

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ЗОБНИН Ю.В., ЛЮБИМОВ Б.М., МАЛЫХ А.Ф., ПРОВАДО И.П., ТРЕТЬЯКОВ А.Б. — 2006

ОТРАВЛЕНИЕ АЛКАЛОИДАМИ ВЕРАТРИНА ПО ДАННЫМ ИРКУТСКОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Ю.В. Зобнин, Б.М. Любимов, А.Ф. Малых, И.П. Провадо, А.Б. Третьяков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. — к.м.н., доц. С. К. Седов; Иркутский токсикологический центр, зав. — засл. врач РФ И.П. Провадо)

Резюме. Острые отравления алкалоидами вератрина составили от 0,3 до 1% в общей структуре отравлений в Иркутске в 1999–2005 годах. Причинами отравлений были настойка и отвар растения *Veratrum album*, принятые с целью алкогольного опьянения, лечения алкоголизма, суицида. Клиническая картина интоксикации включала рвоту, брадикардию и артериальную гипотонию. Представлены редкие случаи отравления, в том числе смертельные.

Ключевые слова: алкалоиды вератрина, отравление

Среди 300 тыс. видов растений, произрастающих на земном шаре, более 700 могут вызвать острые отравления, из них около 400 встречаются в нашей стране. Содержащиеся в растениях токсичные вещества относятся к немногочисленным обширным группам химических соединений (алкалоиды, гликозиды, белки и белковоподобные вещества, органические кислоты, спирты, смолы и резиноиды (включая фенольные), минеральные токсины и неорганические соединения [3,5]. Согласно данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений, случаи токсического действия растений на человека занимают четвертое место среди причин отравлений [2]. Клинические токсикологи чаще всего встречаются с отравлениями аконитом, беленой, болиголовом, дурманом, чемерицей, чистотелом и др. Наиболее распространенными среди интоксикаций ядовитыми растениями являются отравления алкалоидами вератрина, содержащимися в чемерице. Так, в Свердловском областном центре по лечению острых отравлений за период с 1993 по 1999 г. они составляли от 0,6 до 1,5% в общей структуре острых отравлений [1].

Чемерица белая (*Veratrum album*, Семейство лилейные — Liliaceae Juss), чемерица Лобеля (*Veratrum lobelianum* Bernh) — кукольник, чемерка, жимерица, чемеричный корень, кадило, волчок, чимер. Многолетнее травянистое растение высотой 100–120 см. Встречается в европейской части России, в Беларуси, на Украине, на Кавказе, в Сибири, на Дальнем Востоке, на Тянь-Шане. В Восточной Сибири произрастает почти во всех районах от Енисея до Бурятии, замещаясь далее на восток близкими видами (чемерица даурская, чемерица черная, чемерица остроколючая и др.). Из различных видов чемерицы, близких в ботаническом отношении, выделено более 30 алкалоидов. Наиболее опасный из алкалоидов обычно называют вератрин, хотя речь идет о смеси алкалоидов стероидной (полициклической) структуры свободных (вератрамин, вератрозин, иервин, псевдоиервин, гермин, севадин и др.) и эстерифицированных (протовератрин А и В и др.). Кроме того, обнаруживаются смолистые и дубильные вещества, сахара, крахмал, красящие вещества, органические кислоты (дубильная, ерзовая). В надземной части растения обнаружены вератроил, зигаденин, вералозинин, вералозин, герминалин, верелозинин и др. [4,5].

В ветеринарии и медицине чемерица находит ограниченное применение в виде настойки и чемеричной воды как средство борьбы с кожными паразитами человека и животных. В народной медицине применяются спиртовые настои, водные отвары и мази (чаще из корневищ с корнями чемерицы) как болеутоляющее средство при воспалительных заболеваниях суставов, при невралгиях, миалгиях, артритах, радикулитах. Корень и корневища, настоянные на сливках в духовке, втирают при экземе. При мытье головы с чемеричной водой устраняется перхоть. Настойку корневищ и корней на 40%-ном спирте принимают внутрь по 1 капле при болях в животе. Внутрь препараты чемерицы назначают как возбуждающее аппетит и как рвотное для свиней и собак. Порошок из корней иногда используют в ветеринарии и сельском хозяйстве как инсектицид для борьбы с различными насекомыми, а также с тараканами. Настойка чемерицы применяется против вредителей плодовых и ягодных культур. Протовератрин испытывался как гипотензивное средство

(Тенсатрин®, Вералес®). Под названием «Кукольник (лекарственный)» корни растения распространяются и рекламируются, в частности ООО «Парафармация» (Ставропольский край), как средство, вызывающее у больных алкоголизмом безразличие к спиртному. Вес одного пакета 40 г [1,4].

Алкалоиды чемерицы легко проникают через кожу. Быстро всасываются при пероральном приеме. Быстро метаболизируются в печени и выводятся в желудочно-кишечный тракт с желчью. В виде метаболитов и в неизменном виде (3%) выделяются почками. Около 40% введенной дозы выделяется через кишечник в течение 24 часов. Около 1% дозы может быть определено в организме в течение пяти суток с момента введения. Смертельная доза алкалоидов чемерицы содержится в 1 г свежего растения, смертельная доза вератрина 0,003 г. Кардиотоксическая доза спиртовой настойки — 30,0, водной — около 150,0. Очень токсичен порошок для чихания, содержащий размельченный корнеплод белой чемерицы [3,5].

Алкалоиды вератрина обладают нейротоксическим действием, связанным с возбуждением ЦНС, первичным многокомпонентным кардиотоксическим действием, обусловленным нарушением ритма и проводимости сердца. Вератрин активирует быстрые натриевые каналы, медленные потенциал-зависимые натриевые каналы, увеличивая вход натрия, блокируют медленные кальциевые каналы, повышают проницаемость мембраны для калия, увеличивают вход кальция в клетку по механизму натрий-кальциевого обмена. Установлено активирующее действие вератрина на хемо- и механорецепторы сердца. Кроме того, токсические эффекты вератрина реализуются через вегетативную нервную систему — установлено повышение тонуса блуждающего нерва. Характерна синусовая брадикардия в сочетании с политопной желудочковой экстрасистолой. При редком числе сердечных сокращений (40 и ниже) развивается клиническая картина синдрома «малого выброса» и аритмогенный шок с соответствующими нарушениями гемодинамики. Снижение артериального давления и апноэ, возникающие после внутривенного введения вератрина, получили название — рефлекс Бекольда-Яриша [1,3,5].

В Иркутском токсикологическом центре (отделении острых отравлений МУЗ «МСЧ ИАПО») в 1999–2005 гг. находились на лечении 64 пациента с отравлением алкалоидами чемерицы. Ежегодное число отравлений этой группой токсических веществ составляло от 0,3 до 1% в общей структуре острых отравлений. Среди больных преобладали мужчины (65,6%). Возраст больных был от 16 до 66 лет (средний — 34,9±3,5). Все пациенты доставлялись бригадами скорой медицинской помощи с жалобами на резкую слабость, потемнение в глазах, холодный пот, тошноту и рвоту. В анамнезе у большинства больных было употребление чемеричной воды или настойки с целью алкогольного опьянения, водного отвара корней, «Кукольника (лекарственного)», препарата «Калми» с целью лечения пристрастия к алкоголю. Значительная часть пациентов указывали, что принимали водку, пиво или другие алкогольные напитки из распечатанных емкостей. Меньшую часть составляли лица, принявшие препараты чемерицы с суицидальной целью. Время возникновения предъявляемых жалоб — от 15–30 мин до 1 часа. Срок обращения за медицинской помощью — от 1 часа

до 4 часов с момента приема токсического вещества. Часть отравлений (10,9%) носила групповой характер с числом пострадавших от двух до трех человек.

При объективном исследовании состояние больных оценивалось как тяжелое (71,9%) или средней тяжести (28,1%), сознание сохранено с элементами возбуждения (14%), угнетения (39,1%) и их сочетания. У всех больных была бледность, цианотичность кожи и слизистых, брадикардия (от 32 до 58 ударов в мин), артериальная гипотония, рвота неукротимого характера желудочным содержимым с примесью вещества ярко желтого цвета. При электрокардиографическом исследовании обнаруживали синусовую брадикардию (100%) и брадиаритмию (50%), признаки атриовентрикулярной блокады I (12,5%), II (6,3%) степени, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (18,8%), синдром ранней реполяризации желудочков (23,4%). Качественная реакция на наличие вератрина в моче была положительной у всех обследованных пациентов. Указанные явления сравнительно быстро купировались проведением атропинизации в терапевтических дозах, протившоковой и дезинтоксикационной терапии. Средняя длительность госпитализации составила $2,8 \pm 1,3$ суток. Летальных исходов не было.

Типичная клиническая картина отравления алкалоидами чемерицы может быть иллюстрирована следующим клиническим наблюдением.

Ф., 53 лет, доставлен в отделение острых отравлений из дома в 11.00 с жалобами на резкую слабость, боли за грудиной, потемнение в глазах, тошноту, рвоту. Выяснено, что вчера употреблял водку и пиво, которые купил в магазине, чувствовал себя нормально, ночью спал. Сегодня утром решил опохмелиться. Выпил 0,5 л пива, стоявшего открытым в холодильнике. Примерно через час появилась обильная, многократная рвота, сначала бесцветная, затем с примесью желчи. Бригаду скорой медицинской помощи вызвала жена. На догоспитальном этапе зарегистрировано АД 80/50 мм рт.ст., ЧСС 45 в мин. Начато введение реополиглюкина в/в.

При осмотре: состояние тяжелое, сознание сохранено, оглушенность, сменяющаяся возбуждением. Самостоятельно не передвигается. Кожа бледная, цианоз губ. Зрачки обычной величины, равные, реакции на свет сохранены, конъюнктивы бледные. Дыхание свободное, в легких хрипов нет. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, глухие. ЧСС 47 в мин. АД 50/20 мм рт.ст. Позывы на рвоту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит из-под реберной дуги. Мочевыделения на момент осмотра нет. На ЭКГ синусовая брадикардия с ЧСС 43-45 в мин. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Госпитализирован в ПИТиР. Вводился 0,1% р-р атропина — по 0,5 п/к, проводилась инфузионная терапия растворами кристаллоидов с целью коррекции гиповолемии. Через 1 час с момента АД 130/70 мм рт.ст., ЧСС 62 в мин.

Из беседы с женой больного выяснилось применение препарата «Калми» с целью прекращения запоя. Ф. выписан из отделения через 2 сут. в удовлетворительном состоянии.

Сравнительно редким случаем использования препаратов чемерицы с суицидальной целью и развития тяжелого отравления вследствие приема большой дозы токсического вещества, а также позднего обращения за медицинской помощью является следующее наблюдение.

М., 23 лет, в 20.35. доставлен в отделение острых отравлений машиной скорой помощи из общежития, где был обнаружен соседями в полубессознательном состоянии. Найдена предсмертная записка. Жалобы на резкую слабость, головокружение, потемнение в глазах, тошноту, рвоту, затруднение дыхания, судороги, потерю сознания. Просит не спасать, дать возможность умереть, т.к. в жизни ничего интересного больше нет, но он продолжает любить ее... Из анамнеза заболевания выяснено, что около четырех часов назад выпил четыре стакана отвара корня чемерицы (корень приобрел на рынке, предварительно выяснив у продавца способ приготовления и действие на каких-то насекомых), тогда возникла тошнота, рвота, затем потерял сознание, дальнейшее помнит смутно.

При осмотре: состояние крайне тяжелое, сознание спутанное, стонет, положение пассивное. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь, обычной влажности. Выраженный цианоз лица и ушных раковин. Зрачки чуть расширены, равные, реакции на свет сохранены. Тонус мышц симметрично снижен, временами появляются тонико-клонические судороги. Дыхание клочковатое, с участием вспомогательной

мускулатуры. В легких везикулярное, ослабленное, над крупными бронхами и трахеей влажные хрипы. ЧДД 6-7 в мин. Тоны сердца не выслушиваются, АД не определяется. Пульс на сонной артерии 32 в мин. Живот мягкий, на пальпацию эпигастральной области реагирует гримасой и усилением стонов. Печень у края реберной дуги. Почки не пальпируются. Диуреза на момент осмотра нет. На ЭКГ: синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II ст. В крови гипокальциемия и гипохлоремия. Положительная качественная реакция на наличие вератрина в моче. Проведена атропинизация: р-р атропина сульфата 0,1% по 1,0 в/в, затем п/к, протившоковая терапия. Через 1,5 часа с момента поступления состояние улучшилось, уменьшилась бледность, тоны сердца глухие, ЧСС 42 в мин, АД 100/40 мм рт.ст. В дальнейшем, в течение 5 сут. сохранялась синусовая брадикардия, аритмия, склонность к гипотонии при относительно удовлетворительном состоянии.

К числу социально-значимых случаев острого группового отравления настойкой чемерицы может быть отнесено следующее наблюдение, названное нами «Хоть и крепкое, да не вино».

5 июня 2004 года в Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф поступило сообщение из Участковой районной больницы поселка Балаганск об остром массовом отравлении неизвестным ядом.

В 3.30 в Балаганск выехала бригада Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф в составе врача-токсиколога и двух врачей реаниматологов. По прибытии на место, из беседы с десятью пострадавшими (9 мужчин в возрасте от 16 до 27 лет и одна женщина в возрасте 27 лет) жителями деревни, расположенной в 25 км от Балаганска, выяснено, что они 4 июня около 19 часов, с целью алкогольного опьянения, выпили по 50-100 мл красновато-коричневой жидкости, пахнувшей вином и горьковатой на вкус, крепостью (по оценкам пострадавших) до 70°. Жидкость пили из бутылки емкостью 0,75 л, найденной около телятника. Выпитую жидкость запивали водой, закусывали хлебом и колбасой. Пострадавшие пили жидкость в один-два приема, не одновременно, т.к. к месту «трапезы» они подошли, сменяя друг друга. Приблизительно через 20-30 минут с момента приема жидкости, у всех появились жжение и боли в животе, тошнота, рвота (неоднократная), слабость в ногах и потемнение в глазах при изменении положения тела. Пострадавшие обратились за помощью к фельдшеру ФАП и санитарным транспортом были доставлены в Балаганскую участковую районную больницу. Дежурным врачом-терапевтом Л.А. Шелученко у всех пациентов выявлен мидриаз, артериальная гипотония (минимальное значение АД — 80/40 мм рт.ст.), брадикардия (минимальное значение — 46 уд. в мин), на электрокардиограмме: синусовая брадикардия, в некоторых случаях нарушения проводимости по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Все пострадавшие госпитализированы в участковую больницу, им проведена внутривенная инфузия растворов натрия хлорида и глюкозы. Прибывшей бригадой Центра медицины катастроф все проведенные диагностические и лечебные мероприятия были признаны правильными.

Из деревни, в которой проживали пострадавшие, по телефону сообщили, что на месте застолья найдена бутылка с остатками жидкости желтовато-коричневого цвета, а также о том, что в деревне скоропостижно скончался мужчина, страдавший фиброзно-кавернозной формой туберкулеза и хроническим алкоголизмом, который, по словам пострадавших, первым выпил жидкость, послужившую причиной отравления.

В экспресс-лаборатории МУЗ г. Иркутска МСЧ ИАПО, куда были доставлены пробы мочи, обнаружена положительная реакция на вератрин.

Данные анамнеза, клинической картины и результаты электрокардиографического и токсико-химического исследований позволяют утверждать, что причиной острого массового отравления у жителей, госпитализированных в участковую районную больницу поселка Балаганск, явилось употребление с целью алкогольного опьянения настойки чемерицы (Tinctura Veratri).

Смертельные исходы при отравлении препаратами чемерицы являются чрезвычайно редкими. Y.Gaillard, G.Pepin, 1998 [6] сообщили об обнаружении севадина в концентрациях 0,17 и 0,40 мг/мл в крови трупов двух мужчин, найденных на берегу озера (через месяц после смерти). Причиной

гибели стало употребление в пищу растения *Veratrum album*. Имеется сообщение о смертельном отравлении препаратом «Кукольник» в Семипалатинске. Предлагаемое наблюдение, полученное по материалам проведенной нами токсикологической судебно-медицинской экспертизы по факту смерти, названо нами «Мракобесие».

Н., 28 лет, образование среднее специальное, со слов отца (1952 г. рожд., руководитель ООО), страдала недостатком веса и хотела избавиться от вредных привычек (курение, употребление пива). С июня 2001 г. Н. начала лечиться у народного целителя П. (бывшего слесаря, ранее судимого, заочно прошедшего курсы прикладной медицинской парапсихологии и получившего диплом на иностранном языке). Н. ходила к «целителю» регулярно, он ей делал массаж, «чистил организм». Во время лечения стала более уравновешенной, выглядела неплохо, однако еще больше похудела. Ей нравилось проходить лечение у «целителя». Говорила, что он с ней хорошо разговаривает, что там ей комфортно и помогает. 8 сентября Н. с дочерью 8 лет, должна была уехать в санаторий. 5 сентября договорилась встретиться с «целителем», который должен был ей посоветовать средства от вредных привычек. После встречи с целителем, Н. дома стирала, делала другую работу, собирала дочь в санаторий. Вскипятила воду в чайнике, положила какие-то коренья в керамическую кружку и залила их кипятком. В 17 часов, попросив мужа заметить время, сделала два глотка, сообщила, что отвар очень горький. Муж сказал: «Не пей!». Но Н. была очень исполнительливой, аккуратной и педантичной и выпила все до конца. В 17.10 началась рвота, она сбегала в туалет. Через 20 минут выпила 50 г водки (так было рекомендовано), предварительно отмерив ее с помощью мужа. Состояние Н. стало резко ухудшаться, она упала с дивана, ее стало трясти, и ее муж позвонил теще. Теща позвонила «целителю», тот сказал, так и должно быть, порекомендовал дать валидол. Придя к Н., мать (1956 г. рожд., образование среднее техническое) пыталась поить ее молоком, но Н. рвало еще сильнее. Когда Н. стало совсем плохо, она резко побледнела, стала закатывать глаза и терять сознание, мать вновь позвонила П. Тот порекомендовал дать отвар шиповника или чаю с медом, а если будет совсем плохо, то вызвать скорую помощь, только не говорить врачам, что Н. принимала отвар, а сказать, что все произошло из-за семейной неурядицы. Валидола не оказалось, шиповника тоже. Родственники увидели, что Н. лежит как мертвая и не дышит. Муж стал делать ей искусственное дыхание и закрытый массаж сердца. Скорую помощь вызвали в 23.51 (через 7 часов с момента отравления). Отец Н. позвонил П., который сказал, что средство называется «кукольник».

Согласно карте вызова скорой помощи, прибывшая в 23.55 реанимационная бригада скорой медицинской помощи обнаружила больную в состоянии клинической смерти. При объективном исследовании выявлено: сознание отсутствует. Кожные покровы бледно-серые, холодные на ощупь. Зрачки, широкие, равные, реакция на свет отсутствует. Тоны сердца не выслушиваются, пульс на магистральных артериях, АД и дыхание не определяются. Проведены реанимационные

мероприятия: ИВЛ, наружный массаж сердца, дефибрилляция (дважды), внутрисердечное введение адреналина, внутривенное введение лидокаина, атропина, дексаметазона, мезатона, кальция хлорида, натрия хлорида, глюкозы. Кислородотерапия. В результате проведенных мероприятий восстановлен синусовый ритм сердца с частотой 100 в мин., артериальное давление 90/60 мм рт.ст., самостоятельное дыхание с числом дыхательных движений 16 в мин. На ЭКГ: ритм синусовый, атриовентрикулярная блокада 1 ст., эпизод желудочковой фибрилляции, субэпикардальное повреждение в передне-боковой зоне левого желудочка. Желудочковые экстрасистолы. Н. на носилках транспортирована в Городскую больницу.

По данным медицинской карты стационарного больной Н., при поступлении в 1.00 следующих суток: сознание отсутствует, глубокая кома, зрачки узкие, кожные покровы бледные, холодные на ощупь, выраженный акроцианоз, набухание яремных вен, дыхание самостоятельное, аритмичное. ЧДД 12-14 в мин. Тоны сердца глухие, аритмичные. Артериальное давление 108/58 мм рт.ст. ЧСС 105 в мин. Интубирована, переведена на аппаратное дыхание, введено 80 мг лидокаина — купированы экстрасистолы. Промыт желудок — промывные воды чистые. Новое появились экстрасистолы — введено лидокаин — 80 мг, кордарон — 300 мг в/в капельно. На ЭКГ: ритм синусовый, нарушение внутрижелудочковой проводимости, АВ блокада 1 ст., признаки субэпикардального повреждения в перегородочно-боковой области. По результатам кардиомониторирования: ЧСС от 75 до 121 в мин. Частые полиморфные экстрасистолы. На фоне проводимого лечения состояние ухудшалось, в 12.02 констатируется смерть.

Материалы данного судебного дела позволяют утверждать, что смерть Н. наступила в результате острого отравления алкалоидами чемерицы, летальному исходу способствовало позднее обращение за медицинской помощью.

Таким образом, острые отравления алкалоидами чемерицы нередки в клинической практике, они возникают при передозировке, неправильном использовании, при употреблении с целью алкогольного опьянения, криминальных и суицидальных действиях, а также при применении в качестве антиалкогольного средства. Характерный для данного отравления синдром малого сердечного выброса создает угрозу жизни больных. Адекватно и своевременно оказанная медицинская помощь (введение атропина в дозе 0,01-0,02 мг/кг; зондовое промывание желудка, энтеросорбция, форсированный диурез; инфузионная терапия со скоростью 15 мл/кг в течение 2-3 часов; для коррекции гипотонии возможно использование допамина -10 мкг/кгмин; при остановке синусового узла, синоатриальной блокаде III ст., рефрактерной к атропину — электрокардиостимуляция, детоксикационная гемосорбция) сравнительно быстро приводит к выздоровлению. Профилактике отравлений могло бы способствовать ограничение бесконтрольного распространения и применения средств типа «Кукольник» и его аналогов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусин К.М., Сенцов В.Г., Рокин С. Р. Острые отравления вератрином: Методическое письмо для врачей. — Екатеринбург, 2002. — 14 С.

2. Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б., Трестрейл III Дж.Х. Секреты токсикологии /Пер. с англ. — М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Издательство «Диалект», 2006. — С. 324-331.

3. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С. 374-394.

4. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. — Иркутск, 1985. — С. 56-59.

5. David J.M., Arditti-Djiane J. Intoxication par les plantes // Intoxications aiguës en réanimation. — Arnette, 1999. — P.549-580.

6. Gaillard Y., Pepin G. YPLC-MS determination of veratridine and cevadine in two fatal cases of *Veratrum album* poisoning // Toxicology Letters: Abstracts of the International Congress of Toxicology — ICT VIII, Paris, 5-9 July 1998 "Chemical Safety for the 21st Century". — 1998 (July). — Vol. 95 (Suppl. 1). — P81.

POISONING WITH ALKALOIDS OF VERATRINE ACCORDING TO THE DATA OF IRKUTSK TOXICOLOGICAL CENTER

Yu. V. Zobnin, B.M. Ljubimov, A.F. Malykh, I.P. Provado, A.B. Tretjakov
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Toxicological Center)

Acute poisonings with alkaloids of veratrine have amounted to 0,3 up to 1 % in the general frame of intoxications in Irkutsk during 1999-2005. The causes of poisoning were infusion and decoction of plant *Veratrum album*, are accepted with the purpose of alcoholic intoxication, treatment of alcoholism, a suicide. The clinical pattern of intoxication included a vomiting, a bradycardia and an arterial hypotonia. Infrequent cases of a poisoning, including lethal are presented.