16, 22, 25, 31, 33, 35]. Саме послідовність і поєднання описаних шлунково-кишкових, неврологічних порушень, особливо поява на їхньому фоні алопеції та специфічних уражень шкіри, зобов'язує лікаря запідозрити отруєння  $Tl^{+}$

і призначити хворому хіміко-токсикологічне обстеження та консультацію токсиколога.

Аналіз літературних даних і власний досвід лікування 6 хворих з гострим отруєнням  $Tl^{+}$  [5] показує, що лікування інтоксикацій даним токсикантом повинно бути спрямоване насамперед на виведення талію з організму: при ранній госпіталізації – промивання шлунково-кишкового тракту з ентеросорбентами (активоване вугілля, СКН, карболонг, КАУ та ін.), кишковий лаваж або клізма з гіпертонічним розчином, а також призначення сорбіту по 25 г 3–4 рази на добу для виклику гіперосмолярної діареї, проведення форсованого діурезу з обов'язковим моніторингом рівня калію і натрію в плазмі крові. Одночасно як антидотна терапія використовується калій залізо гексаціаноферат (фероцин, берлінська лазур, пруський синій). Він найефективніший в перші 1–3 дні [12, 18, 19, 29, 34, 35 42]. До речі, його позитивну дію доведено й при більш пізньому діагностуванні отруєння  $Tl^{+}$  (навіть на 1,5–2,5 місяця), адже сприяє прискореному виведенню з організму [1-18, 20-29, 34-43]. Фероцин призначається одночасно з посиленням природної детоксикації дорослим і дітям старше 14 років – по 1 г 3–6 разів на день (в залежності від прийнятої дози і вмісту талію в біосередовищах, особливо в добовій сечі); дітям старше 2 років – по 0,5 г 3 рази на день при контролі виведення

талію (до його рівня в сечі – нижче 100 мкг/л). Порошок фероцину для приготування суспензії розчиняють у 100 мл води або 10% розчину манітолу.

При лікуванні 17 хворих (дорослих і дітей), які захворіли в Сирії після вживання отруєних  $\text{Pb}^{2+}$  солодошів, діагноз було уточнено лише через 40 днів [6]. Вміст талію у спермі чоловіків у цей час становив 700–800 мкг/л. Призначення гемодіалізу в такий пізній термін інтоксикації виявилось не ефективним. Застосування пруського синього в дозі 1500 мг 3 рази на день протягом 18 днів сприяло нормалізації рівнів талію в біосередовищах, однак неврологічні порушення зменшилися лише через 1,5–2 роки [6]. У 8 хворих, які отруїлися після добровільної внутрішньовенної інфузії сульфату талію, із вмістом його в сечі 25000–40000 мкг/л застосування пруського синього у трьох випадках було не ефективним (хворі загинули), а п'ятеро залишилися живими з нормалізацією рівнів талію в сечі через місяць і частковим регресом неврологічних порушень через 2–4 роки [7].

Г.А. Ліванов і співавт. [8] описали 44 хворих, у котрих гостре отруєння  $\text{Pb}^{2+}$  було встановлено через 3,5 місяця після появи шлунково-кишкових, неврологічних і психоемоційних порушень. У 7 хворих через 3,5 місяця вміст талію у плазмі крові становив 8,3–26,7 мкг/л, у сечі – 48,7–356,1 мкг/л, їхній стан було розцінено як середньої тяжкості. У 23 пацієнтів рівень талію у крові становив 0,33–6,11 мкг/л, у сечі – 2,8–68,48 мкг/л – отруєння визначено як легкого ступеня. Застосування фероцину протягом 1–20 днів сприяло нормалізації рівнів талію в біосередовищах і регресу неврологічних порушень, що свідчить про те, що  $\text{Pb}^{2+}$  в біосередовищах після отруєння може визначатися і через 3,5 місяця, а антидот фероцин ефективний і в такому відтермінованому періоді.

Згодом у своїх публікаціях Г.А. Ліванов і співавт. [11] також відзначають ефективність фероцину як у ранні терміни інтоксикації  $\text{Pb}^{2+}$ , так і в більш пізні. При цьому рекомендують до складу антидотної терапії включати пероральний прийом 3–5% розчину йодистого натрію, що сприяє утворенню малорозчинних йодистих сполук  $\text{Pb}^{2+}$

і сповільненню всмоктування його в кишківнику. Автори також рекомендують застосування донатора  $\text{SH}$ -груп унітіолу у вигляді 5% розчину внутрішньом'язово або внутрішньовенно та 2,5–3,0 мл хлористого калію у вигляді 4% або 10% розчину внутрішньовенно протягом доби, хоча більшість авторів відзначають посилення симптомів токсичного ураження центральної нервової системи при призначенні калію [1, 9, 16, 26, 31, 32]. У тяжких випадках автори рекомендують проведення гемодіалізу, що сприяє значному прискоренню очищення організму від  $\text{Pb}^{2+}$  і суттєвій редуції клінічних проявів отруєння. Автори відзначають, що для досягнення належного клініко-лабораторного ефекту може знадобитися його надзвичайно тривале проведення 120–200 годин протягом 7–10 днів. Кліренс  $\text{Pb}$ , що виводиться з організму, коливається при цьому від 13 до 339 мг, тоді як у процесі форсованого діурезу – від 9 до 159 мг, що в 1,5–2 рази менше, ніж при гемодіалізі. Певний детоксикаційний ефект автори описують при використанні гемосорбції, у процесі якої кліренс  $\text{Pb}^{2+}$  досягав 72–133 мл/хв (на рівні кліренсу при проведенні форсованого діурезу). При тяжких отруєннях  $\text{Pb}^{2+}$  автори рекомендують проведення плазмаферезу.

Л.В. Завалій і співавт. [13] описують особливості неврологічних порушень у хворих з отруєнням  $\text{Pb}^{2+}$  (44 постраждалих), при цьому припущено кримінальний пероральний шлях потрапляння токсиканту (з питною водою з офісного кулера). З 44 постраждалих, котрі поступили до НДІ швидкої допомоги ім. Н.В. Скліфосовського з підозрою на отруєння  $\text{Pb}^{2+}$  через 69 днів після появи неврологічних порушень і алопеції, у 30 пацієнтів було виявлено підвищений рівень талію в біосередовищах: у 7 – рівень талію у крові становив 13,7 мкг/л і 95,64 мкг/л у сечі, у 21 – в сечі 17,39 мкг/л, а у 2 – у крові 24,05 і 19,4 мкг/л, у сечі – 356,1 і 102,9 мкг/л. Ці дані ще раз свідчать про те, що без антидотної терапії навіть через 2 і більше місяців може бути підвищений рівень талію в біосередовищах, котрий нормалізувався після застосування фероцину і симптоматичної терапії. Автори відзначають, що біль, рухові та координаційні розлади регресують у першу чергу, а чутливі, когні-

тивні та емоційні порушення зберігаються тривалий час; поліневропатії поступово трансформуються в мононевропатії, а тремор може навіть посилюватися.

Особливий інтерес викликає оцінка ефективності застосування екстракорпоральних методів лікування отруень  $Pb^{2+}$  як самостійно, так і в поєднанні з антидотною терапією. Так, у ряді робіт описано поєднане застосування антидоту пруського синього (фероцину) і плазмаферезу [12, 15, 37, 38, 39, 41]. У роботі [15] описано випадок отруєння  $Pb^{2+}$  у 42-річної жінки у котрої раптово з'явилися болі в животі, в кінцівках, потім з'явилися тяжкі неврологічні порушення, кома. Тільки на 35 день запідозрили отруєння  $Pb^{2+}$ , концентрації його у крові та сечі становили 950 і 7600 нг/мл. Відповідно хвора перебувала на ШВЛ, біохімічне дослідження виявило підвищення рівня АЛТ до 55 од. і зниження рівня альбуміну до 30 г/л, що свідчило про те, що поряд з токсичною енцефалополіневропатією і серцево-легеневою недостатністю у неї було також ураження печінки та нирок. Хвора отримувала пруський синій по 6600 мг на день і симптоматичну терапію (нейро-, гастро-, гепатопротектори, вітаміни групи В та ін.). На 45 день вміст талію у крові та сечі становив 380,0 і 2580,0 нг/мл відповідно. Їй було проведено 5 сеансів плазмаферезу, після чого вона вийшла з коми, вміст талію нормалізувався, але залишилися прояви невропатії, когнітивні порушення і нижній парепарез, котрі збереглися і через 37 місяців. Таким чином, пізнє призначення пруського синього і плазмаферезу покращило стан хворої, нормалізувало вміст талію в біосередовищах, але не сприяло регресу тяжких неврологічних порушень; збереглися когнітивні порушення і парез нижніх кінцівок і через 3 роки. Проте ефективність екстракорпоральних методів лікування отруень  $Pb^{2+}$  у ранні терміни інтоксикації підтверджується рядом авторів, хоча одноставної думки спеціалістів щодо ефективності прийнятих при отруєнні сполуками металів методів прискореного виведення: гемодіалізу, гемосорбції і плазмаферезу, а також унітіолу (димеркаптопропансульфонату натрію) немає [8, 11, 16, 31]. Більшість дослідників рекомендують застосування екстракорпоральної терапії лише в ранні періоди

отруєнь  $Pb^{2+}$  [8, 11, 15, 28, 37, 38, 39]. Не доведено ефективність також хелатуючих агентів, зокрема ЕДТА, димеркапролу і Д-пеніциламіну – дані щодо ефективності цих препаратів при отруєнні  $Pb^{2+}$  вельми суперечливі [16, 40, 42, 44, 45]. Не виявлено ефективності у зниженні смертності на тваринних моделях при інтоксикації  $Pb^{2+}$  і N-ацетилцистеїну, і L-цистеїну [16].

Ефективність лікування 6 хворих із запізненим встановленням діагнозу гострого отруєння  $Pb^{2+}$ , за якими ми спостерігали останніми роками [5], залежала як від ступеня тяжкості, так і від терміну призначення антидотної терапії. У 3 випадках пероральних отруєнь  $Pb^{2+}$  у тяжкій формі (два з них – кримінального характеру і один – внаслідок випадкового вживання розчину сульфату талію, приготованого нібито для дератизації) захворювання почалося з нудоти, блювання, болю в животі, лихоманки, інтенсивних м'язових болів у кінцівках, особливо в гомілкках і підшвах стоп. Через тиждень у всіх трьох почалося випадіння волосся, через 2 тижні – дифузна алопеція, переважно в тім'яно-потилічній області, а також піодермія обличчя, тріщини в кутах рота, гіперкератоз у ділянці кистей і стоп, чутливі та рухові неврологічні порушення у верхніх і нижніх кінцівках, а також дизартрія, атаксія, тремор, потім в'ялий парез нижніх кінцівок зі зникненням сухожилкових рефлексів, зниження гостроти зору. В усіх трьох випадках з'явилася виражена гіпотрофія м'язів гомілок, стегон, передпліч і плечей, порушення функції тазових органів. У двох хворих отруєння  $Pb^{2+}$  запідозрили через два тижні (після появи алопеції). На цей час вміст талію в їхній сечі становив 2840 і 2160 мкг/л відповідно. У третього хворого діагноз отруєння  $Pb^{2+}$  був встановлений тільки через місяць, вміст талію в його сечі – 1425 мкг/л. Усі троє хворих після встановлення діагнозу отруєння  $Pb^{2+}$  приймали фероцин по 1 г 3–6 разів на добу, перші двоє одночасно отримали по 6 сеансів гемодіалізу і симптоматичну терапію, рівень талію в їхній сечі нормалізувався через 20–30 днів, однак як відразу після лікування, так і через 3 роки зберігається виражений в'ялий парез нижніх кінцівок, порушення зору і мови. Слід відзначити, що третій хворий до встановлення діагнозу

отруєння  $Pb^{+}$  отримав 6 сеансів плазмаферезу, а антидотну терапію фероцином почав лише через місяць (вміст талію в його сечі становив 1425 мкг/л). Враховуючи, що у всіх трьох хворих був інтенсивний нейропатичний біль, особливо в нижніх кінцівках, вони протягом 2–3 тижнів отримували габапентин (900 мг/добу) і венлафаксин (150 мг/добу), а також внутрішньовенні інфузії антиоксиданту  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (600 мг/добу), вітаміни групи В, гепатопротектори, нейропротектори (цитиколін, оксібрал та ін.), а також засоби симптоматичної терапії. Третій хворий переніс тяжку енцефалополіневропатію з в'ялим парезом нижніх кінцівок, однак у нього був більш помітний регрес неврологічних порушень – через рік він почав пересуватися самостійно за допомогою милиць, хоча і зберігався в'ялий парез нижніх кінцівок. Не можна виключати, що більш помітний регрес неврологічних порушень у даного хворого був обумовлений не тільки завдяки антидотній терапії через місяць після отруєння, а й проведенням 6 сеансів плазмаферезу в ранні строки хвороби, коли він лікувався в неврологічному відділенні з діагнозом «поліневропатія невідомої етіології».

Крім того, спостерігалися троє хворих з випадковим інгаляційним отруєнням сульфатом талію. Причини отруєння і розвитку клінічних проявів у цих хворих детально викладені у попередньому номері даного журналу [5]. Перший хворий з відтермінованим встановленням діагнозу – гостре отруєння  $Pb^{+}$  тяжкого ступеня – помер від наростаючої легеново-судинної недостатності. Двоє інших хворих протягом місяця лікувалися з приводу гострого інгаляційного отруєння  $Pb^{+}$  з енцефалополіневропатією II – III ступеня і токсичним гепатитом I – II ступеня у 2-го хворого і з енцефалополіневропатією II ст., токсичним гепатитом I – II ст. у 3-го хворого. В

обох хворих через тиждень після початку захворювання рівень талію у волоссі був у понад 10 разів вищим за норму, а в сечі – 280,0 і 320,0 мкг/л відповідно. Вони протягом місяця до нормалізації рівня талію в сечі отримували фероцин по 1,0 г 3 рази на добу, внутрішньовенні інфузії  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, гепатопротектори, габапентин, цитиколін, вітаміни групи В. Після лікування зменшилися болі та парестезії в кінцівках, головний біль, судоми. Не зважаючи на регрес неврологічних порушень і нормалізацію рівня талію в сечі, проведений хіміко-токсикологічний аналіз у другого хворого з більш вираженими неврологічними порушеннями виявив рівень талію у волоссі – 3980 мкг/кг, у нігтях – 9080 мкг/кг і в епітелії шкіри – 620 мкг/кг, а у третього хворого у волоссі – 800 мкг/кг, у нігтях – 2230 мкг/кг і в епітелії шкіри – 190 мкг/кг. Це свідчить про те, що у волоссі, нігтях і епітелії шкіри підвищений рівень талію тримається значно довше, ніж у крові та сечі, попри проведену антидотну терапію.

**Висновки.** Таким чином, комплексна терапія хворих з гострим отруєнням  $Pb^{+}$  повинна включати антидотну терапію фероцином (пруський синій, берлінська лазур) до нормалізації рівня  $Pb^{+}$  у крові та сечі в поєднанні з методами екстракорпоральної детоксикації, котрі більш ефективні в ранні періоди інтоксикації, а також засоби симптоматичної терапії (нейро- і гепатопротектори, вітаміни групи В та ін.) Для лікування нейропатичного болю в кінцівках доцільне призначення габапентину і венлафаксину. На жаль, при тяжких формах отруєння  $Pb^{+}$  зберігаються стійкі неврологічні розлади з парезом нижніх кінцівок, порушенням зору і мови (зі сталою інвалідизацією), що свідчить про необхідність розробки нових більш ефективних методів детоксикації та реабілітації хворих з даними інтоксикаціями.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Yumoto T, Tsukahara K, Naito H, Iida A, Nakao A. A Successfully Treated Case of Criminal Thallium Poisoning. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr; 11 (4): OD01-OD02.
2. Pelclova D, Urban P, Ridzon P, Senholdova Z, Lukas E, Diblík P et al. Two year follow up of two patients after severe thallium intoxication. *Hum Exp Toxicol.* 2009; 28(5): 263–72.
3. Al Hammouri F, Darwazeh G, Said A, Ghosh RA. Acute thallium poisoning: series of ten cases. *J Med Toxicol.* 2011 Dec; 7(4): 306–11.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Thallium poisoning from eating contaminated cake – Iraq, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57: 1015–8.

5. Balan GM, Bohomol AH, Zhminko PH, Bubalo NM, Bubalo VO, Kudriavtseva AH, Babych VA, Mymrenko TV. Acute oral and inhalation thallium poisoning and their long-term consequences. 2020; 1: 79–90.
6. Almassri I, Sekkarie M. Cases of thallium intoxication in Syria: A diagnostic and a therapeutic challenge. *Avicenna J Med.* 2018 Jul-Sep; 8(3): 78–81.
7. Di Candia D, Muccino E, Battistini A, Boracchi M, Gentile G, Zoja R. Thallium toxicity due to adulterer infusion with thallium sulfate in eight members belonging to the same family nucleus: Autopsy findings and ICP-MS analysis (inductively coupled plasma mass spectrometry) in a triple homicide. *Leg Med (Tokyo).* 2020 Feb; 42: 101661.
8. Livanov GA, Shestova GV, Sukhodolova GN, Batotsyrenov BV et al. Clinic, diagnosis and treatment of acute severe poisoning with thallium compounds. *Emergency.* 2019; 3: 9–15.
9. Riyaz R, Pandalai SL, Schwartz M, Kazzi ZN. A fatal case of thallium toxicity: challenges in management. *J. Med. Toxicol.* 2013; 9(1): 75–80.
10. Sojakova M, Zigray M, Karaman A, Plackova S, Klepancova P, Hrusovsky S. Thallium intoxication. *Case Report. Neuro Endocrinol. Lett.* 2015; 36(4): 311–31.
11. Livanov GA. Early diagnosis and treatment of acute poisoning with thallium compounds. *General resuscitation.* 2013; 3: 35–40.
12. Osorio-Rico L, Santamaria A, Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 345–53.
13. Zavaliy LB, Petrikov SS, Simonova AYU, Potsveriya MM, Ostapenko YuN. Characteristics of neurological disorders in patients with acute thallium poisoning. *Consilium Medicum.* 2019; 21(2): 24–30.
14. Yu V, Juhász M, Chiang A, Atanaskova-Mesinkovska N. Alopecia and Associated Toxic Agents: A Systematic Review. *Skin Appendage Disord.* 2018 Oct; 4(4): 245–60.
15. Guodong Lin, Luo Yuan, Lili Bai, Yanging Liu, Yongan Wang, Zewu Qiu. Successful treatment of a patient with severe thallium poisoning in a coma using Prussian blue and plasma exchange. *Medicine.* 2019; 98: 8.
16. Gresham C, Vearrier D. Thallium Toxicity. *Medscape.com.* Updated: Feb. 19. 2018.
17. Chupovina ML. Medical and hygienic aspects of thallium neurotoxicity. *Hygiene and sanitation.* 1999; 4: 38–40.
18. Sun TW, Xu QY, Zhang XJ, Wu Q, Liu ZS, Kan QC, Sun CY, Wang L. Management of thallium poisoning in patients with delayed hospital admission. *Clin. toxicol.* 2012; 50: 65–9.
19. Jiang Y, Xia W, Zhang B, Pan X, Liu W, Jin S, Huo W, Liu H, Peng Y, Sun X, Zhang H, Zhou A, Xu S, Li Y. Predictors of thallium exposure and its relation with preterm birth. *Environ Pollut.* 2018 Feb; 233: 971–6.
20. Misra UK, Kalita J, Yadav, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med. J.* first published. 2003; 2: 48–50.
21. Kuroda H, Mukai Y, Nishiyama S, Takeshita T, Takeshita T, Tateyama M, Takeda A, Aoki M. Tardily accelerated neurologic deterioration in two-step thallium intoxication. *J. Clin Neurosci.* 2016 Dec; 34: 234–6.
22. Livanov GA, Ostapenko YuN, Shestova GV et al. The importance of early diagnosis of acute severe poisoning with thallium compounds at the initial stages of intoxication. *Toxicologybulletin.* 2011; 5: 1–8.
23. Shablina LP, Kirilov VF, Spiridonova VS, Poliakova MM et al. Methods for the diagnosis of thallium intoxication and antidote therapy for thallium toxicosis. *Occupational medicine and industrial ecology.* 1996; 10: 25–30.
24. Locatelli C, Petrolini V. Long-lasting polyneuropathy and psychiatric disorders in thallium poisoning. Study of six cases. *Toxicology Letters.* 2003; 1. 144. Supplement 1: 72–4.
25. Moore D, House I. Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive but alopecia is the clue. *BMJ.* 1993; 306: 1527–9.
26. Wainwright AP, Kux WJ, House IM et al. Clinical features and therapy of acute thallium poisoning. *Q J Med* 1988; 69: 939–44.
27. Dumitru D, Kalantri A. Electrophysiologic investigation of thallium poisoning. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 433–7.
28. Nogue S, Mas A, Pares A et al. Acute thallium poisoning: an evaluation of different forms of treatment. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1982; 19: 1051–21.
29. Hoffman RS, Shringer JA, Feinberg RS et al. Comparative efficacy of thallium adsorption by activated charcoal Prussian blue and sodium polystyrene sulfonate. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 37: 833–7.
30. Chip Gresham. Thallium toxicity treatment & management. *Medscape.* 2018; 2.
31. Potshveriya MM, Ostapenko YuN, Petrikov SS, Simonova AYU, Zavaliy LB, Ilyashenko KK, Dikaya TI, Gayduk MV. Massive poisoning. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2019; 8(3): 332–336.
32. Lech T, Sadlik JK. Thallium intoxication in humans. *Toxicol. Lett.* 2007; 172: 85.
33. Yang G, Li C, Long Y et al. Hair loss evidence to thallium poisoning. *Case Rep Emerg Med.* 2018.
34. Shcherbak ST, Belskich AN, Safana AM. The clinical picture and modern therapy of acute thallium poisoning. *Medical consequences of extreme effects on the body.* SPb. 2000; 54–8.
35. Zavaliy LB, Simonova AYU, Potshveriya MM, Ostapenko YuN et al. Diagnostics and treatment for thallium poisoning. *Toxicology bulletin.* 2018; 5: 9–15.
36. Yu-Tai Tsai, Chin-Chang Huang et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neuro Noxicology.* 2006; 27: 291–5.
37. Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB et al. Extracorporeal treatment for thallium poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin j Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1682–90.
38. Tian YR, Sun LI, Wang W et al. A case of acute thallotoxicosis successfully treated with double-filtration plasmapheresis. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28: 292–4.
39. Schutt RC, Ronco C, Rosner MN. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial.* 2012; 25: 201–6.
40. Fedotov IA. The influence of chelators on the treatment for severe poisoning with thallium salts: Abstract for the dissertation of the candidate of medical sciences. SPb. 2008. 21 p.
41. Hoffman RS. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol. Revt.* 2003; 22: 29–40.
42. Pau PWI. Management of thallium poisoning. *HKMJ.* 2000; 6(3): 316–8.
43. Sha S, Kumar R. Thallium poisoning. Presenting as Paresthesias, Paresis, Psychosis and Pain in Abdomen. *JAPI.* 2006; 54: 53–55.
44. Huang C, Zhang X, Li G et al. A case of severe thallium poisonings successfully treated with hemoperfusion and continuous veno-venous hemofiltration. *Hum. Exp. Toxicol.* 2014; 33: 554–8.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ТАЛЛИЯ

(Обзор литературы и данные собственных исследований)

Г.М. Балан<sup>1</sup>, А.Г. Богомол<sup>2</sup>, А.П. Кравчук<sup>1</sup>, П.Г. Жминько<sup>1</sup>, А.Г. Кудрявцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведа Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина.

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина.

**РЕЗЮМЕ. Цель работы.** На основе анализа современных литературных данных и собственных исследований обосновать принципы рациональной комплексной терапии больных с острыми отравлениями соединениями таллия ( $Tl^+$ ) на разных этапах интоксикации.

**Материал и методы.** Проведен научный анализ данных литературы и собственных исследований и обоснованы принципы рациональной комплексной терапии больных с острыми отравлениями соединениями таллия на разных этапах развития интоксикации и определен алгоритм действия врача при подозрении на острое отравление  $Tl^+$ .

**Результаты и выводы.** Обоснованы принципы комплексной терапии острых отравлений  $Tl^+$ , которая включает антидотную терапию, методы экстракорпорального лечения (плазмаферез, гемосорбцию, гемодиализ), лечение токсической энцефалополлирадикулоневропатии, нейропатического болевого синдрома и токсического поражения печени и почек при раннем и отсроченном установлении диагноза. Определена последовательность появления основных симптомов интоксикации при низких и высоких дозах  $Tl^+$ , что позволяет предположить отравление данным токсикантом.

**Ключевые слова:** таллий, острые отравления, комплексная терапия.

COMPLEX THERAPY OF ACUTE POISONING BY THALLIUM COMPOUNDS

(Literature review and data from own research)

G. Balan<sup>1</sup>, A. Bogomol<sup>2</sup>, O. Kravchuk<sup>1</sup>, P. Zhminko<sup>1</sup>, A. Kudriavtseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital of Ambulance, Kyiv, Ukraine

**ABSTRACT. The Aim of the Research.** Based on the analysis of modern literature data and our own research to substantiate the principles of rational complex therapy with acute poisoning by thallium compounds ( $Tl^+$ ) at different stages of intoxication.

**Materials and Methods.** The analysis of literature data and our own researches is carried out and the principles of rational complex therapy with acute poisoning by thallium compounds at different stages of intoxication development are substantiated and the algorithm of doctors' actions at suspicion of acute  $Tl^+$  poisoning is defined.

**Results and Conclusions.** The principles of complex therapy of acute  $Tl^+$  poisonings substantiated, which includes antidote therapy, methods of extracorporeal treatment (plasmapheresis, hemosorption, hemodialysis), treatment of toxic encephalopolyradiculoneuropathy, neuropathic pain syndrome and toxic liver damage. The sequence of appearance of the main symptoms of intoxication at low and high doses of  $Tl^+$  is determined, which allows to assume poisoning by this toxicant.

**Key Words:** thallium, acute poisoning, complex therapy.

Надійшла до редакції 07/03/2020