

УДК 616-45:74-008

ТКАЧИШИН В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ОТРУЄННЯ ПОХІДНИМИ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

Резюме. У статті описані й систематизовані експериментальні і клінічні дані щодо інтоксикацій новою групою пестицидів — похідними сульфонілсечовини.

Ключові слова: пестициди, похідні сульфонілсечовини, інтоксикація, патогенез, клінічна картина, лікування, експертиза непрацездатності.

Похідні сульфонілсечовини — це значна кількість сполук із загальною формулою $RSO_2NHCONHR$. Це безбарвні кристалічні речовини, добре або помірно розчинні у воді [4].

Похідні сульфонілсечовини застосовуються в сільському господарстві як ефективні гербіциди, що знищують бур'яни. Культурні рослини мають здатність руйнувати діючу речовину похідних сульфонілсечовини протягом декількох годин. Чутливі рослини (у даному випадку дводольні бур'яни) такої здатності не мають, і діюча речовина впливає на них протягом 2–14 діб. Пригнічуючи фермент ацетоллактатсинтетази, що контролює синтез аліфатичних амінокислот із розгалуженими вуглеводним ланцюгом (валін, лейцин та ізолейцин), похідні сульфонілсечовини призводять до дефіциту останніх і порушення синтезу білків. Поділ клітин бур'янів уповільнюється. У результаті рослина-шкідник зупиняється в рості й гине [3].

Як гербіцидний клас похідні сульфонілсечовини були зовсім випадково відкриті у 70-х роках минулого століття при розробці медичних препаратів. Після інтенсивного їх вивчення вже у 1975 році перший представник цієї групи сільськогосподарських пестицидів був поданий на реєстрацію, а через 2 роки був зареєстрований хлорсульфурон, що досі має найвищу активність з усіх відомих на сьогодні гербіцидів. Інтенсивні розробки привели до того, що на сучасному етапі відомі близько 1500 патентів на похідні сульфонілсечовини, однак у сільському господарстві активно застосовується тільки 7–10 гербіцидів із цієї групи. Широке застосування цієї групи пестицидів у нашій країні почалося з 1981 року [3].

У медицині похідні сульфонілсечовини тривалий час застосовуються як ефективні фармацевтичні препарати для лікування цукрового діабету [1].

Багато похідних сульфонілсечовини — ефективні гербіциди. Найбільш активні сполуки — хлорсульфурон, метсульфуронметил, сульфометуронметил, хлоримуронетил, трисульфурон [4].

Тимчасова допустима добова доза хлоримуронети-лу для людини встановлена на рівні 0,001 мг/кг маси тіла. Необхідний термін безпечного виходу людей на оброблені пестицидом площі для проведення механізо-

ваних робіт — 3 дні. Відсутність залишкових кількостей досліджуваних діючих речовин у продуктах харчування, вирощених при застосуванні препарату з максимальною нормою витрати при обробці, а також у повітрі на кордоні санітарного розриву (300 м до найближчого населеного пункту) свідчить про низьку небезпеку для населення щодо надходження даного пестициду з продуктами харчування та атмосферним повітрям.

Цим речовинам присвячено незначну кількість літературних публікацій [2–4].

Патогенез. Найбільш повно вивчений патогенетичний механізм гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини, що пов'язаний із стимуляцією β -клітин підшлункової залози й супроводжується мобілізацією та посиленням викиду ендогенного інсуліну [1].

У цьому випадку похідні сульфонілсечовини зв'язуються із специфічними білками-рецепторами, блокують АТФ-залежні K^+ -канали β -клітин острівців Лангерганса, і трансмембранний потік іонів K^+ припиняється. За рахунок цього деполаризуються мембрани β -клітин і відкриваються потенціалзалежні Ca^{++} -канали, підвищуючи рівень кальцію всередині клітин. Кальцій, зв'язуючись із кальмодуліном, запускає вихід інсуліну з β -клітин [1].

Похідні сульфонілсечовини стимулюють також вивільнення соматостатину й тим самим гальмують секрецію антагоніста інсуліну — глюкагону [1]. Сумація зазначених ефектів призводить до гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини.

Інші ефекти й патогенетичні механізми дії цієї групи сполук практично не вивчені. Найбільш вірогідно похідні сульфонілсечовини пригнічують активність ряду трансаміназ, оксидаз, фосфатаз, а також мікросомальних ферментів, що призводить до клініко-об'єктивних проявів отруєння.

Похідні сульфонілсечовини можуть надходити в організм через органи дихання, слизові оболонки і шкіру. В останньому випадку спричинюють подразнювальну дію на шкіру та слизові оболонки. У більшості випадків не мають сенсibilізуючої дії.

© Ткачишин В.С., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Не мають тенденції до матеріальної кумуляції (період напіввиведення з крові становить від 24 до 48 годин), але мають здатність до незначної функціональної кумуляції. Метаболізм в організмі здійснюється шляхом деалкілювання, гідроксилювання та кон'югації. Найбільш частим є розщеплення сульфонілсечовинного містка та гідроксилювання гетероциклу й реакції заміщення в ньому. У такому вигляді виводиться з організму з сечею й калом.

Віддалені ефекти (ембріотоксичний ефект і репродуктивна токсичність) у даних речовин присутні, але вони не є лімітуючими показниками при оцінці їх безпеки для людини. Не мають канцерогенної, мутагенної та тератогенної дії. При тривалому надходженні в організм похідні сульфонілсечовини мають широку зону хронічної і біологічної дії, що може бути небезпечним в плані виникнення хронічних інтоксикацій.

Похідні сульфонілсечовини мають широкий спектр розкиду за токсикологічними параметрами і відносяться до речовин I–4-го класу безпеки. Але в більшості випадків похідні сульфонілсечовини вважаються малотоксичними або помірно токсичними для теплокровних тварин та людини.

Клініка. Розрізняють гостре і хронічне отруєння цими пестицидами.

Ознаками гострого отруєння є головний біль, запаморочення, нудота, блювання, загальна слабкість, озноб, зниження апетиту. Короткочасне збудження змінюється загальмованістю, малорухливістю, млявістю та м'язовою слабкістю. При одноразовому надходженні в організм великих доз пестициду спостерігається порушення координації рухів, дихання стає поверхневим і частим. У таких випадках протягом перших трьох діб після отруєння може бути смертельний результат. Такі випадки в основному відзначають в експериментальних дослідженнях.

Хронічне отруєння характеризується політропною дією на організм. Найголовніші наслідки тривалого токсичного впливу похідних сульфонілсечовини – ураження печінки (функціональна недостатність органу), щитоподібної залози (гіпофункція). Розвивається диспептичний синдром. Вони можуть викликати зміни функціонального стану центральної нервової системи.

У загальному аналізі крові відзначається збільшення кількості еритроцитів, при одночасному зниженні їх об'єму і вмісту в них гемоглобіну, відмічається анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія з нейтро- та лімфопенією і тромбоцитопенія.

У біохімічних дослідженнях відмічається зниження вмісту альбумінів, загального білка, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів, величини протромбінового індексу, натрію. Спочатку підвищується, а потім знижується активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази. Знижується інтенсивність перекисного окислення ліпідів.

У сечі збільшується концентрація уробіліну та білка.

Похідні сульфонілсечовини мають гіпоглікемічний вплив. Відмічається зниження маси тіла.

Діагностика ґрунтується на результатах лабораторних токсикологічних досліджень та відомостях про роботу хворого з похідними сульфонілсечовини.

Лікування симптоматичне. Спеціальних антидотів немає.

У разі отруєння потерпілого виводять на чисте повітря, знімають із нього спецодяг і респіратор. Обличчя й руки миють водою з милом, очі – 2% розчином питної соди або борної кислоти, а потім чистою водою.

При потраплянні препарату всередину організму через травну систему потерпілому неодноразово дають випити достатню кількість теплої води з активною аспірацією шлункового вмісту до зникнення органолептичних ознак наявності пестициду у промивних водах. Блювоту не викликають, оскільки ці речовини мають подразнювальний вплив на слизові оболонки. Після цього хворий повинен прийняти активоване вугілля, випити півсклянки води й сольове проносне.

Гіпоглікемічний ефект нівелюють внутрішньовенним введенням 5% або 40% розчину глюкози.

Показано внутрішньовенне введення гемодезу або реополіглюкіну по 500 мл.

При хронічних інтоксикаціях призначають гепатопротектори, полівітаміни.

Харчування має бути багатим вітамінами, білками, жирами.

Профілактика виникнення отруєнь пестицидами – похідними сульфонілсечовини включає в себе такі положення:

1. Забороняються роботи з цими препаратами без засобів індивідуального захисту органів дихання, очей, шкіри.

2. Усі роботи повинні проводитися тільки фахівцями із захисту рослин або під контролем осіб, які пройшли спеціальну професійну підготовку.

3. Велике значення має організація роботи з пестицидами, дотримання правил перевозки, зберігання і т.д.

4. Обробку сільськогосподарських угідь проводити в ранішні та вечірні години при швидкості вітру до 4–5 м/с.

5. Робочий розчин гербіциду й заправка ним оприскувачів проводиться на спеціальних майданчиках, які надалі підлягають спеціальній обробці.

6. Зберігання проводиться у спеціально призначених для цього складських приміщеннях, у герметичній, без пошкоджень заводській тарі при температурі від –16 до +40 °С.

7. При проливанні препарату на ґрунт необхідно акуратно зняти його, помістити в опечатані контейнери для подальшої утилізації і присипати дану зону піском або землею. Забороняється зливати препарат у водойми й каналізацію.

8. Транспортування або зберігання препарату спільно з харчовими продуктами категорично забороняється.

При ретельному дотриманні гігієнічних і технологічних регламентів небезпека сумарного (інгаляційного й дермального) впливу похідних сульфонілсечовини на працівників, які з ними контактують, є допустимою. Дермальна складова сумарного ризику значно (більше ніж у 3–9 разів) перевищує інгаляційну.

Експертиза працездатності. При гострих виробничих отруєннях похідними сульфонілсечовини настає тимчасова повна непрацездатність із проведенням стаціонарного лікування у відділенні інтенсивної терапії. Тривалість тимчасової непрацездатності становить 7–10 днів. При наявності ускладнень термін тимчасової непрацездатності подовжується. Після повного видужання працівник може приступити до своєї роботи з динамічним лікарським спостереженням за станом здоров'я і дотриманням санітарно-гігієнічних умов праці на робочому місці. У тяжких випадках після перенесеної гострої інтоксикації можливе переведення у

полегшені умови праці поза контактом з пестицидами терміном до 2 місяців із видачею профбюлетеня.

При хронічних інтоксикаціях, коли проведене лікування неефективне, пацієнт направляється на МСЕК для встановлення групи інвалідності або відсотка втрати працездатності з професійного захворювання.

Список літератури

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — Т. 1. — М.: Медицина, 1988. — С. 557-562.
2. Рудая Л.А. *Биологическая активность и токсикологические свойства гербицидов производных сульфонилмочевины // Проблемы харчування*. — 2009. — № 1–2. — С. 53-59.
3. Сульфонилмочевини [електронний ресурс]. — Режим доступу к ресурсу <http://www.avgust.com/newspaper/arh/detail.php?ID=1471>
4. Сульфонилмочевини [електронний ресурс]. — Режим доступу к ресурсу <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/4280.html>

Отримано 12.12.12 □

Ткачишин В.С.

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев

ИНТОКСИКАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Резюме. В статье описаны и систематизированы экспериментальные и клинические данные относительно интоксикаций новой группой пестицидов — производными сульфонилмочевини.

Ключевые слова: пестициды, производные сульфонилмочевини, интоксикация, патогенез, клиническая картина, лечение, экспертиза нетрудоспособности.

Tkachyshyn V.S.

National Medical University named after O.O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

INTOXICATION BY SULPHONYLUREA

Summary. Experimental and clinical data concerning intoxication by a new group of pesticides — sulphonylurea — are systematized and described in the article.

Key words: pesticides, sulphonylurea, intoxication, pathogenesis, clinical picture, treatment, examination on disability.