## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство охорони здоров’я України**

**Національна медична академія**

**післядипломної освіти імені П.Л. Шупика**

**ВОЗНЮК Віталій Васильович**

УДК: 616.8-07-085:615.099.11:632.954

**СТАН НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРИХ ОТРУЄННЯХ ГЕРБІЦИДОМ 2,4-Д**

14.01.15 - Нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**КИЇВ-2008**

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана у відділі загальної, професійної та екозалежної патології Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Балан Галина Макарівна**, Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, відділ загальної, професійної та екозалежної патології, керівник відділу.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Западнюк Богдан Віталійович**, Національна Академія МВС, кафедра судової медицини та судової психіатрії, м. Київ, начальник кафедри.

доктор медичних наук **Мяловицька** **Олена Анатоліївна,** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра нервових хвороб, доцент кафедри.

Захист дисертації відбудеться “\_\_” \_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розіслано “\_\_\_\_” *\_\_\_\_\_\_\_\_* 2008 р.

**Вчений секретар**

спеціалізованої вченої ради **Т.М. Каліщук-Слободін**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність роботи**. Незважаючи на планомірне проведення комплексу організаційно-технічних та санітарно-гігієнічних заходів щодо безпеки застосування пестицидів і агрохімікатів, продовжують реєструватись гострі отруєння серед сільських працівників. За даними ВОЗ у 80-ті роки щорічно у світі реєструвалось понад 500 тис. випадків гострих отруєнь пестицидами на рік (із них понад 5 тис. смертельних), у 90-х - до 1 млн. випадків, а починаючи з 2000 р. їх кількість сягнула 1,3 млн. У структурі професійної захворюваності робітників сільського господарства України гострі отруєння пестицидами складають 4,4%.

Специфіка технології сільськогосподарського виробництва на Україні використовує засоби хімічного захисту рослин і окрім цього потребує проведення ще й ручних робіт. Для догляду за рослинами на оброблених пестицидами площах залучаються сотні тисяч трудівників. Привертає увагу, що в останнє десятиріччя у виробничих умовах серед гострих отруєнь у сільськогосподарських працівників на Україні значне місце посідають випадки за участю гербіциду 2,4-Д, що супроводжуються тривалою та стійкою втратою працездатності в основному за рахунок неврологічних розладів. Як відомо, даний пестицид використовується вже понад 40 років і є значна кількість наукових праць, присвячених висвітленню основних ланок патогенезу гострих отруєнь, клінічних проявів загально-соматичних та неврологічних порушень при гострих отруєннях. Водночас залишаються незрозумілими окремі складові патогенезу, зокрема причини розвитку прогредієнтного перебігу неврологічних порушень у віддалений період після отруєння, механізми формування вегетативно-сенсорної полінейропатії та залишається не вивченою клініка розладів вищої нервової діяльності. Отримання нових знань щодо клініки та патогенезу гострих отруєнь не тільки може допомогти зрозуміти загальні механізми розвитку неврологічних порушень внаслідок дії токсичних речовин, а й може бути підґрунтям для пошуку об‘єктивних методів ранньої діагностики, прогнозування перебігу залишкових явищ гострих отруєнь та розробки ефективного комплексного підходу їх лікування. У зв’язку з цим комплексне вивчення стану нервової системи при гострих отруєннях похідними 2,4-Д набуває важливого медико-соціального значення. Все наведене вище визначає актуальність дисертаційної роботи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової НДР Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя „Наукове обгрунтування безпечності для здоров‘я людини нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об‘єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування” (шифр: РД-06 МОЗ, номер державної реєстрації 0100U000254).

**Мета дослідженя** - підвищити ефективность діагностики, лікування і прогнозування перебігу неврологічних порушень при гострих отруєннях гербіцидом 2,4Д на основі їх клініко-патогенетичного обгрунтування.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити причини розвитку гострих групових отруєнь рільників у виробничих умовах.

2. Вивчити особливості неврологічних порушень та поведінкові реакції у постраждалих внаслідок гострих отруєнь гербіцидом 2,4-Д.

3. Обґрунтувати критерії оцінки ступеня прояву основних неврологічних синдромів при гострих отруєннях 2,4-Д та розробити методи ранньої діагностики токсичних вегетативно-сенсорних полінейропатій для оптимізації експертної роботи лікаря.

4. Вивчити віддалені наслідки гострих отруєнь 2,4-Д та розробити критерії прогнозування характеру їх перебігу.

5. Розробити ефективні диференційовані підходи терапії постраждалих внаслідок гострого отруєння 2,4-Д.

**Об`єкт дослідження:** неврологічні прояви гострих отруєнь гербіцидами групи 2,4-Д.

**Предмет дослідження:** клінічні прояви та особливості перебігу гострих отруєнь 2,4-Д, патогенез, структурні та функціональні зміни внаслідок отруєння нервової системи та можливий вплив на її стан змін імунної та гепатобіліарної систем, проявів ендотоксикозу та ознак порушення клітинних лізосомальних мембран.

**Методи дослідження:** загально-клінічне обстеження хворих; електрофізіологічні методи обстеження (ЕЕГ, ЕхоЕГ); вивчення гемодинаміки магістральних судин голови та шиї (РЕГ); функціональні проби для визначення стану периферичного відділу нервової системи; експериментально-психологічні дослідження (коректурна проба, словесно-асоціативний експеримент, хронорефлексометрія на світловий та звуковий подразник); біохімічні (визначення вмісту поліпептидів середньої молекулярної ваги, серин- і треоніндегідратази, гамаглутаміл- і бетаглутамілтрансферази тощо); імунологічні (визначення субпопуляцій імунокомпетентних клітин, вмісту фракцій імуноглобулінів та диференційне визначення вмісту імунних комплексів); гістохімічні методи (визначення перикисної резистентності еритроцитів, визначення вмісту кислої фосфотази у нейтрофілах, визначення пероксидази і сукцінат дегідрогенази, хлорацетатестерази і неспецифічної естерази в нейтрофілах та лімфоцитах); радіологічні (з бенгальським рожевим, міченим І131); хіміко-аналітичні (кількісне визначення вмісту токсикантів у повітрі робочої зони на місці виникнення отруєння і біосередовищах постраждалих осіб) та статистичні методи .

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані в ході досліджень результати дозволили вперше комплексно оцінити характер порушень центральних і периферичних ланок нервової системи, виявити ключові патогенетичні механізми розвитку гострих отруєнь сільських працівників на прикладі комплексу пестицидів, мінеральних добрив і продуктів їх взаємодії і розпаду при провідній ролі гербіциду 2,4 Д.

Уперше встановлено, що у клінічних проявах гострих отруєнь даною групою сполук переважає неврологічна симптоматика найчастіше у вигляді астено-вегетативного синдрому, токсичної енцефалопатії та вегетативно-сенсорної полінейропатії. Уперше показано, що характерними проявами токсичної енцефалопатії при гострій інтоксикації є порушення окорухових нервів, порушення поведінкових реакцій та основних функцій вищої нервової діяльності (увага, довгострокова та асоціативна пам'ять), а також розвиток судинної дістонії з частими вегетативними кризами. Вказані патологічні зміни супроводжуються порушеннями структури біоелектричної активності мозку, при цьому відзначалося зменшення питомої ваги - ритму і -активності, переваження ЕЕГ з ознаками грубої дезорганізації.

Уперше встановлено залежність між ступенем прояву ендотоксикозу, мембрановражаючих ефектів, стану гепатобіліарної і антиоксидантної систем, характеру імунологічних порушень та стійкістю неврологічних порушень, характером їх перебігу. Отримані результати досліджень в цілому вносять нові знання в існуючі уявлення про механізми формування і перебігу гострих хімічних отруєнь.

**Практичне значення роботи** Запропоновано комплекс доступних і інформативних методів для оцінки поведінкових реакцій у хворих із гострими отруєннями пестицидами і агрохімікатами. Обгрунтовано, апробовано і впроваджено в практику охорони здоров'я пальцьову адреналінову та холодову проби для діагностики ранніх форм токсичних ВСП, що придатні для використання як у клініці, так і в умовах проведення періодичних медичних оглядів на місцях. Розроблено додаткові критерії оцінки стану нервової системи, прогнозування залишкових явищ і характеру перебігу гострих отруєнь за оцінкою ступеня екзо- та ендотоксикозу, стану клітинних та лізосомальних мембран, характеру та ступеня прояву порушень гепатобіліарної, імунної систем та антиоксидантної систем.

За матеріалами дисертації опубліковано методичні рекомендації“ Діагностика, перша медична допомога і лікування гострих отруєнь пестицидами” (2001) та “Діагностика, перша медична допомога і лікування гострих отруєнь гербіцидами групи 2,4-Д” (2007) та інструктивно-інформаційні листи „Методика ранней диагностики токсических полиневропатий по оценке реактивности α-адренорецепторов“, „Энтеросорбция в комплексной терапии острых отравлений агрохимикатами”.

Основні результати досліджень впроваджені також у навчальний процес на кафедрі загальної і комунальної гігієни Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та на кафедрі гігієни праці та професійних захворювань Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено літературний і патентно-ліцензійний пошук, вибір напрямку і методів дослідження. Автор власноручно детально обстежив хворих та зафіксував отримані результати і на підставі одержаних даних обґрунтував доцільність впровадження методу об‘єктивної ранньої діагностики ВСП та комплексного лікування гострих отруєнь 2,4-Д. Автор провів аналіз, статистичну обробку і узагальнення отриманих даних, сформулював висновки, запропонував практичні рекомендації. Власноручно оформив всі статті до друку та написав всі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать фактичні матеріали, отримані ним у ході виконання роботи, проведена статистична обробка даних та підготовка матеріалів до друку.

**Апробація результатів дисертації**.

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на конференціях та симпозіумах: Міжнародний симпозіум „Діоксини, фурани і полібіфінили” (Ланкастер, 1994), XXIII міжнародний симпозіум „Хлоровані діоксини і їх похідні” (Відень, 1993), XXII міжнародний конгрес „Сільськогосподарська медицина і здоров'я сільського населення” (Стокгольм, 1994), міжнародних конференціях „Актуальні проблеми токсикології” (Київ, 1999) і „Чистота довкілля у нашому місті” (Львів – 1999), І з‘їзд токсикологів України, (Київ, 2001), науково-практична конференція “Організація токсикологічної допомоги в Україні” (Київ, 2002), XIV з‘їзд гігієністів України (Дніпропетровськ, 2004), міжнародна конференція „Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини” (Київ, 2005), міжнародної конференції „Сучасне та майбутнє змін оточуючого середовища та здоров‘я, токсикологія та захист продуктів харчування в Східній та Центральній Європі (Київ, 2006).

Публікації. **За матеріалами дисертації надруковано 23 наукових роботи, в тому числі 4 у фахових наукових медичних виданнях, рекомендованих ВАК України, з них 4 одноосібні, 17 публікацій у матеріалах з‘їздів та конференцій**

Структура та обсяг роботи. **Дисертація викладена на 163 сторінках машинописного тексту (із них основного тексту 116 сторінок), складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літературних джерел (199 кирилицею і 214 латиницею) та додатків. Роботу проілюстровано 23 таблицями та 3 рисунками.**

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідженя.** Нами проведено клініко-інструментальне обстеження 182 осіб, із них основна група (77 осіб) - постраждалі внаслідок гострого отруєння 2,4-Д, та дві контрольні групи (перша - 69 осіб, що знаходяться під хронічним професійним впливом пестицидів та агрохімікатів та друга конторльна група - 36 практично здорових осіб, не пов'язаних із професійним впливом пестицидів). Гігієнічне розслідування даних випадків групового отруєння було проведено разом із групою спеціалістів Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя. Визначення залишків пестицидів у повітрі робочої зони та об'єктах навколишнього середовища на місцях подій та у біосередовищах постраждалих осіб проведено методами тонкошарової і високоефективної газорідинної хроматографії за сприяння співробітників лабораторії аналітичної хімії пестицидів та лабораторії гігієни праці і токсикології хімічних речовин.

Оцінка функціонального стану нервової системи ґрунтувалась на даних методів об'єктивного загальноклінічного обстеження та інструментальних досліджень (ЕЕГ, ЕхоЕГ, РЕГ). Проводилися функціональні проби для об'єктивного вивчення стану периферичного відділу нервової системи (холодова і пальцьова адреналінова проби), що були нами модифіковані для діагностики токсичної ВСП. Функціональний стан ВНД вивчався за допомогою коректурної проби, словесно-асоціативного експерименту, функціонального дослідження пам'яті, хронорефлексометрії сенсомоторних реакцій на звуковий і світловий подразники. Для уточнення механізмів формування неврологічних порушень і сомато-неврологічних синдромів одночасно було вивчено гематологічні і цитохімічні показники, а також проведено комплексну оцінку стану гепатобіліарної та імунної систем. Для оцінки стану гідролазної системи лізосом, як інтегрального показника гомеостазу при дії чужорідних низкомолекулярних сполук на клітинному рівні, проводили цитохимичне визначення активності кислої фосфотази. Оцінку особливостей внутрішньоклітинного метаболізму здійснювали за допомогою комплексних цитохімічних досліджень клітин крові, що включали визначення пероксидази і сукцинатдегідрогенази, хлорацетатестерази, неспецифічної естерази в нейтрофілах і лімфоцитах. Стан імунної системи було оцінено задопомогою оцінки субпопуляцій імунокомпетентних T- і B- клітин, комплементарної активності сироватки крові, титру гетерогенних аглютининів і диференційного аналізу фракції циркулюючих імунних комплексів. Для виділення чинників, що сприяють прогресування неврологічних порушень, проведено оцінку стану мембранних структур і ступеня ендотоксикозу шляхом визначення вмісту токоферолу в сироватці крові, поліпептидів середньої молекулярної ваги (СМ) і перекисної резистентності еритроцитів.

Отримана в процесі досліджень кількісна інформація була внесенав комп'ютерну базу даних і статистично оброблена з визначенням стандартної похибки, похибки математичного очікування і достовірності за методом Стьюдента-Фішера із застосуванням прикладних програмних пакетів Statgraphics, Mathlab і Mathcard.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення eтіології групових гострих отруєнь рільників у виробничих умовах проведено на прикладі 3 випадків (43 буряководи с. Криве Озеро Миколаївської обл., 24 рільники с. Тубельці Черкаської обл. та 10 рільників с. Хрещатик Черкаської обл.). Встановлено, що причинами гострого отруєння всіх трьох випадків були грубе порушення регламентів застосування пестицидів: недотримання термінів очікування виходу на оброблені агрохімікатами угіддя і відсутністю необхідної санітарно-захисної смуги між оброблюваними площами.

Розслідування гострого отруєння буряководів с. Тубельці Черкаського району Черкаської обл. було почато в надзвичайно короткі строки і вже через 3 години на місці пригоди було відібрано проби повітря робочої зони і встановлено факт перевищення ГДК. У приземном прошарку атмосфери середня концентрація 2,4-Д складала 0,86 мг/ м3, а максимальна сягала 1,3 мг/ м3 (при ГДК 1 мг/ м3). З огляду на динаміку зміни концентрації даного гербіциду в повітрі робочої зони можна припустити, що початкова концентрація була ще вищою і це могло стати причиною гострого отруєння.

**Характеристика основних неврологічних проявів у хворих із гострим 2,4-Д.**  Аналіз скарг і об'єктивних даних клінічних і інструментальних методів дослідження у всіх обстежених хворих із гострим отруєнням 2,4-Д показав, що серед клінічних проявів переважали неврологічні порушення. В усіх трьох групах постраждалих превалювали скарги на головний біль, запаморочення, нудоту, блювоту, загальну слабкість, хиткість ходи, оніміння слизових язика і губ, відчуття оніміння і судоми в кінцівках.

При обстеженні черепно-мозкових нервів відмічено, що превалювали розлади окорухових нервів (III, IV і VI пари) легкого ступеня, що у 12 хворих (15,6%), проявлялося недоведенням очних яблук, легкою анізокорією в 3 випадках (3,9%), ослабленням акту конвергенції й акомодації - у 30 (39%). У ході диспансерного спостереження за особами часто спостерігаються рецидивуючі порушення функції окорухових нервів. У 18 (23.4%) випадках відзначалось зниження корнеальних рефлексів або їх відсутність. У 19 (24%) постраждалих відзначався інтенсивний біль в ділянці очних яблук. У 10 (13%) випадках виявлені ділянки гіперестезії або гіпалгезії у зонах інервації трійничного нерва, у 13 випадках (16.9%) відзначалися парестезії в області обличчя, та у порожнині рота, особливо язика відчуттям печіння та поколювання, а також у 9 випадках (11.7%) - в області губ. У 11 випадках (14%) відзначалася асиметрія носо-губних складок, у 7 випадках (9.1%) - девіація язика, у 17 випадках (22.1%) - гіпомімія, у 20 випадках (26%) легкий горизонтальний ністагм. У частини хворих виявлено субкортикальні рефлекси: орального автоматизму - у 10 чоловік (13%) і Марінеску-Радовичі - у 36 (46.8%).

Вплив гербіциду 2,4-Д і його метаболітів на нервову систему супроводжувався вираженими порушеннями координаторної сфери, що були більш вираженими в гострий період отруєння. У перші дні після отруєння в 35 хворих (45,5%) відзначалася похитування у позі Ромберга, у 42 (54,5%) - статичний тремор пальців витягнутих рук і вій. Рідше відзначався динамічний тремор - у 25 хворих (32,5%) і лише в 5 випадках (6,5%) - інтенційний. У 28 випадках (36,4%) виявлено нечітке виконання пальце-носової і в 16 (20,8%) - колінно-п'яткової координаторних проб. Динамічне спостереження за хворими показало, що зазначені явища можуть прогресувати і набувати крайнього ступеня прояву.

Досить частими були вегетативні розлади, ступінь та характер яких залежав від тяжкості гострого отруєння. Вони створювали несприятливий фон для перебігу неврологічних порушень вегетативного відділу нервової системи. Вегетативні розлади проявлялись: акрогіпотермією в 46 випадках (59,7%), акрогіпергідрозом - у 31 (40,3%), ”мармуровістю” шкіри - у 21 (27,3%), червоним розлитим стійким дермографізмом - у 25 (32,5%), брадікардією - у 24 (31,2%), гіпотонією - у 54 (71,1%) і синусовою аритмією - в 9 випадках (11,7%).

Ураження периферичного відділу нервової системи проявлялось розвитком токсичних ВСП із яскраво вираженими порушеннями в сенсорній сфері. Гіпестезії за поліневритичним типом нерідко супроводжувалися явищами парестезії, які викликали найбільше занепокоєння в нічний час або в стані спокою. Ділянки гіпестезії частіше були по типу "високих рукавичок" і "шкарпеток" в 30% випадків (23 особи) і нерідко супроводжувалися явищами гіперпатії в дистальних відділах кінцівок.

Окрім сенсорних розладів у клінічній картині мали місце і вегетативні порушення, що проявлялись акрогіпотермією - у 59,7%, акроціанозом - у 40,3% і мармуровостю шкіри кінцівок - у 27,3%, у виражених випадках супроводжувалися окрім цього ще й набряками кінцівок, а у 24 осіб (31,2%) - спостерігались трофічні зміни шкіри (сухість і тріщини). В поодиноких випадках (5,2%) виявлені ізольовано тільки сенсорні розлади, які були лише в осіб із легким ступенем гострого отруєння, що були розцінені як окремі ознаки вегетативно-сенсорної полінейропатії.

Залежно від ступеня прояву неврологічних порушень у 55 хворих (71,4%) було діагностовано астено-вегетативний синдром (АВС), у 23 (29,9%) – токсичну енцефалопатію (ТЕ). АВС I ступеня характеризувався функціональною і психічною підвищеною стомлюваністю, головним болем, частіше скроневої і тім'яної локалізації, явищами дратівливої слабкості, порушенням сну. Ці розлади супроводжувалися зниженням фону настрою. АВС II ступеня встановлювався у випадках, коли до зазначених симптомів приєднувалися такі ознаки, як зниження або підвищення сухожильних рефлексів, млявість підошовних і черевних рефлексів, відзначалися явища вегетативної дисфункції - вазомоторні розлади по типу судинних кризів, частіше симпато-адреналового типу, червоний стійкий дермографізм, гіпергідроз, брадікардія, синусова аритмія, гіпотонія, схильність до невротичних реакцій.

Синдром ТЕ I ступеня встановлювався у випадках із більш вираженими неврологічними порушеннями: постійний інтенсивний головний біль дифузного характеру, запаморочення, у поєднанні з розсіяною неврологічною симптоматикою (гіперестезії, світлобоязнь, активації субкортикальних рефлексів, помірно виражені ознаки враження окорухових і інших черепно-мозкових нервів, легкий горизонтальний ністагм, підвищення сухожильних рефлексів, анізорефлексія). ТЕ ІІ ступеня виявлено у більш тяжких випадках, коли спостерігались ознаки пірамідної недостатності, паркинсоноподібний синдром, судомна готовність, яка супроводжувалась змінами ЕЕГ на фоні грубої десинхронізації біоелектричної активності мозку із частими вегетативно-судинними пароксизмами. ТЕ ІІІ ступеня спостерігалась у осіб із важким перебігом токсичного процесу, що супроводжувався тривалим порушенням свідомості в гострий період інтоксикації, психомоторним збудженням або загальною загальмованістю на фоні бульбарних рефлексів і різкого пригнічення судиномоторного центру. Водночас це супроводжувалось вираженою гіпотонією, брадікардією і порушенням серцевого ритму. Аналіз ЕЕГ у цих хворих показав, що в осіб із гострим отруєнням 2,4-Д відзначалися частіше помірно виражені загальномозкові зміни біоелектричної активності.

**Особливості порушень психоемоційної сфери у осіб, що перенесли гостре отруєння 2,4- Д**. Вивченню особливостей вищих кіркових функцій нами було приділено певну увагу, враховуючи що вони складають базисний фон для адекватного перебігу всіх психічних процесів (табл. 1). Оцінка уваги за допомогою коректурної проби показала, що в хворих незалежно від синдрому був уповільнений темп виконання коректурної проби в середньому на 120,2 ± 14,4 с триваліший, ніж у здорових (264,6±12,8 с; p < 0,001). Відзначалася також більш низька швидкість роботи: середня кількість переглянутих знаків за 1 хв. у хворих було на 84,6 ± 8,2 менше ніж у здорових. Кількість помилок у здорових осіб у середньому складала 16,2 ± 5,1, у хворих з астено-вегетативним синдромом їх кількість була 25,4 ± 2,2 (p < 0,01), а в хворих із токсичною енцефалопатією - до 38,9 ± 4,4 (p < 0,01), при цьому коефіцієнт продуктивності в хворих з АВС був нижчим у 2 рази, а в хворих із клінічними проявами ТЕ - більш ніж у 3 рази, що свідчить про зниження уваги і швидке настання втоми.

Якщо в здорових осіб латентний час сенсомоторной реакції на світловий подразник складав у середньому 245,58 ± 6,51 мсек, а на звуковий - 230,07 ± 5,80 мсек, то в хворих з АВС ці показники збільшені до 290,87 ± 11,8 і 236,73 ± 9,64 мсек відповідно, а хворих із ТЕ - до 302,1 ± 6,2 і до 268,8 ± 7,4 мсек (p < 0,05) відповідно.

Оцінка функції пам'яті у постраждалих осіб з використання тесту "пам'яті на числа" виявила, що у хворих після гострого отруєння з проявами АВС короткочасна пам'ять була в середньому знижена до 3,46 ± 0,14 балів, а довгострокова - до 2,83 ± 0,15 балів (p < 0,05), тоді як у здорових осіб контрольної групи короткочасна пам'ять складала в середньому в 4,48 ± 0,08 бала, а довгострокова - 4,12 ± 0,09. Порушення пам'яті в хворих із проявами ТЕ були ще більш значними і складали в середньому 3,01 ± 0,17 і 2,42 ± 0,20 балів відповідно (p < 0,01). Дослідження асоціативної пам'яті показало, що в здорових осіб правильне відтворення асоціацій складало на першому кроці навчання 52,4%, на другому - 76% , а на третьому - 92,4%. У хворих виконання завдання було утруднено не тільки на першому і другому етапі, де правильно відтворювались 38,4 і 46,6% асоціацій, але навіть на третьому, при цьому обсяг асоціативної пам'яті не перевищував 50%, і був майже на рівні попереднього кроку навчання (49,6%), а латентний період у хворих був на 0,68 ± 0,04 с тривалішим, ніж у здорових (p < 0,05), що є проявом швидкого настання феномену стомлення і переваження процесів гальмування у хворих.

Таблиця 1

Результати експериментально-психологічних досліджень

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Коректурна проба | Словесно-асоціативний експеримент | Сенсомоторна р-ція |  Пам'ять |
| Групи хворих |  | Знаків | Помилок | Продукт. | Вищі | Нижчі | Лат,час, мс | На світло, мс | На звук, мс | Коротко-часна | Довго-строк. |
| АВС |  М | 748\* | 25,4\* | 30,8\* | 14,54 | 0,46 | 2,3\* | 290,87\* | 236,73 | 3,46\* | 2,83\* |
| n= 34 |  m | 25,5 | 2,2 | 2,7 | 0,14 | 0,14 | 0,12 | 11,81 | 9,64 | 0,14 | 0,15 |
| ТЕ |  M | 656\*\* | 38,9\*\* | 18,8\*\* | 12,81\* | 1,19\* | 3,08\*\* | 302,10\* | 268,8\* | 3,01 | 2,42 |
|  n=8 |  m | 18,4 | 4,4 | 2,4 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 6,2 | 7,4 | 0,17 | 0,20 |
| Контроль |  M | 980 | 16,2 | 61,2 | 14,67 | 0,45 | 1,55 | 245,58 | 230,07 | 4,16 | 3,77 |
|  |  m | 24,2 | 3,1 | 4,9 | 0,09 | 0,1 | 0,05 | 6,51 | 5,80 | 0,07 | 0,1 |

Примітка: \*- p < 0.05 у порівнянні з контрольною групою

 \*\* - p < 0.05 у порівнянні з хворими з астено-вегетативним синдромом.

**Характеристика реактивності адренорецепторів периферичних судин у осіб, що перенесли гостре отруєння.** З метою об'єктивної діагностики й оцінки ступеня прояву периферичних неврологічних порушень у процесі диспансерного спостереження в осіб із токсичними полінейропатіями було розроблено пальцьову адреналінову пробу, що базується на основі виявлених змін реактивності -адренорецепторів периферичних судин. У 56 практично здорових осіб, не пов'язаних із впливом токсичних речовин, вібрації й охолодження, пальцьова адреналінова проба була негативною, індекс побіління у них складав 0,8 ± 0,04 бали. Якщо в здорових осіб часткове побіління шкіри кінцевої фаланги пальця після ін'єкції з'являлося через 12 - 40 хвилин (у середньому 18,2 ± 0,82 хв), а зникало в середньому через 8,4 ± 0,41 хв, то вже на ранніх стадіях розвитку полінейропатії (ВСП I ст.) побіління шкіри пальця з'являлося в середньому вже через 10,3 ± 0,98 хв, а зникало лише через 26,9 ± 0,96 хв, при цьому індекс обіління шкіри складав у середньому 7,7 ± 0,25 бали. У більш виражених випадках (ВСП II ст.) тривалість побіління шкіри пальця була майже вдвічі більшою, ніж в осіб із ВСП I ст., а індекс побіління збільшувався до 9,4 ± 0,32 балів.

З огляду на спорідненість -адренорецепторів і холодових рецепторів (однотипність вазоконстрикторних реакцій при дії адреналіну й охолодження) становило також інтерес виявити інформативність холодової проби при токсичних ВСП. Якщо в здорових осіб шкірна температура складала в середньому 29,6 ± 0,42 oС, при ВСП I ст. і особливо при ВСП II ст. вона була дещо нижчою – 28,1 ± 0,48 і 27,2 ± 0,44оС відповідно, то час відновлення шкірної температури до початкової після 5 хвилин охолодження у воді з температурою 6-8oС був істотно подовжений при ВСП I ст. до 29,4 ± 0,96 хв і при ВСП II – 42,2 ± 2,18 хв (p<0,05).

**Віддалені наслідки гострого отруєння 2,4-Д.** У 11 осіб (25,6%) із 43 перебіг мав прогредієнтний характер, з них у 7 хворих (16,3%) із легким ступенем гострого отруєння (тільки з проявами АВС I ст.). У частини хворих через один рік до цих проявів приєдналися порушення периферичного відділу нервової системи, що супроводжувались акрогіпотермією, гіпергідрозом дистальних відділів кінцівок, мармуровістю шкірних покровів, червоного розлитого стійкого дермографізму, різноманітними за ступенем прояву сенсорними порушеннями та парестезіями. Поява наведених ознак була розцінена як прояв прогредієнтного типу перебігу, і серед хворих діагностовані окрім АВС I ст. ще і ВСП I ст. За рахунок регресу неврологічної симптоматики центральної ланки нервової системи в осіб із проявами АВС II ст. і токсичної енцефалопатії реєструвалися прояви АВС I ст.. Через три роки від моменту гострого отруєння 2,4-Д АВС I ст. був виявлений лише в 26 (60,5%). У гострий період ТЕ І ст. було виявлено у 5 постраждалих (11,6%) та ІІ ст. - у 3 випадках (7%). Через один рік ТЕ була виявлена лише в 4 випадках II ст. й у 1 випадку - I ст., а через три роки спостереження ТЕ II ст. спостерігалася лише у 1 хворої і в 3 осіб - I ст. Перебіг клінічних проявів у окремих осіб із ТЕ носив затяжний характер і нерідко призводив до стійкої втрати працездатності, наростанню неврологічної симптоматики.

Прогредіентний перебіг неврологічних змін супроводжувався залученням в патологічний процес діенцефальних структур, стовбура та лімбіко-ретикулярного комплексу, що підтверджують дані ЕЕГ (домінування низькоамплітудних поліморфних повільних і низькоамплітудних  і -ритмів, часті перекручені високочастотні  і -ритми), а також характерні зміни для ріненцефальних структур - мнестичні порушення. Слід зазначити, що прогредієнтний характер виявлено тільки у відношенні неврологічних порушень. Встановлено, що прогресування неврологічної симптоматики периферичного відділу нервової системи супроводжувалось погіршенням показників холодової і адреналінової проб з достовірним подовженням як часу побіління шкіри пальця при постановці адреналінової проби, так і часу відновлення шкірної температури до початкової при постановці холодової проби. Аналіз клініко-лабораторних та інструментальних даних продемонстрував, що неврологічні розлади залежать від стану гепатобіліарної системи і мембранних структур, ступеня ендотоксикозу у гострий період.

**Стан гепатобіліарної системи та його вплив на характер неврологічних порушень.** Оцінка стану гепатобіліарної системи здійснювався шляхом системного підходу у виявленні трьох основних гепатологічних синдромів: цитолітичного, гепатодепресивного і мезенхімально-запального. Слід зазначити, що основними проявами враження гепатобіліарної системи в осіб, що перенесли гостре отруєння, були ознаки гепатодепресивного синдрому і лише окремі ознаки цитолітичного і мезенхимально-запального. Для інтегральної оцінки стану гепатобіліарної системи було проведено радіоізотопне сканування печінки з використанням бенгальського рожевого, міченого I-131, які виявили значні порушення накопичувальної функції печінки. На скенограмах виявлялися як дифузійні так і численні дрібновогнищеві зміни в паренхімі печінки. Отримані дані додатково підтверджують гепатотоксичну дію 2,4-Д і свідчать про глибокі зміни в паренхімі печінки, а численні дрібновогнищеві зміни можуть бути розцінені як початкові прояви постінтоксикаційного синдрому. Проведене ультразвукове скенування печінки виявило в 37.2% випадках дифузійні зміни печінки, що проявлялись посиленням малюнка паренхіми печінки й осередковими змінами ЕХО щільності. У віддалений період гострого отруєння зазначені порушення зустрічались дещо рідше - у 25.6%. Тільки у 5 осіб з порушеннями гепатобіліарної системи (11,62%) був регредієнтний тип перебігу, у той час як в осіб без клінічних проявів враження гепатобіліарної системи - у 11 ( 25,28%).

Функціональна оцінка оксигеназної системи, як інтегрального показника стану дезінтоксикаційних можливостей організму у постраждалих осіб, була здійснена за допомогою амідопіринового тесту. У гострий період отруєння серед осіб, що мали виражені прояви енцефалопатії, переважали "швидкі видільники” метаболітів амідопірину, а серед осіб із ураженням печінки переважали "повільні видільники”. При повторному проведенні амідопіринового тесту через рік після перенесеного гострого отруєння у всіх постраждалих осіб швидкість виведення метаболітів амідопірину була значно вищою, ніж в осіб із контрольної групи чи у порівнянні з отриманими у гострий період, тобто всі ці особи стали "швидкими видільниками”. Отримані результати можливо пов'язані з надходженням і персистенцією в організмі діоксинових домішок, що є одними із самих потужних активаторів оксигеназної системи, які можуть тривалий час персистувати. Аналіз особливостей функціонування гепатобіліарної системи в гострий період отруєння показав, що в осіб із прогредієнтним перебігом відзначався більш виражений цитолітичний синдром. Так, рівень АлАТ в осіб із прогредієнтним перебігом склав у середньому 0,67 ± 0,11 ммоль/л г, тоді як в осіб регредієнтним перебігом він був вірогідно нижчим (p < 0,05). Одночасно в осіб із прогредієнтним перебігом відзначена тенденція до вищої активності АсАТ, підвищення серин- і треонін-дегідрогеназної активності сироватки крові. Помічено також, що в осіб із прогредієнтним перебігом був низький рівень вмісту природного антиоксиданту церулоплазміну 1,21 ± 0,08 пкмоль/л, тоді як в осіб із регредієнтним перебігом він був істотно вищим – 1,99 ± 0,06 пкмоль/л.

Особливості функціонування гепатобіліарної системи внаслідок гострої інтоксикації (зниження синтезу церулоплазміну, підвищення активності трансаміназ і ферментів оксигеназної системи печінки) можуть бути використані для прогнозування характеру перебігу неврологічних порушень (табл. 2).

Таблиця 2

Взаємозв'язок перебігу неврологічних порушень і стану гепатобіліарної системи

|  |  |
| --- | --- |
| Показники |  Групи обстежених із характером неврологічних порушень |
|  |  Прогредієнтний перебіг (n=11) |  Регредієнтний перебіг (n=32) |
|  Холестерин, ммоль/л | 3,34±0,36 | 4,07±0,56 |
|  Білірубін, ммоль/л | 14,90±3,50 | 11,70±1,80 |
|  АсАТ, ммоль/л ч | 0,51±0,51 | 0,43±0,11 |
|  АлАТ, ммоль/л ч | 0,67±0,11\* | 0,47±0,09 |
|  L-серин-дегідратаза, мкмоль/л г | 317,60±21,10 | 289,10±27,30 |
|  L-треонін-дегідратаза, мкмоль/л г | 259,30±29,10 | 237,10±14,03 |
|  Церулоплазмін, пкмоль/л | 1,71±0,08\* | 1,99±0,06 |

 Примітка: \* p<0.05 у порівнянні з групою хворих із регредієнтним перебігом.

Оскільки стан гепатобіліарної системи впливає на характер наслідків гострого отруєння, раціональним є призначення гепатопротекторів (карсіл, ліпостабіл, есенціале) як у гострий період, так і в наступному - курсами навіть при наявності мінімальних порушень гепатобіліарної системі.

**Основні показники ендотоксикозу і стану мембранних структур та їх вплив на прояви неврологічних порушень.** Ступінь прояву ендотоксикозу багато в чому відображає характер і перебіг патологічного процесу, що й було використано як інтегральний показник для оцінки ступеня прояву інтоксикації у постраждалих внаслідок гострого отруєння 2,4-Д.

Оцінку стану клітинних і лізосомальних мембран здійснено гістохімічними методами шляхом визначення рівня кислої фосфотази в нейтрофілах (дифузійне забарвлення в цитоплазмі як показник ушкодження лізосомальних мембран) і перекисної резистентності еритроцитів (як показник дестабілізації мембран). У осіб із прогредієнтним перебігом неврологічних порушень виявлено вірогідно більш високий рівень дифузно розташованої кислої фосфотази в нейтрофілах ніж у осіб з регредієнтним перебігом і здорових осіб (p < 0,05). Одночасно в осіб із прогредієнтним перебігом неврологічних порушень виявлено вірогідно більш високий рівень СМ в сечі, ніж у практично здорових осіб та осіб із регредієнтним перебігом (табл. 3).

Таблиця 3

Взаємозв'язок характеру перебігу залишкових явищ перенесеного гострого отруєння 2,4-Д від показників ендотоксикозу і стану мембранних структур

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Вміст поліпептидів середньої ваги (ум. од) |  Показники стану клітинних мембран |
|  | у сироватці крові | в сечі |  |
|  | 254 нм | 280 нм | 280 нм | кисла фосфотаза в нейтрофілах |  Перекисна резистентність еритроцитів |
| Прогредієнтний перебіг (n=11) | 0,300,14 | 0,29±0,12 | 0,39±0,08\* | 38,07±8,41\* | 27,37±7,04\* |
| Регредієнтний перебіг (n=32) | 0,29±0,08 | 0,29±0,16 | 0,34±0,06 | 24,43±4,62 | 23,75±5,95\* |
| Контрольна група (n=25) | 0,24±0,02 | 0,24±0,02 | 0,27 ±0,06 | 22,31±1,32 | 6,62±0,59 |

Примітка: \* p< 0,05 у порівнянні з контрольною групою

**Особливості імунологічних порушень і їх вплив на характер перебігу гострого отруєння.** Встановлено, що у постраждалих з проявами ТЕ та гепатопатії підвищені середньостатистичні показники активної фракції Т-лімфоцитів з високою функціональною активністю до еритроцитів барана. У підгрупі постраждалих осіб з ознаками ТЕ виявлено достовірне збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів і зниження синтезу імуноглобулінів класу G. У хворих, що мали симптоми токсичної гепатопатії в 1,6 рази частіше ніж в осіб із контрольної групи виявлялася знижена кількість Т-клітин, у 3 рази - із низьким рівнем Т-супресорів, внаслідок чого спостерігалось збільшення кількості В-клітин та їх активація. Так у 40% осіб основної групи був підвищений вміст В-клітин. Проте активація В-клітин не корелювала з рівнем імуноглобулінів, при цьому більш ніж у третини осіб з ознаками токсичної гепатопатії була знижена кількість імуноглобулінів класів G і A, що скоріш за все пов'язано з активацією процесу утворення імунних комплексів. Підтвердженням цього припущення свідчать і результати вивчення імунних комплексів. У підгрупі хворих, що мали враження нервової системи без виражених симптомів токсичної гепатопатії в імунному статусі було тільки збільшення вмісту Т-активної фракції і майже в половини обстежених - порушення співвідношення між Т-хелперами і Т-супресорами. У ранні строки спостереження після гострого отруєння встановлено у 2/3 постраждали осіб значне зниження числа Т-хелперів, що супроводжувалось підвищенням кількості Т-супресорів. Зазначені порушення балансу субпопуляцій лімфоцитів свідчить про пригнічення імунної відповіді.

Катамнестично встановлено, що в осіб з прогредієнтним перебігом неврологічних порушень в гострий період отруєння спостерігалось достовірне зниження практично всіх показників імунітету. Хворі з прогредієнтним перебігом мали знижену відносну й абсолютну кількість Т-клітин, в основному за рахунок Т-хелперів, при незмінній кількості Т-супресорів, що призводило до переважання Т-супресорної функції і зниження коефіцієнту співідношення імунорегуляторів. На відміну від цього група хворих із регредієнтною динамікою перебігу мала збалансоване співвідношення клітин. У осіб із прогредієнтним перебігом патологічного процесу вірогідно була нижчою абсолютна кількість В-клітин і імуноглобулінів класу М, відповідальних за первинну імунну відповідь організму.

Непряме визначення розміру ЦІК у сироватці крові постраждалих осіб на кінець другого тижня після інтоксикації показало, що при наявності проявів токсичної гепатопатії спостерігається підвищений вміст дрібних комплексів, здатних викликати імунні враження органів та тканини. Встановлено, що у осіб основної групи з підвищеним вмістом мілких імунних комплексів у 3,1 рази частіше у подальшому розвивалась токсична гепатопатія. Водночас спостерігалось достовірно знижений рівень імуноглобулінів класу G 8,40±0,63 г/л у осіб з прогредієнтним типом перебігу та 9,20±0,47 з регредієнтним у порівняннні з показниками. Саме ця група імуноглобулінів утворюють дрібні комплекси антиген-антитіло, на відміну від імуноглобулінів класу М, які не беруть участі у цьому процесі. Зниження рівня імуноглобуліна G і переважне формування дрібних ЦІК, як правило супроводжувалось зниженням загальної комплементарної активності сироватки крові. Дані порушення можуть бути пов'язаними в першу чергу з фіксацією комплемента на патогенних ЦІК.

**Патогенетичне обгрунтування й оцінка проведеного комплексного лікування.** Всім хворим з перших годин отруєння призначався комплекс неспецифічної детоксикаційної терапії, що включав зондове промивання шлунка і товстої кишки, інфузію сольових розчинів, розчину глюкози, неогемодез, а також спазмолітики, жовчогінні засоби, кардіотоніки, діуретики, вітаміни групи В, А, Е и С. Частині хворих (25 із 43 постраждалих) був призначений вуглецевий ентеросорбент (ЕС) СКН-2 у дозі 60,0 у добу (по 20,0 г 3 рази за 1,5 години до їди) протягом 10-14 днів. Контрольну групу склали 18 осіб виділені сліпим методом із зальної кількості постраждалих, що одержували аналогічний комплекс детоксикаційної терапії, але без призначення ЕС. У хворих, що вживали ЕС вже на 2-3 день, припинилася блювота і нудота, неприємний присмак в роті, значно зменшився головний біль, запаморочення, біль в області епігастрію, менше турбували парестезії в кистях і стопах. Використання ЕС позитивно впливало на майже в два рази рідше, ніж у випадках без застосування сорбційних методів, відзначалися головний біль, запаморочення, хиткість ходи (у 12 і 22.2% відповідно). Застосування ЕС значно покращувало стан гепатобіліарної системи, суттєво знижувало активність амінотрансфераз - показників цитолітичного синдрому. Так активність АлАТ у хворих, що приймали ЕС знизився після курсу лікування з 0.61±0.11 до 0.32±0.08 мкмоль/лг (p<0.05), тоді як в осіб контрольної групи зниження рівня активності АлАТ і АсАТ було несуттєвим. Застосування методів сорбційної терапії також позитивно впливало на динаміку показників ендотоксикозу. Так, в осіб з основної групи вміст СМ знизився з 0,308±0,019 до 0,263±0,014 ум. од. (p<0,05). У контрольної групи динаміки вмісту поліпептидів середньої молекулярної ваги в сироватці крові практично не спостерігались (0,298±0,021 ум. од. до лікування і 0,287±0,026 відповідно). Зазначені закономірності вказують, що ЕС мають здатність знижувати ступінь ендотоксикозу.

Для корекції неврологічних порушень після проведення оцінки ефективності застосування ЕС хворим з основної групи призначалися ноотропні препарати (ноотропіл або пірацетам) по 5,0 в/в № 10 із подальшим продовженням курсу лікування в поліклінічних умовах пероральним прийомом даного препарату по 0,4 г 3-4 рази в день після їди. Курс лікування ноотропними препаратами повторювався через 6 місяців. Застосування ноотропних препаратів в основній групі сприяло регресу неврологічної симптоматики, про що свідчило зменшення скарг на головний біль, поліпшення сну, нормалізація ВНД. Так, через рік у 25 осіб, що приймали ноотропні препарати, показники коректурної проби певною мірою поліпшилися: кількість переглянутих знаків збільшилася в середньому з 719,2±28,4 до 846,6±21,8 (p<0,05), збільшився коефіцієнт продуктивності з 34,5±3,1 до 44,2±2,6 (p<0,05) і зменшилася кількість помилок із 36,4±3,8 до 23,0±2,3 (p<0.05). У цієї групи осіб за даними диспансерного спостереження відзначено також позитивну динаміку у відношенні короткочасної пам'яті, що протягом року поліпшилася з 3,22±0,21 до 3,63±0,19 балів і довгострокової - з 2,61±0,29 до 3,52±0,21 (p<0,05). Показники швидкості сенсомоторних достовірно поліпшилися тільки на світловий подразник із 294,61±9,72 до 249,0±7,9 мс (p<0,05). Швидкість сенсомоторної реакції на звуковий подразник і результати словесно-асоціативного експерименту теж мали позитивну динаміку, але ці зміни були статистично недостовірні. Група хворих із контрольної групи також у цілому мала позитивну динаміку у відношенні показників функціонування ВНД, проте статистично достовірне поліпшення протягом року відзначено тільки стосовно коректурної проби. Кількість переглянутих знаків збільшилася з 724,3±20,6 до 836,7±24,1 (p<0,05). Показники ВНД у постраждалих, які приймали ноотропні препарати були значно кращі, ніж у осіб контрольної групи. Відновлення окремих показників ВНД у постраждалих внаслідок гострого отруєння 2,4-Д у ході комплексного лікування за запропонованою методикою відбувалось не з однаковою швидкістю: краще відбувалося відновлення мнестичних показників і дещо гірше показників швидкості сенсомоторних реакцій.

**ВИСНОВКИ:**

* У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення і нове визначення наукової задачі, що полягає у вивченні стану нервової системи при гострих отруєннях гербіцидом 2,4-Д шляхом оцінки клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, імунологічних та біохімічних особливостей, які дозволяють розробити критерії ранньої діагностики та оптимізувати лікувальну тактику.
* При порушенні технологій та регламентів використання пестицидів при вирощуванні сільськогосподарських культур можливе виникнення гострих та хронічних отруєнь у працюючих.
* В клінічній картині гострого отруєння гербіцидними препаратами на основі 2,4-Д переважають неврологічні зміни (астено-вегетативний синдром, токсична енцефалопатія з вегетативними кризами переважно симпато-адреналового характеру та вегетативно-сенсорна полінейропатія).
* Особливості клінічної картини токсичної енцефалопатії у постраждалих від надмірної дії похідних 2,4-Д проявляються дисфункцією окорухових нервів (у 58,5% випадків), появою субкортикальних (у 59,8% випадків) рефлексів у поєднанні з вираженими порушеннями психоемоційної сфери.
* В структурі біоелектричної активності при гострих отруєннях гербіцидом 2,4-Д зменшується питома вага α-ритму і β-активності, переважає ЕЕГ з признаками грубої дезорганізації.
* Нейро-психологічні порушення при гострих отруєннях гербіцидом 2,4-Д полягають у порушенні функцій вищої нервової діяльності і характеризуються зниженням уваги, послабленням функції мислення, погіршенням показників довгочасної і асоціативної пам'яті.
* В основі патогенезу токсичних полінейропатій лежить підвищення реактивності α-адренорецепторів периферичних судин, виявлення яких має важливе значення для їх ранньої об‘єктивної діагностики.
* Прогредієнтний тип перебігу неврологічних змін залежить від ступеня прояву ендотоксикозу, стану клітинних та лізосомальних мембран, гепатобіліарної та імунної систем, що доцільно враховувати при прогнозуванні і при вирішенні експертних питань.
* Використання комплексної методики лікування з застосуванням вуглецевих ентеросорбентів у поєднанні з ноотропними препаратами зменшує ступінь ендотоксикозу, покращує стан нервової системи, що в певній мірі впливає на характер перебігу залишкових явищ у хворих після перенесених гострих отруєнь гербіцидом 2,4-Д.

**Практичні рекомендації.**

* При гострих отруєннях гербіцидами 2,4-Д, що супроводжуються ураженням нервової системи поряд з антидотною і недиференційованою детоксикаційною терапією раціональним є призначення вуглецевих ентеросорбентів в поєднанні з ноотропними препаратами. В особливо тяжких випадках отруєнь слід викристовувати екстракорпоральні методи детоксикації (гемосорбція, гемодіаліз чи плазмоферез).
* При необхідності об'єктивного раннього виявлення вегетативно-сенсорної полінейропатії кінцівок і оцінки ступеня її прояву слід користуватись холодовою та пальцевою адреналіновою пробами.
* Прогнозування перебігу неврологічних розладів при гострих отруєннях пестицидами та агрохімікатами повинно базуватись на оцінці прояву ендотоксикозу, стану клітинних та лізосомальних мембран, характеру порушень гепатобіліарної та імунної систем.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗАТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Періодичні фахові видання ВАК України:**

* Вознюк В.В. - Причини розвитку гострих отруєнь гербіцидом 2,4-Д, їх основні клінічні прояви та принципи медикаментозної і дієтотерапії //Проблеми харчування.- 2006.- №4.- с.37 - 41.
* Вознюк В.В. - Стан мембранних структур та прояви екзо- ендотоксикозу при гострих отруєннях гербіцидом 2,4-Д //Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. - №1. – с.11 - 23.
* Вознюк В.В. - Стан нервової та імунної систем після гострих отруєнь 2,4-Д та принципи лікування і дієтотерапії. //Проблеми харчування. 2007.- №4.- с.21 - 29.
* Вознюк В.В. - Неврологічні та психоемоціні розлади при гострих отруєннях 2,4-Д //Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007.- №2. – с.15-35.

**Інші наукові видання**

* V.Voznjuk, R.Ye. Sova , G.M.Balan - Clinical manifestation of intoxication due to 2,4-D agricultural workers //12th International Congress of Agricultural Medicine and Rural Health.- Stockholm.- 1994.- p.28-29 (Дисертант провів клінічне обстеження постраждалих внаслідок отруєння 2,4-Д, провів статистичну обробку результатів).
* V.Voznjuk, R.Ye. Sova - Neurological manifestation of acute intoxication due to chlorinated pesticides and chlorinated dioxins related compounds //13th International Symposium on Chlorinated Dioxins PCB and Related Compounds. - Kyoto.-1994.- p.84-86 (Дисертант провів клініко-неврологічне обстеження отруєних хлорорганічними пестицидами та виділив особливості надмірної дії діоксинових забруднювачів препаративних форм 2,4-Д, провів статистичну обробку результатів).
* G.M. Balan, V.Voznjuk, R.Ye. Sova - Same aspects of clinical manifestation due to 2,4-D contaminants action. //13th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds. Viena.-1993.-v.l3.-p.389-390 (Дисертант провів аналіз клініко-неврологічного обстеження хворих та виділив в клінічній картині симптоми впливу діоксинових забруднювачів препаративних форм гербіциду, провів статистичну обробку результатів).
* V.Voznjuk, R.Ye.Sova - Clinical manifestation of intoxication due to dioxins polutans. //International symposium on Dioxins, Furans, PCBs and PAHs. -Lancaster University. -1994.-vol.2.-p.l71-173 (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, провів статистичну обробку результатів).
* V.Voznjuk, R.Ye. Sova Neurological manifestation acute intoxication due to chlorinated pesticides and realated chloirinated dioxins compounds. //DIOXIN'95 -Edmonton, Canada. August 21-28, 1995, vol.14, p.327-328 (Дисертант здійснив клініко-неврологічне обстеження хворих та визначив можливі порушення, що викликані діоксиновими забруднювачами, провів статистичну обробку результатів).
* Вознюк В.В., Мельничук Н.О. - Принципи дієтотерапії при отруєннях пестицидами //Актуальні проблеми токсикології. – К.- 1999. - с.102-103 (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, на основі аналізу даних клінічних досліджень обґрунтовав дієтотерапію при отруєннях пестицидами).
* Вознюк В.В., Улянченко О.В. - Перспективи застосування БАДів і продуктів харчування, створених з використанням розторопші плямистої для запобігання негативного впливу ксенобіотиків //Тези доповідей міжнародної конференції „Чистота довкілля у нашому місті”- Львів. – 1999. - с. 31 (Дисертант здійснив клініко-неврологічне обстеження хворих, обґрунтував можливість використання розторопші плямистої при отруєннях пестицидами).
* Балан Г.М., Бабич В.А., Вознюк В.В., Елистратов В. И. Особенности поражения нервной системы при острых ингаляционных отравлениях производными дихлорфенксиуксусной кислоты. //Матер. 1 съезда токсикологов Украины.- К. – 2001.- т.1.- с.104-105 (Дисертант здійснив клініко-неврологічне обстеження хворих, обгрунтовав критерії діагностики окремих синдромів, провів статистичну обробку результатів).
* Балан Г.М., Вознюк В.В, Иванова С.И., Елистратов В.И., Харченко О.А. - Особенности неврологических нарушений у больных с острым отравлением гербицидом диканит //Матер. 1 съезда токсикологов Украины. - Київ.- 2001.- т.2.- с. 114-115 (Дисертант провів аналіз даних клініко-неврологічного обстеження, визначив особливості прояву вегетативно-сенсорної полінейропатії, провів статистичну обробку результатів).
* Балан Г.М., Вознюк В.В, Иванова С.И. - Оценка адренореактивности периферических сосудов в ранней диагностике токсикологических полиневропатий //Науково-практична конференція “Організація токсикологічної допомоги в Україні”.- К. – 2002.- с. 44-45 (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих та статистичну обробку результатів).
* Болтина И.В., Вознюк В.В., Петрашенко Л.П., Кравчук А.П., Демченко В.Ф., Заец Е.Р., Андрусишина И.Н., Кишко Т.О. Комплексное генетико-токсикологическое обследование лиц, принимавших БАД Vakorai. //Современные проблемы токсикологии.- №4. - 2002.- с. 67-74 (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, обґрунтував можливість використання у комплексній терапій БАД Vakorai).
* Балан Г.М., Вознюк В.В, Иванова С.И., Проданчук Г.Н., Мымренко Т.В., Иванова А.И., Бабич В. А. Острые и хронические отравления пестицидами при современных формах хозяйствования и оценка профессионального риска их развития //Матеріали XIV з‘їзду гігієністів України. – Дніпропетровськ. – 2004.- т.2.- с.138 - 140. (Особисто дисертант провів аналіз причин виникнення гострих отруєнь, шляхи їх профілактики та прогнозування професійного ризику).
* Балан Г.М., Вознюк В.В. - Психо-неврологічні порушення як основні клінічні прояви гострих отруєнь гербіцидом 2,4-Д //Матеріали XIV з‘їзду гігієністів України.- Дніпропетровськ.- 2004.- т. 2.- с. 158 - 160 (Дисертант провів аналіз отриманих результатів клініко-неврологічних обстежень хворих з гострим отруєнням 2,4-Д, проведено статистичну обробку).
* Voznjuk V.V., Gunkov S.V., Babich V.A., Babich S.V., Gladkaya N.V. - Effect of dioxin and dioxin-like compound on reproductive system //Current and future challenges in environmental health, toxicology and food safety in Eastern and Central Europe – Kiev. – 2006. - p. 36. (Особисто дисертант провів клініко-неврологічне обстеження, що перебувають під впливом пестицидів та провів статистичну обробку).
* Вознюк В.В. -Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах //Журнал практичного лікаря. - 2006. - №4. - с. 27 - 33.

**Методичні рекомендації та інформаційні листи:**

1. Балан Г.М., Вознюк В.В, Иванова С.И., Методика ранней диагностики токсических полииневропатий по оценке Реактивности α-адренорецепторов периферических сосудов. //Информационное письмо №17-95. -МЗ Украины - К. - 1995. - 2 с. (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, сформулював практичні рекомендації).
2. Балан Г.М., Вознюк В.В, Иванова С.И., Бабич В.А. Энтеросорбция в комплексной терапии острых отравлений агрохимикатами. //Информационное письмо №16-95.-МЗ Украины - К. - 1995. - 2 с. (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, сформулював практичні рекомендації).
3. Балан Г.М., Іванова С.І., Мимренко Т.В., Вознюк В.В., Бабич В.А. та інш. - Діагностика, перша медична допомога і лікування гострих отруєнь пестицидами //Методичні рекомендації.- К.- 2001. - 39 с. (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, сформулював висновки, практичні рекомендації).
4. Балан Г.М., Іванова С.І., Мимренко Т.В., Вознюк В.В., Бабич В.А. та інш. - Діагностика, перша медична допомога і лікування гострих отруєнь гербіцидами групи 2,4-Д //Методичні рекомендації.- К.- 2007. - 43 с. (Дисертант здійснив аналіз даних літератури, клініко-неврологічне обстеження хворих, сформулював висновки, практичні рекомендації).

**Анотація**

**Вознюк В.В.Стан нервової системи при гострих отруєннях гербіцидом 2,4-Д. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 нервові хвороби, Національна медична академія післядипломної освіти, Київ, 2008.

Дисертаційна робота присвячена комплексному аналізу теоретичних та практичних аспектів стосовно впливу гострого отруєння гербіцидами на стан нервової системи. Вивчено особливості клінічних проявів токсичної енцефалопатії, астено-вегетативного синдрому та токсичної полінейропатії при гострих отруєннях гербіцидами на основі 2,4-Д. Встановлено значення підвищення реактивності α-адренорецепторів периферичних судин у розвитку вегетативно-сенсорної полінейропатії при гострих отруєннях. Обґрунтовано методи об‘єктивної ранньої діагностики вегетативно-сенсорних полінейропатій з використанням функціональних проб.

Для лікування наявних неврологічних порушень запропоновано та впроваджена в практику роботи медичних установ комплексна методика лікування з застосуванням ентеросорбентів та ноотропних лікарських засобів.

**Ключові слова: гострі отруєння, нервова система, гербіциди, діагностика, лікування, прогнозування.**

**Аннотация**

**Вознюк В.В. Состояние нервной системи при острых отравлениях гербицидом 2,4-Д**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 нервные болезни, Национальная Академия последипомного образования, Киев, 2008.

Диссертационная работа посвящена комплексному анализу теоретических и практических аспектов влияния острого отравления наиболее масштабно используемой группы гербицидов группы 2,4-Д на состояние нервной системы. Проведен анализ причин возникновения острых отравлений полеводов в производственных условия. Установлено, что в клинической картине превалируют проявления поражения как центрального так и периферического звена нервной системи

Изучены особенности клинических проявлений токсической знцефалопатии, астено-вегетативного синдрома и вегетативно-сенсорной полиневропатии при острых отравлениях гербицидами на основе 2,4-Д. В структуре биоэлектрической активности мозга при острых отравлениях наблюдается уменшение удельного веса α-ритма и β-активности, преобладание ЭЭГ с признаками грубой дезорганизации.

Установлена роль повышения реактивности α-адренорецепторов периферических сосудов в развитии вегетативно-сенсорной полиневропатии при острых отравлениях. Обоснованны методы объективной ранней диагностики с использованием функциональных проб (холодовая и пальцевая адреналиновая).

Проведен анализ нейро-психологических нарушений на основе проведенного комплексного психо-физиологического обследования пострадавших. Установлено, что при воздействии данной группы гербицидов происходит снижение внимания, ослабление функции мышления, ухудшение показателей долговременной и ассоциативной памяти

Диспансерное наблюдение за пострадавшими лицами позволило выявить влияние на характер течения неврологических нарушений степени эндотоксикоза в острый период интоксикации, состояния клеточных и лизосомальных мемран, состояния гепатобилиарной системы и наличие иммунологических нарушений. Указанные закономерности могут быть использованы в качестве прогностических критериев.

На основе анализа полученных новых сведений о патогенезе неврологических нарушений в результате острого отравления 2,4-Д была разработана, а в дальнейшем и внедрена в практическое здравоохранение комплексная методика с использованием ноотропных препаратов в сочетании с энтеросорбентами. Предложенная комплексная методика лечения больных с острым отравлением 2,4-Д позволила уменьшить степень выраженности основных неврологических проявлений, а также предотвратить их прогрессирование. в отдаленный период острого отравления.

**Ключевые слова: острые отравления, нервная система, гербициды, диагностика, лечение, профилактика, прогнозирование.**

**SUMMARY**

**Voznjuk V.V. A condition of nervous system at acute poisoning of herbicides 2,4-D.**- Manuscript

Submissions of the thesis for a Philosophy Doctor degree (candidate of medical sciences) on speciality 14.01.15 – nervous diseases. - National Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine’s of the Ministry Health of Ukraine, Kyiv, 2008.

This thesis deals with the complex analysis of theoretical and practical problems condition of nervous system due to acute poisoning of herbicides. Peculiarities of clinical displays toxic encephalopaty, astenovegetative syndrome and vegetative-sensorial polyneuropathy were investigated at acute poisonings 2,4-D. А role of increase reactivity α-adrenoergic receptors of peripheral vessels in development vegetative-sensorial polyneuropathy are established at acute poisoning. Methods of early diagnostics with use of functional tests are reasonable. Neurological disorders were treated by the nootropes and carbon enterosorbents. by the herbicides was introduced for practical medical clinics. The results of researches complex technique for treatment poisoning persons are introduced into public health services.

**Keywords: acute poisoning, nervous system, herbicides, diagnostic, treatment, prognosis.**

**Перелік умовних скорочень**

АВС – астено-вегетативний синдром

АлАт – аланіламінотраснфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНД – вища нервова діяльність

ВСП - вегетативно-сенсорна полінейропатія

ЕЕГ – електроенцефалографія

ЕхоЕГ – ехоенцефалографія

РЕГ – реоенцефалография

СМ – поліпептиди середньої молекулярної ваги

ТЕ – токсична енцефалопатія

Підписано до друку 12.03.2008 р. Формат 60×84/16. Обсяг 1,25 друк. арк. Зам. № 557. Наклад 100.

Друкарня НМУ, Київ – 57, проспект Перемоги,34

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>