

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Толкач П.Г.<sup>1</sup>, Кузнецов О.А.<sup>2</sup>, Оксаковский А.А.<sup>2</sup>, Шувалов В.А.<sup>2</sup>, Тюнин М.А.<sup>3</sup>, Ильинский Н.С.<sup>3</sup>, Бардаков С.Н.<sup>1</sup>, Мацейчик В.А.<sup>4</sup>

## Острое пероральное отравление фосфорорганическим инсектицидом (клинический случай)

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Департамент науки и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127994, Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** В современном мире проблема отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) достаточно актуальна и вместе с этим сохраняется угроза применения боевых фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ). Материалы описания клинических случаев интоксикации ФОС, ввиду схожести картины отравления, могут быть использованы практикующими врачами для подготовки к оказанию помощи пораженным ФОВ.

**Цель** — оценка особенностей проявления интоксикации у пациентки с острым пероральным отравлением ФОС.

**Описание клинического случая.** Пациентку обнаружили лежащей на лестничной клетке без сознания, рядом был найден флакон инсектицида Агран™ (50 мл).

Приведено описание клинического случая тяжёлого острого перорального отравления инсектицидом, содержащим хлорпирифос (расчётная токсическая доза — около 600 мг/кг, активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) сыворотки крови — 12 ед/л) и циперметрин (расчётная токсическая доза — около 50 мг/кг). Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена холиномиметическим синдромом, острой дыхательной недостаточностью смешанного генеза, смешанным декомпенсированным ацидозом и токсической энцефалопатией. Нарушений нервно-мышечной проводимости и передачи выявлено не было. Своевременное проведение этиотропной терапии (атропин) и детоксикационных мероприятий (зондовое промывание желудка и гемосорбция) способствовало нормализации состояния. При этом через 14 сут после воздействия активность холинэстераз сыворотки крови и АХЭ эритроцитов оставались ещё значительно сниженными.

**Заключение.** Активность АХЭ не всегда служит достоверным критерием степени тяжести отравления ФОС в отсроченном постинтоксикационном периоде. При отсутствии возможности проведения полноценной этиотропной терапии отравления ФОС целесообразно выполнение экстракорпоральной детоксикации.

**Ограничение исследования.** В выполненном исследовании не была оценена активность АХЭ эритроцитов и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови, не проведена электромиография на момент поступления и во время начала лечения, пациентка не получала антидотной терапии реактиваторами холинэстеразы.

**Ключевые слова:** фосфорорганический инсектицид; хлорпирифос; циперметрин; отравление; бутирилхолинэстераза; ацетилхолинэстераза; детоксикация; этиотропная терапия

**Соблюдение этических стандартов.** Пациентка дала информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

**Для цитирования:** Толкач П.Г., Кузнецов О.А., Оксаковский А.А., Шувалов В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Бардаков С.Н., Мацейчик В.А. Острое пероральное отравление фосфорорганическим инсектицидом (клинический случай). Токсикологический вестник. 2025; 33(3): 197–205. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-197-205>

**Для корреспонденции:** Толкач Павел Геннадьевич, e-mail: pgtolkach@gmail.com

**Участие авторов.** Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 16 января 2025 / Поступила после исправления: 14 февраля 2025 / Принята в печать: 16 мая 2025 / Опубликовано: 30 июня 2025

Pavel G. Tolkach<sup>1</sup>, Oleg A. Kuznetcov<sup>2</sup>, Alexandr A. Oksakovskij<sup>2</sup>, Vladimir A. Shuvalov<sup>2</sup>, Mihail A. Tyunin<sup>3</sup>,  
Nikita S. Ilinskii<sup>3</sup>, Sergey N. Bardakov<sup>1</sup>, Vladimir A. Macejchik<sup>4</sup>

## Acute oral poisoning with organophosphorus insecticide (Case report)

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation;

<sup>2</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhaneldidze, Saint-Petersburg, 192242, Russian Federation;

<sup>3</sup>State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>Department of Science and Innovative Development of Healthcare of the Ministry of Health, Moscow, 127994, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** In the contemporary world, the problem of poisoning caused by organophosphorus compounds (OPs) is of great concern, with the risk of exposure to OP nerve agents remaining a reality in military settings. Healthcare professionals can utilize clinical cases of OP intoxication to prepare for the treatment of affected individuals. This study *aims* to investigate the characteristics of poisoning in a patient who suffered from acute oral exposure to OPs.

**Description of the clinical case.** The patient was discovered in a state of unconsciousness on the staircase, with a bottle of Agran<sup>TM</sup> insecticide nearby.

It was estimated that the patient had ingested approximately 600 milligrams of the substance per kilogram of their body weight. The acetylcholinesterase (AChE) activity in their serum was significantly diminished, measuring at 12 units per liter. Furthermore, the patient was also exposed to another organophosphorus (OP) substance, cypermethrin, at an estimated dose of 50 milligrams per kilogram. Upon admission, the severity of the patient's condition was attributed to a cholinomimetic syndrome, accompanied by acute respiratory failure of mixed origin, decompensated mixed acidosis, and toxic encephalopathy. No abnormalities in neuromuscular conduction or transmission were observed. Timely etiological therapy with atropine and detoxification measures such as gastric lavage and hemosorption contributed to the normalization of the patient's condition. Nonetheless, fourteen days following the exposure, there was a persistent and substantial reduction in the activity of serum cholinesterases and erythrocyte acetylcholinesterase.

**Conclusion.** Consequently, it is reasonable to infer that acetylcholinesterase activity may not consistently correlate with the severity of OP intoxication in the prolonged post-toxic period. In the absence of comprehensive treatment for OP, extracorporeal detoxification emerges as a recommended approach.

**Limitations.** In the performed study, the activity of erythrocyte AChE and serum butyrylcholinesterase was not evaluated, electromyography was not performed at the time of admission and during the start of treatment, the patient did not receive antidote therapy with cholinesterase reactivators.

**Keywords:** organophosphate insecticide; chlorpyrifos; cypermethrin; poisoning; butyrylcholinesterase; acetylcholinesterase; detoxification; etiotropic therapy

**Compliance with ethical standards.** Before conducting the study, the patient received voluntary informed consent.

**For citation:** Tolkach P.G., Kuznetcov O.A., Oksakovskij A.A., Shuvalov V.A., Tyunin M.A., Ilinskii N.S., Bardakov S.N., Macejchik V.A. Acute oral poisoning with organophosphorus insecticide (Case report). *Toxicologicheskij vestnik / Toxicological review*. 2025; 33(3): 197–205. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-197-205> (In Russian)

**For correspondence:** Pavel G. Tolkach, e-mail: pgtolkach@gmail.com

**Authors' contribution.** All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication, read and approved the final version before publication.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Received: January 16, 2025 / Revised: February 12, 2025 / Accepted: May 16, 2025 / Published: June 30, 2025

## Введение

В современном мире проблема отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) сохраняет высокую актуальность. Доступность химикатов ввиду их широкого использования в сельском хозяйстве определяет высокие риски как бытовых отравлений, так и применения инсектицидных препаратов в качестве основы химического оружия в диверсионных и террористических целях. Кроме того, несмотря на конвенциональный запрет химического оружия и значительные успехи мирового сообщества в вопросе его уничтожения, в условиях современных локальных военных конфликтов вероятность применения фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) оценивается как высокая [1, 2].

Основной механизм токсического действия ФОС заключается в угнетении ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – фермента, обеспечивающего холинэргическую синаптическую передачу. В настоящее время к группе ФОС относят более 300 веществ, которые в значительной степени различаются как по уровню токсичности, так и по физико-химическим свойствам. Многообразие ФОС проявляется как в выраженности антихолинэстеразного действия, так и в их способности дополнительно реализовывать не антихолинэстеразные и не холинэргические эффекты, которые, по сути, формируют токсический профиль конкретного токсиканта [1].

На сегодняшний день в клинической практике в качестве основных биомаркеров отравления ФОС используют показатели активности АХЭ эритроцитов, бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и АХЭ сыворотки крови. Уровень ингибирования этих ферментов в раннем постинтоксикационном периоде свидетельствует о степени тяжести отравления. Однако, учитывая многообразие ФОС, а также полиморфизм фермента, выражающийся в том, что в крови его структура в значительной степени отличается от синаптической изоформы, данный подход представляется весьма спорным и, вероятно, не может в полной мере обеспечить объективную оценку тяжести отравления и динамику состояния пострадавшего. Согласно данным литературы, восстановление активности АХЭ и БХЭ в эритроцитах и сыворотке крови может происходить в течение двух недель после воздействия [3, 4], при этом без явной взаимосвязи с динамикой клинических проявлений отравления.

Для этиотропной терапии отравлений ФОС используют препараты из группы холинолитиков (атропин) и реактиваторов холинэстеразы

(карбоксим, дипироксим). С учетом высокой дозовой нагрузки и возможности наступления реинтоксикации, в качестве эффективного подхода к удалению всосавшегося токсиканта рассматривают применение методов экстракорпоральной детоксикации. Существенной проблемой оказания медицинской помощи при отравлениях ФОС представляется отсутствие универсальной схемы антидотной терапии по причине неоднородности лечебного эффекта реактиваторов холинэстеразы [5].

Медицинские специалисты системы здравоохранения различных профилей должны быть готовы к оказанию медицинской помощи пораженным, подвергшимся воздействию фосфорорганических отравляющих веществ. Однако в доступной литературе проявления отравления такими веществами по большей части приведены на основании описания моделей интоксикации лабораторных животных [3, 6, 7]. Поэтому клинические случаи интоксикации соединениями, схожими по механизму действия с боевыми фосфорорганическими отравляющими веществами, представляют особый интерес для подготовки медицинских специалистов.

*Цель исследования* – оценить особенности проявления интоксикации у пациентки с острым пероральным отравлением фосфорорганическим соединением.

## Описание клинического случая

Пациент X – женщина, возраст 50 лет, масса тела 62 кг, длина тела 159 см. Хронические заболевания отрицает, аллергический анамнез без особенностей, эпидемиологический анамнез не отягощён. Не работает.

Со слов врача бригады скорой медицинской помощи, соседи обнаружили пациентку лежащей на лестничной клетке без сознания. Рядом найден флакон инсектицида Агран™, объём флакона 50 мл. Со слов соседей, у пациентки были судороги. При осмотре – миоз, гиперсаливация, артериальное давление – 140 и 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд. в 1 мин, сатурация – 85%, частота дыхательных движений (ЧДД) – 8 в 1 мин, температура тела – 36,7 °С. Бригада скорой медицинской помощи выполнила постановку центрального венозного катетера в правую подключичную вену, интубацию трахеи, наладила искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). При постановке интубационной трубки определили отделение пены белого цвета.

Пациентка госпитализирована в отделение токсикологической реанимации Научно-ис-

Таблица 1 / Table 1

**Результаты биохимического и токсикологического исследования крови и мочи пациентки в различные сроки после воздействия**

**The results of biochemical and toxicological examination of the patient's blood and urine at various times after exposure**

Показатель (биосреда) Indicator (medium)	Референсное значение The reference value	Срок после воздействия, сут Duration after exposure, day					
		1-е 1 <sup>st</sup>	3-и 3 <sup>rd</sup>	6-е 6 <sup>th</sup>	9-е 9 <sup>th</sup>	12-е 12 <sup>th</sup>	14-е 14 <sup>th</sup>
Этанол (моча), г/л Ethanol (urine), g/L	Менее 0,1 Less than 0.1	0,9	Нет No	#	#	#	#
Хлорпирифос (моча)* Chlorpyrifos (urine)*	Отсутствие Absence	Да Yes	Нет No	#	#	#	Нет No
Ацетилхолинэстераза (сыворотка крови), Ед/л Acetylcholinesterase (blood serum), Units/L	4260–11250	12	1	0,5	15	21	90
Бутирилхолинэстераза (сыворотка крови), Ед/л Butyrylcholinesterase (blood serum), Units/L	5860–11800	#	#	#	#	#	60
Ацетилхолинэстераза (эритроциты), мг/г×ч Acetylcholinesterase (erythrocytes), mg/g×hr	45–51	#	#	#	#	#	9,6

Примечание. \* – выполняли качественное определение хлорпирифоса в моче; # – исследование не проводили.

Note. \* – qualitative determination of chlorpyrifos in urine was performed; # – the study was not conducted.

следовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург). На момент поступления общее состояние тяжёлое, сознание – кома II (по Шкале ком Глазго – 6 баллов). Жалоб не предъявляет ввиду отсутствия сознания. Миоз, реакция зрачков на свет ослаблена. Ригидности затылочных мышц нет. Тонус мышц повышен, миофибрилляций нет. Физиологические глубокие рефлексы повышены. Патологических рефлексов не выявлено. Судорог нет. Кожные покровы бледные, сухие, тёплые. Внешних повреждений нет. Видимые слизистые бледно-розового цвета. Сыпи нет. Гемодинамика стабильная, ЧСС – 88 уд. в 1 мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, артериальное давление – 155 и 90 мм рт. ст. Дыхание аппаратом ИВЛ (Hammilton C2) в режиме с поддержкой по давлению (CMV) с параметрами вентиляции: фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO<sub>2</sub>) – 0,3, дыхательный объём – 450 мл, минутный объём дыхания – 6 л · мин<sup>-1</sup>, положительное давление в конце выдоха – 5 см вод. ст., ЧДД в 1 мин – 14, на этом фоне SpO<sub>2</sub> – 99%. Перкуторно – ясный лёгочный звук, аускультативно – дыхание жёсткое, хрипов нет. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, в акте дыхания участвует, без реакции на пальпацию, не вздут. Диурез сохранён, моча жёлтого цвета.

При проведении химико-токсикологического исследования в моче определили этанол в концентрации 0,9 г/л (в крови этанол обнаружен не был), качественно выявили хлорпирифос. Актив-

ность АХЭ сыворотки крови на момент поступления составила 12 ед/л (норма – 4260–11250 ед/л (табл. 1).

В биохимическом анализе крови определили увеличение содержания аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, глюкозы (11,9 ммоль/л) и снижение содержания калия (2,77 ммоль/л). При анализе газового состава артериальной крови выявили нарушения кислотно-основного состояния (рН – 6,93, рСО<sub>2</sub> – 76,9 мм рт. ст., Весf – минус 16,3 ммоль/л (табл. 2). В общем анализе крови определили увеличение содержания лейкоцитов (22,3 · 10<sup>9</sup>/л) и нейтрофилов (19,2 · 10<sup>9</sup>/л).

В моче определили белок (0,75 г/л), глюкозу (3 ммоль/л) и эритроциты – 0,12 · 10<sup>2</sup>/мкл (табл. 3).

При выполнении электрокардиографического исследования у пациентки при поступлении определили синусовый ритм, ЧСС – 94 уд. в мин, интервал R-R – 0,62, интервал P-Q – 0,11, интервал QRS – 0,09, интервал QT – 0,36, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, экстрасистолы не зарегистрированы.

В течение первых суток после воздействия пациентке выполнили рентгенографическое исследование. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в прямой проекции, видимых костно-травматических повреждений не выявлено, лёгочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений, лёгочный рисунок выражен обычно, корни лёгких не расширены,

Таблица 2 / Table 2

**Результаты биохимического анализа и газового состава артериальной крови пациентки в различные сроки после воздействия****The results of biochemical analysis and the gas blood pressure of the patient's arterial blood at various times after exposure**

Показатель Indicator	Референсное значение The reference value	Срок после воздействия, сут   Duration after exposure, day						
		1-е 1 <sup>st</sup>	2-е 2 <sup>nd</sup>	3-и 3 <sup>rd</sup>	6-е 6 <sup>th</sup>	9-е 9 <sup>th</sup>	12-е 12 <sup>th</sup>	14-е 14 <sup>th</sup>
Аланинаминотрансфераза, ед/л Alanine aminotransferase, units/L	0–31	247	324	283	108	54,7	22,7	14,5
Аспартатаминотрансфераза, ед/л Aspartate aminotransferase, units/L	0–31	293	531	354	52	20,1	16,7	14,8
Глюкоза, ммоль/л   Glucose, mmol/L	3,0–6,5	11,9	8,7	8,9	11,2	7,9	8,1	5,1
K <sup>+</sup> , ммоль/л   K <sup>+</sup> , mmol/L	3,5–5,5	2,77	2,86	2,31	3,58	3,59	4,2	3,81
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/L	60–120	95	42	32,9	32	42	37	65
Амилаза, ед/л   Amylase, units/L	28–100	40	52	14,9	10,9	12,3	13	44
pH	7,35–7,45	6,39	7,49	7,47	7,46	#	#	#
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.   pCO <sub>2</sub> , mmHg	36–45	76,9	36,6	44,7	46,2	#	#	#
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.   pO <sub>2</sub> , mmHg	85–105	124,1	145	138	100	#	#	#
Весф, ммоль/л   Весф, mmol/L	–3,5–3,5	–16,3	4	5,1	5,6	#	#	#

*Примечание.* # – исследование не проводили; FiO<sub>2</sub> на 1–3-и сут – 0,4; на 4-е сут пациентку экстубировали, FiO<sub>2</sub> – 0,3 (ингаляция увлажнённым кислородом).

*Note:* # – the study was not performed; FiO<sub>2</sub> on days 1–3 was 0.4; on day 4, the patient was extubated, FiO<sub>2</sub> was 0.3 (inhalation with moistened oxygen).

структурны, свободного газа и жидкости в плевральной полости не выявлено, контур диафрагмы чёткий, ровный, средостение не расширено, не смещено, контуры сердца не расширены, аорта не изменена. Тень интубационной трубки выше *carine*, визуализируется тень центрального венозного катетера в верхней полой вене справа.

При выполнении многослойной спиральной компьютерной томографии головного мозга объёмных образований, внутримозговых гематом и свежих ишемических очагов в веществе головного мозга не выявлено. Дифференцировка серого и белого вещества больших полушарий головного мозга и мозжечка не изменена, срединные

структуры не смещены, желудочки головного мозга нормальных размеров, боковые желудочки расположены симметрично, третий и четвёртый желудочки не расширены, не деформированы, признаков нарушения ликворотока и повышения внутричерепного давления не выявлено. Визуализируется физиологическое обызвествление шишковидной железы и сосудистых сплетений задних рогов боковых желудочков. Субарахноидальное пространство больших полушарий головного мозга неравномерно расширено. Конвекситальные борозды больших полушарий и мозжечка без особенностей. Турецкое седло и гипофиз не изменены. Параселлярные структуры

Таблица 3 / Table 3

**Результаты анализа мочи пациентки в различные сроки после воздействия****The results of urine analysis of the patient at various times after exposure**

Показатель Indicator	Референсное значение The reference value	Срок после воздействия, сут   Duration after exposure, day						
		1-е 1 <sup>st</sup>	2-е 2 <sup>nd</sup>	3-и 3 <sup>rd</sup>	6-е 6 <sup>th</sup>	9-е 9 <sup>th</sup>	12-е 12 <sup>th</sup>	14-е 14 <sup>th</sup>
Белок, г/л   Protein, g/L	0–0,1	0,75	0,75	0,25	0	0,25	0,21	0,24
Глюкоза, мМ/л   Glucose, mM/L	0–1,7	3	0	0	0	0	0	0
Эритроциты, ·10 <sup>2</sup> /мкл Red blood cells, ·10 <sup>2</sup> /mcl	0–0,1	0,12	2,5	2,4	2,6	0,5	1,1	1,5

без особенностей. Базальная и опоясывающая цистерны не сужены, не деформированы. Клетки пирамид височных костей пневматизированы. Придаточные пазухи носа пневматизированы обычно. Глазницы без особенностей. Свежих травматических изменений костей основания и свода черепа не выявлено.

На основе анамнеза, результатов физикального обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентке был сформулирован основной диагноз: токсическое действие фосфорорганических и карбаматных инсектицидов (Т60.0 по МКБ 10).

Непосредственно после поступления пациентке выполнили зондовое промывание желудка (объём использованной жидкости – 12 л), после чего в назогастральный зонд ввели энтеросорбент – уголь активированный (30 г).

Пациентка получала следующее лечение. В качестве этиотропной терапии выполняли внутривенное введение атропина (10 мг/сут (в течение 18 ч) с 1-х по 8-е сутки после воздействия). Для поддержания дыхания с момента поступления до 4 сут постинтоксикационного периода пациентке выполняли искусственную вентиляцию лёгких, далее её экстубировали и осуществляли ингаляцию увлажнённого кислорода ( $\text{FiO}_2 - 0,3$ , в течение 1 сут, после чего она дышала атмосферным воздухом). Для поддержания седации пациентке в первые сутки после воздействия вводили раствор бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Элезепам™, внутривенно 50 мг/сут). Для коррекции водно-электролитного баланса вводили раствор меглюмина натрия сукцината (Реамберин™) в объёме 1 л/сут, 10% раствор глюкозы с добавлением электролитов (калия хлорид и магния сульфат) в объёме 1 л/сут, при проведении инфузионной терапии придерживались нулевого гидробаланса. Антибактериальная терапия: цефтриаксон (2 г/сут). Гастропротекторная терапия: омепразол (внутривенно 60 мг/сут). Противоотёчная терапия: фуросемид (внутривенно, 20 мг/сут). Витаминотерапия: витамины группы В (пиридоксина гидрохлорид и цианкобаламин) в рекомендованных суточных дозировках. Для коррекции гемостаза подкожно вводили раствор эноксапарина натрия (Эниксум™, 0,4 мл/сут).

Через 10 ч после воздействия (через 8 ч после поступления) для удаления всосавшегося токсиканта пациентке выполнили экстракорпоральную детоксикацию в объёме гемосорбции. Сосудистый доступ был выполнен через правую подключичную вену. Аппарат Гемос ГС (Биотех-М, Россия), колонка КС № 3 с углеродным гемосорбентом «ВНИИТУ-1» в физиологическом раство-

ре. Антикоагуляцию выполняли в режиме предфильтрации изотоническим раствором с применением гепарина (500 Ед/ч). Параметры гемосорбции: скорость перфузии –  $90 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ , длительность перфузии – 120 мин, обработано крови – 11 л. Осложнений не выявлено, кровь возвращена в полном объёме, антикоагулянт нейтрализовали раствором протамина сульфата (20 мг).

На фоне проводимой терапии у пациентки было отмечено улучшение состояния в виде восстановления уровня сознания через 2 сут после отравления и нормализации функции дыхательной системы (4 сут после воздействия). После выполнения экстубации пациентка дышала самостоятельно, выполняли инсуффляцию увлажнённого кислорода ( $\text{FiO}_2 - 0,3$ ) в течение 24 ч, на этом фоне сатурация составила 99–100%. Далее пациентка дышала атмосферным воздухом ( $\text{FiO}_2 - 0,21$ ), на этом фоне сатурация составляла 98–100%, парциальное давление кислорода в артериальной крови (на 6-е сут после воздействия) – 100 мм рт. ст.

Обращает на себя внимание увеличение содержания в крови АЛТ, АСТ и глюкозы в период 1–9-х суток после воздействия, а также снижение концентрации калия в период с 1-х по 3-и сутки, креатинина и амилазы через 3-, 6-, 9- и 12-е сутки после воздействия (см. табл. 2). В общем анализе мочи определили протеинурию и гематурию на 2-, 3-, 6-, 9-, 12- и 14-е сутки постинтоксикационного периода (см. табл. 3). В общем анализе крови на 6–14-е сутки после воздействия содержание лейкоцитов и нейтрофилов не отличалось от референсных значений.

На 13-е сутки после воздействия произошло ухудшение состояния в виде возникновения генерализованного судорожного синдрома длительностью до 2 мин. Для купирования и дальнейшей профилактики судорожного синдрома пациентке осуществляли инфузию раствора вальпроевой кислоты (Конвулекс™, 2000 мг в течение 15 ч в сутки на протяжении 3 сут). Пациентке проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено.

С целью выявления отдалённых последствий отравления ФОС на 14-е сутки после воздействия пациентке выполнили электронейромиографическое исследование. Признаков нарушения нервно-мышечной проводимости на момент обследования не выявлено ни в одной из анатомических областей. При ритмической стимуляции (3 Гц) в носовых мышцах, переднем брюшке двубрюшной мышцы, дельтовидной мышце, аддукторе мизинца декремент М-волны не выяв-

лен. В лобной, круговой мышце глаза и трапециевидной мышце выявлен устойчивый декремент амплитуды М-волны малой величины до 1–1,6%. При этом амплитуды М-волн исследуемых мышц соответствовали норме. Повторных М-волн не выявили ни в одной из мышц. В круговой мышце глаза постактивационного облегчения или истощения по амплитуде М-волны не выявили. В мышце, отводящей мизинец, наблюдали посттетаническое (50 Гц) облегчение по амплитуде на 1,7%, при этом посттетанического истощения не выявлено.

Через 14 сут после воздействия сознание пациентки ясное, гемодинамика и дыхание стабильные, патологических изменений при проведении электрокардиографического исследования и рентгенографии органов грудной клетки не выявили, в биохимическом анализе крови отмечена нормализация исследуемых показателей (см. табл. 2). Тем не менее, обращают на себя внимание низкие значения активности АХЭ (90 ед/л, определено по методу Элмана), БХЭ (60 ед/л, определено по методу Элмана) сыворотки крови, активности АХЭ эритроцитов (9,6 мг/г · ч, определено методом Хёстрина) (см. табл. 1). Степень угнетения АХЭ эритроцитов составила 85% (определено методом Хёстрина).

На 16-е сут после воздействия пациентка в удовлетворительном состоянии переведена в отделение острых отравлений для дальнейшего лечения.

## Обсуждение

Агран™ — профессиональное инсектоакарицидное средство в форме концентрата эмульсии на водной основе, адаптированное для бытового применения, которое используют для уничтожения клопов, тараканов, блох и комаров. В качестве действующего вещества содержит пиретроид циперметрин (5%) и ФОС хлорпирифос (50%) [8]. Комбинация хлорпирифоса и циперметрина разрешена к использованию в России, её относят ко второму классу опасности (среднеопасные вещества) [9]. Хлорпирифос — контактный инсектицид широкого спектра действия, который относят к классу ФОС. Средняя летальная доза хлорпирифоса для человека при пероральном поступлении составляет около 300 мг/кг [10]. Циперметрин — пиретроид второго поколения, обладает нейротоксическим действием за счет нарушения функционирования натриевых каналов нервных волокон. Средняя летальная доза для крупных млекопитающих (свиньи) при пероральном поступлении составляет около 500 мг/кг [11].

При проведении химико-токсикологического исследования в крови пациентки определили хлорпирифос, помимо этого при осмотре выявили признаки холиномиметического токсидрома (миоз, гиперсаливация, отделение пенистой жидкости из дыхательных путей через интубационную трубку). Если предположить, что пациентка выпила весь флакон (50 мл) инсектицида Агран™, который бригада скорой помощи обнаружила у неё в руках, то токсическая доза хлорпирифоса составила около 600 мг/кг, что соответствует двум средним летальным дозам, а токсическая доза циперметрина — 50 мг/кг, что соответствует одной десятой средней летальной дозы. Из этого следует, что токсическое действие принятого вещества (Агран™) было в первую очередь обусловлено входящим в его состав ФОС. Таким образом, пациентка подверглась сочетанной интоксикации хлорпирифосом (тяжёлой степени, в соответствии с уровнем снижения АХЭ и нарушением дыхания [5]) и циперметрином. Тяжесть состояния пациентки на момент поступления была обусловлена острой дыхательной недостаточностью смешанного генеза, смешанным декомпенсированным ацидозом и токсической энцефалопатией.

Своевременное проведение этиотропной терапии (атропин) и удаление невсосавшегося токсиканта (промывание желудка) показало эффективность для купирования проявлений интоксикации. Следует отметить, что применение реактиваторов холинэстеразы не проводили, однако выполнения гемосорбции было достаточно для удаления токсикантов из внутренней среды организма. Так, уже на 2-е сутки после воздействия у пациентки нормализовались показатели оксигенации и кислотно-основного состояния, а на 4-е сутки полностью восстановилась функция дыхательной системы и пациентка была переведена на самостоятельное дыхание.

Настоящий клинический случай примечателен атипичной динамикой активности холинэстераз в сыворотке крови и эритроцитах в течение всего периода наблюдения. На 14-е сутки после воздействия активность БХЭ и АХЭ сыворотки крови оставалась значительно сниженной по сравнению с референсными значениями, активность АХЭ эритроцитов была в пять раз ниже референсных значений, а степень угнетения АХЭ сыворотки составляла 97%. Таким образом, в данном клиническом случае, степень угнетения холинэстераз сыворотки крови и АХЭ эритроцитов в отсроченном периоде интоксикации не соответствовала тяжести состояния пациентки. Это может быть связано с тем, что нейрональная

АХЭ не подверглась столь сильному ингибированию по сравнению с холинэстеразами крови. Выявленные низкие значения активности холинэстераз сыворотки крови и эритроцитов могут быть связаны не только с их необратимым ингибированием хлорпирифосом [3], но и возможными генетически обусловленными вариантами указанных ферментов с исходно сниженной активностью, чего нельзя исключить у данной пациентки [12]. Из этого следует, что активность холинэстераз крови не всегда следует рассматривать в качестве прогностического критерия тяжести состояния в отсроченном постинтоксикационном периоде.

Начиная с первых суток постинтоксикационного периода в анализах крови и мочи пациентки выявили признаки повреждения печени и почек. Согласно данным литературы, интоксикация ФОС приводит к повреждению гепатоцитов и нефроцитов (за счёт вторичных цитотоксических механизмов действия), что проявляется в виде протеинурии, гематурии и повышения содержания в крови печёночных ферментов, креатинина и мочевины [4, 7]. Нормальные значения АСТ и АЛТ определили на 12-е сутки после воздействия, протеинурия и гематурия сохранялись в течение 14 сут. Выявленное снижение концентрации калия на 1-е и 3-и сутки после воздействия может быть обусловлено повреждением почек и нарушением ренальной гемодинамики [13]

На 13-е сутки после воздействия у пациентки развился генерализованный судорожный припадок, механизм формирования которого, вероятно, обусловлен наличием эпилепсии в качестве сопутствующего заболевания.

Согласно данным литературы, отравления ФОС могут приводить к нарушениям нервно-мышечной проводимости и передачи в отсроченном и отдалённом периодах интоксикации за счёт ингибирования нейрональной АХЭ и дисфункции

периферических холинэргических синапсов, выявляемых с помощью электронейромиографического исследования [6]. В рассматриваемом клиническом случае через 14 сут после воздействия у пациентки не было зарегистрировано убедительных признаков нарушений нервно-мышечной проводимости и передачи, что может быть обусловлено своевременным проведением детоксикационной терапии.

**Ограничение исследования.** В выполненном исследовании не была оценена активность АХЭ эритроцитов и БХЭ сыворотки крови, не проведена электромиография на момент поступления и во время начала лечения, пациентка не получала антидотной терапии реактиваторами холинэстеразы.

## Заключение

Определение активности холинэстераз сыворотки крови (АХЭ и БХЭ) и АХЭ эритроцитов не всегда служит достоверным критерием степени тяжести отравления ФОС в отсроченном постинтоксикационном периоде. В условиях отсутствия возможности проведения полноценной этиотропной терапии отравления ФОС (применение реактиваторов холинэстеразы) необходимо использовать холинолитики (атропин) в комплексе с детоксикационными мероприятиями (например, проведение гемосорбции) с учётом динамики холиномиметического токсидрома, показателей функции внешнего дыхания, а также возможных проявлений миастенического синдрома и нарушений нервной проводимости. Клинические проявления интоксикации, подходы к диагностике и лечению отравления в приведённом клиническом случае могут быть использованы практикующими врачами для подготовки к оказанию помощи пострадавшим, подвергшимся интоксикации ФОС и поражённым ФОВ.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 10, 11 см. в References)

- Чепур С.В., Чубарь О.В., Юдин М.А., Шефер Т.В., Башарин В.А., Кузьмин А.А. и др. Перспективы развития военной токсикологии: химическая безопасность и противодействие ее угрозам. *Военно-медицинский журнал*. 2020; 341(1): 57–63.
- Безмакова А.Л., Потапова А.В., Юдин М.А., Чепур С.В., Шефер Т.В. Из истории использования химического оружия как инструмента диверсификации военно-политического влияния. *Военно-медицинский журнал*. 2023; 344(11): 68–74.
- Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. Проблемы диагностики при интоксикации фосфорорганическими соединениями. *Токсикологический вестник*. 2013; 122(5): 2–5.
- Шмурак В.И., Курдюков И.Д., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Глашкина Л.М., Гончаров Н.В. Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами. *Токсикологический вестник*. 2012; 115(4): 30–4.
- Военно-полевая терапия: национальное руководство под ред. Е.В. Крюкова, 2-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
- Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Матросова М.О. Диагностические возможности электронейромиографии при отравлении фосфорорганическими соединениями. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2019; 20: 254–60.
- Соколова М.О., Соболев В.Е., Решеткина Д.А., Нагибович О.А. Токсическое действие фосфорорганических соединений на почки. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; 71(3): 199–205.
- Костина М.Н., Мальцева М.М., Дьячкова Н.А. Инструкция по применению инсектоакрицидного средства «Агран». ФГУН Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора. М.: 2021.
- Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов», разрешённых к применению на территории Российской Федерации. Часть I. Пестициды. Минсельхоз России. М.: 2024.
- Старостина В.К., Дегтева С.А. Холинэстераза: диагностическое значение и методы анализа. *Поликлиника*. 2010; 3: 26–9.
- Глухова Л.Г. Электролиты крови при воздействии хлор- и фосфорорганических ядохимикатов. *Гигиена и санитария*. 1989; 6: 51–3.

## REFERENCES

1. Chepur S.V., Chubar O.V., Yudin M.A., Shefer T.V., Basharin V.A., Kuzmin A.A., et al. Prospects for the development of military toxicology: chemical safety and countering its threats. *Voенно-медицинский журнал*. 2020; 341(1): 57–63. (In Russian)
2. Bezmakova A.L., Potapova A.V., Yudin M.A., Chepur S.V., Shefer T.V. The history of the chemical weapons use as a tool for diversifying military and political influence. *Voенно-медицинский журнал*. 2023; 344(11): 68–74. (In Russian)
3. Vojtenko N.G., Prokofeva D.S., Goncharov N.V. Diagnostic problems with organophosphate intoxication. *Toksikologicheskij vestnik*. 2013; 122(5): 2–5. (In Russian)
4. Shmurak V.I., Kurdyukov I.D., Nadeev A.D., Vojtenko N.G., Glashkina L.M., Goncharov N.V. Biochemical markers of organophosphorus poisoning. *Toksikologicheskij vestnik*. 2012; 115(4): 30–4. (In Russian)
5. *Military field therapy: National Guidelines edited by E.V. Kryukov, 2<sup>nd</sup> ed., revised and add. [Voенно-полевая терапия: национальное руководство под ред. E.V. Kryukova, 2-е изд., перераб. и доп.]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russian)
6. Tyunin M.A., Ilinskij N.S., Matrosova M.O. Diagnostic possibilities of electroneuromyography in case of organophosphorus poisoning. *Biomedicinskiy zhurnal Medline.ru*. 2019; 20: 254–60. (In Russian)
7. Sokolova M.O., Sobolev V.E., Reshetkina D.A., Nagibovich O.A. Toxic effect of organophosphorus compounds on the kidneys. *Vestnik Rossijskoj Voенно-медицинской академии*. 2020; 71(3): 199–205. (In Russian)
8. Kostina M.N., Maltceva M.M., Dyachkova N.A. Instructions for the use of the insecticidal agent "Agran" [Instrukciya po primeniyu insektoakricidnogo sredstva "Agran"]. FGUN Nauchno-issledovatel'skij institut dezinfektologii Rospotrebnadzora]. Moscow: 2021. (In Russian)
9. *The State Catalog of pesticides and agrochemicals approved for use on the territory of the Russian Federation. Part I. Pesticides ["Gosudarstvennyj katalog pesticidov i agroximikатов], razreshyonny'x k primeniyu na territorii Rossijskoj Federacii. Chast' I. Pesticidy"]*. Minsel'hoz Rossii. Moscow: 2024. (In Russian)
10. Chlorpirifos (2024). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2730> (accessed: 07.12.2024.)
11. Cypermethrin (2024). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2912> (accessed: 07.12.2024.)
12. Starostina V.K., Degteva S.A. Cholinesterase: diagnostic significance and methods of analysis. *Poliklinika*. 2010; 3: 26–9. (In Russian)
13. Gluhova L.G. Blood electrolytes when exposed to organochlorine and phosphorous pesticides. *Gigiena i sanitariya*. 1989; 6: 51–3. (In Russian)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Толкач Павел Геннадьевич** – доктор мед. наук, заместитель начальника кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [pgtolkach@gmail.com](mailto:pgtolkach@gmail.com)

**Кузнецов Олег Анатольевич** – кандидат мед. наук, заведующий токсикологической реанимацией ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [kuznetcov\\_dr@inbox.ru](mailto:kuznetcov_dr@inbox.ru)

**Оксаковский Александр Александрович** – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [anestalex1996@gmail.com](mailto:anestalex1996@gmail.com)

**Шувалов Владимир Андреевич** – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [VOVAND84@yandex.ru](mailto:VOVAND84@yandex.ru)

**Тюнин Михаил Александрович** – кандидат мед. наук, заместитель начальника центра ФГБУ ГНИИВМ МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

**Ильинский Никита Сергеевич** – кандидат мед. наук, заместитель начальника отдела ФГБУ ГНИИВМ МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

**Бардаков Сергей Николаевич** – кандидат мед. наук, преподаватель кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ 194044, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

**Мацейчик Владимир Анатольевич** – советник отдела проектного и программного управления инновационной деятельности Департамента науки и инновационного развития здравоохранения МЗ РФ, 127994, Москва, Россия. E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Pavel G. Tolkach** – MD, deputy head of the department of military toxicology and medical protection, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2923> E-mail: [pgtolkach@gmail.com](mailto:pgtolkach@gmail.com)

**Oleg A. Kuznetsov** – PhD, head of the toxicological intensive care unit, Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint-Petersburg, 192242, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1275-9570> E-mail: [kuznetcov\\_dr@inbox.ru](mailto:kuznetcov_dr@inbox.ru)

**Alexander A. Oksakovskij** – anesthesiologist-resuscitator, Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint-Petersburg, 19224, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0005-7973-4617> E-mail: [anestalex1996@gmail.com](mailto:anestalex1996@gmail.com)

**Vladimir A. Shuvalov** – anesthesiologist-resuscitator, Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint-Petersburg, 192242, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0007-3562-6731> E-mail: [VOVAND84@yandex.ru](mailto:VOVAND84@yandex.ru)

**Mikhail A. Tyunin** – PhD, deputy head of the center, State scientific-research test institute of the military medicine, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583> E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

**Nikita S. Ilinskii** – PhD, deputy head of the department, State scientific-research test institute of the military medicine, Saint-Petersburg 195043, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7406-753X> E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

**Sergey N. Bardakov** – PhD, lecturer at the department of nephrology and efferent therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg 194044, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245> E-mail: [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

**Vladimir A. Macejchik** – Advisor to the Department of Project and Program Management of innovation activities, Department of science and innovative development of the health of the Ministry of Health, Moscow, 127994, <https://orcid.org/0009-0007-2609-362X> E-mail: [gniivm\\_7@mil.ru](mailto:gniivm_7@mil.ru)

