

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ "ПРОФІЛАКТИКА, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ГЕРБИЦИДАМИ НА ОСНОВІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ У РОБІТНИКІВ СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА"

(Затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України 13.03.2010 № 225)

**Г.М. Балан, проф., В.В. Вознюк, к.мед.н., Т.В. Мимренко,
В.А. Бабич, к.мед.н., І.В. Лєпшошкін, к.мед.н.,
С.Г. Сергєєв, к.мед.н., Н.П. Чермних**

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

РЕЗЮМЕ. У Методичних рекомендаціях проаналізовані частота, причини і наслідки гострих отруєнь гербицидами 2,4-Д в Україні, узагальнені сучасні уявлення про механізми їх токсичної дії, обґрунтовані принципи ранньої діагностики, основних клінічних синдромів, лікування і профілактики отруєнь цими гербицидами у працівників сільського господарства.

Ключові слова: гербицид 2,4-Д, гострі отруєння, клініка, діагностика, профілактика.

РЕЗЮМЕ. В Методических рекомендациях проанализированы частота, причины и последствия острых отравлений гербицидами 2,4-Д в Украине, обобщены современные представления о механизмах их токсического действия, обоснованы принципы ранней диагностики, основных клинических синдромов, лечения и профилактики отравлений данными гербицидами у работников сельского хозяйства.

Ключевые слова: гербицид 2,4-Д, острые отравления, клиника, диагностика, профилактика.

SUMMARY. *n methodical recommendations assessed the frequency, causes and consequences of acute poisoning by herbicides 2,4-D in Ukraine, summarized current understanding of the mechanisms of their toxic action, substantiated principles of early diagnosis, main clinical syndromes, treatment and prevention of poisoning by these herbicides in agriculture workers.*

За останні десятиріччя в структурі гострих отруєнь пестицидами серед сільськогосподарських робітників України провідне місце посідають отруєння гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-Д), причиною яких, на жаль, в усіх випадках є грубе порушення гігієнічних регламентів. При розслідуванні етіології отруєнь гербицидами на основі 2,4-Д у робітників сільського господарства в різних регіонах країни спостерігався недостатній рівень знань лікарів дільничних і районних лікарень по ранній діагностиці, раціональному лікуванню і профілактиці отруєнь даними гербицидами. З метою надання допомоги практичній охороні здоров'я для підвищення знань медичних працівників публікуються методичні рекомендації "Профілактика, клініка, діагностика та лікування гострих отруєнь гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти у робітників сільського господарства", складені на основі узагальнення багаторічного досвіду роботи співробітників інституту.

1. Загальні положення. Проблема гострих отруєнь гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти

Гербициди на основі 2,4 дихлорфеноксіоцтової (2,4-Д) кислоти широко використовуються у всьому світі та в Україні для боротьби з бур'янами переважно зернових культур (пшениці, ячменю, кукурудзи та ін.). Висока ефективність і відносна низька ціна гербицидів на основі 2,4-Д-кислоти обумовлює їх широке застосування у сільському господарстві. Цьому сприяють не тільки виражені гербицидні і арборицидні властивості цих сполук, але і порівняно невисока токсичність — більшість препаратів відносяться до 2-3 класу небезпечності зі слабо вираженими кумулятивними властивостями. Дотримання гігієнічних вимог при їх застосуванні, як правило, не супроводжується токсичною дією на працюючих. На жаль, серед робітників сільського господарства укорінилася думка про малу токсичність похідних 2,4-Д-кислоти, у зв'язку з чим нерідко допускаються грубі порушення техніки безпеки і недотримання заходів особистого

захисту, що призводить до розвитку інтоксикацій як у робітників, зайнятих виробництвом цих препаратів, так і при їх застосуванні у сільськогосподарській практиці. Небезпека несприятливої дії на здоров'я людей 2,4-Д-гербицидів може бути пов'язана як із впливом на професійний контингент, зайнятий захистом сільськогосподарських культур, так і на рільників, виконуючих у цей час ручні операції на сусідніх полях [1, 13, 14].

Великий об'єм використання гербицидів на основі 2,4-Д-кислоти в Україні (4-6 тисяч тон щорічно) є потенційно небезпечними у випадку порушення технології їх використання і може призводити до розвитку гострих отруєнь даними препаратами у сільськогосподарських робітників. Тільки за останні 10-15 років зареєстровано близько 10 випадків групових гострих отруєнь у рільників. У загальній структурі гострих отруєнь пестицидами у рільників отруєння гербицидами на основі 2,4-Д-кислоти становлять понад 60 %, нерідко супроводжуються зниженням або втратою про-

фесійної працездатності з інвалідацією, завдаючи тим самим значних соціально-економічних збитків.

Практичне значення методичних рекомендацій обумовлене необхідністю удосконалення сучасних принципів діагностики, лікування, експертизи працездатності з урахуванням особливостей клінічних проявів гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти.

Методичні рекомендації розроблені з урахуванням результатів обстеження, динамічного спостереження і лікування понад 300 рільників, що перенесли гостре отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти і аналізу літературних даних. Представлена характеристика основних синдромів інтоксикації, критеріїв їх діагностики і оцінки ступеня тяжкості. Надані раціональні методи лікування і профілактики отруєнь.

Методичні рекомендації призначені для санітарних лікарів, профпатологів, лікарів лікувальних закладів (дільничних, районних, обласних лікарень), експертів МСЕК, фахівців Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві і професійних захворювань.

2 Причини гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д у сільськогосподарських робітників

Вивчення причин розвитку гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти показало, що всі випадки групових отруєнь у рільників виникли внаслідок грубих порушень гігієнічних вимог по їх використанню. У всіх випадках отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти виникли у буряківників внаслідок інгаляційного і транскутанного впливу підвищених концентрацій гербіцидів на основі 2,4-Д-кислоти внаслідок їх зносу із сусідніх полів з зерновими культурами, що оброблялися у цей час фермерами з використанням тракторних обприскувачів. Підвищені концентрації гербіцидів були визначені у повітрі робочої зони постраждалих буряківників та виявлені у їх біосередовищах.

Існуюча сільськогосподарська практика свідчить про можливість застосування пестицидів некваліфікованими користувачами. В ряді випадків у фермерів відсутні посвідчення на право виконання

робіт з пестицидами і агрохімікатами, а їх плани і графіки робіт по застосуванню пестицидів не погоджені з територіальною державною санітарно-епідеміологічною службою, з сусідніми землекористувачами та населенням, садиби або сільгоспудія яких знаходяться у безпосередній близькості. Відсутність системи взаємосповідчення про застосування пестицидів на полях серед землекористувачів є основною причиною виникнення гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти у рільників і свідчить про необхідність удосконалення заходів по їх попередженню.

3 Клініка, діагностика і лікування гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д

3.1 Основні напрямки токсичної дії гербіцидів на основі 2,4-Д

Експериментальні і клінічні дослідження свідчать, що високі дози гербіцидів на основі 2,4-Д-кислоти мають загально токсичну дію, можуть викликати гострі отруєння з розвитком неврологічних порушень, гепато-, кардіо- і нефротоксичних ефектів [1]. Основними напрямками токсичної дії даних гербіцидів на теплокровних вважають порушення метаболізму ацетил-КоА, яке приводить до змін функціонування циклу трикарбонових кислот, підсилення β -окислення жирних кислот і порушення процесів окислення і фосфорилування. Причому дана група сполук порушує процеси окислювального фосфорилування, пригнічуючи як транспорт електронів, так і естерифікацію неорганічного фосфору. Окислювальне фосфорилування при цьому пригнічується у більшому ступені, ніж процеси тканинного дихання, ще до часткового роз'єднання окислення від фосфорилування [2]. Відмічена можливість утворення цими гербіцидами холінових ефірів і виникнення імітаторів ацетилхоліну, що приводить до порушення холінергічної передачі. Важливий внесок у токсичну дію цих сполук вносить їх мембранотоксичний ефект, що проявляється у порушеннях функцій іонних каналів, при цьому 2,4-Д переважно взаємодіє з полярними групами ліпідів мембран [2]. Взаємодія з ліпідним матриксом реалізується в параболічній концентраційній залежності без рецепторного впливу

даних гербіцидів на Mg^{2+} , Ca^{2+} — АТФазну активність плазматичних мембран клітин. Токсичні ефекти даних гербіцидів підсилюють різні органічні розчинники (етиленгліколь, трихлоретилен, спирти та ін.), емульгатори, поверхнеоактивні речовини, що використовуються як на виробництві гербіцидів, так і для утворення препаративних форм. Крім того, технічні препарати 2,4-Д можуть містити різні токсичні мікродомішки (2,4-дихлорфенол, 2,4,6,-трихлорфенол, N-нітрозаміни, диметил-N-нітрозаміни) і навіть мікродомішки дибензодіоксинів і дибензофуранів [1].

3.2 Синдромологія гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д кислоти.

Аналіз клінічних проявів у хворих (8 випадків групових отруєнь — більше ніж 400 чоловік) з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4 Д кислоти показав, що основними скаргами потерпілих є подразнення шкіри обличчя, губ, язика, різь в очах, оніміння ділянки навколо рота, кистей і ступнів, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, різка слабкість у м'язах кінцівок, особливо при ходьбі, серцебиття, інколи — задуха, болі в області серця, правому підребер'ї. В окремих випадках спостерігалася короткочасна втрата свідомості. При отруєннях аміною сіллю 2,4-Д характерне зниження гостроти нюху, а при отруєннях дикотексом — зелений колір сечі і запах із рота, який нагадує йодоформний. Жодного разу не відмічалися: гіперсаливація, сльозотеча, бронхорея, судоми, міоз, пригнічення холінестерази, що дозволило виключити отруєння фосфорорганічними сполуками. Основними клінічними проявами отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д є неврологічні порушення, серед яких переважають астеновегетативний синдром (АВС) — у 85-90 % випадків, вегетативно-сенсорна поліневропатія верхніх і нижніх кінцівок у 60-70 % випадків, в окремих випадках розвивається токсична енцефалопатія (ЕП) (табл.3.1). Майже у третини хворих діагностуються синдроми токсичної кардіо- і гепатопатії, у поодиноких випадках — гіпохромна анемія і гострий ерозивний гастрит. Серед постраждалих переважає легка (I ст.) і середня (II ст.) інтоксикації [13, 14].

Частота основних клінічних синдромів у хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти

Клінічні синдроми	Частота синдромів (%)
Астено-вегетативний синдром	80 - 85
I ст.	80 - 88
II ст.	12 - 20
Токсична енцефалопатія	10 - 15
I ст.	82 - 90
II ст.	10 - 18
Вегето-сенсорна поліневропатія верхніх і нижніх кінцівок	60 - 70
I ст.	85 - 95
II ст.	5 - 15
Токсична кардіоміопатія	30 - 35
I ст.	70 - 90
II ст.	10 - 30
Токсична гепатопатія	15 - 25
I ст.	60 - 70
II ст.	30 - 40
Гострий ерозивний гастрит	0,5 - 4

Легкий ступінь отруєння характеризується головним пульсуючим болюм переважно в скроневих ділянках, відчуттям важкості в голові, запамороченням, загальною слабкістю і слабкістю в м'язах кінцівок, різью в очах, сухістю і відчуттям шкрябання у горлі, відчуттям оніміння язика, нудотою, рідше блюванням. Об'єктивно відмічаються інтенсивна гіперемія обличчя і блідість шкірних покривів тулуба, можлива судинна гіпотонія, схильність до брадикардії (в окремих випадках спостерігалась тахікардія).

Інтоксикація середнього ступеня тяжкості супроводжується інтенсивним головним болюм, запамороченням, різькою загальною слабкістю і особливо інтенсивною слабкістю м'язів нижніх кінцівок, різью в очах, сухістю і відчуттям шкрябання в горлі, іноді осиплістю голосу, нудотою, багаторазовим блюванням, онімінням кистей і стоп. Нерідко спостерігається короткочасна втрата свідомості.

Об'єктивно у цих хворих відмічається різька гіперемія обличчя, ін'єкція судин кон'юнктиви, лабільність пульсу з переважанням тахікардії, судинна гіпотонія (лише в окремих випадках спостерігається підвищення артеріального тиску (АТ), переважно в осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу). У більшості осіб підвищується частота дихання. Під час транспортування хворих необхідно контролювати АТ, адже може повторюватися втрата свідомості через різьке падіння АТ. Дослідження крові на вміст пестицидів у перші 24-48 годин дозволяє виявити підвищення рівня гербіцидів на основі 2,4-Д.

3.3 Надання першої медичної допомоги хворим з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д

Специфічних антидотів для лікування гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д немає. Тому пост-страждалого необхідно вивести або вивести з небезпечної зони впливу гербіциду на повітря (не менше ніж за 1000 м від обробленого гербіцидами поля). Звільнити від одягу, адже вона може бути забруднена гербіцидом, а також для виключення стиснення дихання. Промити слизові оболонки очей і шкірні покриви під струменем води або 1-2 % розчином гідрокарбонату натрію протягом 10-15 хв., а при забрудненні роз-

чином гербіциду шкіри — необхідно видалити пляму сухим тампоном, не розмазуючи і не втираючи, а вже потім промити проточною холодною водою з милом. Прополоскати порожнину рота і горло проточною водою або 1 % розчином гідрокарбонату натрію. При непритомному стані або втраті свідомості — вдихання нашатирного спирту (на вату декілька крапель), інгаляція кисню, підшкірні ін'єкції кардіотонічних засобів (кофеїну 10 % — 1 мл, кардіаміну — 1-2 мл).

Незалежно від шляху надходження отрути в організм необхідно промити шлунково-кишковий тракт зондовим або беззондовим методом. На догоспітальному етапі промивання може бути беззондовим: хворий випиває 10-12 склянок води, після чого викликають блювання. Цю процедуру повторюють 3-4 рази. Потім промивають шлунок 2-3 літрами теплої води з сорбентами (активоване вугілля, вуглецеві ентеросорбенти: карболонг, КАУ, СКН, СКН-2 з розрахунку 80-100,0 г на літр води) з повторним промиванням шлунка водою.

У дільничній або центральній районній лікарні рекомендується повторити зондове промивання шлунка, потім необхідно дати сольове проносне (40 г або 2 столові ложки сульфату магнію на склянку води), зробити високу сифонну клізму з гіпертонічним розчином

Після зондового промивання

шлунка хворому призначається лужне пиття. У випадку тяжкого ступеня інтоксикації, призначається внутрішньовенна інфузійна терапія (до 400 мл на добу). Для інфузійної терапії застосовують фізіологічний розчин 200,0-400,0 мл, сорбілакт або реосорбілакт (200,0-400,0 мл). Подальше лікування проводять в залежності від переваги клінічних синдромів.

3.4 Особливості неврологічних порушень, їх діагностика і лікування

У хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти основними клінічними проявами являються неврологічні порушення. Всі хворі відмічають головний біль, запаморочення, слабкість м'язів нижніх кінцівок, парестезії в кистях і стопах, хиткість при ходьбі, в'ялість, загальмованість, сонливість. При дослідженні стану черепно-мозкових нервів виявляється превалювання порушень іннервації окомоторних нервів, що проявляється не доведенням очних яблук, послабленням акту конвергенції і акомодатії. В окремих випадках відмічається легка анізокорія. Майже у третини хворих відзначається зниження корнеальних рефлексів або їх відсутність, легка гіпомімія, низькоамплітудний горизонтальний ністагм, поява субкортикальних рефлексів, нерідко спостерігається болючість точок виходу трійчастого нерва. У більшості хворих в перші дні після отруєння спостерігається

похитування у позі Ромберга, помірно виражений статичний тремор пальців витягнутих рук, нечітке виконання координаторних проб. Майже у всіх хворих виявляються вегетативні розлади: болючість вегетативних вузлів шиї, гра вазомоторів обличчя, акрогіпотермія, акрогіпергідроз, мармуровість шкірних покривів кінцівок, у окремих хворих — помірний акроціаноз та пастозність кистей і стоп. У всіх хворих спостерігалися психоемоційні розлади: лабільність настрою, дратівливість, плаксивість, в'ялість, сонливість удень і поганий сон уночі. У більшості постраждалих при РЕГ — дослідженні виявлені порушення церебральної гемодинаміки, що характеризуються значною зміною тону мозкових судин і пульсового кровонаповнення з переважанням реограм гіпотонічного типу, для котрих характерно укорочення анакроти до 0,05 — 0,07 сек., збільшення коефіцієнта тонічного напруження до 1,8 — 2,5, дифузне зниження пульсового кровонаповнення в усіх судинних басейнах. Майже у третини хворих спостерігається дистонічний тип змін, який характеризується нерівномірністю та мінливістю форми РЕГ-хвилі, значними коливаннями коефіцієнта тонічної напруги до 1,3-3,0, пульсового кровонаповнення і відповідно РЕГ-індексу як у бік підвищення, так і зниження. Рідше відмічається гіпотензивний тип РЕГ з подовженням анакроти до 0,1-0,12 сек. і зниженням показника тонічної напруги судин до 1,1-1,6, реографічного індексу — до 1,1-1,3 ом. Гемодинаміка периферичних судин характеризується переважно дистонічним типом порушень. В структурі біоелектричної активності мозку постраждалих осіб зменшується питома вага α -ритму і β -активності. У осіб з токсичною енцефалопатією переважає ЕЕГ з ознаками грубої дезорганізації.

У більшості хворих (80-85 %) діагностується астено-вегетативний синдром (АВС), переважно легкого ступеня вираженості. У чверті хворих уже протягом першого тижня з'являються вегетативні кризи з частотою 2-3 рази на тиждень, здебільшого симпато-адреналового типу. Кризи починаються з ознобу, підвищення систолічного артеріального тиску до 140-170 мм рт. ст. і діас-

толічного — до 100-120 мм рт. ст., у поєднанні з тахікардією, головним болем, може спостерігатися виникнення запаморочення, нудоти, досить часто блювання. Тривалість нападу від 20 хвилин до 2-3 годин. Інколи вегетативні напади повторюються 2-3 рази на добу, їх закінчення супроводжується виділенням великої кількості сечі та відчуттям загальної слабкості.

Експериментально-психологічні дослідження у хворих після гострого отруєння похідним 2,4-Д виявляють зниження таких нейропсихічних реакцій, як увага, мислення, довгострокова і асоціативна пам'ять. Виявляються у хворих також порушення взаємодій процесів активації і гальмування, загальне уповільнення психічних процесів, при цьому виявлено залежність наведених порушень від ступеню прояву неврологічної симптоматики. Найбільш виражені нейропсихічні порушення поведінкових реакцій спостерігаються у осіб з токсичною енцефалопатією.

У більшості хворих (до 70 % випадків) уже в перші дні виявляються ознаки вегетативно-сенсорної поліневропатії верхніх і нижніх кінцівок у вигляді порушень чутливості по поліневритичному типу — високі "рукавички" і "шкарпетки" з розвитком периферичних нейросудинних порушень, які виявляються РВГ, холодовою і пальцевою адреналіною пробами.

АВС I ст. характеризується підвищеною стомлюваністю, головним болем, явищами дратівливої слабкості, порушенням сну. Ці розлади супроводжуються зниженням фону настрою, не частими вегетативними кризами. АВС II ст. можна діагностувати у випадках, коли до зазначених симптомів приєднуються ознаки зниження або підвищення сухожильних рефлексів, млявість підшовних і черевних рефлексів та явища вираженої вегетативної дисфункції — часті (2-3 рази на тиждень) вегетативні кризи переважно симпато-адреналового типу, червоний стійкий дермографізм, гіпергідроз, браді- чи тахікардія, синусова аритмія, схильність до невротичних реакцій. Синдром токсичної енцефалопатії I ст. встановлюється у випадках із більш вираженими неврологічними порушеннями з ознаками органічного вражен-

ня ЦНС: при частому інтенсивному головному болю дифузного характеру, запамороченні, при наявності десимірованої неврологічної симптоматики з активацією субкортикальних рефлексів, ознак ураження окомоторних та інших черепно-мозкових нервів, підвищення сухожильних рефлексів, анізорефлексії. Енцефалопатія II ступеня встановлюється у випадках, коли до наведених симптомів приєднуються виражені ознаки ураження ЦНС з явищами пірамідазації, часті вегетативно-судинні пароксизми і порушення психо-емоційної сфери. ВСП I ст. характеризується наявністю сенсорних порушень по поліневритичному типу з помірними вегетативними розладами (акрогіпергідроз, мармуровість шкірних покривів, незначне зниження шкірної температури кінцівок). ВСП II ст., крім сенсорних порушень, характеризується інтенсивними нестерпними майже постійними парестезіями, особливо в нічний час, а також вираженими периферичними нейросудинними порушеннями.

Поряд із загальною детоксикаційною терапією при лікуванні астено-вегетативного синдрому і токсичної енцефалопатії одночасно з ноотропами (пірацетам, ноотропіл) призначаються судинні засоби (трентал, актовегін, цинаризин, компламін (ксантінолу нікотинат), вегетотропні засоби (белласпон, беллоїд, беллатамінал, краплі Зелена, або пірроксан), а також помірні дози седативних засобів (заспокійливий чай, валеріана, настойка півонії, корвалол) або транквілізаторів (тазепам, сибазон, нозепам, фенозепам). У випадках вираженої астенії та зниженні артеріального тиску підключаються: сиднофен, сиднокарб, ацефен, аміналон або фенібут.

Лікування тяжких ступенів гострих отруєнь одночасно з інтенсивною детоксикацією потребує лікувальних заходів, спрямованих на нормалізацію метаболізму мозкової тканини, відновлення порушень окислювального фосфорилування, а також проведення дегідратації шляхом внутрішньовенного введення 10-20 % розчину глюкози з інсуліном, калієм, АТФ, кокарбоксілазою і вітамінами групи В і С. Призначають також еуфілін, антигіпоксанти (пірацетам, ноотропіл,

стугерон, аміналон, пантагам, пиридитол, інстенон, рибоксін, токоферол, галаскорбін). При цьому пірацетам застосовують внутрішньовенно, починаючи з 2-4 г і поступово підвищуючи дозу до 4-6 г на добу. Тривалість лікування та вибір індивідуальної дози проводять з урахуванням маси тіла, стану хворих і динаміки клінічних проявів отруєння. З поліпшенням загального стану переходять до прийому пірацетаму per os, починаючи з 1,2 г (по 0,4 г 3 рази на добу) і доводять дозу до 2,4 г; в окремих випадках — до 3,4 г на добу; з подальшим зниженням до 1,2 г на добу. Для нормалізації сну рекомендується діапірам (пірацетам з діазепамом), у разі перебігу інтоксикації на фоні хронічного порушення мозкового кровообігу рекомендується фезам (пірацетам з цинаризином) або ороцетам (пірацетам з оротовою кислотою) по 1-2 капс. 3 рази на день.

3.5 Особливості ураження гепатобіліарної системи і шлунка, їх діагностика і лікування

Після гострого отруєння 2,4-Д протягом перших 3-5 днів майже у третини постраждалих розвивається гостре токсичне ушкодження гепатобіліарної системи і ШКТ, що може призвести до розвитку гострої токсичної гепатопатії I і II ступеня вираженості і в окремих випадках гострого ерозивного гастриту.

Поряд з цим, спостерігається загострення неспецифічної загальносоматичної патології досліджуваних систем. Токсична гепатопатія встановлюється лише у тих випадках, коли в анамнезі за даними медичної документації у хворих до отруєння була відсутня патологія гепатобіліарної системи. Гостра токсична гепатопатія I ступеня характеризується помірно вираженим цитолітичним синдромом, що свідчить про підвищення проникливості клітинних мембран і характеризується помірним ізольованим зростанням активності АЛТ, ЛДГ і в меншій мірі АСТ. При УЗД ознак ушкодження печінки у цих хворих немає. При II ступені токсичної гепатопатії до проявів цитолітичного синдрому приєднується помірно виражений гепатодепресивний синдром, в основі якого лежить підвищення проникливості цитоплазматичних мембран і, в певній мірі, їх руйнування. Водночас це супровод-

жується підвищенням активності АЛТ, АСТ, ЛДГ, помірним зниженням білірубину, протромбіну, холестерину і в більшій мірі церулоплазміну. УЗД виявляє помірне збільшення сагітального і вертикального розмірів печінки на 1,5 — 2 см, підвищення ехогенності і дрібні вогнища жирової інфільтрації. Поряд з цим, в перший час після гострого отруєння спостерігається дисбаланс в системах ПОЛ/АОЗ. Останній проявляється більшим вмістом продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), в основі яких лежать не грубі соматичні ушкодження, а тонкі обмінні процеси, які розвиваються раніше виражених клінічних ознак патології. Одночасно спостерігається зниження активності ферментів природної системи антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази, каталази і церулоплазміну.

В поодиноких випадках гостре отруєння 2,4-Д проявляється розвитком гострого ерозивного гастриту, який характеризується деструктивно-дистрофічним ушкодженням слизової оболонки шлунка. У вигляді гострих ерозій — плоских поверхневих утворень з геморагічними крапкоподібними включеннями на поверхні. Враження слизової оболонки ШКТ відбувається внаслідок безпосереднього впливу токсичних сполук при надходженні, всмоктуванні і виведенні їх із організму.

Розвиток структурно-геморагічних ушкоджень слизової оболонки шлунка супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну), що свідчить про зменшення в слизовій оболонці вмісту вітамінів Е і С, які беруть активну участь в механізмах стабілізації мембран клітин організму.

У випадку гострої токсичної гепатопатії, навіть з мінімальними ознаками інтоксикації показано проведення форсованого діурезу. З цією метою хворим можна вводити внутрішньовенно крапельно інфузійні препарати сорбілакт або реосорбілакт (до 200,-400,0 мл на добу, протягом 5-7 днів). Обидва препарати вміщують основні катіони (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), аніони Cl^- , органічний лактат-аніон

і сорбітол. Сорбітол в препараті Реосорбілакт представлений в ізоосмотичній концентрації по відношенню до плазми крові; в препараті Сорбілакт — в гіпертонічній концентрації, таке поєднання компонентів і їх концентрацій забезпечує їм повний спектр дезінтоксикуючих засобів. Сорбілакт, що входить до складу препаратів, підвищує діурез, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги плазми і нормалізації енергетичного і вуглеводного обміну речовин, поліпшує функціональний стан гепатоцитів, в яких відновлюється депо глікогену, що є вагомим внеском до інтенсифікації процесів природної детоксикації.

Важливим лікувальним заходом є дієта, спрямована на попередження всмоктування, прискорення біотрансформації та елімінації ксенобіотиків і їх метаболітів із організму, активації механізмів антиоксидантного захисту, зменшення проявів гіпоксії. Для підсилення детоксикації у 1-3 добу людям, що постраждали, рекомендується пити багато рідини, переважно негазовані гідрокарбонатні мінеральні води. Доцільно вживання мінеральної води поєднувати з вживанням овочевих і фруктових соків. У випадках легкого отруєння пестицидами соковою терапією (до 3-х літрів на добу) можна повністю замінити форсований діурез, а при середньому ступені тяжкості підсилити його ефект. Хворим з легким і середнім ступенем отруєння з першої доби додають до дієти страви, що мають підвищену ентеросорбційну спроможність та здатність обволікати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (в'язкі та слизові каші — вівсяну, гречану), овочеві та фруктові пюре (гарбузове, яблучне, бурякове, кабачкове). Однією із важливих задач є нормалізація процесів травлення, всмоктування та усунення проявів дисбактеріозу кишківника, оскільки продукти життєдіяльності патогенної мікрофлори, які всмоктуються в кров, спричиняють токсичний вплив на печінку.

Хворим з синдромом токсичної гепатопатії I ступеня, яка проявляється лише мінімальними зрушеннями основних біохімічних показників, поряд з дезінтоксикаційними, дієтичними засобами і

дотриманням щадного режиму рекомендовано застосування гепатопротекторів (бажано рослинного походження) — силімарин рег ос по 70 мг 3 рази на день протягом 1 місяця. Силімарин є діючою речовиною таких препаратів як Дарсил табл. 35 мг, Карсил др. 35 мг, Легалон др. 35, 70 мг, капс. 140мг, Лепротек др. 35 мг, Сигелон др. 35 мг, Силібор табл. 40 мг. Механізм дії силімарину і його основного ізомеру силібініну полягає в мембраностабілізуючому, антиоксидантному та метаболічному ефектах, завдяки здатності зв'язувати вільні радикали, гальмувати утворення малонового діальдегіду і ефективно інгібувати ПОЛ, одночасно сприяючи збільшенню вмісту відновленого глутатіону в печінці і підвищенню детоксикаційної функції печінки.

Терапія гепатопатії середнього ступеня важкості включає щоденні внутрішньовенні (в/в) крапельні вливання сорбілакту або реосорбілакту по 200 — 400 мл, 300 мл 5% розчину глюкози, 5 — 6 ін'єкцій на курс. З метою поліпшення метаболізму клітин печінки вводять вітаміни групи В, аскорбінову та ліпоеву кислоту, кокарбоксілазу. Лікувальна доза вітаміну В₁ рег ос 0,01 — 0,02 г 3 рази на добу, або внутрішньом'язово (в/м) вводять 1,0 мл 5 % розчину тіаміну хлориду, або 6,0 % розчин тіаміну броміду, курс лікування — 14-20 днів. Лікувальна доза вітаміну В₁₂ — 5,0 мкг та фолієвої кислоти 5,0 мг на добу. Вітамін В₁₂ погано всмоктується при внутрішньому застосуванні, в/м його вводять по 200 мкг, курс лікування 14-20 днів. В/м можна вводити мальгаму по 2,0 мл (В₁, В₆, В₁₂, лідокаїн).

Кокарбоксілазу вводять в/в або в/м в добовій дозі 50 — 150 мг, курс лікування 14-20 діб. Ліпоеву кислоту призначають 1- 2 таблетки 3-4 рази на добу після вживання їжі протягом 30 — 40 днів. Показане призначення гепатопротекторів, які підвищують стійкість клітин печінки до несприятливих ефектів та зменшують перекисне окислення ліпідів і являють собою стабілізатори біологічних мембран. Одним із високоактивних гепатопротекторів, що має антиоксидантний, репаративний, протизапальний та імуномодуючий вплив на печінку є тіотріазолін. Тіотріазолін призначається за

такою схемою: перші 5 днів в/м по 2 мл 2,5% розчину двічі на день, з 5-го дня по 1 таблетці (0,1 мг) тричі на день — 20 — 25 днів. З метою стабілізації клітинних мембран та підвищення детоксикаційної функції печінки рекомендовано застосування гепатопротекторів у комплексі з вітамінами і мікроелементами. До таких препаратів належить Симепар (Merpha Ltd, Швейцарія), до складу якого входить екстракт росторопші плямистої еквівалентно — 70 мг силімарину, водорозчинний комплекс вітамінів групи В: тіаміну гідрохлорид (В₁), рибофлавін (В₂) та піридоксину гідрохлорид (В₆) — по 4 мг, 1,2 мг ціанкобаламіну (В₁₂), а також 12 мг нікотинаміду (вітамін РР) та 8 мг кальцію пантотенату, що забезпечує подвійну дію препарату — захист мембран та регенерацію клітин печінки і подвоює його ефективність завдяки антиоксидантній активності та протидії вільним радикалам. Симепар (Merpha Ltd, Швейцарія) призначають по 1 капсулі тричі на день через 15 хвилин після прийому їжі упродовж 3 тижнів.

Для нормалізації функції печінки призначається природний компонент метаболізму циклу метіоніну — бетаїн (гастрофект по 2г на 1/2 склянки води від одного до трьох разів на день), а також препарати, до складу яких входить силімарин (по 200 мг на добу) та есенціальні фосфоліпіди (есенціале Н по 3-6 капсул на добу). Для запобігання кишкового дизбіозу призначають лактулозу (люфалак) та інші препарати.

Крім того, призначаються холеретики, що містять жовчні кислоти (хологон, дехолін, аллохол, холезим, ліобіл або холерин) по 1-2 табл. під час їжі 2-3 рази на добу 2-3 тижні, або холеретики рослинного походження (фехіхол, фламін, холонас, холагол, холагогом або холафлус) 2-3 рази на добу впродовж 2-3 тижнів. У випадку гепатопатії II ст. з ознаками холестазу додаються холекінітики (ксиліт, сорбіт, берберин) 2-3 рази на добу до прийому їжі протягом 2-х тижнів, а також холелітики (оліметин, одестон) по 1-2 табл. 2-3 рази на добу впродовж 2-3 тижнів (обережно при ерозивному гастриті і виразковій хворобі).

Лікування ерозивного гастриту

повинно бути комплексним і впливати на різні ланки його патогенезу з вживанням лужної води у великій кількості, дієта, доповнена слизовими відварами, фізіотерапевтичні засоби (індуктотермія, магнітотерапія), комплекс вітамінів протягом двох тижнів. Хворим з гострим ерозивним гастритом натще призначають теплий відвар насіння льону, а також інгібітори протонної помпи — 20 мг омепрозолу 1 раз на ніч упродовж 7 днів. При гіперацидному гастриті і хронічних істинних ерозіях з частим загостренням призначають лікування за стандартною схемою: омепрозол 20 мг 2 рази на день, чи лансопрозол 30 мг 2 рази на день; вісмуту цитрат 400 мг 2 рази на день плюс клоритроміцин 500 мг 2 рази на день (метронідазол 500 мг 2 рази на день), амоксицилін 500 мг 2 рази на день, курс лікування 2-3 тижні. Крім того, призначають антиоксиданти, які мають вплив на процеси репарації та епітелізації ерозій, 50% розчин дибунолу у вигляді лініменту на обліпиховій або кукурудзяній олії — внутрішньо. Показано проведення симптоматичної терапії (спазмолітики, прокінетики).

3.6 Особливості порушень серцево-судинної системи, їх діагностика і лікування

В основі формування токсичних кардіоміопатій при дії пестицидів (П) лежить політропний негативний вплив як безпосередньо на кардіоміоцит, мікроциркуляторне русло, так і на системи, що регулюють гемодинаміку, внаслідок чого порушується метаболізм, структура і функція міокарда [3]. До найважливіших механізмів токсичної дії ксенобіотиків на міокард відносяться порушення енергетичного обміну, гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію, процесів синтезу білка і клітинного поділу, активація вільнорадикального окислення, пошкодження клітинних мембран кардіоміоцитів, що супроводжуються розвитком дистрофічних, запальних, ішемічних, апоптичних, некротичних і надалі фіброзних змін міокарда, а група кардіоміоцитів, що залишаються неушкодженими, компенсаторно гіпертрофуються. [3,4]. Доведено інгібуючий вплив пестицидів на стан Са²⁺ насосу в умовах експериментальної ТКМП, який призво-

дить до контрактури міофібрил і розладу активної діастолічної релаксації [5,6].

Гербіциди на основі 2,4-Д викликають дестабілізацію основної функції клітинного дихання — вивільнення енергії поживних речовин і акумулювання її в макроергічних зв'язках АТФ (окисного фосфорилування), роз'єднуючи процеси окислення і фосфорилування через порушення метаболізму ацетил-КоА, розлад функціонування циклу Кребса і активацію бета-окислення жирних кислот. Ці сполуки також здатні утворювати імітатори ацетилхоліну, наслідком дії яких є зміни холінергічної передачі. Важливу роль в механізмі їх токсичного впливу відіграє також мембранотоксичний ефект, що проявляється в порушенні іонних каналів [2,7,8]. При дії 2,4-Д в експерименті виявлені фізіологічні механізми перевантаження саркоплазми кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} , що призводить до електричної нестабільності міокарда і фібриляції серця, а також пригнічення пейсмерної активності синусового і атріо-вентрикулярного (А-В) вузлів (бінодальний ефект) внаслідок надмірної активації мускаринових рецепторів з розвитком А-В блокади різного ступеня і асистолії [9,10,11].

Особливості клініко-функціональних порушень серцево-судинної системи при гострому отруєнні гербіцидом на основі 2,4-Д виявлені при аналізі результатів обстеження та динамічного спостереження за 160 рільниками, що перенесли гостре інгалаційне отруєння. У 56 (35 %) з них спостерігалось формування синдрому токсичної кардіоміопатії (ТКМП), що характеризується дестабілізацією електрофізіологічних процесів в провідній системі серця і скорочувальному міокарді, дисбалансом вегетативної іннервації, розвитком аритмій та діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). У більшості випадків (69,6 %) розвивається ТКМП І (початкової, нейро-функціональної) стадії, яка проявляється скаргами на транзиторну кардіалгію та епізодичні перебої в серцевій діяльності, вегетативними розладами, ЕКГ-зміними переважно у вигляді функціональних порушень автоматизму і провідності — синусової брадикардії, сино-аурикулярної і

атріовентрикулярної блокад, рідше збудливості міокарду — поодинокі суправентрикулярної екстрасистолії та змінами фази реполяризації з реєстрацією високих гострокінцевих зубців Т і синдрому ранньої реполяризації шлуночків (РРШ) або знижених чи ізоелектричних зубців Т, подовженням тривалості електричної систоли (інтервалу Q-T), появою функціонального синдрому слабкості синусового вузла (ФСССВ), коригованого атропіном, а також погіршенням доплер-ехокардіографічних показників діастолічного наповнення ЛШ. У осіб з ТКМП І стадії відмічається зменшення швидкості раннього діастолічного наповнення (Е), що свідчить про підвищення жорсткості міокарда ЛШ та зменшення його податливості, збільшення швидкості пізнього передсердного наповнення (А) за рахунок зростання внеску систоли лівого передсердя в наповнення ЛШ та зниження їх співвідношення (Е/А) менше 1,0, подовження тривалості ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT) та часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (ДТ), що свідчить про наявність початкових розладів діастолічного наповнення ЛШ — діастолічну дисфункцію з порушенням його релаксації. Перевага кровотоку під час передсердної систоли підтверджує порушення податливості ЛШ, але кінцевий діастолічний тиск у ЛШ залишається на нормальному рівні, що доводить відсутність пригнічення насосної функції серця.

Рідше, в основному в поєднанні з токсичною енцефалопатією та токсичною гепатопатією, діагностується ТКМП ІІ (помірно вираженої, обмінно-структурної) стадії перебігу, яка відрізняється більш постійним больовим синдромом, серцебиттям та перебоями, задухою при фізичному навантаженні, помірними набряками чи пастозністю нижніх кінцівок, суттєвими змінами біоелектричної активності міокарда на ЕКГ — складними комбінованими порушеннями ритму (синусовою і пароксизмальною тахіаритміями, шлуночковою аоритмією), більш стійкими змінами фази реполяризації (ізоелектричність, двофазність або неглибока

інверсія зубця Т, косо підіймала депресія сегмента S-T). Зміни показників трансмітрального кровотоку при доплер-ЕХОКГ дослідженні розцінюються як "псевдонормальний" спектр діастолічної дисфункції з порушенням як релаксації, так і податливості ЛШ. У осіб з ТКМП ІІ стадії спостерігається зниження швидкості діастолічного наповнення у пізню передсердну фазу, що супроводжується зменшенням співвідношення Е/А < 1,0, скороченням фази ізоволюметричного розслаблення (IVRT) і часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (ДТ), що свідчить про більш виражений ступінь діастолічної дисфункції. "Псевдонормалізація" діастолічного наповнення пов'язана із зниженням скорочувальної спроможності лівого передсердя і значним підвищенням тиску в його порожнині, при цьому підвищується градієнт тиску між лівими відділами серця, що призводить до збільшення швидкості кровонаповнення у ранню фазу діастолі. Таким чином, при ТКМП виявляється діастолічна дисфункція міокарда, яка обумовлена збільшенням жорсткості і зниженням його податливості, що імовірно пов'язано з негативним впливом гербіциду 2,4-Д, як метаболічного інгібітора енергозабезпечення, за рахунок зниження синтезу фосфокреатину і АТФ та порушення функції Ca^{2+} насоса.

У хворих з ТКМП І стадії спостерігається збільшення індексу кінцево-сistolічного об'єму (КСО) та індексу маси міокарда (ММ) ЛШ. Але найважливіший показник глобальної скоротливості серця — фракції викиду (ФВ) і основні індекси, що характеризують геометрію камери (індекс сферичності та індекс відносної товщини стінок ЛШ в діастолу) не відрізняються від нормативних. У осіб з ТКМП ІІ стадії зростають індекси кінцево-сistolічного розміру (КСР), кінцевих систолічного і діастолічного об'ємів (КСО, КДО) ЛШ, виявляється також незначне, в межах норми, зниження фракції скорочення (% ΔS) і фракції викиду (ФВ). Це свідчить, що зміни скорочувальної функції міокарда у постраждалих з ТКМП обмежуються переважно діастолічними розладами — діас-

толічною дисфункцією на обох стадіях та несуттєвим зниженням його загальної скоротливості з помірним збільшенням ЛШ без структурного ремоделювання при ТКМП II стадії.

Таким чином, особливості ураження серцево-судинної системи при дії гербіцидів на основі 2,4-Д характеризуються формуванням майже у третини постраждалих метаболічної ТКМП з розвитком аритмій та серцевої недостатності з діастолічною дисфункцією серця, що обумовлені енергодефіцитом, розладами вегетативної регуляції, порушенням електрофізіологічних процесів в провідній системі і скорочувальному міокарді.

Найбільш інформативними тестами ранньої діагностики ТКМП при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д є:

- а) ЕКГ-діагностика у 12 загальноприйнятих відведеннях з фармакологічними пробами (атропіну сульфат, калію хлорид) для виявлення негативного кардіотоксичного впливу на біоелектричну активність міокарда — вогнищ ектопічного автоматизму і збудливості, порушення провідності, змін фази реполяризації та електричної систоли;
- б) черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС) при брадикардії менше 55 ударів за хвилину з визначенням точки Венкебаха (чсс) і коригованого часу відновлення функції синусового вузла (КЧВФСВ) для дослідження функціонального стану синусового вузла та А-V з'єднання і виявлення ФСССВ;
- в) доплер-ЕХОКГ-дослідження трансмітрального кровотоку з оцінкою спектру діастолічного наповнення ЛШ за параметрами співвідношення максимальної швидкості раннього і пізнього передсердного діастолічного наповнення (VE / VA), часу раннього уповільнення діастолічного наповнення (ДТ) і тривалості фази ізовольометричного розслаблення ЛШ (IVRT) з урахуванням показників морфо-функціонального стану серця і параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки — індексів кінцевих систоло-діастолічних розмірів і

об'ємів, маси міокарда (ММ) та фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка для оцінки негативної інотропної дії і визначення найбільш раннього маркера міокардіального пошкодження — діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ.

Клінічні особливості ТКМП обумовлюють необхідність використання препаратів, дія яких спрямована на модуляцію енергетичних реакцій, нормалізацію вегетативної іннервації, стабілізацію електрофізіологічних процесів, корекцію діастолічних розладів міокарда. Поряд з загальною детоксикаційною терапією обов'язково призначається комплекс мембранопротекторних засобів, що всебічно впливають на патологічні процеси, які беруть участь в ушкодженні мембранних структур кардіоміоцитів. Використовуються препарати, що оптимізують метаболічні процеси в кардіоміоцитах шляхом активації використання глюкози і пригнічення бета-окислення вільних жирних кислот (ВЖК) безпосереднім інгібуванням його за рахунок блокування 3-кетоацил-КоА-тіолази на внутрішній мембрані мітохондрій — триметазидин (предуктал) 20 мг 3 рази чи предуктал-MR 35 мг 2 рази на добу протягом 1-2 місяців або через гальмування транспортування ВЖК через мембрану мітохондрій завдяки зменшенню ендогенного карнітину — мідронат 10 % розчин 5,0 в/м або в/в 1 раз і далі 250 мг per os 2 рази на добу або АТФ-лонг 20 мг сублінгвально 3-4 рази чи 1,0-2,0 мл в/м, або актовегін 5,0-10,0 мл (200-400 мг) в/в крапельно протягом 2 тижнів. Застосовуються також засоби, які стабілізують мембрану кардіоміоцитів — кверцетин 1г 2 рази на добу і препарати, які інактивують вільні радикали і ПОЛ — альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е), емоксипін 3 % розчин 2,0-10,0 мл в/м або мексидол 5 % — 2,0 мл в/в, селеніт натрію по 1 табл. 2 рази на добу. При порушеннях ритму серця та провідності проводиться диференційована антиаритмічна терапія: при синусовій брадикардії, S-A, A-V блокадах з метою усунення надмірно активного парасимпатичного впливу — атропіноподібні препарати; при синусовій тахікардії, особливо у осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при

відсутності або з попередньою ліквідацією набрякового синдрому — селективні бета-адреноблокатори в невеликих дозах: бісопролол 1,25 — 5 мг або егілок-ретард (метопролол) 12,5-50 мг 1 раз на добу, неселективний бета-адреноблокатор з антиоксидантними і вазодилатуючими властивостями — карведілол 3,125 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшим титруванням дози до 6,25-12,5 мг 2 рази або антагоніст кальцію — верапамілу гідрохлорид 80-120 мг на добу. У випадках пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії верапаміл призначається у більшій добовій дозі — 120-240 мг. При шлуночковій екстрасистоїї високих градацій по Лаун доцільно використовувати кордарон у добовій дозі 600-200 мг за загальноприйнятою схемою. Для покращення релаксації і скорочувальної функції міокарда при діастолічних розладах, якщо немає вираженої гіпотензії, необхідне призначення нейро-гуморальних антагоністів — інгібіторів АПФ і блокаторів ангіотензину-II в мінімально ефективних дозах — еналапрілу малеату (берліприлу) 2,5-5,0 мг 2 рази, або периндоприлу 2-4 мг, кандесару 2 мг, лозапу — 12,5-25 мг 1 раз на добу. Діуретики (фуросемід 20-40 мг, верошпірон 25 мг або триампур 50 мг на добу 1-3 дні на тиждень) призначаються з особливою обережністю в мінімально ефективних дозах при задусі і набряках, адже надмірна діуретична терапія небезпечна при серцевій недостатності з порушенням діастолічної функції ЛШ в зв'язку з існуючою загрозою різкого зниження серцевого викиду і артеріального тиску.

Профілактика міокардіофіброзу як наслідку ТКМП повинна включати обов'язкове призначення всім хворим незалежно від ступеня захворювання з метою оптимізації метаболізму, нормалізації функціонування нормалізації енергоємного Ca^{2+} насосу і усунення діастолічних розладів повторного патогенетичного медикamentозного лікування кардіоцитопротекторами і антиоксидантами (предуктал, мідронат, актовегін, АТФ-лонг, мексидол, кверцетин, емоксипін та ін.) 2-3 курси на рік протягом 1-3 місяців та за показанням — коригуючу симптоматичну терапію (ваголітики, бета-адреноблокатори, ан-

тагоністи Са, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори ангіотензину-II, діуретики у мінімально ефективних дозах).

Динамічне спостереження протягом 5 років свідчить, що проведення своєчасної, а надалі повторної раціональної кардіоцитопротекторної і симптоматичної терапії обумовлює регредієнтний перебіг і сприятливий прогноз майже у 90 % постраждалих з ТКМП.

3.7 Імунодефіцитний стан, спричинений гербіцидами на основі 2,4-Д і його корекція

Клініко-експериментальні дані свідчать, що гербіциди на основі 2,4-Д суттєво впливають на імунну систему. Імунні порушення можуть бути виявлені шляхом визначення клініко-лабораторних проявів: пригнічення продукції антитіл до еритроцитів барана; збільшення селезінки і числа ядровмісних клітин в ній; взаємодія гербіциду з білками органів з утворенням комплексних антигенів та протитканних антитіл до них; супресія клітинного імунітету в реакції "трансплантат проти хазяїна"; зниження життєдіяльності тимоцитів; стимулювання гіперчутливості уповільненого типу [11].

Ефект пригнічення антитілоутворення та стимулювання гіперчутливості уповільненого типу залежить від ступеня токсичності похідних 2,4-Д до тимусзалежного антигену, зростає в порядку збільшення токсичності похідних 2,4-Д-кислоти (амінна сіль, діетиленгліколевий ефір, 2,4-Д-кислота, натрієва сіль, ізооктиловий і октиловий ефіри). Селективне пригнічення гуморальної відповіді пов'язують з порушенням антигенпрезентації В-лімфоцитів, або зі зниженням активності Т-хелперів 2 типу (Th2). Гербіцид 2,4-Д, крім Т- та В-клітин, діє також на систему мононуклеарних фагоцитів, що приводить до вираженого зниження мембранозв'язувальних процесів: поглинальної активності фагоцитозу, Fc-залежних процесів, мікров'язкості зовнішньої мембрани.

При обстеженні фермерів, контактуючих з гербіцидами на основі 2,4-Д, встановлено зниження рівня Т-лімфоцитів (СД 3⁺); кількості

Т-хелперів (СД 4⁺); Т-супресорів (СД 8⁺), цитотоксичних лімфоцитів (CTL), натуральних кілерів (NK), СД 8⁺ клітин з поверхневими антигенами HLA-DR та зниження лімфопроліферативної відповіді на міогени [12].

Проведене нами комплексне динамічне спостереження за станом гуморального та клітинного імунітету у рільників з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д-кислоти виявило наступні закономірності: зниження кількості Т-клітин, особливо у групі хворих з синдромом токсичної гепатопатії. При цьому порушувався баланс імунорегулюючих клітин з селективною недостатністю Т-хелперних лімфоцитів. З боку В-системи імунітету у хворих спостерігалось: підвищення рівня В-лімфоцитів, значне зниження титрів натуральних (гетерофільних) антитіл, вмісту імуноглобуліну G (70 % хворих з переважним ураженням печінки), комплементарної активності крові, підвищення кількості патогенних імунних комплексів дрібного розміру. Динамічне спостереження хворих протягом трьох років виявило зниження показників імунітету при прогресивному перебігу патологічного процесу в порівнянні з регредієнтним. Виявлені особливості змін в імунній системі обумовлюють доцільність включення у комплексну схему лікування і реабілітації імуномодуючих засобів.

У легких випадках отруєння похідними 2,4-Д рекомендуються групи вітамінів А,В,С,Е. Широко використовуються комплексні препарати вітамінів і мікроелементів (центрум, супрадин, мультитабс, вітрум та інші). Для підвищення загального опору організму застосовують такі адаптогени, як екстракт родіоли рожевої, настоянки аралії, елеутерококу, лимоннику китайського, коріння женьшеню і ехінацеї. До рослинних адаптогенів також відносяться імуномод та імунотон. Ці препарати призначаються по загальноприйнятій схемі. В комплексному лікуванні хворих з отруєнням 2,4-Д, де одним із ведучих симптомів є патологія гепатобілярної системи, вико-

ристовуються пробіотики, імуномодуюча дія яких реалізується переважно на рівні слизових оболонок. Рекомендуються такі препарати, як біфідумбактерин-форте, лінекс, лактовіт-форте та ін. Серед багаточисельних імуномодуляторів найбільш ефективними при отруєннях є препарати, які поряд із значними імуностимулюючими властивостями, мають виражені детоксуючі, антиоксидантні, мембраностабілізуючі та гепатопротекторні якості. До них належать — поліоксидоній, імунофан, а також глутоксим, що рекомендуються при імунодефіцитних станах, обумовлених хімічним фактором. Приймаються препарати по загальноприйнятій схемі.

4 Профілактика гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д кислоти

4.1. Профілактика гострих отруєнь гербіцидами полягає в суворому дотриманні вимог Державних санітарних правил транспортування, зберігання та застосування пестицидів у народному господарстві (ДСП 8.8.1.2.001-98), затверджених постановою Головного державного санітарного лікаря України від 03.08.98 № 1, Державних санітарних правил авіаційного застосування пестицидів і агрохімікатів в народному господарстві України (ДСП 382-96), затверджених наказом МОЗ від 18.12.96 № 382, та регламентів застосування пестицидів, наведених у Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні.

4.2. Особам, діяльність яких пов'язана з транспортуванням, зберіганням, застосуванням та торгівлею пестицидами і агрохімікатами необхідно отримати допуск (посвідчення) на право роботи, пов'язаної з транспортуванням, зберіганням, застосуванням та торгівлею пестицидами і агрохімікатами, згідно з вимогами постанови Кабінету Міністрів України від 18.09.95 р. № 746 "Про затвердження Порядку одержання допуску (посвідчення) на право роботи, пов'язаної з транспортуванням, зберіганням, застосуванням та торгівлею пестицидами і агрохімікатами".

ЛІТЕРАТУРА

1. 2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-Д). // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. — Женева. — ВОЗ. — 1987. — 136 с.
2. Watt B.E. Chlorophenoxy herbicides — mechanisms of toxicity / B.E.Watt, S.M. Bradberry, J.A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1999. — 37. — № 3. — P. 357 — 358.
3. Попович М.И. Токсическое и аутоиммунное повреждение миокарда. / М.И. Попович — Кишинев — 1988. — 266 с.
4. Куценко Ф.А. Основы токсикологии. / Ф.А. Куценко — Санкт-Петербург. — 2004. — 715 с.
5. Маковская Е.И. Кардиомиопатии, индуцированные пестицидами / Е.И. Маковская, З.А. Бескоровая // 4 Съезд патологоанатомов Украины. — Донецк. — 1986. — С. 105 — 106.
6. Капелько В.И. Патофизиологические аспекты кардиомиопатий / В.И. Капелько, Векслер В.И., Попович М.И. // *Кардиология.* — 1991. — № 6. — С. 5 — 11.
7. Duric V. Presentation of patients with pesticide poisoning / V. Duric, V. Stojanovic // *Med. Pregl.* — 32 (3/4). — P. 129 — 133
8. Paggiaro P.L. On a case of poisoning by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid / P.L. Paggiaro, E. Martino // *Med. lav.* — 1974. — 65 (3-4). — P. 128 — 135.
9. Хитров Н.К. Содержание катехоламинов и электролитный баланс миокарда кроликов при интоксикации 2,4-Д / Н.К. Хитров, В.С. Пауков, Н.И. Свистухин // *Бюлл. экспериментальной биологии.* — 1975. — т 79. — № 6. — С. 35 — 38.
10. Колбасин Н.Н. Нарушение возбудимости и проводимости при комбинированной заправке пестицидами на фоне физических нагрузок в эксперименте / Н.Н. Колбасин, В.Н. Мостовой // *Труды Крымского медицинского университета.* — 1991. — т 130. — С. 56-60.
11. Имельбаева Э.А. Оценка влияния производных 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на гуморальное и клеточное звено иммунитета / Э.А. Имельбаева, С.Н. Теплова, Ф.Х. Камиллов // *Журнал микроб.* — 2000. — № 2. — С.60-63.
12. Faustini A. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations / A. Faustini, L. Settini, R. Pacifici // *Occup. Environ. Med.* — 1996. — Sept. 53 (9). — P. 583-585.
13. Балан Г.М. Гострі отруєння пестицидами у буряківників / Г.М. Балан, С.І. Іванова, В.А. Бабиш, В.В. Вознюк // *Матеріали конференції "Актуальні проблеми екології і токсикології."* — Київ. — 1998. — С.32-38.
14. Балан Г.М. Острое групповое отравление гербицидом Диканитом 600 на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и меры профилактики / Г.М. Балан, С.Г. Сергеев, Т.В. Мырненко // *Современные проблемы токсикологии.* — 2003. — № 3. — С. 52-59.

Надійшла до редакції 29.04.2011