

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Общая характеристика отравлений растениями, грибами и синтетическими ядами

Учебно-методическое пособие для иностранных студентов

Запорожье – 2015

Учебно-методическое пособие для иностранных студентов подготовлено сотрудниками кафедры токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета:

- д. фарм. н., проф. Панасенком А.И.;
- д. фарм. н., проф. Буряком В.П.;
- д. фарм. н., доц. Парченком В.В.;
- к. фарм. н., доц. Кремзером А.А.;
- к. фарм. н., доц. Мельником И.В.;
- к.фарм. н., ас. Сафоновым А.А.;
- к.фарм. н., ст. преп. Щербиной Р.А.
- к. фарм. н., ст. преп Гоцулей А.С.;
- к. фарм. н., ст. преп Постол Н.А.,
- к.фарм. н., ст. преп Кулишом С.Н.,
- ас.Салионовым В.А.

Рассмотрено и утверждено на заседании кафедры токсикологической и неорганической химии протокол № __ от «__» _____ 2015 г.

Рассмотрено и утверждено на заседании цикловой методической комиссии, протокол № _ от «__» _____ 2015 г.

Утверждено на заседании Центрального методического совета ЗГМУ, протокол № 6 от 20.05.2015 г

ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ

Установлено следующее соотношение отравлений ядами растительного происхождения: крупные садовые бобы— 15,7% от общего числа отравлений, грибы — 5,5%, растения с атропиновым действием — 2,1 %, прочие растения— 0,8%. Эти цифры мало отличаются от данных, приводимых другими авторами [243, 285, 296, 386].

РАСТЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АТРОПИНОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Atropa belladonna (белладонна, красавка) **Atropin**

Datura stramonium (дурман обыкновенный) **Beilalgin, Beidipin**

Hyosciamus niger (белена черная) **Bellonae, Homatropin**

Отравления растениями, содержащими атропин и родственные с ним алкалоиды, наблюдаются преимущественно в августе — сентябре, в период созревания их плодов. Мы наблюдали случаи отравления и ранней весной, когда дети, оставленные без присмотра, съедали корни дурмана и репу. Отравляются преимущественно мальчики дошкольного и школьного возраста, проживающие в деревне; дети находят растения на приусадебных участках или в поле.

Atropa belladonna — многолетнее травянистое растение; встречается по всей стране в редких горных лесах, на горных склонах и вырубках, обычно вне населенных пунктов. Достигает 1 м высоты, стебли вилообразные, ветвящиеся, листья с ровными краями, остроконечные, длиной до 10—15 см. Цветки колоколообразные, фиолетово-черного цвета. Плоды, напоминающие мелкие плоды черешни или вишни, в начале имеют зеленый цвет, а созревая, приобретают фиолетово-темно-синий цвет (рис. 10). Цветет в июле, плоды созревают в августе — сентябре. Ядовиты все части растения, но отравления чаще всего возникают при съедании плодов, имеющих привлекательный внешний вид.

Datura stramonium встречается в огородах и садах, на пустырях, на навозных кучах. Имеет толстый, веретенообразный корень, полый сочный ствол, ветвистый и хрупкий. Достигает высоты 1 м и более. Если его сломать или помять, он издает сильный неприятный запах. Листья крупные, зазубренные, цветы белые с раструбом (рис. 11). Дети любят играть с его цветками, надувая их пока не лопнут. Плод представляет собой круп-



Рис. 10. Белладонна (красавка) (*Atropa belladonna*).

ную коробочку величиной с грецкий орех с матово-черными семенами, снаружи усаженную зелеными шипами. Цветение и созревание плодов происходит с июля по сентябрь. Ядовиты все части растения. Дети обычно отравляются семенами и корнем.

Nyosciatus niger также встречается во дворах, возле заборов, на пустырях и заброшенных огородах. Корень толстый, конусовидный, напоминает репу. Ствол прямой, полый, высотой до 50 см, ствол и листья мохнатые и липкие из-за железистых волосков. У основания листьев расположены цветки с крупной, колючей чашечкой и желто-фиолетовым

венчиком. Цветет в течение всего лета, но чаще в июле. Плод у белены представляет собой двугнездную коробочку с мелкими семенами (рис.12). Ядовиты все части растения: корень, листья и семена.

Токсичность. Алкалоиды белладонны, белены и дурмана обладают сильным парасимпатиколитическим действием. Это атропин, его изомер гиосциамин и скополамин, который содержится главным образом в белене. Атропин в больших дозах оказывает на центральную нервную систему возбуждающее действие вплоть до нарушения способности ориентироваться, появления галлюцинаций, делирия и судорог. При отравлении белойной возбуждающее действие менее выражено, так как содержащийся в ней в значительном количестве скополамин оказывает успокаивающее действие на головной мозг. Возбуждающее действие наиболее выражено при отравлении белладонной. Дурман, известный во Франции под названием колдовская и дьявольская трава, также вызывает самые фантастические галлюцинации и буйный делирий.



Рис. 12. Белена (*Hyoscyamus niger*).

Эти алкалоиды хорошо всасываются из кишечника, а также через кожу ребенка. Их расщепление происходит в печени путем гидролиза, но

значительная их часть выделяется почками в неизменном виде. Токсическая доза весьма индивидуальна. Некоторые взрослые и дети чувствительны даже к терапевтическим дозам. Особенно чувствительны грудные дети до 3-месячного возраста. Согласно требованиям фармакопеи детям до 6-месячного возраста эти препараты не назначают. Нам пришлось наблюдать диффузное покраснение кожи и повышение температуры до 40°C у 2-месячного ребенка после применения $\frac{1}{10}$, даже $\frac{1}{20}$ мг атропина. Доза 10 мг атропина может вызвать смерть у взрослого. Известны случаи отравления со смертельным исходом больших детей, съевших 4 плода красавки.

Клиническая картина отравления настолько типична, что однажды увидев ее, никогда не забудешь. Первые проявления начинаются уже через 10—20 мин после приема яда, а полная картина разворачивается через 1—2 ч. В отличие от ряда других видов отравлений, при которых рвота служит одним из первых и наиболее частых признаков, при отравлении атропином рвота наблюдается редко — по нашим материалам не более чем в $\frac{1}{5}$ случаев. Это объясняется блокадой холинергических систем с последующим парасимпатиколитическим эффектом. Первыми характерными жалобами являются сухость во рту и горле (вследствие пониженной секреции слюны) и ощущение сильной жажды. Другими признаками служат расширение зрачков с параличом аккомодации и нарушением ближнего зрения и тахикардия (частота пульса до 150—200 уд/мин.). Патогномоничным признаком является диффузное покраснение кожи лица и верхней части туловища, а у детей грудного возраста — покраснение всего тела, напоминающее скарлатинозную сыпь. Часто наблюдается и повышение температуры. Характерны общие проявления со стороны центральной нервной системы: беспричинная эйфория, болтливость, походка, напоминающая походку пьяного человека,— результат атропинового опьянения. Возбуждение вскоре перерастает в

делирий и галлюцинации. Галлюцинации бывают преимущественно зрительными: дети видят необычные вещи и пытаются достать их руками. У группы детей, съевших корень дурмана, возникли фантастические галлюцинации со страшными видениями; дети кричали и размахивали руками, обороняясь от несуществующих созданий. Только в крайне тяжелых случаях возникают генерализованные судороги. Мы не наблюдали их ни разу.

Если пострадавший не погибнет в первые 24 ч, в его состоянии начинает наблюдаться медленное улучшение, заканчивающееся выздоровлением через 2—4 дня. В этот период может возникнуть задержка мочи и кала в результате угнетения блуждающего нерва. Последними из признаков отравления исчезают мидриаз и паралич аккомодации, которые могут продолжаться до недели и более.

Диагноз поставить нетрудно на основании клинической картины. Опытный врач распознает такое отравление уже при первом взгляде на пострадавшего. Нужно искать основные и патогномичные признаки: сухие слизистые оболочки, покраснение кожи, пьяную походку, мидриаз, тахикардию, галлюцинации и делирий. Такое отравление иногда ошибочно принимают за острый энцефалит или психоз. Диагноз отравления можно считать подтвержденным, если после закапывания мочи больного в глаз подопытного животного (кролика) у того возникает мидриаз. Можно прибегнуть и к ацетилхолиновому тесту: если после подкожного введения 3—10 мг ацетилхолина не начнет отделяться слюна и не появится обильный пот, диагноз атропинового отравления следует считать подтвержденным.

Прогноз обычно благоприятный. Плохим прогностическим признаком является наступление комы. Из наблюдавшихся нами 39 детей с атропиновым отравлением кома имела место у 4, однако во всех случаях наступило выздоровление.

Лечение. Применяемый для промывания желудка зонд следует смазать парафином или растительным маслом из-за сухости слизистых

оболочек. Желудок можно промыть 0,5% раствором перманганата калия или в конце промывания ввести в желудок 100 мл 1% раствора танина, вызывающего оседание алкалоидов. В желудок обязательно надо ввести медицинский уголь, отлично всасывающий этот алкалоид; одновременно вводят слабительное.

В качестве физиологического противоядия вводят подкожно 0,5 мг физостигмина или пилокарпин из расчета $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{4}$ кг массы тела. При переносимости лекарства его вводят многократно в той же дозе через каждые 20—30 мин до достижения эффекта. Для снятия возбуждения используют барбитураты, диазепам, хлоралгидрат в соответствующих дозах. С самого начала устанавливают капельницу для форсированного диуреза. При коллапсе вводят аналептики.

Тесты для самоконтроля

1. Атропин является сложным эфиром:

А тропина и троповой кислоты

В тропина и бензойной кислоты

С эггонина и тропой кислоты

Д скопина и троповой кислоты

Е эггонина и бензойной кислоты

2. Максимальное количество атропина экстрагируются хлороформом при рН равном:

А 9-11

В 1-3

С 12-14

Д 4-6

Е 7-8

3. По фармакологической классификации атропин является:

А м-холиноблокатором

- В м-холиномиметиком
- С н-холиноблокатором
- Д н-холиномиметиком
- Е м, н-холиноблокатором

4. Атропин не всасывается:

- А в желудке
- В через слизистые оболочки
- С через тонкий кишечник
- Д перкуторно
- Е всё не верно

5. Укажите окраску 2,4,6-тринитротроповой кислоты:

- А желтая
- В красная
- С синяя
- Д зеленая
- Е фиолетовая

6. Укажите окраску, возникающую в результате взаимодействия 2,4,6-тринитротроповой кислоты с раствором калий гидроксида:

- А фиолетовая
- В красная
- С зеленая
- Д желтая
- Е синяя

7. Укажите конечную окраску возникающую при взаимодействии атропина с 4-диметиламинобензальдегидом и кислотой сульфатной :

- А фиолетовая

- В красная
- С зеленая
- Д желтая
- Е синяя

8. Укажите конечную окраску возникающую при взаимодействии кокаина с 4-диметилаинобензальдегидом и кислотой сульфатной :

- А все ответы не верны
- В фиолетовая
- С зеленая
- Д красная
- Е синяя

9. Укажите окраску возникающую в результате взаимодействия соли Рейнеке с атропином:

- А фиолетовая
- В красная
- С зеленая
- Д желтая
- Е синяя

10. Укажите окраску кристаллического осадка возникающего в результате взаимодействия 2,4,6-тринитрофенола с атропином:

- А светло-желтая
- В светло-красная
- С светло-зеленая
- Д светло-фиолетовая
- Е светло-синяя

11. Укажите при каких условиях гиосциамин превращается в атропин:

- А при воздействии щелочей
- В при воздействии пониженной температуры
- С при воздействии ферментов
- Д при воздействии спиртов
- Е при воздействии повышенного давления

12. Укажите систему растворителей, которая используется для обнаружения атропина методом тонкослойной хроматографии:

- А хлороформ-ацетон-диэтиламин
- В эфир-ацетон-25% р-р аммиака
- С бутанол-кислота ацетатная-вода
- Д ацетон-эфир
- Е изопропанол-диэтиламин-толуол

13. Максимальное количество скополамина экстрагируются хлороформом при рН равном:

- А 8-10
- В 1-3
- С 11-13
- Д 4-6
- Е 6,5-7

14. В присутствии кислот и щелочей скополамин подвергается гидролизу с образованием:

- А скополина
- В скопина
- С скотола
- Д скополеана
- Е скопоилидина

15. Укажите окраску кристаллов образующихся в результате взаимодействия кислоты золотобромистоводородной со скополамином:

- A желтая
- B красная
- C зеленая
- D фиолетовая
- E синяя

16. Укажите окраску пятен скополамина на хроматограмме при проявлении реактивом Драгендорфа, модифицированном по Мунье:

- A розовато-бурая
- B коричнево-фиолетовая
- C сине-зеленая
- D оранжево-желтая
- E все ответы не верны

17. Максимальное количество кокаина экстрагируются хлороформом при рН равном:

- A 7,0-8,5
- B 9,5-11
- C 1,5-3,0
- D 4,0-5,5
- E 12,0-13,5

18. Укажите окраску кристаллов образующихся в результате взаимодействия раствора калий перманганата и кокаина:

- A красно-фиолетовая
- B сине-зеленая
- C оранжево-желтая
- D черная

Е коричнево-фиолетовая

19. Укажите форму кристаллов образующихся в результате взаимодействия раствора калий перманганата и кокаина:

А прямоугольные пластинки и сростки из них

В игольчатые кристаллы и сростки из них

С перистые дендриты

Д зубчатые дендриты

Е все ответы верны

20. Укажите окраску кристаллов образующихся в результате взаимодействия раствора кислоты платинохлористоводородной и кокаина:

А светло-желтая

В светло-красная

С светло-зеленая

Д светло-фиолетовая

Е светло-синяя

21. Хинин является алкалоидом производным:

А хинолина и хинуклидина

В хинолина и пиримидина

С пиридина и пиразина

Д пурина и индола

Е тропана

22. Укажите окраску раствора после добавления аммиака при проведении талейохиной реакции:

А ярко-зеленая

В ярко-красная

С ярко-синяя

D ярко-жёлтая

E ярко-оранжевая

23. Укажите окраску раствора после добавления аммиака при проведении эритрохиновой реакции:

A красно-фиолетовая

B сине-зеленая

C оранжево-желтая

D черная

E коричнево-фиолетовая

24. Укажите метаболит хинина:

A 2-оксихинин

B 3-оксихинин

C 4-оксихинин

D 5-оксихинин

E 6-оксихинин

25. Укажите систему растворителей, которая используется для обнаружения хинина методом тонкослойной хроматографии:

A эфир-ацетон-25% р-р аммиака

B хлороформ-ацетон-диэтиламин

C бутанол-кислота ацетатная-вода

D ацетон-эфир

E изопропанол-диэтиламин-толуол

СЕМЕНА КЛЕЩЕВИНЫ

Дети могут проглотить семена клещевины в двух случаях: если они найдут растение в огороде или если несведущие родители дадут ребенку

семена клещевины вместо касторового масла в качестве слабительного средства.

Токсичность. В семенах клещевины содержится высокотоксичный белок — рицин и менее токсичный алкалоид— рицинин. Этот яд в дозе 5—10 мг опасен для взрослого человека, а в дозе 30 мг смертелен. Это значит, что употребление нескольких семян может оказаться смертельным даже для взрослого. Однако И. Б. Кацнельсон [72], наблюдавший 120 случаев такого отравления (взрослые и дети), сообщает о выздоровлении даже при употреблении 60—200 семян. Он считает, что разница в тяжести отравления зависит от сорта семян, времени года и от индивидуальной переносимости. У подопытных животных этот яд вызывает тяжелый геморрагический энтероколит.

Клиническая картина характеризуется бурно протекающим токсическим гастроэнтероколитом. Через час после того, как были проглочены семена клещевины, начинаются тошнота, рвота, сильные боли в животе, понос, который может иметь геморрагический характер. Возникает тяжелое обезвоживание организма с периферическим коллапсом, малым частым пульсом, иногда с цианозом. Нередко повышается температура. Наблюдаются также признаки поражения печени, острый гемолиз и аллергические проявления.

Лечение симптоматическое. Назначают обволакивающие средства, диету, богатую пектином, медицинский уголь. Для борьбы с обезвоживанием проводят внутривенное капельное вливание сыворотки и глюкозы, восстанавливают потерю калия. При сильных болях в животе назначают спазмолитические средства и анальгетики. При возбуждении и беспокойном поведении применяют седативные препараты, а в случае коллапса — аналептические средства.

БЕЗВРЕМЕННОК ОСЕННИЙ И КОЛХИЦИН

Безвременник осенний (*Colchicum autumnale*) — очень ядовитое растение. Его алкалоид колхицин содержится в плодах и семенах растения; возможны и медикаментозные отравления.

Колхицин вызывает тяжелые изменения желудочно-кишечного тракта, а после всасывания превращается в оксиколхицин. Основной особенностью является его антимиотическая активность; он воздействует на все живые клетки, угнетая их митоз, а также на кроветворение, подобно алкалоиду венблаетину, содержащемуся в барвинке розовом (*Vinea Rosea*). Летальная доза колхицина превышает 0,8 мг на 1 кг массы тела [302].

Клиническая картина. Начальные признаки включают рвоту, боли в животе, профузный понос с последующим тяжелым обезвоживанием организма, гиповолемический шок. В тяжелых случаях развивается отек легких, возникают делирий и судороги, центрo- лобулярный некроз печени. Если пострадавший переживает эту стадию, у него обнаруживаются последствия супрессивного действия яда на костный мозг — анемия, геморрагические проявления, панцитопения. Наблюдается и алопеция [196]. Эти проявления более характерны для хронического отравления колхицином, принимаемым в лечебных целях.

Лечение. В случае отравления плодами или семенами растения назначают промывание желудка, медицинский уголь и слабительные. Для борьбы с обезвоживанием проводят внутривенное капельное вливание сыворотки с глюкозой, с добавлением солей калия и бикарбоната натрия. При тяжелом поражении костного мозга делают переливание крови. При гепатите назначают соответствующую диету и лечение.

ЯДРА КОСТОЧЕК ФРУКТОВЫХ ПЛОДОВ

Тяжелые отравления в детском возрасте могут вызывать ядра косточек таких плодов, как персик, абрикос, слива, черешня и др. Вполне вероятно, что такие отравления более часты, чем это принято считать, поскольку в легких случаях родители не обращаются за врачебной помощью или в иных случаях отравления остаются нераспознанными. Достаточно привести в

качестве примера сообщение М. Попова [133] о том, что в желудке одного умершего ребенка было обнаружено около 20 ядер косточек абрикоса. Подобные отравления у детей могут быть вызваны и нередко хранящейся в домашней аптечке, в которой содержится 0,1% синильной кислоты.

Токсичность. В ядрах косточек фруктовых плодов содержится гликозид амигдалин, превращающийся в желудке в результате гидролиза в синильную кислоту, глюкозу и бензальдегид [190]. Активным веществом является цианистый радикал — типичный клеточный яд, блокирующий дыхательные ферменты клеток, в частности цитохромоксидазы, и нарушающий окислительные процессы в клетках и тканях. Хотя кровь хорошо насыщена кислородом, но из-за того, что он не используется, организм страдает от тяжелой гипоксии. Быстрое поражение дыхательного центра приводит к параличу дыхания и смерти, которая при тяжелом отравлении наступает почти молниеносно. Летальная доза синильной кислоты составляет 1 мг на 1 кг массы тела, а летальная доза цианистого калия в 5 раз больше. В 100 г горького миндаля содержится 0,25 г синильной кислоты, т. е. около 5 смертельных доз для взрослого человека. В 5—10 ядрах содержится смертельная доза для маленького ребенка.

Клиническая картина. Первыми признаками являются тошнота, рвота, очень сильная головная боль (и области лба), удушье, расширение зрачков и ощущение смертельного страха. Выдыхаемый воздух и рвотные массы пахнут горьким миндалем. Несмотря на глубокие дыхательные движения, гипоксия не уменьшается, возникает синюшность, ребенок впадает в коллапс с холодным потом, гипотермией и падением артериального давления. Возникают тяжелые гипоксемические судороги, кома и наступает смерть в результате остановки дыхания. Вся картина развивается в течение нескольких минут или часов. Легкие формы отравления ограничиваются общими жалобами и проявлениями со стороны желудка, исчезающими спонтанно через несколько часов.

В постановке диагноза помогает специфический запах рвотных масс или промывных вод, в которых иногда можно обнаружить и ядра косточек плодов. Венозная кровь имеет светло-красный цвет из-за высокого содержания в ней кислорода. В крови, а также в моче можно обнаружить наличие цианистых радикалов.

Лечение. Желудок промывают 1—5% раствором тиосульфата натрия; часть промывной жидкости оставляют в желудке. При отсутствии тиосульфата натрия для промывания желудка можно воспользоваться и 0,5% раствором перманганата калия, который также нейтрализует содержащийся в желудке яд; в крайнем случае можно воспользоваться и 3% перекисью водорода, разведенной обыкновенной водой в соотношении 1 : 5. В конце промывания в желудок вводят медицинский уголь, хотя он и обладает слабым абсорбирующим эффектом по отношению к цианистым соединениям. Применяют и солевые слабительные. Для нейтрализации уже всосавшегося яда используют вещества, вызывающие метгемоглобинемию, так как метгемоглобин связывает цианистые радикалы и улучшает клеточное дыхание. В наиболее тяжелых случаях это является первейшей задачей. Пострадавшему дают вдыхать амилнитрит (содержимым одной ампулы смачивают марлю, которую прикладывают к носу пострадавшего). Внутривенно вводят 1% нитрит натрия из расчета 0,5 мл на 1 кг массы тела; вслед за этим вводят медленно (также внутривенно) 10% тиосульфат натрия из расчета 50—100 мг на 1 кг массы тела для нейтрализации освободившихся цианистых радикалов. Такой же эффект можно получить при внутривенном введении диметиламинофенола в дозе 3,25 мг/кг [399].

Наиболее эффективным противоядием считается CaNa_2EDTA , образующий с ядом комплексное соединение. Его вводят внутривенно из расчета 4—9 мг/кг (т. е. 0,2—0,5 мл/кг 1,5% раствора). Вслед за ним вводят внутривенно гипертонический раствор глюкозы, так как CaNa_2EDTA обладает сильным гипогликемическим эффектом. Для элиминации яда, связанного с противоядием, необходимо обеспечить форсированный диурез.

В случае остановки дыхания прибегают к интубации и искусственному дыханию с подачей кислорода. При низком артериальном давлении вводят адреналин и его производные. При отсутствии NaCa_2EDTA с успехом можно применять витамин В12 в больших дозах, который также связывает цианистые радикалы.

Тесты для самоконтроля

Укажите, с какой целью используют дистиллят в химико-токсикологическом анализе:

- а) качественного и количественного определения ядовитых веществ
- б) количественного определения ядовитых веществ
- в) идентификации ядовитых веществ
- г) очистки ядовитых веществ
- д) определение рН-среды

Цианиды определяются непосредственно в биологическом материале реакцией образования:

- а) берлинской лазури
- б) бензидиновой сини
- в) феррум (III) тиоцианат
- г) с пикриновой кислотой
- д) гексацианоферрата (II) калия

Реакцией предварительного определения цианидов является образование:

- а) берлинской лазури
- б) бензидиновой сини
- в) феррум тиоцианата (III)
- г) с пикриновой кислотой
- д) гексацианоферрата (II) калия

Укажите особенности изолирования цианидов из биологического материала:

- а) охлаждают приемник
- б) в биоматериал добавляют органические кислоты (ацетатая, формиатная)

в) в биоматериал добавляют минеральные кислоты (хлоридная, нитратная, сульфатная)

г) в биоматериал добавляют натрий (калий) карбонат

д) в биоматериал добавляют бензол

Результатом реакции образования берлинской лазури является:

а) осадок синего цвета

б) кристаллы в виде призм

в) кристаллы в виде ромбов

г) осадок желтого цвета

д) раствор красного цвета

Результатом реакции образования феррум (III) тиоцианата является:

а) раствор кроваво-красного цвета

б) раствор голубого цвета

в) раствор синего цвета

г) осадок белого цвета

д) осадок зеленого цвета

Укажите, соли какого металла используют в ходе проведения реакции образования бензидиновой сини:

а) купрума (II)

б) ртути (I)

в) кадмия (II)

г) станума (II)

д) феррума (III)

При проведении реакции образования бензидиновой сини в дистиллят добавляют:

а) раствор 10% кислоты тартратной

б) раствор 10% кислоты ацетатной

в) раствор 10% кислоты формиатной

г) раствор 30% кислоты тартратной

д) раствор 10% кислоты цитратной

Реакцию образования бензидиновой сини проводят:

- а) на индикаторной полосе
- б) на фильтровальной бумаге
- в) на предметном стекле
- г) в пробирке
- д) в делительной воронке

Укажите окраску раствора, возникающую в ходе проведения реакции цианидов с кислотой пикриновой в щелочной среде:

- а) красного
- б) желтого
- в) голубого
- г) синего
- д) коричневого

Укажите окраску продуктов реакции при определении цианидов методом микродиффузии:

- а) красного
- б) синего
- в) голубого
- г) желтого
- д) зеленого

Укажите, какие реактивы используются при определении цианидов методом микродиффузии:

- а) кислота барбитуровая и пиридин
- б) кислоты барбитуровая и пикриновая
- в) кислота барбитуровая и аммоний гидроксид
- г) пиридин и кислота пикриновая
- д) пиридин и кислота тартратная

Укажите, какие реактивы используют при проведении реакции образования берлинской лазури в ходе выявления цианидов:

- а) феррум (II) сульфат и феррум (III) хлорид

- б) феррум (II) хлорид и феррум (II) сульфат
- в) феррум (III) гидроксид и феррум (III) сульфат
- г) феррум (III) оксид и феррум (II) сульфат
- д) феррум (III) тиоцианат и феррум (III) хлорид

Укажите методы количественного определения цианидов:

- а) аргентометрический и весовой
- б) перманганатометрический и весовой
- в) комплексонометрический и весовой
- г) ФЭК
- д) ГЖХ

Укажите, какое вещество мешает количественному аргентометрическому определению цианидов в несвежем биологическом материале:

- а) водород сульфид
- б) этанол
- в) азотсодержащие вещества
- г) карбон (II) оксид
- д) карбон (IV) оксид

Укажите, какое вещество образуется при взаимодействии соли купрума (II) с цианидами:

- а) кислота цианидная и кислород
- б) кислота цианидная и купрум (I) цианид
- в) купрум (II) цианид и дициан
- г) купрум (II) цианид и кислота цианидная
- д) дициан и кислород

Укажите антидот, который используется при отравлении цианидами:

- а) метиленовая синь
- б) натрий карбонат
- в) дикаптол
- г) унитиол
- д) натрий нитрат

Укажите antidotes, которые используются при отравлении цианидами:

- а) натрий нитрит
- б) пикриновая кислота
- в) дикаптол
- г) унитиол
- д) натрий нитрат

Укажите antidotes, которые используются при отравлении цианидами:

- а) амилнитрит
- б) унитиол
- в) нитрат натрия
- г) кислота пикриновая
- д) дикаптол

Укажите antidotes, которые используются при отравлении цианидами:

- а) натрий тиосульфат
- б) дикаптол
- в) натрий нитрат
- г) кислота пикриновая
- д) унитиол

Укажите во время хранения цианидов, до каких веществ они распадаются:

- а) соли кислоты формиатной и аммиак
- б) соли кислоты формиатной и карбон (II) оксид
- в) аммиак и карбон (II) оксид
- г) соли кислоты формиатной и карбон (IV) оксид
- д) карбон (II) оксид и аммиак

СОЛАНИН

Яд соланин содержится в старом проросшем картофеле, а также в растении *Solanum nigrum* (паслен черный). Соланин термостабилен, поэтому можно отравиться и при употреблении блюд, приготовленных из такого

картофеля. По своему действию соланин схож с остальными алкалоидами, содержащимися в растениях семейства губоцветных.

Отравление проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, головной болью, поносом, дезориентацией, расширением зрачков и понижением температуры; в тяжелых случаях наблюдаются делирий, кома и судороги. Лечение симптоматическое: промывание желудка, медицинский уголь и слабительные; при необходимости — внутривенная регидратация.

КРУПНЫЕ САДОВЫЕ БОБЫ

Крупные садовые бобы (*Vicia faba*) вызывают характерное для детского возраста отравление — фавизм. Его можно наблюдать в ряде стран, чаще всего в средиземно- морских странах.

Фавизм наблюдается почти исключительно в июне, когда дети съедают сырые бобы. Единичные случаи отравления отмечены и в зимний период после потребления сушеных бобов. Заболевают преимущественно дети дошкольного возраста 2—4 лет. Это заболевание может наблюдаться и у грудных детей, матери которых ели крупные садовые бобы. Мальчики заболевают в 4 раза чаще девочек; это позволяет предполагать, что дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы как предрасполагающий фактор к этому отравлению передается через половую хромосому X.

Токсичность. Роль токсичных составных частей крупных садовых бобов в возникновении фавизма несомненна, хотя вытяжка из них и не вызывает прямого гемолитического эффекта. Доказано, что в некоторых видах бобов содержится высокотоксичный гликозид вицианин, и также сапонины и алкалоиды. Этим объясняется, почему после 1951 г. фавизм стали наблюдать в различных районах страны после распространения в них некоторых сортов бобов.

С другой стороны, установлена несомненная связь между низкой активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов и возникновением острой гемолитической анемии у детей, носителей этого дефицита. Таким образом, для возникновения фавизма необходимы два

фактора: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и употребление в пищу крупных садовых бобов. Установление этого факта имеет важное практическое значение, так как определяет наиболее правильное профилактическое направление — запретить использование садовых бобов в качестве пищи для детей.

Сущность заболевания состоит в быстро развивающейся острой гемолитической анемии, когда у ребенка разрушается до 50—80% эритроцитов. При этом высвобождается большое количество гемоглобина, значительная часть которого выделяется почками. Другая часть гемоглобина превращается в билирубин, обуславливающий возникновение желтухи гемолитического типа. Гемолиз может развиваться у ребенка повторно, если он через некоторое время снова съест садовые бобы.

Клиническая картина. Первые признаки фавизма появляются через несколько часов после употребления в пищу сырых или приготовленных садовых бобов, в редких случаях на 2—3-й день. Иногда могут наблюдаться такие предвестники, как слабость, головная боль, головокружение, боли в животе или пояснице. Часто отмечается рвота, может значительно повыситься температура тела.

В последующие часы развивается картина острого гемолиза; кожные покровы становятся бледными и принимают желтую окраску. Желтуха имеет флавиновый оттенок, но в более тяжелых случаях кожа имеет грязно-желтую окраску. Появляется гемоглобинурия; моча становится коричневой, иногда черной. Если ребенка приводят к врачу лишь на 2—3-й день, гемоглобинурии может уже и не быть. Редко наблюдается некоторое увеличение печени и селезенки. В очень тяжелых случаях может возникнуть циркуляторный коллапс. Картина крови свидетельствует о значительной анемии с более выраженным уменьшением числа эритроцитов, чем гемоглобина. Число эритроцитов уменьшается до 2 млн., даже до 1 млн., а в единичных случаях и менее 1 млн. Наряду с этим развивается реактивный лейкоцитоз с нормобластозом в периферической крови; лейкоцитоз более

выражен у маленьких детей. Обнаруживается и нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Возрастает содержание непрямого билирубина сыворотки.

Такова клиническая картина при отравлениях средней тяжести, которые наиболее часты и составляют 71% всех отравлений такого типа [30]. Однако встречаются очень тяжелые и совсем легкие случаи отравления, не требующие госпитализации. Сверхтяжелые формы проявляются коллапсом, комой, олигурией и явлениями уремии. И некоторых случаях заболевание протекает волнообразно, когда в течение суток наблюдается до 2—3 гемолитических кризов. Возможны и субклинические формы, остающиеся нераспознанными.

Диагноз не представляет трудностей. В каждом случае острой анемии с желтухой, возникшей у ребенка в июне, необходимо спросить родителей, не ел ли ребенок бобы. С точки зрения дифференциальной диагностики нужно исключить все остальные формы острой гемолитической анемии экзогенного характера, гемолитические кризы при хронических гемолитических анемиях, отравление гепатотропными ядами, сепсис. Чаще всего фанизм ошибочно принимают за эпидемический гепатит, просмотрев анемию и гемоглобинурию.

Прогноз неблагоприятный. Согласно различным источникам смертность составляет 5—10%, а при тяжелых формах — до 30%. Из 288 детей, наблюдавшихся на нашей клинике, ни один ребенок не умер.

Лечение состоит в заместительном переливании кропи. При числе эритроцитов ниже 2 млн. надо быть готовым к переливанию крови; при числе эритроцитов около 1,5 млн. переливание следует производить как правило, ,1 при числе эритроцитов ниже 1 млн. — незамедлительно. Лишь в наиболее легких случаях можно обойтись без переливания крови. Переливают 10, 20 или 30 мл крови на 1 кг массы тела в зависимости от тяжести отравления. Предпочтительно переливание одногрупповой крови

или эритроцитной массы. За числом эритроцитов нужно следить ежедневно, так как нередко приходится производить переливание крови до 2—3 раз.

Во избежание закупорки почек гемоглобином необходимо обеспечить хороший диурез (обильный прием ЖИДКОСТИ, внутривенная инфузия сыворотки и глюкозы). Полезный эффект оказывает введение глюконата кальция и витамина С.

Ядовитые грибы

Участившиеся за последние годы случаи отравления грибами объясняются повышением спроса на грибы, считающиеся деликатесом, причем сбором дикорастущих грибов нередко занимаются люди несведущие. По данным Н. Караламбева [70], отравления грибами составляют 10% всех пищевых отравлений. По нашим материалам, отравления грибами составляют 5,5%, из 102 случаев в 21 (т. е. в 20%) имело место отравление грибами, содержащими фаллоидин.

Классификация отравлений грибами на основании продолжительности латентного периода (короткий и длинный) неудачна, так как 6 ч — это максимальный латентный период для безобидных отравлений и минимальный для тяжелых отравлений грибами, содержащими фаллоидин. Более удачным является распределение по синдромам: фаллоидный, мускариновый, пантериновый, резиноидный. Мы воспользовались следующей классификацией грибов в соответствии с тропизмом их действия, предложенной Fritzsche [248]: 1) гепатотропного действия, 2) нейротропного действия и 3) местного действия. Описанные в прошлом случаи острого гемолиза после некоторых отравлений грибами за последние годы не наблюдались.

Грибы с гепатотропным действием (грибы, содержащие фаллоидин)

Бледная поганка (*Amanita phalloïdes*), поганковидный мухомор (*Amanita phalloïdes* var. *verna*), мухомор вонючий (*Amanita virosa*).

Грибы, содержащие фаллоидин (бледная поганка, поганковидный, или зеленый, мухомор и мухомор вонючий), встречаются в лесах, чаще хвойных, с июня по октябрь. Шляпка поганковидного, или зеленого, мухомора вначале имеет форму колокола, затем слегка выпуклая (почти ровная), зеленоватого или оливково-зеленого цвета. Шляпка бледной поганки имеет белый или желтоватый цвет. Пластинки всех грибов, содержащих фаллоидин,— белого цвета. Ножка также белая, блестящая, у основания с булавовидным утолщением, в верхней части ножки имеется характерное для этих грибов бахромчатое кольцо. Особенно опасны молодые экземпляры, которые ошибочно принимают за шампиньоны.

Токсичность. Эти грибы содержат очень сильные токсины, относящиеся к группе циклополипептидов, из которых достоверно известны пять: фаллоидин, фаллин (или фаллоин), альфа-, бета- и гамма-аманитин. Альфа-аманитин в 20 раз более токсичен, чем фаллоидин, но он обладает замедленным действием. При помощи радиоизотопного исследования доказан тропизм этого токсина к печени, юловному мозгу, почкам и мышцам [252]. Наиболее тяжело поражается печень, в которой при пункционной биопсии обнаруживают жировую дистрофию и некротические изменения. Поражаются все функции печени. Летальная доза фаллоидина составляет $\frac{1}{10}$ мг на 1 кг массы тела, в 1 г гриба содержится 1 мг токсина [251]. Это означает, что одного гриба достаточно для того, чтобы отравилось несколько человек. Молоко кормящей матери, отравившейся этими грибами, может оказаться опасным для ребенка.

Опасны как жареные, так и вареные грибы, поскольку этот токсин термостабилен. Особо чувствительны дети, а также лица, страдающие заболеваниями печени.

Клиническая картина. Этот вид грибов особенно коварен. В то время как при других грибных отравлениях признаки желудочно-кишечных расстройств проявляются уже через $\frac{1}{2}$ —1 ч после их употребления в пищу, для грибов гепатотропного действия характерен продолжительный

латентный период — от 6 до 24 ч, а иногда и больше, в этот период дети не предъявляют никаких жалоб. Чаще всего латентный период продолжается около 12 ч.

В развитии болезни различают две стадии.

Первая стадия начинается с болей в животе, рвоты и поноса, продолжающихся 1—2—3 дня. Легкие формы могут ограничиться этой стадией. Однако болезненность при пальпации отчетливо увеличенной печени, а также положительные функциональные пробы указывают на поражение печени, что свидетельствует об отравлении фллоидными грибами. В более тяжелых случаях развивается бурно протекающий токсический энтероколит, понос носит холерный характер, нередко с кровью. Вследствие тяжелой водно-солевой потери развивается эксикоз с гиповолемией, высокими значениями гематокрита и циркуляторным коллапсом. По мнению некоторых авторов, более продолжительный латентный период обуславливает интенсивное всасывание токсинов и более тяжелую клиническую картину.

Второй стадии тяжелого поражения печени предшествует 1—2-дневный интервал мнимого улучшения с менее выраженными желудочно-кишечными расстройствами. Нередко вторая стадия начинается вслед за первой. Печень увеличивается, становится болезненной при пальпации, появляется желтуха паренхиматозного типа с наличием желчных пигментов в моче, очень высокими значениями трансаминаз сыворотки, флоккуляционные пробы становятся положительными, содержание сахара в крови повышается вследствие нарушенной гликогенсинтезирующей функции печени; отмечается снижение протромбиновой активности с геморрагическими проявлениями. Относительно часто выявляется и поражение почек — олигурия, протеинурия, азотемия. При неблагоприятном течении болезни больной погибает в следующие дни при явлениях гепатаргии—потеря сознания, делирий, судороги. При электроэнцефалографии регистрируются тяжелые поражения центральной нервной системы [375]. У больных,

переживших острую стадию дистрофии печени, здоровье восстанавливается после продолжительного периода реконвалесценции.

В детском возрасте более часты тяжелые и молниеносные формы. Однако необходимо иметь в виду, что наиболее легкие формы остаются нераспознанными и расцениваются как безобидные отравления с резиноидным синдромом, так как не принимается во внимание увеличение печени и не всегда производятся пробы, которые указали бы на нарушение ее функций, хотя эти данные и имеют исключительно важное значение для ранней диагностики и лечения такого рода отравлений [216].

Диагностика отравления гепатотоксическими грибами представляет значительные трудности в ежедневной практике, в особенности при плохо собранном анамнезе. Врач может ошибочно посчитать, что имеет дело с банальной пищевой интоксикацией, гастроэнтеритом, при наличии кровавого поноса — с дизентерией, а в стадии желтухи — с инфекционным гепатитом. Для иллюстрации приводим один типичный пример.

Две сестры в возрасте 5 и 8 лет съели небольшой жареный гриб; через 12 ч у обеих возникли рвота и понос. Фельдшер, которому не сказали, что девочки съели грибы, поставил диагноз пищевой интоксикации. Поскольку состояние детей в результате принятых мер не улучшилось, он переправил их в районную больницу, где дежурный врач, обнаружив желтуху, решил, что имеет дело с инфекционным гепатитом. В тот же вечер у старшей девочки появился кровавый стул, и врачи расценили это как сочетание инфекционного гепатита с дизентерией. Лишь на 4-й день, в связи с ухудшением состояния, дети были переведены в нашу клинику. Через 24 ч старшая девочка погибла при явлениях гепатаргии и геморрагического диатеза; младшая девочка выздоровела.

Если в анамнезе отсутствуют данные об употреблении в пищу грибов, то следует обратить внимание на рвотные массы, которые имеют характерный запах и могут содержать часть грибов. Облегчает диагностику и групповое заболевание нескольких детей или членов одной и той же семьи в

характерный сезон — летне-осенний, а чаще всего поздней осенью. В современных токсикологических лабораториях токсины мухомора можно обнаружить радиоиммунологическими методами.

Дифференциальная диагностика. С практической точки зрения наиболее важно установить, идет ли речь о тяжелом гепатотоксическом грибном отравлении или о легком отравлении грибами, вызывающими лишь желудочно-кишечные расстройства. В этом отношении ни в коем случае недопустимо разграничение отравлений на основании одной лишь продолжительности латентного периода. Здесь ошибки возможны по следующим двум причинам: 1) при одновременном употреблении в пищу резиноидных и фаллоидных грибов желудочно-кишечные расстройства проявляются рано — через 1—2 ч, после чего развивается и гепатотоксический синдром, 2) если ребенок за 1—2 дня до употребления резиноидных грибов ел и фаллоидные грибы, то проявления отравления ими наслаиваются на признаки отравления резиноидными грибами после кажущегося короткого латентного периода. В этом отношении показателен следующий пример.

После того как семья поела на ужин грибы, у всех ее членов возникло желудочно-кишечное расстройство еще до полуночи. К утру эти явления стихли, и из-за явно короткого латентного периода их не госпитализировали. К вечеру состояние отца и сына снова ухудшилось, и они были госпитализированы. У мальчика развилась тяжелая дистрофия печени, и он умер, несмотря на то, что были приняты все необходимые лечебные меры. Оказалось, что отец регулярно собирал грибы, и накануне отравления все члены семьи ели грибы.

Диагностика затруднена, когда латентный период не превышает 6 ч. Поэтому при отравлении грибами все пострадавшие подлежат госпитализации; необходимо проследить за состоянием печени (часто пальпировать ее и неоднократно проводить функциональные пробы печени). Высокие значения трансаминаз следует считать достоверным признаком

отравления грибами, содержащими фаллоидин. При первых признаках поражения печени, еще до появления желтухи, надо, не теряя времени, начинать соответствующее лечение. При наличии острой дистрофии печени без анамнестических данных об употреблении в пищу грибов необходимо исключить отравление другими гепатотоксичными веществами (производные бензола, соединения фосфора, четыреххлористый углерод, нафталин, некоторые лекарственные препараты и др.).

Прогноз неблагоприятный. В прошлом смертность достигала 50%. При современном лечении смертность снизилась до 30% и даже меньше [216]. Прогноз ухудшается с каждым часом с начала проявления отравления. Поэтому функциональные пробы печени — определение уровня трансаминаз, холинэстеразы, аспарагиназы — имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Прогноз особенно плохой, если протромбиновое время менее 10% и налицо геморрагические явления. При употреблении в пищу более одного гриба, содержащего фаллоидин, исход, как правило, летальный. У детей прогноз более неблагоприятный, чем у взрослых, так как смертность у детей колеблется между 50 и 100% [224].

Лечение. В момент обращения за врачебной помощью промывание желудка уже бесполезно, так как прошло уже более 6 ч с момента употребления грибов. Поэтому к промыванию следует прибегать как можно скорее во всех случаях, когда ребенок съел грибы, а какие — неизвестно. Целесообразно применить медицинский уголь и солевое слабительное. Если уже появился профузный понос, слабительные излишни, более того, они могут даже навредить. Специфического противоядия нет. Нельзя рассчитывать на верный эффект какого бы то ни было дезинтоксикационного метода, если уже развилась тяжелая дистрофия печени. Эти методы эффективны в первой стадии, когда токсины еще не фиксированы в тканях и клетках. В этот период показаны гемодиализ, перитонеальный диализ, гемоперфузия или плазмаферез, а также обменное переливание крови; можно рассчитывать даже на эффект от форсированного диуреза, так как входящие

в состав фаллоидных грибов циклопептиды обладают низкой молекулярной массой и могут выделяться почками [224]. Однако все эти мероприятия безрезультатны, даже нецелесообразны, если с момента отравления прошло 48 ч [261]. К форсированному диурезу следует прибегать еще до возникновения тяжелого поражения почек. Гемодиализ дает хороший эффект, если его применить до появления признаков токсической энцефалопатии [199].

Гемоперфузия оказалась эффективной в извлечении альфа-аманитина в лабораторных условиях [311Ь] и способствовала быстрому выведению из печеночной комы в клинических условиях с более высоким процентом выживаемости [212а, 225а]. Имеются сообщения о хорошем эффекте обменного переливания крови даже в стадии дистрофии печени и тяжелой гепатаргической комы.

Исключительно важное значение имеет своевременно и правильно проведенная водно-солевая реанимация. Кроме солевых растворов, аминокислот, бикарбоната для борьбы с ацидозом внутривенно вводят кортикостероидные препараты в больших дозах для борьбы с шоком и дистрофией печени. Moeschlin относит успехи в лечении фаллоидного синдрома за счет применения кортикостероидов, тогда как другие авторы считают, что своевременно и правильно проведенная водно-солевая реанимация играет более важную роль [224]. Вливание 10% глюкозы и левулезы имеет значение не только для форсированного диуреза, но также для метаболизма аммиака и парентерального питания.

С целью предупреждения образования аммиака в кишечнике назначают мощные невсасывающиеся антибиотики, стерилизующие кишечный тракт, такие, как гентамицин, канамицин, неомицин, а также менее токсичный ампициллин. Остальное лечение симптоматическое. Противопоказано применение лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом (тетрациклин, производные фенотиазина).

Грибы с нейротропным действием

Красный мухомор (*Amanita muscaria*), волоконница патуйяра (*Inocybe patouillardii*, *Inocybe fastigiata*), говорушка восковатая (*Clitocybe delabata*), пантерный мухомор (*Amanita pantherina*).

Красный мухомор встречается в хвойных лесах горных районов с июня по сентябрь. Шляпка красная, вначале круглая, затем колокольчатая или ровная, с частыми белыми хлопьями — остатками первичной белой перепончатой пленки. Ножка белая, гладкая, у основания имеет утолщение, опоясанное 3—4 кольцами бородавок (остатки белой пленки).

Волоконница растет в кустарниках, парках, на огородах, на лесных полянах. Шляпка ее вначале белая и имеет форму зуба, а позже становится охряно-кирпичного цвета с неровными краями. Пластинки грязно-коричневого цвета, ножка бледно-розовая.

Мухомор пантерный, или пятнистый, встречается на лесных опушках и в кустарниках. Шляпка сначала выпуклая, колбовидная, затем более плоская с множеством белых хлопьев на поверхности. Молодой гриб имеет цвет кофе с молоком, старый — светло-коричневого цвета. Пластинки белые; следы пленки видны в верхней части ножки в виде кольца, ножка у основания утолщена.

Токсичность. Эти грибы содержат алкалоид мускарин, вызывающий сильное раздражение парасимпатической системы; поэтому отравление проявляется признаками сверждражения блуждающего нерва. Типичный представитель этой группы — волоконница. Некоторые из этих грибов, например красный и, особенно, пантерный мухомор, содержат атропиноподобное вещество, поэтому при отравлениях грибами нейротропного действия наблюдаются два синдрома — мускариновый и пантериновый. Отравления этими грибами редки. Мы наблюдали лишь одного ребенка с выраженным мускариновым синдромом.

Клиническая картина. Латентный период очень короткий — всего 7Г—1 ч, а при пантериновом синдроме — до 2 ч.

Мускариновый синдром характеризуется ощущением жара, потливостью, обильным выделением слюны, рвотой, сильными болями в животе и поносом, сужением зрачков и брадикардией. В тяжелых случаях наблюдаются диспноэ, цианоз, отек легких, кома и мышечные фибрилляции.

Для пантеринового синдрома, кроме желудочно-кишечных явлений, характерны еще возбуждение, дезориентация, галлюцинации, делирий и судороги, а также типичные явления угнетения блуждающего нерва; сухие слизистые, расширенные зрачки и тахикардия. Типичный случай отравления в детском возрасте описан Т. Чуковой-Божиновой [167].

Прогноз обычно благоприятный. Явления отравления проходят в течение 12 ч, редко позднее. Летальные исходы редки.

Лечение. Показано промывание желудка, медицинский уголь и слабительные. При мускариновом синдроме в качестве физиологического противоядия применяют атропин, который вначале вводят внутримышечно, а затем подкожно в дозах $1/4-1/2$ мг до получения эффекта каждые $1/2-1$ ч. При пантериновом синдроме против возбуждения применяют барбитураты, хлоразин, диазепам. Если атропиноподобное действие токсина сильно выражено, вводят пилокарпин из расчета 0,2 мг на 1 кг массы тела или физостигмин в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела до исчезновения явлений.

Грибы с местным действием

Сатанинский гриб (*Boletus satanas*), ядовитая разновидность сыроежки (*Russula emetica*), волнушка розовая, или волжанка (*Lactarius torminosus*), строчок гигантский (*Helvella csculenta*), шампиньон рыжеющий (*Agaricus xanthodernius*), энтолома бледная (*Entoiuma lividum*) и др.

Отравления этими грибами встречаются наиболее часто. Кроме перечисленных выше, некоторые виды съедобных грибов также могут вызвать синдром желудочно-кишечного раздражения, если гриб старый или несвежий.

Токсические явления обусловлены резиноидными веществами, вызывающими сильное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, отсюда и название синдрома — резиноидный.

Клиническая картина. Латентный период с момента употребления в пищу грибов до первых признаков отравления составляет 0,2—2 ч, гораздо реже до 5—6 ч. Ребенок жалуется на плохое самочувствие, сильные боли в животе, тошноту, рвоту и понос. Выраженных изменений со стороны нервной и других систем нет. Лишь в случае сильного поноса и обезвоживания может наблюдаться повышение температуры, сильная слабость и коллапс. Все жалобы и явления прекращаются через несколько часов, чаще всего через 1—2 дня. Только при отравлении энтоломой возможно легкое поражение печени [21].

Лечение. Назначают промывание желудка, медицинский уголь, слабительные. При явлениях обезвоживания применяют внутривенную капельную инфузию. При прочих явлениях лечение симптоматическое.

ДРУГИЕ ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ

В некоторых кустарниках, садовых цветах и травянистых растениях содержатся более или менее опасные яды, однако дети крайне редко отравляются ими. В табл. 12 приведены лишь наиболее важные из этих

Ядовитые растения, которые реже бывают причиной отравления детей

| Растения | Какая часть ядовита | Признаки отравления |
|--|---------------------|--|
| Волчник или волчегодник обыкновенный (<i>Daphn e mezereum</i>) | Все | Рвота, кровавый понос, возбуждение, спутанное сознание, судорги, поражение почек |
| Болиголов пятнистый (<i>Conium</i> | Все | Гастроэнтерит, мышечная слабость, парезы, паралич дыхания- |

| | | |
|--|-----------------|--|
| maculatum) | | курареподобные эффект |
| Рододендрон(Rhododendron) | Все | Слезотечение, выделения из носа, слюнотечение, рвота, замедленный пульс, судорги |
| Олеандр(Oleandrum) | Листья | Признаки схожи с признаками отравления наперстянки: рвота, понос, брадикардия, аритмия, мидриаз, потеря сознания, паралич дыхания; в одном листе содержится смертельная доза |
| Мускатный орех(Myristica fragrans) | Плоды | Покраснение кожи, сухость во рту, диплопия, галлюцинации, делирий, кома, судорги |
| Чина безлисточковая(Lathyrus odoratus) | Все | Паралич дыхания и сердечной деятельности, судорги |
| Морозник(Heleborus odorus) | | Буллезный дерматит; при употреблении внутрь- гастроэнтерит, возбуждение, аритмия, параличи, судорги |
| Паслен черный(Solanum nigrum) | Плоды и стебель | Гастроэнтерит(как при отравлении соланином) |
| Календула(ноготки)(Delphinium) | Все | Тошнота, рвота, сильная слабость, падение артериального давления, судорги |
| Нарцисс(Narcissus) | Луковица | Гастроэнтерит, коллапс, судорги |
| Ирис(Iris) | Корень | Гастроэнтерит |
| Аконит(борец)(Aconitum napellus) | Все | Буллезный дерматит; при поглощении гастроэнтерит, аритмия, параличи |

| | | |
|---|-----|---|
| Чемерица белая (<i>Veratrum album</i>) | Все | Рвота, понос, мускарино подобный эффект: слюнотечение, усиленное потоотделение, адинамия, расстройство зрения, низкое артериальное давление, аритмия, фибрилляция |
|---|-----|---|

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Производные салициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота, Салициловая кислота, Метилсалицилат, Салицилат натрия.

Другие препараты, содержащие салицилаты: Aceffin, Аскофен, Becetysal, Butosal, Цитрамон, Salicylamid, Седалгин

Производные салициловой кислоты, в том числе ацетилсалициловая кислота,— наиболее часто употребляемый лекарственный препарат. Только в США производится около 15 000 т ацетилсалициловой кислоты в год. Отравления ацетилсалициловой кислотой в США составляют половину медикаментозных отравлений среди детей и $\frac{1}{4}$ часть от общего числа отравлений в детском возрасте [392]. Одной из причин таких частых отравлений является выпуск этого препарата для детей в виде пастилы или таблеток, покрытых шоколадом. Хотя отравления салицилатами и не так часто встречаются, все же наблюдаются случаи со смертельным исходом. Первое сообщение (1954 г.) об отравлении ацетилсалициловой кислотой принадлежит Ниньо [115].

Дети отравляются салицилатами в результате несчастного случая или при лечении этими средствами. В первом случае это происходит, когда дети проглатывают попавшиеся им кисловатые таблетки ацетилсалициловой кислоты, а во втором — когда родители дают детям этот препарат в терапевтических целях в дозах, близких к дозам для взрослых. Наиболее редки случаи отравления с целью самоубийства. Из наблюдавшихся нами 43

случаев отравления детей салицилатами отравления в результате несчастного случая, лечения и попытки к самоубийству относятся как 3 : 2 : 1 .

Наиболее чувствительны к салицилатам дети грудного возраста из-за незрелости печени и ее более слабой дезинтоксикационной функции. Правда, таким детям родители крайне редко решаются давать ацетилсалициловую кислоту по собственному усмотрению, а принять его самостоятельно дети не могут. Поэтому отравления салицилатами наиболее часты в возрасте 1—4 лет. С 5-го года жизни переносимость к салицилатам возрастает, и терапевтические отравления становятся более редкими.

Токсичность. Салициловый ион — токсическая составная часть всех препаратов, содержащих до 75% салициловой кислоты. Чаще всего салицилаты попадают в организм перорально. Однако детская кожа очень хорошо резорбирует салициловую кислоту, входящую в состав различных мазей [69]. Поэтому определенную опасность представляет смазывание кожи грудного ребенка смесью смальца с ацетилсалициловой кислотой, как это делают многие бабушки. В крови половина салициловых ионов связывается с белками плазмы, а остальные ионы проникают в ткани, в частности в печень, мозг и почки, где оказывают токсическое действие. В печени салицилаты подвергаются глюкуронизации, сульфоконъюгации и т. д. После метаболизма (а салицилат натрия в неизменном виде) большая их часть выделяется почками и лишь около 8% выводится с желчью и через кишечник. Щелочная моча способствует более быстрому выведению салицилатов.

Вначале салицилаты оказывают на нервную систему возбуждающее действие. После прямого раздражения дыхательного центра следует преходящий респираторный алкалоз, компенсирующийся выделением щелочей с мочой. Эта фаза кратковременна и обычно продолжается не более 24 ч. У маленьких детей она еще более короткая, а у детей грудного возраста может вообще отсутствовать. Следующая, вторая, фаза характеризуется развитием тяжелого метаболического ацидоза, представляющего основу

клинической картины. Метаболический ацидоз частично связан с голоданием, обусловленным рвотой, а также поражением почек, но в основном является результатом нарушения функций печени. Образуется порочный круг: пораженные гепатоциты не в состоянии метаболизировать салицилаты, которые еще больше поражают паренхиму печени. В конечном итоге у ребенка развивается все более выраженный ацидокетоз с бурным дыханием, напоминающим дыхание при диабетической коме. При острых отравлениях салицилатами кровоостанавливающая функция печени обычно не затронута. Наличие кровавой рвоты и мелены обусловлено местным поражением сосудов. При исключительно редком хроническом отравлении салицилатами геморрагические проявления объясняются дикумаролоподобным действием салицилового иона.

Токсические дозы салицилатов близки к терапевтическим. Противоревматическая концентрация салицилатов в крови составляет 300—350 мкг/л, а токсическая — между 350 и 500 мкг/л [15, 18]. Практически такая концентрация достигается при суточной дозе 0,15 г салицилата на 1 кг массы тела; для годовалого ребенка это всего 3 таблетки ацетилсалициловой кислоты. Все авторы подчеркивают индивидуальную чувствительность детей к салицилатам. Доза, хорошо переносимая одним ребенком, может оказаться смертельной для другого. В большинстве наблюдавшихся нами случаев терапевтического отравления с тяжелой клинической картиной дети получали около 0,1 г/кг ацетилсалициловой кислоты в сутки. У детей с почечными заболеваниями интоксикация может наступить при приеме более низких доз. Из всех производных салициловой кислоты наиболее опасен метилсалицилат. Известны случаи выраженной непереносимости ацетилсалициловой кислоты с тяжелыми аллергическими реакциями.

Патологоанатомическая картина характеризуется тяжелой жировой дистрофией печени. Такие же изменения обнаруживаются в почках и миокарде. В головном мозге имеются очаги энцефаломалации [155]. И

слизистой оболочке желудка и кишечника можно видеть эрозии и участки кровоизлияния.

Клиническая картина. Легкие формы отравления, при которых концентрация салицилатов в крови не превышает 500 мкг/л, чаще всего остаются нераспознанными, так как проявления банальные: тошнота, рвота, шум в ушах, возбуждение, головокружение, ощущение жажды, иногда запах ацетона изо рта.

Отравления средней тяжести, которые наблюдаются гораздо чаще, возникают после проглатывания нескольких таблеток ацетилсалициловой кислоты или приема препарата в лечебных целях в дозе 0,15 г/кг маленькими детьми в течение более 2—3 дней. В подобных случаях часто возникает упорная рвота с примесью крови. Развиваются дегидратация различной степени с уменьшением кожной эластичности и олигурия; черты лица заостряются. Температура часто повышается. Ведущим признаком является частое глубокое дыхание, отражающее тяжелый метаболический ацидоз. При терапевтических отравлениях всегда обнаруживается увеличение печени. Со стороны нервной системы наблюдаются такие симптомы, как спутанное сознание, возбуждение вплоть до делирия. В подобных случаях уровень содержания салицилатов в крови колеблется между 500 и 1000 мкг/л.

Для наиболее тяжелых отравлений характерны более выраженные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, более тяжелый ацидокетоз, гипертермия и выраженные церебральные явления: буйное поведение, судороги и кома. Концентрация салицилатов в крови превышает 100 мкг/л. Смерть наступает от циркуляторного коллапса, почечной недостаточности, судорог, паралича дыхания или от бронхопневмонии, являющейся частым осложнением при отравлениях салицилатами.

При исследовании крови часто обнаруживают лейкоцитоз, гипергликемию, а в моче — гликозурию, протеинурию, реже эритроцитурию. Всегда налицо ацетонурия.

Описанные 3 формы отравления салицилатами можно определить и как 3 стадии терапевтического отравления: если не прекратить прием препарата, состояние больного ухудшится и может перейти в коматозную стадию, причем переход от второй стадии к третьей может произойти независимо от отмены ацетилсалициловой кислоты в результате необратимого поражения печени.

Диагностика отравлений в результате несчастного случая обычно не представляет трудностей. Такое отравление почти всегда обнаруживается родителями вовремя. Поэтому и лечение в подобных случаях своевременное и успешное, хотя известны случаи со смертельным исходом [132]. Диагностика затруднена при терапевтических отравлениях, так как родители обычно не сообщают о приеме ребенком ацетилсалициловой кислоты, считая ее безвредным препаратом. Поскольку родители обычно дают детям ацетилсалициловую кислоту при высокой температуре, врач может расценивать проявления отравления салицилатами как осложнение основного заболевания.

Дифференциальная диагностика. Необходимо исключить диабетическую кому, энцефалит, острую пищевую токсикоинфекцию, бронхопневмонию с токсикозом, эпилепсию и различные ацидозные состояния. Чаще всего отравления салицилатами принимают за энцефалит, который обычно начинается внезапно, без ацидозного дыхания и гепатомегалии, тогда как при терапевтических отравлениях салицилатами ацидозное дыхание и гепатомегалия являются постоянными признаками. Отсутствие анамнестических данных о предшествующем диабете и высоких значений сахара крови позволяют исключить диабетическую кому. Каждый случай диабетоподобной комы у маленьких детей должен навести врача на мысль о возможном отравлении салицилатами. В таких случаях анамнез надо собрать очень тщательно, прежде всего потому, что родители не считают нужным сообщить врачу о приеме ребенком ацетилсалициловой кислоты или подобных препаратов, а часто просто забывают об этом. Когда же родители

осознают, что врач подозревает отравление этими препаратами, они часто дают заведомо неверные сведения о числе принятых таблеток и о продолжительности лечения.

Диагностику облегчает обнаружение салициловых ионов в моче. Следует, однако, помнить, что и кетоны дают положительную реакцию, поэтому мочу надо сначала исследовать на кетоны, и если они обнаружены в моче, устранить их путем подкисления и подогревания мочи. Сходную реакцию дают и соединения фенотиазина, но при их наличии моча окрашивается в розовый цвет, тогда как при наличии салицилатов цвет мочи становится фиолетовым или пурпурно-красным. При отравлениях салицилатами отрицательная проба не исключает этого диагноза, так как салициловые ионы исчезают из мочи через 1—2 дня после прекращения приема салицилатов, и клиническая картина продолжает ухудшаться.

Прогноз при отравлениях в результате несчастного случая более благоприятный из-за своевременного оказания помощи. При терапевтических отравлениях прогни.), как правило, более неблагоприятный из-за поздней диагностики, когда уже имеются серьезные поражения печени, мозга и почек. Если отравление перешло в коматозную стадию, то в последующие 2—3 дня наступает смерть, несмотря на энергичные лечебные мероприятия. Из 43 детей с отравлением салицилатами, лечившихся в нашей клинике, смерть наступила у 7. Все умершие дети были моложе 5 лет; во всех случаях имело место терапевтическое отравление.

Показателен следующий случай. У 16-месячного ребенка поднялась высокая температура. Мать стала давать ему по 3 таблетки ацетилсалициловой кислоты в день. Уже на 2-й день у ребенка появилась рвота с желчью. На 3-й день ребенка осмотрел врач, назначивший ему микстуру и антибиотики. Мать в тот же день дала ребенку 2 таблетки ацетилсалициловой кислоты. Состояние ребенка ухудшилось, дыхание стало затрудненным, сознание спутанное. Из окружной больницы ребенка переправили в нашу клинику. При поступлении у него была отмечена

тяжелая ацидозная кома, кожа бледно-синюшного цвета, конечности холодные, пульс нитевидный. В нижних отделах легких имелись мелкие влажные хрипы; печень выступала на 5 см из-под реберной дуги, число лейкоцитов составляло 28 200, сахар крови— 1950 мкг/л. Несмотря на обменное переливание крови (500 мл), ребенок погиб на 4-й день от начала приема ацетилсалициловой кислоты. На вскрытии обнаружена выраженная жировая дистрофия печени, дистрофические изменения в остальных паренхиматозных органах и пневмония.

Прогноз особенно плохой при отравлении метилсалицилатом, который в дозе 0,5 г на 1 кг массы тела приводит к смерти в течение нескольких часов. В одном случае 4-летний ребенок погиб уже через 3 ч после того, как проглотил 1—2 глотка жидкого метилсалицилата; смерть наступила до оказания помощи. Другого, 2-летнего ребенка, выпившего 60 мл, удалось спасти с помощью обменного переливания крови и внутривенной регидратации с форсированным диурезом [233].

Лечение. Тактика врача при отравлениях в результате несчастного случая и при терапевтических отравлениях различна. В первом случае следует незамедлительно произвести промывание желудка. Промывание показано до истечения 4 ч с момента отравления [236], а по мнению некоторых авторов, даже до 14 ч [22]. По окончании промывания в желудок вводят медицинский уголь и солевое слабительное. Не следует давать щелочей, так как они ускоряют резорбцию яда. Вслед за промыванием желудка проводится капельная внутривенная инфузия с целью регидратации и форсированного диуреза. Лишь в случае приема больших доз и высокой концентрации са- лицилатов в крови (свыше 800 мкг/л) прибегают к более мощным дезинтоксикационным методам (диализ, гемоперфузия через активированный уголь, обменное переливание крови). При терапевтических отравлениях к промыванию желудка и к слабительным прибегают лишь в случае, если ребенок совсем недавно принял очередную дозу салицилата. При легких отравлениях достаточно форсированного диуреза, тогда как в

тяжелых и очень тяжелых случаях требуются незамедлительные мощные методы дезинтоксикации. В детском возрасте гемодиализ трудно применять, поэтому надо выбирать между перитонеальным диализом и гемоперфузией. При возможности можно предпринять и обменное переливание крови. Переливанием одногруппной крови обеспечивается частичное или полное замещение крови, пока уровень салицилата в крови не уменьшится до 500 мкг/л и ниже. Один наблюдавшийся нами ребенок буквально воскрес после обменного переливания крови. При гемодиализе или перитонеальном диализе рекомендуется добавить в жидкость для диализа 5% альбумин человека для лучшего извлечения салицилового иона, связанного с белками крови. Поэтому и плазмаферез кажется нам более перспективным методом. Форсированный диурез показан не только при легких отравлениях, но и в тех случаях, когда нет возможности применить другие методы дезинтоксикации или пока идет подготовка к их применению. Используются 10% глюкоза, сыворотка с глюкозой, в которую добавляют щелочи, ускоряющие элиминацию салицилатов: 8,4% бикарбонат натрия, дегидратин, ТНАМ (триметамол). Количество бикарбоната натрия определяется по избытку щелочей в крови. При невозможности такого контроля щелочи вводят до получения значений рН мочи, превышающих 7,5. Вводят 3—5 мл 8,4% бикарбоната натрия на 1 кг массы тела или ТНАМ из расчета 0,5 г/кг, т. е. 10 мл 5% триметамола или 5 мг/кг дегидратина (последний вводится только внутримышечно); дозу можно повторить по 4 раз в сутки. Последние два препарата желательно применять только при условии, что есть возможность проводить анализ газового состава крови. При осуществлении форсированного диуреза следует соблюдать основные принципы, изложенные в «Общей части» и не забывать о добавлении солей калия. При появлении геморрагических симптомов, а также в случае длительного приема токсических доз салицилатов назначают и витамин К. В остальном лечение симптоматическое. При гипертермии — холодные примочки, при судорогах — барбитураты в небольших дозах из-за

опасности паралича дыхания; предпочтительно применять диазепам и хлоралгидрат. Производные опиоидов следует избегать. При остановке дыхания — интубация и подключение аппарата искусственного дыхания.

Тесты для самоконтроля:

Укажите, как применяется кислота салициловая в медицине:

А кератолитическое средство

В жаропонижающее средство

С анальгетическое средство

Д противовирусное средство

Е фунгицидное средство

Укажите метаболиты салициловой кислоты:

А о-гидроксibenzoилглюкуронид

В о-крезол

С п-гидроксibenzoилглюкуронид

Д м-гидроксibenzoилглюкуронид

Е м-карбоксифенилглюкуронид

Укажите путь выведения метаболитов салициловой кислоты из организма:

А с мочой

В с калом

С с потом

Д с выдыхаемым воздухом

Е всё верно

Укажите метод выделения салициловой кислоты из биологического материала:

А изолирование подкисленной водой

В изолирование перегонкой с водяным паром

С деструкцией

Д изолирование ацетоном

Е изолирование пропанолом

Укажите особенность экстракции кислоты салициловой из пищевых продуктов:

А настаивание с 1% раствором натрий карбоната

В настаивание с 1% раствором натрий хлорида

С настаивание с 1% раствором натрий сульфата

Д настаивание с 1% раствором натрий фосфата

Е настаивание с 1% раствором натрий ацетата

Укажите окраску комплекса феррум (III) хлорида с кислотой салициловой при рН=1,8-2,5:

А сине-фиолетовая

В красно-бурая

С жёлтая

Д зеленая

Е фиолетовая

Укажите окраску комплекса феррум (III) хлорида с кислотой салициловой при рН=4,0-8,0:

А красно-бурая

В сине-фиолетовая

С жёлтая

Д зеленая

Е фиолетовая

Укажите окраску комплекса феррум (III) хлорида с кислотой салициловой при рН=8,0-11,0:

А жёлтая

В сине-фиолетовая

С красно-бурая

Д зеленая

Е фиолетовая

Реакция кислоты салициловой с бромной водой является:

А высокочувствительная, неспецифичная

В низкокочувствительная, неспецифичная

С высококочувствительная, специфичная

Д чувствительная, специфичная

Е всё выше перечисленное

Реакция кислоты салициловой с феррум (III) хлоридом является:

А чувствительная, неспецифичная

В низкокочувствительная, неспецифичная

С высококочувствительная, специфичная

Д высококочувствительная, неспецифичная

Е всё выше перечисленное

Укажите метод количественного определения кислоты салициловой в составе лекарственного препарата:

А броматометрия

В аргентометрия

С трилонометрия

Д йодометрия

Е редоксометрия

Какое вещество при взаимодействии феррум (III) хлоридом даёт окраску подобную кислоте салициловой:

А мальтол

В крахмал

С глюкоза

Д сорбит

Е ксилит

Пирамидон, антипирин и родственные препараты

Основные представители: Пирамидон (Amlodophen), Анальгин (Novalgin), Антипирин (Phenazon), Бутадион (Butazolidin), Бу- тапырln (Irgappyrln) Препараты, содержащие эти соединения: Alcosln, Анальгин-

хинин, Анапирин, Benalgin, Беллалгин, Coffenal, Пирамеин, Pyranal, Пирафен, Седалгин, Tempalgin, Verldon, Barbiphan, Beldipin

Производные пиразолона используются очень широко в каждодневной практике, но отравления этими препаратами среди детей встречаются относительно редко, так как они горьковаты на вкус. Это относится и к амидопирину — наиболее часто применяемому в детском возрасте жаропонижающему средству и основному лекарству при лечении ревматизма.

Токсичность. Эти соединения всасываются вскоре после их приема; они метаболизируются в печени и выделяются почками. Оказывают возбуждающее действие на головной мозг, в больших дозах вызывают судороги. В случае продолжительного приема амидопирин может вызвать нарушение гемопозза. До настоящего времени в детской клинике г. Пловдива не наблюдалось ни одного случая агранулоцитоза. Отмечаются аллергические кожные реакции — обычно макулезные, реже буллезные высыпания. Токсическая доза индивидуальна. Летальная доза амидопирин составляет 0,1 г на 1 кг массы тела. Известен летальный исход у 2-летнего ребенка, проглотившего 2,4 г амидопирин [126], и у 7-месячного ребенка, получившего 0,8 г этого препарата.

Клиническая картина. Вскоре после приема токсической дозы возникают рвота, шум в ушах, головокружение, беспокойство и возбуждение, коллапс, расстройство дыхания и тяжелые клонико-тонические судороги. Если доза смертельная, ребенок может погибнуть от судорог или асфиксии еще до оказания помощи.

При более легком отравлении наблюдаются обильное потоотделение, явления коллапса и гипертермия, легкие подергивания мышц конечностей. Антипирин может вызвать метгемоглобинемию и острый гемолиз, а бутадиион — атоксический гепатит и желтуху.

Лечение. Показаны искусственная рвота, вызванная с помощью обильного приема жидкости, промывание желудка с введением

медицинского угля и слабительного. Специфического противоядия не существует. Необходим форсированный диурез. При судорогах — фенobarбитал, diazepam, хлоразин. Следует избегать назначения анальгетиков из группы кофеина, коразола, которые могут спровоцировать судороги. В наиболее тяжелых случаях отравления прибегают к более мощным дезинтоксикационным методам. При остановке дыхания — интубация и подключение аппарата искусственного дыхания.

Фенацетин и парацетамол

Основные представители: Фенацетин, Парацетамол (Acetaminophen)

Препараты, содержащие фенацетин: Antigripal, Аскофен, Цитрамон, Пирафен, Седалгин, Sedaphen

Фенацетин и парацетамол являются производными анилина, поэтому характеризуются как яды крови.

Широко используется фенацетин, входящий в состав ряда анальгетиков.

В ряде западных стран ежедневный прием фенацетина — явление массовое, приводящее к привыканию к этому препарату и поражению почек, проявляющемуся через годы.

Токсичность. Токсические дозы фенацетина вызывают сильное возбуждение нервной системы. Кроме того, фенацетин даже в нормальных дозах может вызвать у маленьких детей и взрослых с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы метгемоглобинемию и острую гемолитическую анемию. Летальная доза фенацетина составляет 0,5 г/кг и более.

Клиническая картина. При легком отравлении наблюдаются рвота, шум в ушах, нарушения зрения, общая слабость, а при метгемоглобинемии — цианоз. Для тяжелых отравлений характерны галлюцинации, делирий, коллапс, судороги и кома. В подобных случаях в следующие 3—4 дня могут наблюдаться и тяжелые поражения печени и почек с желтухой и печеночной (гепатрической) комой. Содержание яда в крови в первые часы, превышающее 400 мкг/л, означает тяжелое течение п

плохой прогноз. У маленьких детей нередко можно наблюдать острую гемолитическую анемию даже в случае приема терапевтических доз. У одного ребенка, находившегося в нашей клинике, дважды возникали приступы острого гемолиза после приема фенаcetина. Постоянное злоупотребление фенацетином приводит к таким нарушениям, как бессонница, головные боли, тремор, даже эпилептические припадки; может развиваться интерстициальный нефрит, приводящий к нефросклерозу.

Лечение. При возникновении метгемоглобинемии или острой гемолитической анемии в связи с приемом терапевтических доз фенацетина препарат следует отменить, а в случае необходимости показано переливание крови.

При приеме токсических доз необходимо вызвать искусственно рвоту, промыть желудок, ввести медицинский уголь и слабительные. В тяжелых случаях показаны форсированный диурез, гемоперфузия и гемодиализ. В качестве антидота для предупреждения тяжелых поражений печени рекомендуется прием внутрь метионина в дозе 150 мг на 1 кг массы тела в 3—4 приема в течение 12—24 ч [27]. С этой же целью можно ввести двойную суточную дозу ацетилцистеина, разбив ее на 3—4 дозы; вводить ее следует капельно с 5% глюкозой, поскольку этот антидот вызывает неприятные побочные явления [348a]. Его можно назначать и внутрь в сочетании с каким-нибудь сиропом из-за его неприятного вкуса. Оба антидота надо применять не позднее 10—15 ч с момента отравления до поражения печени. Рекомендуется также назначить 10 мг витамина К в виде инъекций. В остальном лечение симптоматическое.

Тесты для самоконтроля:

Укажите метаболиты фенацетина:

A N-(4-гидроксифенил)ацетамид

B анилин

C N-(3-гидроксифенил)ацетамид

D N-(2-гидроксифенил)ацетамид

Е бензол

Укажите путь выделения фенацетина из организма:

А с мочой

В с калом

С с потом

Д с выдыхаемым воздухом

Е всё верно

Укажите продукт гидролиза фенацетина:

А 4-аминофенол

В анилин

С фенол

Д 4-нитрофенол

Е бензол

Укажите метод выделения фенацетина из биологического материала:

А изолирование подкисленной водой

В изолирование перегонкой с водяным паром

С деструкцией

Д изолирование ацетоном

Е изолирование пропанолом

Укажите окраску индофенолового красителя:

А красно-фиолетовая

В жёлто-зелёная

С оранжево-красная

Д чёрная

Е коричневая

Укажите окраску, которая появляется после добавления раствора аммиака к индофеноловому красителю:

А синяя

В красно-фиолетовая

С жёлтая

D зелёная

E оранжевая

Укажите окраску 3-нитрофенацетина:

A жёлтая

B красная

C синяя

D щелёная

E фиолетовая

Укажите предварительную пробу на наличие фенацетина в моче:

A реакция образования азокрасителя

B реакция образования индофенолового красителя

C реакция образования 3-нитрофенацетина

D реакция образования этилацетата

E. всё не верно

Укажите отличительную реакцию фенацетина от парацетамола:

A реакция образования индофенолового красителя

B реакция образования азокрасителя

C реакция образования 3-нитрофенацетина

D реакция образования этилацетата

E. всё не верно

Укажите метод количественного определения парацетомола и фенацетина:

A нитритометрия

B аргентометрия

C трилонометрия

D ацидиметрия

E редоксометрия

Укажите метаболит фенацетина, который обуславливает его ядовитые свойства:

A фенетидин

B анилин

С о-крезол

D бензол

E 4-нитрофенол

Укажите основной продукт реакции фенацетина с спиртовым раствором едкой щелочи и хлороформом:

A изонитрил

B фенетидин

C анилин

D фенол

E бензол

Укажите, с помощью какого реактива проводится предварительная проба на наличие кислоты салициловой в моче:

A Триндлера

B Фелинга

C Нesslera

D Миллона

E Бушарда

Хинин

Хинин, Анальгин-хинин, Гидрохлорид хинина, Corazol-Chinin

Несмотря на слабые жаропонижающие свойства хинина, мы включили его в эту группу, так как в практике он широко используется при лихорадочных состояниях и простудных заболеваниях. По данным А. Монова [9], препараты, включающие хинин, являются наиболее частой причиной отравлений среди взрослых. В детском возрасте он уступает по частоте отравлений белергамину и дизепину. Это не относится к тяжести отравления хинином. Согласно патологоанатомическим данным Хр. Пеева [121], хинин является наиболее частой причиной смерти при отравлениях в детском возрасте. Это обусловлено не только токсичностью вещества, но и тем, что маленькие дети проглатывают его в относительно больших дозах из-

за красной, сладкой на вкус оболочки драже. Исход попыток к самоубийству среди детей старшего возростал обычно благоприятен.

Токсичность. Хинин — яд, действующий протоплазму. Поражает в первую очередь клетки нервной системы, зрительный и слуховой нервы. Кроме того, снижает возбудимость сердечной мышцы и несколько уменьшает ее сократительную способность. Хинин обезвреживается в печени, а выделяется почками. Его токсическая доза составляет 0,05 г на 1 кг массы тела, летальная доза — 0,1 г/кг. Несколько драже, содержащих 0,2 г, могут привести к гибели ребенка в возрасте от 1 до 3 лет. Так, у ребенка в возрасте 2¹/₂ лет наступила клиническая смерть после приема 1,3 г хинина [45].

Клиническая картина. Первыми признаками отравления являются боли в животе, тошнота, рвота, реже понос. Затем следуют проявления со стороны нервной системы: звон в ушах, переходящая глухота, головная боль, светобоязнь, возбуждение, шатающаяся походка (хининовое опьянение), расширение зрачков и брадикардия. Зрение быстро ухудшается, в тяжелых случаях до полной слепоты в результате спазма сосудов сетчатки. Поражение сердца проявляется в нарушении сердечного ритма, понижении артериального давления; при электрокардиографии выявляется удлинение PQ, сплюснутый или инверсный зубец T, депрессия ST [45, 148]. В наиболее тяжелых случаях возбуждение переходит в делирий с судорогами и комой. Смерть наступает от паралича жизненно важных центров или от асистолии.

Признаки непереносимости иногда наблюдаются даже при приеме терапевтических доз: кожная сыпь, тромбоцитопеническая пурпура, отек Квинке, протеинурия.

Диагноз ставится на основании характерных симптомов — мидриаза, брадикардии и чаще всего амавроза. Отравление хинином нужно дифференцировать от отравления препаратами наперстянки, для которого

характерны изменения ЭКГ. Ориентировочное значение имеет и проба Эсбаха.

Прогноз неблагоприятный, если учесть, что член, детей погибает до госпитализации, уже в первые минуты или часы после отравления. В менее тяжелых случаях наступает выздоровление, зрение постепенно восстанавливается. Очень редко сохраняется полная слепота или сужение поля зрения.

Лечение. Исключительно важное значение имеет раннее промывание желудка с введением медицинского угля и слабительного, поскольку специфического противоядия нет. Для промывания желудка предпочтительно пользоваться 1 % раствором танина, который осаждает алкалоиды. С целью элиминации яда из организма прибегают к форсированному диурезу без ощелачивания мочи. При наличии достоверных сведений о приеме смертельной дозы и по истечении длительного периода с момента отравления, достаточного для резорбции яда, показаны более быстрые и мощные методы депурации, такие, как гемоперфузия, гемодиализ, плазмаферез и обменное переливание крови. В остальном лечение симптоматическое. В борьбе с коллапсом применяют аналептики. Во избежание стойкой слепоты вводят ретробульбарно сосудорасширяющие средства. Назначают витамины группы В.

СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Хлороформ, фторотан (Halothane), хлорэтил, эфир и др.

Относительно безвредной является закись азота, или веселящий газ. Применение всех остальных средств для наркоза вызывает побочные явления и связано с различными осложнениями. Эфир вызывает осложнения со стороны легких. Хлороформ, хлорэтил, трихлорэтилен, фторотан обладают гепатотоксическими свойствами — у некоторых больных наблюдается повышение уровня билирубина в крови с субиктерусом и легкой желтухой.

Хотя и крайне редко, но может развиваться острая желтая атрофия печени. Во время наркоза могут возникнуть нарушения сердечного ритма.

Об этом следует помнить при выборе средства для ингаляционного наркоза, в особенности, если речь идет о детях с заболеваниями печени.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Производные опия

Основные представители: Кодеин, Фосфат гидрокодона (dicodid). Дионин, Экстракт опия, Героин, Морфин, Омнопон, Опий в порошке, Pulvis Primulae opiatas, Pulvis Doweri, Настойка опия простая Препараты, содержащие производные опия: Aceffein, Alcozin, Кодтерпин, Ephocodral, Седалгин, Sedalgin-Neo, Beldipin

Отравления препаратами опия в детском возрасте редки, но протекают тяжело и драматически. Эти отравления возникают в результате ошибки со стороны медицинских работников или родителей, реже — в результате несчастного случая и почти никогда в результате попытки к самоубийству. Почти в ³Д таких случаев, наблюдавшихся в нашей клинике, это были дети грудного возраста, ставшие жертвой неосведомленности или невнимания родителей и близких. К сожалению, ошибки нередко совершают и медицинские работники. Вот несколько примеров.

Студент-медик дал своему грудному ребенку половину порошка, содержащего 0,02 г дионина, и вскоре после этого привез его в клинику в состоянии глубокой комы с приступами апноэ.

Одна санитарка пожаловалась врачу клиники, что у ее грудного ребенка возникают кишечные колики. Врач посоветовал ей дать ребенку 2—3 капли настойки опия. Ребенок был доставлен в клинику с приступами апноэ и тонико-клоническими судорогами.

Пятилетний мальчик проглотил несколько таблеток белергамина. В связи с сильным возбуждением участковый врач ввел ему 0,01 г морфина, после чего ребенок был доставлен в клинику в состоянии глубокой комы, с точечными зрачками и расстройством дыхания.

С тех пор как установлен строгий контроль за назначением производных опия, отравления ими стали крайне редки. За последние годы мы не наблюдали ни одного случая.

Токсичность. Производные опия угнетают ферментативные процессы клеток головного мозга. Вначале происходит угнетение коры головного мозга, а затем и более глубоких структур. Большие дозы приводят к коме и параличу дыхательного центра; неочищенные препараты, содержащие различные алкалоиды, включая и токсическое вещество тебаин, могут вызвать судороги, что часто наблюдается у детей грудного возраста. Сочетание производных опия с барбитуратами приводит к отравлению даже в небольших дозах, как это имело место в одном из приведенных выше случаев.

Яд может попасть в детский организм не только перорально, но и при введении в виде инъекций. В последнем случае его токсичность более высокая, так как при этом яд минуется печень, в которой происходит его обезвреживание, и выделяется почками главным образом в форме глюкуронатов. Значительная часть его поступает в кишечный тракт, поэтому целесообразно применить слабительные, независимо от времени, прошедшего с момента отравления, и от пути проникновения в организм. Производные опия проникают через плаценту и могут вызвать асфиксию новорожденного, поэтому во время родов следует избегать назначения матери производных опия.

Токсическая доза морфина для взрослых составляет от 0,03 до 0,05 г. Летальная доза при пероральном приеме — 2 мг на 1 кг массы тела, в виде инъекций — 0,5 мг/кг. Дети, а особенно дети грудного возраста, очень

чувствительны к алкалоидам опия. Всего 1 мг морфина и 1—3 капли настойки опия могут привести к гибели грудного ребенка [25, 26]. В большинстве наблюдавшихся нами случаев отравление грудных детей наступило после приема таблетки „Pulvis Primulae opiatum“, т. е. 6 мг опия в

порошке. Поэтому во всех руководствах фигурирует предупреждение о том, чтобы детям до 2 лет не давать производных опиоидов.

Клиническая картина. Уже через 10—15 мин после отравления ребенок бледнеет и погружается в глубокий сон, а в тяжелых случаях — в состояние комы с отсутствием рефлексов. Дыхание становится неправильным, типа чейн-стоксова, очень замедленным (до 1—2 в 1 мин), как будто бы ребенок забывал дышать. Этот обязательный и важный диагностический признак мы наблюдали у всех детей грудного возраста, находившихся на излечении в клинике. Вторым типичным признаком является выраженный миоз — зрачки становятся точечными, не реагируют на свет и расширяются лишь перед смертью. Пульс сначала замедлен, а затем учащен, слабый и неправильный, конечности холодные. Обычно налицо гипотермия, но позднее температура может повыситься. Возможна задержка мочи. Судороги могут возникнуть еще вначале или несколько позже и явиться причиной смерти. Чаще всего смерть вызывается параличом дыхания, после которого сердце продолжает работать еще несколько минут. Если ребенок остался в живых, позднее может развиться бронхопневмония.

Диагностика. При быстро развившейся коме, точечных зрачках и приступах апноэ надо в первую очередь думать об отравлении производными опиоидов; необходимо проверить, не получал ли ребенок препараты опиоидов. При дифференциальной диагностике следует исключить другие отравления, сопровождающиеся миозом.

Двухмесячный ребенок принял порошок, назначенный в связи с кишечной коликой. Уже через 15 минут он впал в коматозное состояние с неправильным дыханием. Ребенок сразу был доставлен в больницу, и порошки, назначенные врачом, родственники принесли с собой. Клиническая картина была типичной для отравления производными опиоидов. Участковый педиатр заявил, что прописал ребенку карбонат кальция с сахаром. Однако порошки имели горьковатый привкус. При проверке оказалось, что в аптеке

по ошибке были выданы порошки, предназначенные для взрослого, которые содержали 0,02 г дионина. Ребенка удалось спасти.

Прогноз в прошлом был неблагоприятным, но улучшился благодаря введению специфического противоядия.

Если ребенок не погиб в первые 12 ч, то шансы на его спасение значительно возрастают. В. Антова [32] сообщила о случае, когда 7-месячному ребенку ввели подкожно 0,01 г морфина; ребенок остался жив после комы, продолжавшейся 24 ч. Выздоровели и все наши больные, даже 2-месячный внебрачный ребенок, которому мать дала 7 таблеток Pulvis Primulae oriatius с целью убийства.

Лечение. Очищение пищеварительного тракта от проглоченного и дополнительно выделившегося яда является обязательным мероприятием. Если состояние пострадавшего этого требует, следует срочно ввести противоядие; промывание желудка и введение в него слабительного откладываются до того момента, когда это становится возможным. Желудок промывают 0,5% раствором перманганата калия; последние 50 мл оставляют в желудке. В случае попадания в организм яда в виде инъекций, выше места инъекции накладывают жгут Эсмарха; в место инъекции вводят физиологический раствор и $\frac{1}{4}$ мг адреналина.

Специфическим противоядием является аллилнорморфин, который конкурентным путем замещает в ферментативных системах нервной клетки морфии и другие производные опия и нейтрализует их действие на дыхательный центр. Конвульсивный эффект сохраняется. Нужно помнить, что при отсутствии отравления производными опия введение аллилнорморфина само может вызвать подобные явления. Эффект аллилнорморфина расценивается как «волшебный» [107]. Вводят его медленно внутривенно или внутримышечно в дозе $\frac{1}{10}$ мг на 1 кг массы тела; дозу повторяют каждые 20—30 мин до восстановления нормального дыхания и сознания. Отсутствие эффекта от введения антидота говорит против

отравления производными опия. Доза препарата налоксон в 10 раз ниже — 0,01 мг на 1 кг массы тела.

При первом тяжелом и продолжительном приступе апноэ прибегают к интубации с управляемым дыханием до введения противоядия и получения нужного эффекта. Не следует забывать и о простых методах возбуждения дыхания, таких, как пощипывание кожи, раздражение горячей и холодной водой и т. д. Установление внутривенной капельной системы целесообразно для реанимации и эвакуации яда. В случае кишечных спазмов и задержки мочи вводят атропин, а при осложнениях со стороны легких — антибиотики.

**Синтетические препараты с морфиноподобным действием
Lydol (Contradol, Dolantin, Dolargan, Dolcontral), Промедол,
Valoron**

Как в терапевтическом, так и в токсикологическом отношении эти препараты схожи с производными опия. Клиническая картина при отравлении этими препаратами отличается от таковой при отравлениях производными опия тем, что при нем более выражены галлюцинации, буйное поведение и судороги. Вместо миоза может наблюдаться мидриаз. И при отравлениях синтетическими препаратами с морфиноподобным действием угнетающее действие на головной мозг усиливается в случае применения барбитуратов, производных фенотиазина и ингибиторов моноаминоксидазы.

Лечение то же, что и при отравлениях производными опия.

Тесты для самоконтроля

Максимальное количество морфина экстрагируются хлороформом при рН равном:

A 8,6-10,2

B 1,6-3,2

C 12,5-14

D 4,4-6,5

E 7,2-8,0

Укажите, какому процессу подвергается морфин при метаболизме в организме человека:

А N-деметилованию

В аминированию

С дезаминированию

Д восстановлению

Е всё указанное не верно

При экстрагировании морфина водой из биологического материала используется кислота:

А сульфатная

В цитратная

С нитратная

Д тартратная

Е хлоридная

Укажите кислоты, которые используются при выполнении реакции Пеллагри для обнаружения морфина:

А хлоридная и сульфатная

В хлоридная и нитратная

С сульфатная и нитратная

Д хлоридная и нитритная

Е все ответы верны

Кроме морфина положительную реакцию Пеллагри также дает:

А кодеин

В этилморфин

С диацетил морфин

Д апоморфин

Е все ответы верны

Укажите окраску, возникающую в результате взаимодействия морфина с раствором феррум (III) хлорида:

А синяя

В красная

С зеленая

Д желтая

Е фиолетовая

Укажите окраску, возникающую в результате взаимодействия морфина с раствором калий (III) гексацианоферрата:

А синяя

В красная

С зеленая

Д желтая

Е фиолетовая

Укажите систему растворителей, которая используется для обнаружения морфина методом тонкослойной хроматографии:

А эфир-ацетон-25% р-р аммиака

В хлороформ-ацетон-диэтиламин

С бутанол-кислота ацетатная-вода

Д ацетон-эфир

Е изопропанол-диэтиламин-толуол

Укажите окраску, возникающую в результате взаимодействия морфина с реактивом Марки:

А сине-фиолетовая

В красная

С жёлто-зеленая

Д желтая

Е голубая

Кодеин является:

А метилморфином

В диацетилморфином

С моноацетилморфином

Д диэтилморфином

Е все ответы не верны

Произошло отравление опиум. При исследовании «щелочного» хлороформного экстракта необходимо учесть, что в процессе биотрансформации кодеина одним из продуктов метаболизма является:

А Морфин

В Тебаин

С Героин

Д Этилморфин

Е Папаверин

Укажите, какому процессу подвергается кодеин при метаболизме в организме человека:

А О-деметилованию

В аминированию

С окислению

Д гидроксированию

Е всё указанное не верно

Укажите окраску, возникающую в результате взаимодействия кодеина с 0,5% раствором аммоний ванадата и 2% раствором кислоты сульфатной:

А зеленая переходящая в синюю

В красная переходящая в зеленую

С синяя переходящая в зеленую

Д желтая переходящая в красную

Е фиолетовая переходящая в желтую

Укажите систему растворителей, которая используется для обнаружения кодеина методом тонкослойной хроматографии:

А хлороформ-ацетон-диэтиламин

В эфир-ацетон-25% р-р аммиака

С бутанол-кислота ацетатная-вода

Д ацетон-эфир

Е изопропанол-диэтиламин-толуол

Укажите отличительную реакцию морфина от кодеина:

А с феррум (III) хлоридом

В реакцией Пеллагри

С с реактивом Марки

Д с реактивом Фреде

Е все ответы не верны

Морфин можно определить по поглощению света в УФ-области спектра. При какой длине волны раствор морфина имеет максимум поглощения в спирте этиловом:

А 287 нм

В 284 нм

С 281 нм

Д 255 нм

Е 218 и 260 нм

При использовании реактива Манделина для выявления дионина реакция считается позитивной при возникновении:

А зеленого окрашивания

В сине-зеленого окрашивания

С фиолетового окрашивания

Д сине-фиолетового окрашивания

Е красного окрашивания

Использование реактива Фреде при выявлении алкалоидов привело к образованию стойкого фиолетового окрашивания. Это может свидетельствовать о наличии в биоматериале:

А Морфина

В Апоморфина

С Бруцина

Д Кодеина

Е Папаверина

Для выделения морфина из биологического материала используются методы, которые базируются на изолировании его:

А Этанолом, подкисленным кислотой оксалатной

В Настаиванием с водой

С Минерализацией биологического материала

Д Перегонкой с водяным паром

Е Этанолом, подкисленным хлоридной кислотой

Основным механизмом биотрансформации папаверина являются:

А О-деметилирование

В N-метилирование

С О-метилирование

Д ацетилирование

Е. Гидроксилирование

Отличить опиум от опиоидов позволяет химико-токсикологическое исследование на наличие:

А меконин

В морфин

С папаверин

Д тебаин

Е наркотин

Исследование на наличие наркотина производят в тех случаях, если в вытяжках с биологического материала обнаружен:

А морфин

В кониин

С никотин

Д ареколин

Е атропин

Экспресс-тестирование исследуемой пробы на наличие опиума проводят:

А реактивом Марки

В концентрированной кислотой сульфатной

С коцентрированной кислотой хлорной

Д раствором прочного синего Б

Е раствором калий йодида

Героин при попадании в организм преимущественно метаболизируется до:

А морфина и 6-моноацетилморфина

В кодеина

С морфина

Д 6-ацетилморфина

Е 3-ацетилморфина и морфина

Произошло отравление алкалоидами опия. Как химически доказать, что отравление вызвано опиумом, а не морфином? Провести реакцию на:

А меконовую кислоту

В троповую кислоту

С салициловую кислоту

Д кислоту ацетатную

Е кислоту хлоридную

СНОТВОРНЫЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Барбитураты и небарбитуратовые снотворные

Барбитураты: Барбитал (веронал), Барбамил, Hexadorm-Calcium,

Hexobarbal (Phanodorm), Фенобарбитал (Barbarphen, люминал), тиопентал, Barbiphan, Veridon

Другие снотворные: Радедорм, Ноксерон, Methaqualon (Dormutil).

Комбинированные препараты: Tardil

Барбитураты наиболее часто используются для самоубийства среди взрослых как за рубежом, так и в Украине. Отравления этими лекарственными препаратами среди детей наблюдаются реже и являются главным образом результатом несчастного случая. В нашей клинике

находилось на излечении 34 ребенка с отравлением барбитуратами. Если к ним добавить еще 203 случая отравлений белергамином, то отравления этой группой ядов составят 13% от общего числа отравлений в детском возрасте.

Токсичность. Все барбитураты резорбируются из кишечника очень хорошо. Они оказывают действие главным образом на центральную нервную систему, блокируя ферментативные системы и угнетая активность коры головного мозга и двигательные центры. В высоких дозах оказывают действие на более глубокие структуры подкорки, приводят к коме и тормозят дыхательный и вазомоторный центры. Токсический эффект барбитуратов потенцируется нейролептическими средствами и алкоголем и усиливается суммарным эффектом других снотворных.

Токсическая доза превышает в несколько раз терапевтическую дозу. Летальная доза для взрослых от 4 до 8 г в зависимости от препарата и индивидуальной переносимости. Известен случай со смертельным исходом после приема 1 г фенобарбитала и благоприятный исход после приема 20 г этого же препарата [22]. Летальная доза для детей составляет 0,1 г на 1 кг массы тела. Некоторые авторы считают, что дети и люди пожилого возраста более подвержены отравлению барбитуратами [9]. Dogis даже подчеркивает, что 0,1 г фенобарбитала может вызвать смертельное отравление в раннем детском возрасте. Однако мы пользуемся этой дозой для получения глубокого сна при некоторых исследованиях детей в возрасте 1—3 лет и ни разу не наблюдали побочных явлений. Подобной же точки зрения придерживаются Саггоп и François [18]. Барбитураты выделяются с молоком матери: если она приняла более высокую дозу, то у ее грудного ребенка может наблюдаться сонливость.

Барбитураты выделяются почками — до 25% в первые сутки и до 75% в течение 48 ч в случае применения длительно действующих препаратов; барбитураты кратковременного действия быстро обезвреживаются печенью и поэтому выделяются почками менее интенсивно и в неизменном виде.

Клиническая картина. При легких отравлениях первыми признаками являются шатающаяся походка, атаксия и невнятная речь, словно у ребенка распух язык. Затем наступает сонливость, сменяющаяся глубоким сном. Рвоты обычно нет из-за угнетения соответствующих центров. Мы не наблюдали рвоты ни в одном случае такого отравления. Родители нередко застают ребенка спящим в постели или на полу, а попытки разбудить его не дают результата. Если принятая ребенком доза фенобарбитала не превышает 1 г, кома не развивается, рефлексы понижены, но не отсутствуют, ребенок реагирует на покалывание. Дыхание замедленное, глубокое, но ритмичное, зрачки расширены.

При тяжелых отравлениях наступает полная кома с отсутствием рефлексов, коллапсом, малым пульсом, низким артериальным давлением, бурным дыханием с пау- 13ми, иногда по типу чейн-стоксова дыхания; в конце дыхание становится поверхностным. Такую тяжелую кому мы наблюдали лишь в двух случаях. Высокая температура, характерная для отравления барбитуратами у п (рослых, у детей не отмечается. Если в этой терминальной стадии не будет оказана соответствующая помощь, то ребенок погибнет от отека легких или от паралича дыхания.

Для картины крови характерен лейкоцитоз с нейтро- филией в 80% случаев. Могут наблюдаться и изменения на ЭКГ — удлинение *S{T* и отрицательный *T*. Отмечаются тяжелые изменения на ЭЭГ — в коматозной стадии преобладает беспорядочная биоэлектрическая активность на фоне медленных низковольтных волн. Появление плоских кривых означает близкую смерть и поэтому является плохим прогностическим признаком [293, 299]. На основании данных ЭЭГ можно судить и об эффекте применяемого метода дезинтоксикации.

Диагностика. Отравление барбитуратами характеризуется «спокойной» комой, гипотонией мышц с гипорефлексией, артериальной гипотензией, гипотермией и мидриазом. Отсутствие запаха изо рта позволяет исключить алкогольное отравление. Коматозное состояние при отравлениях

производными опия характеризуется точечным сужением зрачков и приступами апноэ. Диабетическую кому распознать нетрудно по глубокому ацидозно-му дыханию. В случае повышения температуры необходимо исключить энцефалит, для которого, впрочем, характерно внезапное возникновение судорог и комы в ходе острого лихорадочного заболевания. Врачи часто ошибочно предполагают наличие черепной травмы, так как родители сообщают, что ребенок потерял сознание после падения, тогда как на самом деле падение явилось результатом атаксии при отравлении барбитуратами. Отсутствие очаговой симптоматики и неизмененный ликвор позволяют исключить неврологические заболевания. Обнаружение длительно действующих барбитуратов в моче возможно только по прошествии минимум 2—3 дней после их приема.

Прогноз чаще всего благоприятный. Он зависит от возраста ребенка, характера и дозы барбитурата. Препараты длительного действия (фенobarбитал) вызывают более тяжелые отравления. Большинство детей пробуждаются через 24—36 ч, реже через 48 ч. Неблагоприятное прогностическое значение имеют такие признаки, как суженные и нереагирующие зрачки, нарушения дыхательного ритма, высокая температура. И все же при правильно проведенном лечении даже наиболее тяжелые случаи отравления заканчиваются благополучно. Все наблюдаемые нами дети выздоровели. Однако и после выведения ребенка из коматозного состояния его жизнь остается в опасности из-за возможной аспирационной пневмонии. Иногда в течение нескольких дней после выведения из комы наблюдаются замедленные реакции и преходящий амавроз.

Лечение. Поскольку барбитураты замедляют опорожнение желудка, промывание показано по истечении 5—6 и даже 10 ч с момента отравления. Если ребенок находится в коматозном состоянии, необходимо принять соответствующие меры для избежания аспирации желудочного содержимого. По окончании промывания желудка в него вводят медицинский уголь и слабительные.

В качестве физиологических антидотов используют бемеGRID (агипнон), фенамин, стрихнин и др. Шведские авторы [337], использовавшие метод форсированного диуреза с ощелачиванием мочи, получили прекрасные результаты; с тех пор большинство авторов стараются обходиться без перечисленных выше антидотов и прибегают к ним лишь в крайне тяжелых случаях [26], а другие считают их даже неуместными [21, 356]. В прошлом мы пользовались стрихнином, вводя его в количестве 1 мг каждые 20—30 мин до частичного пробуждения ребенка. Фенамин вводят из расчета $\frac{1}{4}$ мг на 1 кг массы тела. В настоящее время наиболее эффективным антидотом считается бемеGRID, который вводят из расчета 1 мг на 1 кг массы тела; вводят его внутривенно медленно, а еще лучше через капельную систему; дозу повторяют каждые 15—20 мин до частичного пробуждения ребенка. Если ребенок после этого снова впадает в кому, дозу повторяют. Известен случай, когда при лечении 14-месячного ребенка общая доза бемеGRID составила 2827 мг [125]. В случае положительного симптома Хвостека и спонтанных подергиваний мышц лица введение антидотов следует прекратить. Нельзя забывать о том, что сочетание перечисленных антидотов приводит к суммарному эффекту, поэтому его следует избегать.

Основным дезинтоксикационным методом является форсированный диурез. Если при нормальном диурезе почками выделяется до 20% барбитуратов продолжительного действия и до 10% барбитуратов непродолжительного действия, то при форсированном диурезе их выделение возрастает до 85 и 20% соответственно [292,355]. Для этой цели внутривенно капельно вводят 10% глюкозу, сыворотку с глюкозой и маннитол или фурантрил, с тем чтобы суточный диурез составлял 3—5 л. Дезинтоксикационный эффект форсированного диуреза усиливается при алкализации мочи 8,4% бикарбонатом натрия. Таким образом можно добиться снижения концентрации барбитуратов в крови в 2—3 раза. Только у больных с существовавшим еще до отравления заболеванием почек или очень высокой концентрацией яда в крови (до 1000 мкг/л) могут

потребуется другие методы дезинтоксикации (гемодиализ и гемоперфузия через активированный уголь).

Больной должен лежать с низко расположенной головой; несколько раз в день необходимо менять его положение для избежания ателектазов и предупреждения легочных осложнений и образования пролежней. Следует уделять должное внимание уходу за полостью рта, терморегуляции и питанию. В профилактических целях назначают антибиотики.

Белергамин и белонал. В состав этих препаратов входят фенобарбитал и атропин. В картине отравления доминируют признаки барбитуровой интоксикации из-за его более высокого содержания в драже и более продолжительного действия, тогда как действие атропина прекращается довольно быстро.

По нашим материалам, отравление белергамином являлось наиболее частым медикаментозным отравлением, однако за последние годы его место заняли дизепии и диазепам. Дети обычно не проглатывают более 10—15 драже, т. е. 0,2—0,3 г фенобарбитала, так что мы не наблюдали отравлений со смертельным исходом.

В клинической картине вначале переплетаются признаки атропинового и барбитуратового отравления. Первым признаком обычно является рвота, после чего у ребенка наблюдается покраснение лица и расширение зрачков. Ребенок вскоре засыпает. Атропиновая фаза отравления продолжается несколько часов в зависимости от индивидуальной чувствительности ребенка. Далее сохраняется лишь глубокий сон под воздействием барбитуратов; ребенок просыпается через 24 ч, иногда позже.

Лечение состоит в промывании желудка, которое показано до 5—6 ч с момента отравления; по окончании промывания в желудок вводят медицинский уголь и слабительное. При барбитуратовой коме проводится лечение, описанное в соответствующем разделе.

Хлоралгидрат

Используется только в условиях стационара как противосудорожное средство. Поэтому отравления хлоралгидратом возможны только в больнице в результате непереносимости или ошибки в дозировке. Дети обычно переносят хлоралгидрат хорошо.

Клиническая картина. При применении очень больших доз у ребенка возникает сонливость, гипотермия, после чего он впадает в коматозное состояние с арефлексией и нарушением дыхания; затем развиваются коллапс, цианоз и судороги.

Лечение. В случае перорального приема назначают медицинский уголь и слабительное. При введении хлоралгидрата в виде клизмы проводят промывание толстого кишечника физиологическим раствором. В остальном лечение такое же, как при барбитуратовых отравлениях.

Магния сульфат

При использовании в качестве слабительного магния сульфат практически безопасен. В крайне редких случаях он может резорбироваться через слизистую оболочку кишечника и вызывать токсические расстройства. Токсические явления обычно наблюдаются при внутривенном введении, в особенности в случае превышения дозы. После внутримышечного введения токсические явления наблюдаются редко.

Токсичность. Попав в кровь в большой концентрации, ионы магния оказывают курареподобное действие, вызывая нервно-мышечную блокаду. Действие на центральную нервную систему сульфата магния выражается в угнетении сердечной деятельности, резком понижении артериального давления и параличе дыхания. Поэтому внутривенного введения магния сульфата следует избегать, за исключением тех случаев, когда у больного установлена гипомagneзиемия. При ошибочном введении большого количества магния сульфата возникают профузный понос и дегидратация.

Сестра по ошибке подала врачу шприц с сульфатом магния вместо глюкозы для внутривенного введения. Врач ввел ребенку 10 мл 25% раствора этого препарата. Уже во время вливания ребенок перестал дышать,

наступила клиническая смерть. Ошибка была обнаружена сразу; было начато внутривенно вливание глюконата кальция. Дыхание восстановилось. Однако известен случай со смертельным исходом после внутривенного введения 20 мл 25% раствора сульфата магния [131].

Клиническая картина. Подкожное и внутримышечное введение препарата в больших дозах оказывает снотворный эффект, вызывает значительное снижение артериального давления; возможно возникновение коллапса. Внутривенное введение препарата в больших дозах вызывает приступы апноэ и остановку сердечной деятельности.

Лечение. В случае ошибочного внутривенного введения препарата в больших дозах необходимо незамедлительно ввести физиологический антидот— 10% глюконат кальция в дозе 5—10 мл. При поносе, возникшем в результате приема слабительного в больших дозах, следует проводить борьбу с дегидратацией.

Соли брома

Аммония бромат, калия бромат, натрия бромат

Острые отравления редки в детском возрасте. Признаки отравления: рвота, общая слабость, сонливость, шатающаяся походка, нарушение сознания, в тяжелых случаях — кома. Могут наблюдаться гипотермия, артериальная гипотония, сердечная слабость. Исход благоприятный.

Для хронического отравления бромом характерны типичные кожные высыпания, а также угнетение психики и безразличное состояние. Бромизм может возникнуть и у грудного ребенка, мать которого длительное время принимает броматы.

Лечение. При остром отравлении назначают промывание желудка и слабительные. Внутривенно вводят физиологический раствор и сыворотку с глюкозой; хлор замещает в тканях и крови бром, который выводится с мочой. При тяжелых отравлениях показан форсированный диурез. При первых проявлениях бромизма прекращают прием солей брома.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Барбитураты: Гексамидин, Benzonal, Primidon

Производные гидантоина: Antiepilepticum (Diphenyl, Sanepil), Дифенин (Zentroneal, Comital, Antisacer), Sacerno (Mesantoin), Phenydantin

Производные оксазолидина: Trimedal, Триметин, Tridion, Troxi- don

Сукцинимида: Этосуксимид (Suxilep, Zarontin)

Амиды, сульфаниламиды и другие средства: Хлоракон (Beclamid), Ospolot, Карбамазепин (Tegretol, Amizepin)

Эта группа лекарственных препаратов обладает слабым снотворным эффектом, но выраженным противосудорожным действием. Отравления этими средствами участились ввиду их широкого применения.

Токсичность. Многие противоэпилептические средства, даже при приеме их в терапевтических дозах, вызывают неприятные побочные явления — тошноту, головокружение, галлюцинации, кожные высыпания. Токсические дозы близки к терапевтическим. Эти средства основное воздействие оказывают на центральную нервную систему, где они вызывают паркинсоноподобные явления и угнетение коры головного мозга. Кроме того, они поражают печень и почки, а иногда и костный мозг.

Клиническая картина. Для острого отравления характерны тошнота, рвота, головокружение, сонливость, атаксия, тремор, дизартрия, снижение зрения, диплопия, мидриаз, нистагм. При больших дозах возникают нарушение сознания и кома. Иногда наблюдается токсический гепатит с желтухой и нефротический синдром.

Поражение костного мозга может возникнуть вследствие хронического отравления этими препаратами при приеме больших доз и проявляется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. В зависимости от вида препарата встречаются и некоторые специфические проявления. Так, например, для отравления производными гидантоина характерны припухлость десен, анемия и лейкопения. У некоторых больных, получавших длительное время эти препараты, возникает пневмофиброз [25].

Лечение. При остром отравлении назначают промывание желудка, медицинский уголь и слабительное. Показан также форсированный диурез, ускоряющий выделение яда почками. При тяжелых отравлениях барбитуратами может потребоваться применение бемегида (агипнона) и других подобных средств. В остальном лечение симптоматическое.

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Транквилизаторы

Производные фенотиазина: Аминазин (Chlorpromazine, Chlorazin, Plegomazin, Megahpen), Трифтазин (Fluperin), Френолон, Leponex, Левомепромазин (Minozinan, Tisercin), Marophen, Мера- sin, Фторфеназин (Mirenil, Lyogen), Pernazin (Taxilan), Метера- зин (Prochlorperazin, Metarazin, Stemetil), Тиоридазин (Мелле- рил), Тиопроперазин, Tyruyen, Тиэтилперазин Производные тиоксантена: **Хлорпротиксен (Truxal)**

Производные бутирофенона: Droperidol, Галоперидол, Трифлупе- ридол (Trisedyl, Triperidol), Пимозид (Opan)

В последние годы нейролептические средства и транквилизаторы получили очень широкое распространение. Уже имеются тысячи препаратов, а фармацевтические фирмы продолжают производить и рекламировать все новые и новые. Соответственно ежегодно возрастает число отравлений этими препаратами среди детей, причем транквилизирующие, нейролептические, антигистаминные и другие свойства этих препаратов переплетаются до такой степени, что практическому врачу уже трудно сориентироваться.

Наиболее широко используются производные фенотиазина, поэтому ниже мы приводим описание картины отравления этими препаратами.

Токсичность. Производные фенотиазина жирорастворимы и поражают главным образом клетки нервной системы и печени. Они блокируют окислительные процессы в нервных клетках и вытесняют из них калий. Действие их распространяется на ретикулярную формацию,

экстрапирамидальную систему и отчасти на кору головного мозга. Одновременно они оказывают адренолитическое и холинолитическое действие, из-за чего резко снижается артериальное давление. Они потенцируют действие барбитуратов, производных морфина и спирта. Токсические дозы варьируют в зависимости от индивидуальной чувствительности. Даже общепринятые дозы могут вызывать побочные явления: сухость во рту, тахикардию, артериальную гипотензию, головокружение, кожные высыпания, желтуху. Мы наблюдали токсические проявления у маленьких детей при дозе 3 мг на 1 кг массы тела. Летальная доза колеблется от 15 до 150 мг на 1 кг массы тела в зависимости от препарата. Для маленьких детей фатальными могут оказаться 10 таблеток (250 мг), а для грудных даже две таблетки.

Клиническая картина. Рвота не характерна для отравления этими препаратами, так как они обладают противорвотным эффектом. В легких случаях наблюдаются вялость и выраженная мышечная гипотония, головокружение, неуверенная походка, сухость во рту, миодриаз, снижение артериального давления. Иногда возникает миоз. При тяжелых отравлениях отмечаются двигательное беспокойство, тремор и ригидность; ребенок быстро становится сонливым, у него может даже развиваться коматозное состояние с циркуляторным коллапсом, подергиваниями мышц лица и характерной гиперэстензией шеи, тонико-клоническими судорогами, характерными для детского возраста. Часто отмечается гипотермия, значительно реже повышенная температура тела.

Может наблюдаться тахикардия с изменениями на ЭКГ — удлинение *SQT*, изменения зубца *T* и аритмия. Обычно ребенок выходит из коматозного состояния, но вялость, нарушение равновесия и сухость во рту могут сохраняться в течение 3—4 дней [162]. Возможна желтуха вследствие поражения печени [75].

Диагностика затруднена при отсутствии анамнестических данных. В отличие от отравления другими препаратами, коматозное состояние при

отравлении производными фенотиазина сопровождается выраженной артериальной и мышечной гипотонией. Ориентировочное значение имеет проба для выявления этой группы ядов в моче (см. с. 54).

Лечение. Своевременное промывание желудка, медицинский уголь и слабительное. Специфического противоядия нет. Нельзя особенно рассчитывать на методы диализа, так как производные фенотиазина плохо им поддаются. Поэтому при очень тяжелых отравлениях прибегают к плазмаферезу, гемоперфузии через активированный уголь и частичному или полному обменному переливанию крови. В остальном лечение симптоматическое. На холинергические проявления воздействуют физостигмином, против артериальной гипотензии и циркуляторного коллапса вводят кофеин, эфетонин, эфортил. При судорогах— небольшие дозы барбитуратов, так как их действие потенцируется производными фенотиазина.

Алкалоиды раувольфии

Резерпин (Serpasil), Resemdid, Rethizid, Bipressin

Широкое использование этих препаратов для лечения гипертонической болезни привело к резкому учащению отравлений среди детей. Лишь за 5-летний период Н. Мирчев [96] наблюдал 62 случая отравления детей в возрасте от 1 до 5 лет.

Токсичность. Резерпин резорбируется быстро и полностью в кишечнике, после чего скапливается в клетках печени и нервной системы, где задерживается длительное время. Он блокирует отложение биогенных аминов в адренергических нервных клетках и облегчает выделение катехоламинов из организма. Отсюда его основное действие — адренолитическое, с значительным снижением артериального давления, а вторичное — возбуждение блуждающего нерва. В небольших дозах он оказывает седативное и транквилизирующее действие, тогда как в больших, токсических, дозах вызывает возбуждение и судороги. Токсическая и летальная дозы точно не установлены, хотя и наблюдались отравления со

смертельным исходом [80]. Судороги возникли у 2-летнего ребенка после приема всего 2,5 мг резерпина [314], но описан также случай, когда удалось спасти другого 2-летнего ребенка, принявшего 200 мг резерпина [20].

Клиническая картина. Даже в случае приема обычных доз возникают побочные явления: сонливость, брадикардия, выраженная артериальная гипотензия. При остром отравлении наблюдаются сонливость, депрессия, адинамия, усиленная секреция из носа, боли в животе и понос, выраженная артериальная гипотензия с явлениями коллапса, из-за чего часть больных попадает в инфекционные отделения с подозрением на пищевую токсикоинфекцию. Большинство больных, которых мы наблюдали, поступили с диффузным покраснением кожи, сохранявшимся 3—4 ч. Отмечалась и инъецированная конъюнктура. У половины детей имеется мидриаз, и лишь в наиболее тяжелых случаях — миоз [96]. Нередко повышается температура тела. В наиболее тяжелых случаях начальная сонливость быстро переходит в коматозное состояние с клоническими подергиваниями отдельных мышечных групп. Смерть может наступить от паралича дыхания. Прогноз зависит от дозы, все наблюдавшиеся Мирчевым дети, принявшие до 2,5 мг резерпина, выздоровели, как и все наши больные.

Лечение. Промывание желудка, медицинский уголь и слабительное. Внутривенное вливание сыворотки с глюкозой и 10% раствора глюкозы для обеспечения форсированного диуреза. Против артериальной гипотензии назначают кофеин. Адреналин и норадреналин бесполезны ввиду блокады адренергических систем. При остальных проявлениях отравления симптоматическое лечение.

Транквилизаторы

Диазепам (Faustan, Реланиум), Хлордиазепоксид (Элениум, Librium), Leronex, Metromin, Neurolox (Atarax), Рудотель, Тазепам, Оксазепам, Tempidon, Мепротан, (Мепробамат), Триоксазин

Эти препараты имеют различный химический состав, но оказывают одинаковое действие; они угнетают деятельность подкорковых формаций

мозга, оказывая седативный и миорелаксантный эффект. Широкое их применение привело к резкому повышению частоты отравлений среди детей.

Токсичность. Основной представитель этой группы— мепробамат (мепротан) в больших дозах приводит к коматозному состоянию и судорогам. При хроническом злоупотреблении может вызвать угнетение костного мозга и в конечном итоге панмиелофтиз. В нашей практике преобладают отравления хлордиазепоксидом. Его летальная доза для взрослых составляет 100—150 мг на 1 кг массы тела, а для детей — 20—100 мг на 1 кг массы тела [97]. По нашим наблюдениям, токсические проявления возникают после приема маленькими детьми 25 мг; однако мы не наблюдали смертельных исходов даже после приема 200 мг.

Клиническая картина очень схожа с картиной отравления производными фенотиазина, так как их механизм действия схож, поэтому некоторые авторы рассматривают эти отравления в одной группе с депрессантами. Острое отравление начинается с сухости во рту, тошноты, иногда рвоты, атаксии и дизартрии, сонливости, мышечной слабости. В этом случае, как и при отравлении резерпином, наблюдаются покраснения кожи, мидриаз, реже миоз, возможен нистагм. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, которое может продолжаться до 24 ч, реже дольше. Возможны и мышечные подергивания вплоть до тонико-клонических судорог. У детей с отравлением хлордиазепоксидом мы только однажды наблюдали глубокое коматозное состояние и судороги. Прогноз вообще благоприятный, хотя известны случаи со смертельным исходом [151].

Лечение. Промывание желудка, медицинский уголь и слабительное. Специфического антидота нет. При угнетении парасимпатической системы хороший эффект достигается введением физостигмина в дозе $\frac{1}{25}$ мг на 1 кг массы тела. Мепробамат хорошо поддается диализу, но диазепам и хлордиазепоксид — плохо. Поэтому при наиболее тяжелых отравлениях этими препаратами можно прибегать к гемоперфузии, плазмаферезу и

частичному обменному переливанию крови. В остальном лечение симптоматическое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. - К. - Вища школа. - 1995. С. 423.
2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев. - Вища школа. - 1989 С. 447
3. Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ (практикум). - Киев. - Вища школа. - 1982 С. 423
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. -М. - Медицина. -1975. -с. 326
5. Шаповалов В.А., Шаповалова В.В. Справочник по правовой и судебной медицине. - Харьков. - Торсинг. - 1997 С. 654
6. Крамаренко В.Ф., Туркевич Б.М. Анализ ядохимикатов. - М. - Химия. - 1978 с.
7. Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії // В.В.Болотов, Е.І.Стадніченко, В.С.Бодіор, - Х. Основа. -1997. С.164
8. асков Д., Пейчев П. Фармакология. София, 1972. Л
9. етков В., Тодоров И. Фармакобиохимия. София, 1962. П
10. аева Л. В кн.: Иеотложни снмптоми и синдроми. София, 1961. С
11. мольянов В. В. БМЭ, т. 22, с. 750—807. С
12. руков Б., Стоянов П. Странични явления при лекарствената терапия. Пловдив, 1963. Ю
13. lbahary C. Maladies médicamenteuses. Paris, 1953. А
14. rena J. M. Poisoning, toxicology, symptoms, treatment, 4 ed. Illinois, 1978. А
15. rugsh H., Klimmer C. R. Vergiftungen im Kindesalter. Stuttgart, 1966. В
16. arron R., Francois R. Les intoxications chez l'enfant. Paris, 1955. С
17. eichmann W. B., Gehrde H. W. Toxicology of drugs and chemicals. New York, 1969. D

18. reisbach R. H. Handbook of poisoning, 7 ed. Los Altos California, 1974. D
19. vreaux J. C. et al. Precis de toxicologie clinique. Paris, 1963. E
20. ahre R., Truhaut R., Regnier M. T. Traitement d'urgence des intoxications. Paris, 1957. F
21. rejaviel V. P., Bourdon R. Toxicologie clinique et analytique, 2 ed. Paris, 1975. F
22. udewig R., Lohs K. H. Akute Vergiftungen. Jena, 1970. L
23. oeschlin S. Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart, M
24. 964. 1
25. hienes C. H., Haley T. H. Clinical toxicology, 5 ed. Philadelphia, 1972. T
26. ale J. A., Meredith T. J. Poisoning diagnosis and treatment, London, 1981. V

Дополнительные источники

27. Абезгауз А. М.— Вопр. охр. мат., 1972, 17, 8, 49—53.
28. Алмазова И. Г.— Педиатрия (М.), 1971, 3, 77—78.
29. Ангелов А. Хемолитични анемии в детската възраст, II изд. Пловдив, 1975.
30. Ангелов А., Антонов А.— Пед. ак. и гин., 1959, 2, 7—10.
31. Антова В.— Съвр. мед., 1955, 6, 117—119.
32. Бобев Др., Ралчева А.— Педиатрия (С.), 1964, 3, 2, 104—105.
33. Божиков С., Темпов И.— Съвр. мед., 1950, 1, 4, 55—56.
34. Бойкинов Б.— Педиатрия (С.), 1966, 5, 3, 304—307.
35. Вапцаров Ив., Михов Хр.— Пед., ак. и гин., 1957, 1, 5, 35—40.
36. Вапцаров Ив., Михов Хр., Костова Е.— Съвр. мед., 1963, 14, 12, 35—41.
37. Вапцаров Ив., Михов Хр.— Педиатрия (С.), 1966, 5, 3, 284—292.
38. Вапцаров Ив. и др.— Неврол. психиатр, и неврохир., 1968, 2,
39. Василева Р. Научни трудове ВМИ. София, т. III, вип. 3, 1957.172.
40. Василева Р. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965, 85—87.
41. Василева Р., Калчев Я., Цеков Г. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965, 79—81.
42. Василев В. Я.—Педиатрия (С.), 1969, 8, 1, 86—88.
43. Василев В. Я.— Педиатрия (С.), 1971, 10, 1, 76—77.
44. Велчева Х. Педиатрия (С.), 1975, 14, 6, 597—600.
45. Велчева Х.— Педиатрия (С.), 1977, 16, 1, 43—46.
46. Виксин Ю. С.— Клин, мед., 1964, 42, 4, 123—129.

47. Беликова Е. и др.— Съвр. мед., 1963, 14, 6, 36—39.
48. Генов Д.— Съвр. и мед., 1957, 8, 8, 97—99.
49. Генов Г. М.— Съвр. мед., 1959, 10, 5, 81—84.
50. Гизов Г. и др.— Съвр. мед., 1951, 2, 2, 111—119.
51. Гизов Г., Василева Р., Доспевски Д.— Изв. Мед. инст. БАН, 1951, кн. 2—3, 291—319.
52. Глозман О. С., Касаткина А. П. Детоксичная терапия при острых отравлениях и аутоинтоксикациях. Ташкент, 1970.
53. Димитров Д., Мълчанов Д.— Съвр. мед., 1960, 11, 1, 100—102.
54. Димчев Д. и др.— Съвр. мед., 1960, 11, 2—3, 80—88.
55. Доспевски Д., Иотова М. Научни трудове ИСУЛ, 1953, кн. 2, 117. v
56. Доспевски Д.— Съвр. мед., 1955, 6, 11, 124—129.
57. Дочев Д., Латифян К.— Съвр. мед., 1958, 9, 4, 92—95.
58. Дрогичина Э. А., Резинков Л. Я.— Педиатрия (М.), 1946, 6, 31.
59. Ерак П.— Мед. гласник, 1958, 10, 424—425.
60. Ерак П.— Мед. преглед., 1962, 15, 6, 357—360.
61. Желев Ж., Славова Р.— Педиатрия (С.), 1962, 1, 36—42.
62. Зизов Н.— Педиатрия (С.), 1965, 4, 5, 547—548.
63. Иванов Ив. и др.— Диворастящи и култивирани гъби. София, 64. 1965.
65. Йорданова Д., Спасова В. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив, 26—28 септ. 1974 (резюмета), 168.
66. Калева А., Кръстев Б.— Неврол., психиатр, и неврохир., 1964, 3, 5, 359—364.
67. Калоянова Ф.— Съвр. мед., 1957, 8, 5, 68—74.
68. Калоянова Ф., Спасовски М. Селскостопанска токсикология. София, 1970.
69. Калчев Я. Сборнк. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
70. Караламбев Я.— Съвр. мед., 1960, 11, 5, 88—93.
71. Кармилов В. А.— Фармакол. и токсикол., 1973, 36, 5, 727—728.
72. Кацнельсон И. Б.— Сов. мед., 1960, 24, 2, 131—135.
73. Керекowski Ив., Бъчварова В.— Педиатрия (С.), 1965, 4, 2, 218—221.
74. Киров К. В кн.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. София, 1961.
75. Киров К., Дончев П., Василева Б.— Съвр. мед., 1957, 8, 10, 55—60.
76. Киров Ив. и др.— Пед., ак. и гин., 1960, 4, 2, 3—19.
77. Коларски С.— Съвр. мед., 1962, 13, 12, 45—46.
78. Кръстев Б.— Педиатрия (С.), 1966, 5, 3, 292—296.
79. Куюмджиев Д., Чомаков М.— Педиатрия (С.), 1968, 7, 2, 195—200.
80. Ландышев Ю. С. и др.— Клин, мед., 1969, 10, 141—142.
81. Локай А. Я., Богачик Я. А., Донич Я. С.— Педиатрия (М.), 82. 3, 76—77.
83. Лужников Е. А., Панков А. Г.— Клин, мед., 1969, 7, 134—137. 82а.
Лужников Е. А., Дагаев В. Н., Фирсов Я. Я. Основы реаниматологии при острых отравлениях. Москва, 1977, с. 318—323.

84. Лужников Е. А.— Терап. архив., 1976, 48, 10, 122—127.
85. Лужников Е. А.— Терап. архив, 1976, 48, 9, 84—88.
86. Лужников Е. А.— Терап. архив., 1974, 46, 12, 122—123.
87. Лужников Е. А. и др. — Клинич. мед., 1981, 69, 3, 89—93.
88. Лужников Е. Л.—Анестезиол. и реаниматол., 1977, I, 82—85.
89. Луцкий Я. М.— Суд. мед. експерт., 1976, 19, 3, 35—38.
90. Маринов Д.— Педиатрия (С.), 1964, 3, 2, 103—104.
91. Маринов Д. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив, 26 - 28 септ. 1974 (резюме), 167.
92. Маринов Ст.— Съвр. мед., 1964, 15, 3, 31—36.
93. Маркова Р. и др. III нац. конгрес на бълг. педиатри.— Пловдив, 26—28 септ. 1974 (резюме), 166.
94. Маждраков Г. и др.— Съвр. мед., 1969, 20, 5, 219—222.
95. Миланов Г.— Педиатрия (С.), 1968, 7, 2, 200—202.
96. Минков А.— Съвр. мед., 1958, 9, 4, 10—14.
97. Миронов П.— Съвр. мед., 1950, 1, 3, 125—130.
98. Мирчев Я.— Педиатрия (С.), 1978, 17, 2, 215—218.
99. Мирчев Я.— Педиатрия (С.), 1980, 19, 3, 287—290.
100. Михельсон В. А. и др.— Педиатрия (М.), 1974, 5, 27—30.
101. Михов Хр. Сборн. трудове ВМИ. Пловдив, т. 13, 1959/1960, 549—557.
102. Михов Хр.— Педиатрия (С.), 1973, 12, 4, 357—362.
103. Михов Хр., Калева А.— Педиатрия (С.), 1962, 1, 3, 44—48.
104. Михов Хр., Бойкинов Б., Демирев Д.—Педиатрия (С.), 1966, 3, 298—301.
105. Михов Хр., Вапцаров Ив.— Педиатрия (С.), 1966, 5, 3, 277—284.
106. Михов Хр., Терзиев Г.—Педиатрия (С.), 1973, 12, 4, 353—356. 101.
- Михов Хр. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив, 26—28 септ. 1974 (резюме), 160.
107. ПП., Михов Хр., Кръстев Б.— Хигиена, 1955, 8, 5, 388—392.1(1)
- Михов Хр. и др. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив.
108. Монов Ал.— Съвр. мед., 1965, 16, 3, 146—149.
109. Мордохай М. Д., Атанасова М. Д., Станчев И.— Съвр. мед., 1957, 8, 5, 74—79.
110. Мошкин В. А.—• Клинич. мед., 1971, 49, 5, 145—148.
111. Мурмов А. Л. и др.— Здравеохр. Рос. Фед., 1976, 11, 26—30.
112. Назарев Р. М.— Аптвч. дело, 1965, 14, 6, 66—68.
113. Настев Г. и др.— Неврол. и психиатр., 1962, 1, 4, 3—11.
114. Николов П.— Съвр. мед., 1951, 2, 6, 67—68.
115. Ниньо Ш.— Съвр. мед., 1954, 5, 7, 116—118.
116. Ормантаев К. С., Рахманова М. Я.—Педиатрия (М.), 1974, 5, 30—31.
117. Панайотов Б.— Съвр. мед., 1962, 13, 1, 72—74.
118. Пандаров Р. и др.— Педиатрия (С.), 1979, 18, 1, 107—108.
119. Панчев Г.— Педиатрия (С.), 1964, 3, 2, 95—99.
120. Пачев Хр., Кръстев Б.— Педиатрия (С.), 1976, 15, 3, 249—251,
121. Пеев Хр.— Мед. проблеми, 1967, 19, 4, 77—80.

122. Пенчев Ив., Попов Ал.— Мед. летописи, 1949, 9, 825—966.
123. Петков В., Овчаров Р.— В кн.: Проблеми на съвременната клинична фармакология. София, 1963.
124. Петков Г. и др.— Педиатрия (С.), 1975, 14, 6, 616—618.
125. Петков Г. и др.— Педиатрия, 1974, 13, 5, 435—439.
126. Печилков Ив., Попова М. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
127. Печилков И., Димитрова И. — Педиатрия (С.), 1975, 14, 2, 131—133.
128. Петровски Ст., Костич С.— Югосл. педиатр., 1961, 4, 3.
129. Пинкас П. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив, 26—28 септ. (резюме), 163.
130. Пищиков Б., Паскалева П.— Педиатрия (С.), 1975, 14, 4, 371—374.
131. Подъяпольская В. П., Семенова П. Е.— В кн.: Руковод. педиатрии. т. IV. Москва, 1963, 594.
132. Попвасилев Ив., Минчев Т. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
133. Попов М.— Съвр. мед., 1962, 13, 12, 47—48.
134. Попов М.— Съвр. мед., 1963, 14, 1, 19—22.
135. Попов М.— Педиатрия (С.), 1964, 3, 2, 101.
136. Попов М.— Педиатрия (С.), 1977, 16, 4, 353—356.
137. Попова М., Михайлов М. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
138. Попова М., Терзиев Г., Димитров Д.— Folia medica, 1964, 6, 5, 350—353.
139. Рубстов А. Ф.— Суд. мед. експерт., 1977, 20, 1, 57—59.
140. Рудаков Л. Ф.— Педиатрия (М.), 1970, 1, 20—22.
141. Свиначев А., Бояджиев Я.— Педиатрия (С.), 1979, 18, 5, 484—488.
142. Сечанов Ив. Гъбите в България. София, 1957.
143. Симеонов А. и др.— Съвр. мед., 1957, 8, 4, 23—41.
144. Станева Д.— Съвр. мед., 1959, 10, 9—10, 140.
145. Станчев З.— Съвр. мед., 1954, 5, 1, 93—98.
146. Статева Ст., Ескенази Ф. — Пед., ак. и гин., 1957, 1-, 2, 70—72.
147. Стефанов Г.— Педиатрия (С.), 1963, 2, 3, 78—79.
148. Стефанов Г.— Педиатрия (С.), 1964, 3, 2, 101—102.
149. Стойчева Л., Абрашева П. Научни трудове ВМИ, София, 1958, т. V, вип. 2, 121«Сухинин П. Л., Дагоев В. Н., Лужников Е. А.— Сов. мед., 1965, 2, 144—146.
150. Тоболин В. и др.— Вопр. охр. мат. дет., 1969, 1, 79—81.
151. Темкое Ив. и др.— Съвр. мед., 1958, 9, 3, 3—23.
152. Темков Ив., Колее Н., Даскалов Ж.— Съвр. мед., 1962, 13, 1, 51—54.
153. Темков Ив., Дицова А., Бояджиева М. В кн.: Невролептиците в неврологията и психиатрията. София, 1961.
154. Терзиев Г.— Педиатрия (С.), 1966, 5, 3, 301—304.

157. Терзиев Г., Печилков Ив., Искров Г. Сборн. научни трудове ВМИ. Пловдив, 1963, т. 17, 115—123.
158. Терзиев Г. и др.— *Folia medica*. 1964, 6, 4, 274—278.
159. Терзиев Г. III нац. конгрес на бълг. педиатри. Пловдив, 26—28 септ. 1974 (резюмета), 170.
160. Узунов Г., Боокинов С., Георгиев Я.—*Съвр. мед.*, 1958, 9, 3, 23
27.
161. Узунов Г., Божинов С.— *Съвр. мед.*, 1951, 2, 24—30.
162. Хавезов П.— *Педиатрия (С.)*, 1965, 4, 5, 548—550.
163. Хубенова Л., Лазарова К.— *Педиатрия (С.)*, 1976, 15, 3, 246—251.
164. Цветков И., Абрашева П., Симеонов И. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
165. Цончев Ив.— *Съвр. мед.*, 1958, 9, 4, 95—98.
166. Черномашенцева И. П., Тольцман Т. И.— *Фармация*, 1970, 19, 1, 70—79.
167. Чомаков М., Димитрова Я. Сборн. докл. I нац. конф. съд. мед. София, 1965.
168. Чукова-Божинова Т.— *Педиатрия*, 1967, 6, 1, 83—90.
169. Шиковенски П., Темков Ив.— *Съвр. мед.*, 1950, 1, 3, 109.
170. Школьников С. Б.— *Здравоохр. Рос. Фед.*, 1965, 9, 9, 27—28.
171. Шмилев И.— *Педиатрия (С.)*, 1966, 5, 3, 307—310.
172. Штейнберг Р. Д., Айзенштадт Э. Т.— *Педиатрия (М.)*, 1946, 6, 30.
173. Adriani J.— *J. A. M. A.*, 1962, 179, 752—758.
174. Alejam N., Albagli Ch.— *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 1962, 5, 702.
175. Amenât P. et al.— *Z. ges. inn. Med.*, 1971, 26, 14, 188—190.
176. Arena J. M.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 477—494.
177. Arena J. M.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 465—502.
178. Arena J. M.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 613—615.
179. Arena J. M.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 619—636.
180. Arena J. M.—*J. A. M. A.*, 1975, 233, 4, 358—363.
181. Arena J. M.— *J. A. M. A.*, 1975, 233, 8, 900—903.
182. I HI Arena J. M.— *J. A. M. A.*, 1975, 232, 11, 1272—1275.
183. IMV Astmch H. W. et al.— *Acta Pharm. Toxicol.*, 1977, 41, Suppl. 2,
184. 110—70.
185. IM I A;/,;ino.i A.— *Pediat. Pol.*, 1962, 37, 12. 1323—1329.
186. ernard R. et al.— *Marseille Médicale*, 102, 1965, 6, 527—532.
187. Bernheim M.— *Pédiatrie*, 1959, 14, 487—494.
188. Bernheim M. et al.— *Presse Méd.*, 1959, 67, 1525—1528.
189. Bismuth C. et al.— *Coeur et Médecine*, 1968, 8, 3, 425—432.
190. Bismuth C. et al.— *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 1625.
191. Bismuth C. et al.— *Nouv. Presse Méd.*, 1979, 8, 1235—1238.
192. Blum D. et al.— *Acta Paed. Helv.*, 1972, 27, 4, 425—436.
193. Blum C. et al.— *Acta Franç. Pédiat.*, 1979, 36, 2, 199—203.

194. Bocquet A. et al. *Rev. Pediat.*, 1979, 15, 457—466. 200a. Bondoli A. et al.— *Minerva Anesthesiol.*, 1971, 47, 12, 821—825.
195. Bonnet F. et al.— *Acta Paed. Belg.*, 1961, 15, 3, 117—126.
196. Borbély F.— *Praxis*, 1969, 58, 49, 1608—1610.
197. Boron P., Kossakowski P.— *Pædiat. Pol.*, 1974, 49, 4, 407—411.
198. Bourgeois P. et al.— *Rev. tuberc. pneumol.*, 1962, 26, 5—6, 678—681.
199. Bronson W. R. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1980, 99, 1, 18—26.
200. Bücheleres G. *Kinder Artztl. Praxis*, 1952, 8, 352.
201. Buharvella R. J.— *Jnd. Pediatrics*, 1969, 6, 141—145.
202. 207a. Bulla M., Roth B.— *Fortschrit. Med.*, 1982, 100, 6, 230—235.
203. Capt 3. D., Buchanam M. D.— *3. A. M. A.*, 1965, 194, 5, 565—566.
204. Cashman W. G.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 525—534.
205. Cann H. M. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 4, 534.
206. Carron R.— *Courrier*, 1962, 12, 2, 77—84.
207. Catala J., Martin J.— *Nourrisson*, 1960, 2. 212a. Chang T. M. S.— *Contr. Nephrol.*, 1982, 29, 11—22.
208. Chang T. M.— *Kidney International*, 1976, 10, Suppl. S. 305—311. 213a. Chang T. M. et al.— *Pediatrics*, 1980, 65, 4, 811—814. 213b. Chavers B. M. et al.— *Kidney Int.*, 1980, 18, 3, 386—389.
209. Chisolm J. J.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 593—611.
210. Chisolm J. J.— *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 591—615.
211. Cholewa L.— *Acta Pharm. Toxicol.*, 1977, 41, Suppl. 2, 543—550.
212. Christen H. J. et al. XVI Intern. Congr. of Pediatrics, 8—13, IX 1980 (Abstr.).
213. Chricnton J. U., Elliot G. S.— *Canad. Med. Ass. J.*, 1960, 85, 26, XI.
214. Cloup M. et al.— *Arch. Franç. Pédiat.*, 1979, 36, 2, 207—216.
215. Cohen-Solal J.— *Médecine Infant.*, 1963, 8, 437—442.
216. Corby D. J. et al.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 545—556.
217. Corby D. J. et al.— *Pediatrics*, 1967, 40, 5, 871—874.
218. Corby D. J., Decker J.— *Pediatrics*, 1974, 54, 3, 324—328.
219. Constantino D. et al.— *Pédiatrie*, 1978, 34, 310—332.
220. Crotty J. J., Verhulst H. I.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 741—746.
221. Curry A. S.— *Brit. Med. J.*, 1963, 5364, 1040—1041.
222. Daunderer M.— *Fortsch. Med.*, 1978, 96, 25, 1315—1317.
223. Daunderer M.— *Fortsch. Med.*, 1978, 96, 26—27, 1359—1360.
224. Daunderer M.— *Fortsch. Med.*, 1979, 97, 3, 99—102.
225. Daunderer M.— *Fortsch. Med.*, 1979, 97, 5, 198—203.
226. Degoy A. et al.— *Toulouse Médicale*, 1960, 1.
227. Deonna T., Guignard J. P.— *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 9, 743—744.
228. Diamond E. F., Young V. R.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1958, 95, 3, 309—310.
229. Di Liberti J.— *J. Pediatrics*, 1975, 86, 1, 106—107.
230. Done A. K.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 569—581.

231. Done A. K., Temple A. R.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 528—551. 236a. Driggers D. A.— *Postgrad. Med.*, 1982, 72, 2, 52—59.
232. Dutz H., Eckardt D.— *Zschr. Inn. Med.*, 1971, 26, 14, 183—185.
233. Eade N. R. et al.— *Pediatrics*, 1974, 54, 3, 351—356.
234. Efthymion M. L., Gaultier M., Couso F.— *Lion Médical*. 1973, 229, 235. 167—172.
236. Eitzman V. D., Wolfson L. S.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 4, 397—401.
237. Eliot N., Rouquette C. R.— *Rev. Pédiatr.*, 1971, 7, 6, 395—402.
238. Eriksson M. et al.— *Acta Paed. Scand.*, 1979, 275, Suppl., 96—101.
239. Falk W., Weikmann E.— *Wien. Klin. Wschr.*, 1969, 81, 48, 867—873.
240. Fournier E. M. et al.— *Presse Méd.*, 1966, 74, 33, 1197—1199.
241. Fox H. E. et al.— *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 132, 354.245a. Fraser N. C.— *Brit. Med. J.*, 1980, 280, 6231, 1595—1598.
242. Frederich A.— *Pédiatrie*, 1978, 33, 1, 5—12.
243. Fritz M. W. et Zalewski T.— *Pediatr. Pol.*, 1963, 8, 759—745.
244. Fritzsche W.— *Zschr. Inn. Med.*, 1971, 26, 14, 190—192.
245. Gaultier M.— *Cournier*, 1962, 12, 2, 85—86.
246. Gaultier M. et al.— *Urgence Méd. et Chir.*, 1964, 1, 1, 21.
247. Gaultier M., Gervais P.— *Presse Méd.*, 1965, 73, 40, 2251—2254.
248. Gaultier M. et al.— *Presse Méd.*, 1965, 73, 42, 2349—2354.
249. Gaultier M. et al.— *Ann. Biol. Clin.*, 1966, 24, 3—4, 327—352.
250. Gaultier M. et al.— *Acta Pharm. Toxicol.*, 1977, 41, Suppl. 2, 339.
251. Gaultier M. et al.— *Concour Méd.*, 1962, 84, 6505—6512.255a. Gelfand M. C.— *Contr. Nephrol.*, 1982, 29, 101—113.
252. Gellis S. S., Kagan B. M.— *Curunt. Pediat. Therapy*, 4, 1970.
253. George D. M. et al.— *J. Pediat.*, 1971, 79, 1, 125—126.257a. Gibson T. P. et al.— *Kidney Int.*, 1980, 18, Suppl. 10, 101—105.
254. Giovaechini R. P.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 645—652.
255. Girard J. P. et al.— *Helv. Med. Acta*, 1969/1970, 35, 2, 86—95.
256. Gofferje H.— *Med. Welt*, 1977, 28, 6, 273—275.
257. Goldner B. *Sympos. über Intoxicationen* — Mainz, BRD, Marz 1978.
258. Govaerts M.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 729—739.
259. Gniazdowska Z. et al.— *Pediat. Pol.*, 1966, 41, 8, 987—992.
260. Graham J. D.— *Practitioner*, 1966, 197, 528—535.
261. Graham J. D., Hitchens R. A.— *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1967, 21, 108—114.
262. Graham J. D.— *Brit. Med. J.*, 1977, nov. 2, 6098, 1339—1340. yil/liuif'iiard J. et al.— *Ann. Pédiatr.*, 1969, 4, 284—290.
263. Jacobziner H.— *J. A. M. A.*, 1956, 162, 5, 454—459.
264. Jacobziner H.— *J. A. M. A.*, 1959, 171, 1769—1777.
265. Jacobziner H., Raybin H. W.— *J. Pediat.*, 1956, 49, 592—606.
266. Jeanneret G.— *Méd. Hygiène*, 1962, 20, 185—187.
267. Jensen J., Vale J. A.— *Acta Pharm. Toxicol*, 1977, 41, Suppl. 2, 437—442.
268. Johnson H. D.— *J. Amer. Pharm. Assoc*, 1969, 9, 214.

269. Jones P. W., Work C. E.— *Amer. J. Child*, 1961, 102, 173.
270. Jouglard J. et al.— *Lyon Méd*, 1973, 229, 2, 186—187.
271. Julian M. et al. *Practitioner*, 1972, 208, 252—253.
272. Kahn A., Blum D.— *Arch. Franç. Pédiat*, 1978, 35, 4, 442—447.
273. Kaufmann J. et al. — *Dtsch. Wochenschr*, 1962, 46, 2374.
274. Katje S.— *Pediat. Clin. N. Amer*, 1970, 17, 3, 515—524.
275. Keddy J. A.— *Canad. Med. Assoc. J*, 1964, 91, 13, 675—680.
276. Kessel A.— *Therapiwoche*, 1970, 14, 597.
277. Köhler H.— *Zschr. Inn. Med*, 1971, 26, 180—182.
278. Königshausen T. et al.— *Acta Pharm. Toxicol*, 1977, 41, Suppl. 2,
279. 71—77,
280. Korninger H. C, Lenz K.— *Wien. Klin. Wochenschr*, 1978, 90, 1, 1—7.
281. Kränzle H. /. — *Dtsch, Med. Wochenschr*, 1954, 1756.
282. Krienke E. G.— *Z. Artzl. Fortbild*, 1965, 54, 6, 497—507.
283. Krienke R. G.— *Pädiat. Praxis*, 1976, 17, 1, 87—96.
284. Krienke E. G.— *Pädiat. Praxis*, 1976, 17, 2, 293—300.
285. Kurtz D. et al.— *Rev. Neurol*, 1967, 117, 3, 531—532.299a. Kynel V.— *Cesl. Pediatr*, 1981, 36, 9, 514—515.
286. Laaban J. et al.— *Sem. Hop. Paris*, 1964, 40, 53, 2897—2901.
287. Lajouanine P., Canet J., Moreau L.— *Nourrisson*, 1958, 46, 3, 81—■ 107.
288. Larcan A. et al.— *Acta Pharm. Toxicol*, 1977, 41, Suppl. 2, 341.
289. Lawrence R. A. et al.— *Mol. Treatm*, 1967, 4, 4, 633—647.
290. Lenz K. et al.— *Dtsch. Med. Wochenschr*, 1979, 104, 35, 1222—
- 1224.304a. Lenz K. et al.— *Wien. Med. Wochenschr.*, 1981, 131, 4, 95—98.
291. Leveque B., Boucard F.— *Ann. Pédiat*, 1977, 24, 3, 197—202.
292. Linton A. L., Luke R. G., Briggs J. D.— *Lancet*, 1967, 2, 7512,
293. Scherz R. G.— *Pediat. Clin. N. Amer*, 1970, 17, 3, 713—727.
294. Scherz R. G.— *Pediatrics*, 1974, 54, 3, 323—324.
295. Shir key H. C.— *Mod. Treatm.*, 1971, 8, 3, 580—592. 367a. Schreiner G. E.— *Contr. Nephrol.*, 1982, 29, 7—10.
296. Schuster H. P.— *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1971, 96, 8, 326.
297. Seifert L.— *Cescosl. Pediat.*, 1959, 1, 48—54.
298. Simon C., Bieback H.— *Münch. Med. Wochenschr.*, 1966, 108, 28, 1421—
- 1423.
299. Simons F. E. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1, 39—41.
300. Sobel R.— *Pediatrics*, 1969, 44, Suppl., 811—816.
301. Sobel R.— *Pediatrics*, 1971, 48, 4, 673—674.
302. Steel C. M. et al.— *Brit. Med. J.*, 1967, 5566, 3, 663—667.
303. Sternberg B. et al.— *Rev. Neurol.*, 1969, 121, 3, 227—236.
304. Staninec M., Milek E.— *Cescosl. Pediat.*, 1962, 10, 915—921.
305. Sieblingvong V., Wilson /. F.— *J. Pediat.*, 1969, 73, 3, 475—479.
306. Sunshine /.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 509—513.
307. Suter P.— *Schw. Med. Wochenschr.*, 1970, 3, 113—119.
308. Sweetnam W. P.— *Brit. Med. J*, 1964, 5418, 2, 1199—1210.
309. Szajewski /. AL et al.— *Pol. Tyg. Lek.*, 1972, 27, 15, 562—564.

310. Szâmosi J.— *Z. Kinderheilk.*, 1967, 98, 2, 168—178.
311. Teicher J. D.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 687—696.
312. Teitelbaum D. T.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 557—567.
313. Tiess D.— *Z. Klin. Chem.*, 1969, 7, 6, 567—575.
314. Toman M.— *Cesosl. Pediat.*, 1967, 22, 8, 734—741.
315. Trafford J. A.— *Brit. Med. J. No 6100*, 2, 1453—1456.
316. Tulser W.— *Wien. Med. Wochenschr.*, 1968, 595.
317. Tunell R.— *Acta Paediat. Scand.*, 1961, 50, 319—320.
318. Tunger FI.— *Kinderärztl. Praxis*, 1954, 8, 346.
319. Valdes-Dapena M. H.— *J. Pediat.*, 1962, 61, 531—548.
320. Verhulst H. L.— *J. A. M. A.*, 1968, 203, 12, 1049—1050.
321. Verhulst H. L. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 4, 536.
322. Vest M. et al.— *Schw. Med. Wochenschr.*, 1969, 99, 32, 1157—1162.
323. Vincent V.— *Bull. Méd. Légale et Toxicol.*, 1964, 7, 6, 460—464.
324. Volaus G. N. et al.— *Acta Pharm. Toxicol.*, 1977, 41, Suppl. 2, 33 30
325. Washington D. C.— *Bull. Méd. Légale et Toxicol.*, 1962, 5, 3.
326. Wander H. J. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 1, 105—107.
327. Weger N.— *Fortschr. Med.*, 1977, 95, 40, 2409—2412.
328. Westhaus H.— *Kinderärztl. Praxis*, 1953, 1, 9.
329. Willard D.— *Strasbourg Médical*, 1962, 13, 573—574.
330. Wilson D. et al.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 6, 814—817.
331. Yaffe S. et al.— *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1970, 17, 3, 495—507.
332. Young J. A., Galloway W. H.— *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 247, 353—356.
333. Ziehme E.— *Kinderärztl. Praxis*, 1960, 3, 101—104.