

УДК 615.9:616.151.5:632.95.001.4]616-07-08

DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-161-177

КОАГУЛОПАТИЯ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ РОДЕНТИЦИДАМИ – АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К

В.В.Войцеховский¹, А.В.Пивник², Е.А.Филатова³, Т.В.Есенина³,
К.М.Мишкурова³, Н.А.Федорова³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени
А.С.Логанова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Обзор литературы посвящен отравлениям родентицидами (РДЦ), содержащими непрямыми антикоагулянты – антагонисты витамина К (АВК). В работе охарактеризованы основные группы антикоагулянтов, которые используются в таких препаратах, описан механизм их действия. Авторы провели анализ значительного количества зарубежных и отечественных литературных источников по отравлению РДЦ данной группы. Сделано заключение, что интоксикация АВК встречается гораздо реже, чем другими РДЦ: в основном это случайный прием препаратов, большинство пострадавших – дети. Употребление РДЦ-АВК психиатрическими пациентами и криминальные случаи встречаются нечасто. Анализ литературы показал, что подавляющее число отравлений происходит при употреблении АВК, которые содержатся в готовых приманках для борьбы с грызунами, доступных большинству населения. Интоксикация современными РДЦ-АВК – суперварфариномы возможна при пероральном, дермальном воздействии и попадании на слизистые оболочки глаза, они обладают кумулятивным действием. Основное клиническое проявление отравления суперварфариномы – геморрагический синдром. Клинические признаки коагулопатии бывают гораздо более выражены при преднамеренном отравлении, чем при случайном, поскольку для появления геморрагического синдрома необходим прием большого количества вещества, содержащегося в готовой приманке. Описаны принципы и особенности диагностики, дифференциальной диагностики и лечения коагулопатии данного генеза. У всех пациентов отмечаются изменения в коагулограмме, характерные для витаминов К-зависимой коагулопатии: увеличение международного нормированного отношения, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинного времени, снижение уровней II, VII, IX и X факторов свертывания крови, физиологических антикоагулянтов – протенинов С и S. Определить содержание суперварфарина в крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии возможно далеко не в каждом лечебном учреждении. При клинической диагностике коагулопатии и выявления в коагулограмме изменений, характерных для дефицита витамина К, даже если не установлена его этиологическая причина, сразу необходимо назначение адекватной терапии: введение свежзамороженной плазмы и/или концентратов факторов протромбинового комплекса, назначение препаратов витамина К, симптоматическая терапия. С учетом большого периода полужизни суперварфарина, коагулопатия может персистировать несколько месяцев, в течение которых необходимо продолжать лечение. При своевременной диагностике и назначении адекватной терапии прогноз в большинстве случаев благоприятный. Смертность среди людей при отравлении суперварфариномы не высокая. В качестве иллюстрации авторы приводят два клинических случая из личной практики.

Ключевые слова: суперварфарины, отравление, витамин К-зависимая коагулопатия, диагностика, лечение.

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Пивник А.В., Филатова Е.А., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Федорова Н.А. Коагулопатия при интоксикации родентицидами – антагонистами витамина К // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С.161–177. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-161-177

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Pivnik A.V., Filatova E.A., Esenina T.V., Mishkurova K.M., Fedorova N.A. Coagulopathy at intoxication with rodenticides – antagonists of vitamin K. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):161–177 (in Russian). DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-161-177

COAGULOPATHY AT INTOXICATION WITH RODENTICIDES – ANTAGONISTS OF VITAMIN K

V.V.Voytsekhovskiy¹, A.V.Pivnik², E.A.Filatova³, T.V.Esenina³, K.M.Mishkurova³, N.A.Fedorova³

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 Enthusiasts' Highway, Moscow, 111123, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. The review is devoted to poisoning with rodenticides containing indirect anticoagulants – vitamin K antagonists (VKA). The work describes the main groups of anticoagulants that are used in such preparations, describes the mechanism of their action. The authors analyzed a significant number of foreign and local literary sources on the poisoning of the rodenticides of this group. It was concluded that VKA intoxication occurs much less frequently than other rodenticides; it is mainly the occasional intake of drugs, most of the victims are children. The use of rodenticides-VKA by psychiatric patients and criminal cases are not common. Analysis of the literature has shown that the overwhelming number of poisonings occurs when using VKA, which are contained in ready-made rodent-control baits available to the majority of the population. Intoxication with modern rodenticides-VKA – superwarfarins is possible with oral, dermal exposure and contact with the mucous membranes of the eye; they have a cumulative effect. The main clinical manifestation of superwarfarin poisoning is hemorrhagic syndrome. The clinical signs of coagulopathy are much more pronounced in case of deliberate poisoning than in case of accidental poisoning, since for the appearance of hemorrhagic syndrome, a large amount of the substance contained in the finished bait is required. The principles and features of diagnosis, differential diagnosis and treatment of coagulopathy of this genesis are described. All patients have changes in the coagulogram, characteristic of vitamin K-dependent coagulopathy: an increase in the international normalized ratio, prothrombin time and activated partial thromboplastin time, a decrease in the levels of II, VII, IX and X blood coagulation factors, physiological anticoagulants – proteins C and S. Determine the concentration of superwarfarin in the blood using high performance liquid chromatography is not possible in every medical institution. In the clinical diagnosis of coagulopathy and the identification in the coagulogram of changes characteristic of vitamin K deficiency, even if its etiological cause has not been established, it is immediately necessary to prescribe adequate therapy: the introduction of fresh frozen plasma and/or concentrates of prothrombin complex factors, prescription of vitamin K preparations, symptomatic therapy. Taking into consideration the long half-life of superwarfarins, coagulopathy can persist for several months, during which treatment should be continued. With timely diagnosis and the appointment of adequate therapy, the prognosis in most cases is favorable. The mortality rate among people with superwarfarin poisoning is not high. As an illustration, the authors cite two clinical cases from personal practice.

Key words: superwarfarins, poisoning, vitamin K-dependent coagulopathy, diagnosis, treatment.

Грызуны, живущие по соседству с человеком, являются переносчиками заболеваний, в том числе и особо опасных инфекций. Дератизация предусматривает комплексные меры по уничтожению грызунов. Химический метод борьбы с грызунами, подразумевающий уничтожение крыс и мышей посредством ядовитых для них препаратов, является наиболее эффективным. Применение родентицидов (РДЦ) (от лат. rodents, род. падеж rodent is – грызущий и caedo – убиваю) – пестицидов из группы зооцидов – распространенный химический способ борьбы с грызунами. С целью дератизации используются разнообразные химические препараты: мышьяк, стрихнин, таллий, карбонат бария, фосфид алюминия и фосфид цинка, не прямые антикоагулянты [1]. Широкое распространение получили РДЦ классов 1,3-индандионов и 4-гидроксикумаринов, обладающие антикоагулянтным механизмом действия и избирательностью в отношении целевых видов животных. РДЦ, содержащие антикоагулянты непрямого действия – антагонисты витамина К (АВК) делятся на две группы. РДЦ-АВК «первого поколения»: варфарин, оксикумарин, куматетралил, дифенацин, этилфенацин, хлорфасинон, изондан, которые для уничтожения мышей должны быть

поглочены ими несколько раз в течение нескольких дней. При применении РДЦ первого поколения борьба с мышами и крысами занимает довольно продолжительное время. К РДЦ-АВК «второго поколения» (суперварфарины) относятся бродифакум, бромацион, флорумафен, дифетиалон и дифенакум, которые могут вызвать летальный исход после единичного применения, что сокращает период борьбы с грызунами.

Активное применение пестицидов данной группы повлекло за собой случаи отравлений ими как человека, так и животных [2, 3]. Отравление человека РДЦ встречается не часто, однако количество подобных отравлений постоянно растет [4–7]. Интоксикация РДЦ-АВК происходит гораздо реже, чем другими химическими препаратами [8–10]. В отечественной литературе мы встретили незначительное количество случаев описания отравлений РДЦ, обладающих антикоагулянтным действием [11–14]. В тоже время в зарубежных источниках имеется достаточное количество наблюдений, посвященных отравлению РДЦ-АВК. Все авторы отмечают, что установить причину коагулопатии в подобных ситуациях сложно, т.к. подвергшиеся отравлению часто не признаются в употреблении препарата, или не связывают ухудшение своего состояния

со случайным воздействием АВК [15–17]. По данным J.D.Chua, W.R.Friedenberg [18] в США в 1988 г. было диагностировано 5133 случая, а в 1995 г. – уже 13423 случая отравлений суперварфарином вследствие случайного приема, попыток самоубийства или психических расстройств. W.A.Watson et al. [19] сообщили о более 16 тысяч случаев отравлений РДЦ в США в 2004 г., из них 15000 случаев у было диагностировано у детей. N.King, M.H.Tran [20] провели анализ отравлений РДЦ, содержащими непрямыми антикоагулянтами в США по данным разных источников за 25 лет; было изучено 315951 случаев отравления РДЦ, содержащими антагонисты витамина К, из них почти 90% пострадавших – дети; были задокументированы не только пероральный, но и ингаляционный, чрескожный, и другие пути проникновения вещества, большинство воздействий являлись непреднамеренными, случайными; только в 2% от всех случаев отмечали тяжелый геморрагический синдром и летальный исход.

W.Gutiérrez et al. [21] изучили 13181 случаев отравления пестицидами в Чили за 2006-2013 гг. В 61% отравления произошли случайно и в 24,8% были попытки суицида. Воздействие ингибиторов ацетилхолинэстеразы имело место в 29,3% случаев, суперварфарина – в 28,5% и пиретроидов – в 24,0%. Наблюдалось увеличение числа суицидальных попыток с пестицидами среди женщин, по сравнению с мужчинами. Риск отмечен выше среди девочек-подростков.

H.Lee et al. [22] изучили 31 историю болезни (19 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых составил 48 лет, диапазон от 2 до 88 лет) из медицинского университета г. Чосон (Южная Корея), у всех было диагностировано отравление суперварфарином: бродифакум (n=21), флорумафен (n=5), бромидиолон (n=2), куматетралил (n=1), и неизвестного происхождения (n=2). Тринадцать пациентов имели психиатрические заболевания, включая депрессивные расстройства (n=5), деменцию (n=5), когнитивные нарушения (n=1), расстройство регуляции (n=1), другое заболевание (n=1). Одиннадцать пациентов (35,5%) в анамнезе принимали препараты, которые могут усиливать действие антагониста витамина К, в том числе антидепрессанты (n=6), нестероидные противовоспалительные препараты (n=3), дезагреганты (n=3), и антациды (циметидин, ранитидин, n=2). Два пациента злоупотребляли лечением травами. Ни у кого не было диагностировано заболеваний печени. Десять пациентов случайно подверглись действию РДЦ, в то время как 21 больной употребил РДЦ с целью попытки самоубийства. У 11 пациентов отравление РДЦ произошло в состоянии алкогольного опьянения (35,5%). Из 31 пострадавшего только один пациент (3,2%) имел геморрагические симптомы (гематомы и гематурия), тем не менее у 11 из 31 пациентов (35,5%) диагностированы лабораторные нарушения, характерные для отравления АВК [22].

Витамин К принимает участие в карбоксилирова-

нии остатков глутаминовой кислоты в полипептидных цепях некоторых белков, в результате ферментативного процесса происходит превращение остатков глутаминовой кислоты в остатки гамма-карбоксилглутаминовой кислоты (сокращенно Gla-радикалы). Gla-радикалы играют важную роль в биологической активности всех известных Gla-белков, в т.ч. принимающих участие в свертывании крови. К-витаминзависимыми являются протромбин (фактор II), факторы VII, IX, X свертывания крови, физиологические антикоагулянты белок С, белок S и белок Z, синтезирующиеся в печени. В результате приобретенного дефицита витамина К Gla-радикалы формируются не полностью, одним из последствий чего является развитие К-витамин зависимой коагулопатии.

Первым лекарственным препаратом – непрямым антикоагулянтом-АВК был дикумарол (1941 г.), который стал использоваться при заболеваниях, связанных с тромбообразованием и для профилактики тромбоцических осложнений. Варфарин (от аббревиатуры WARF – англ. Wisconsin Alumni Research Foundation + окончание – arin, указывающее на связь с кумарином) был синтезирован в 1948 г. и зарегистрирован в США как яд для грызунов. В 1951 г. призывник армии США совершил попытку самоубийства, приняв в составе такого яда несколько доз варфарина. В качестве антидота при лечении использовали препарат витамина К (уже известного к тому времени как «витамин коагуляции»), что способствовало полному выздоровлению пациента и в дальнейшем – началу исследований по применению варфарина как антикоагулянта. В 1954 г. варфарин был одобрен для медицинского использования у людей, так как превосходил по эффективности дикумарол и в последующем нашел широкое применение как не прямой антикоагулянт в различных отраслях медицины.

По химической структуре выделяют следующие антикоагулянты непрямого действия [23]: 1) производные монокумарина (варфарин, аценокумарол); 2) кумарина (этил бискумацетат); 3) индандиона (фениндион).

При приеме варфарина плазменные уровни факторов II, VII, IX и X, формируемых печенью, начинают падать, свидетельствуя, что варфарин подавляет синтез этих соединений печенью, блокируется также синтез двух физиологических антикоагулянтов – белков С и S. Варфарин вызывает этот эффект, конкурируя с витамином К за реактивные участки в ферментативных процессах при формировании протромбина и других трех факторов свертывания, блокируя действие витамина К. При начале приема варфарина процесс свертывания блокируется не сразу, сначала должен произойти естественный расход уже присутствующих в плазме факторов свертывания, на которые он действует. Максимальное действие препарата проявляется на 3-5 день от начала применения и прекращается через 3-5 дней после отмены. Депрессия синтеза факторов при К-гиповитаминозе возникает последова-

тельно в зависимости от продолжительности их жизни в циркуляции: в первую очередь происходит снижение активности фактора VII (период полужизни 4 часа), затем уменьшается активность факторов IX и X, в последнюю очередь снижается активность протромбина (через 3-4 дня). В том же порядке происходит и восстановление уровня прокоагулянтов после устранения дефицита витамина К [23, 24].

Родентициды, содержащие антагонисты витамина К

Непрямые антикоагулянты-АВК представляют собой большую группу современных РДЦ хронического действия, они в большинстве случаев не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях. РДЦ-АВК обладают значительными кумулятивными свойствами и способны сохранять свой антикоагулянтный эффект в течение нескольких лет. РДЦ-АВК могут в течение длительного времени в незначительных объемах накапливаться в теле зверьков до смертельных доз. Ингибирование витамина К, участвующего в процессе синтеза факторов свертывания, лежит в основе действия большинства таких препаратов. Время начала развития клинических симптомов коагулопатии варьирует от 3 до 5 дней с момента попадания АВК в организм грызуна, что объясняется наличием в организме собственных запасов витамина К. Постепенное прекращение синтеза собственного витамина К приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома, способствующего гибели грызунов.

Концентрации действующего вещества в приманках весьма незначительные и у животных не возникает на них оборонительной реакции. Использование таких ядов позволяет раскладывать крупные порции приманок для уничтожения всех обитающих зверьков, создавать «точки долговременного отравления» [25].

Область и условия применения средств дезинсекции и дератизации определяются степенью их опасности (ГОСТ 12.1.007-76) и устанавливаются согласно Методическим указаниям «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств» (МУ 1.2.1105-02) [25–27], где безопасности работы с химическими средствами дезинсекции и дератизации, устранению их вредного воздействия на окружающую среду и здоровье людей придается важное значение.

Антикоагулянты первого поколения (варфариновые РДЦ) действуют медленно (гибель грызунов затягивается до месяца) и требуют серии повторных обработок (от 3 до 6 раз), при этом сроки дератизации замедляются до 15-20 дней, иногда до месяца.

Антикоагулянты второго поколения – суперварфарины (бродифакум, бромадиолон, флумафен, дифетиалон и дифенакум) действуют быстрее: гибель зверьков наступает через 4-10 дней при однократном поедании приманки. Действующие вещества этих РДЦ относятся к 1 классу опасности [25]. Суперварфарины накапливаются в печени и почках после их употребле-

ния зверьком, в отличие от варфарина, который легко выделяется из организма. Поэтому антикоагулянты второго поколения были предложены для борьбы с грызунами, устойчивыми к действию варфарина.

РДЦ-АВК выпускаются в виде концентратов (порошки, пасты, гели и растворы), а также готовых приманок с нейтральными наполнителями. Их окрашивают в различные цвета с целью распознавания. В концентраты и приманки с антикоагулянтами второго поколения добавляется горечь (битрекс) для исключения случайного отравления людей и домашних животных. Расход приманочных продуктов при использовании антикоагулянтов значительно превосходит расход РДЦ с ядами острого действия.

Отравление суперварфаринами

Интоксикация при нарушении правил работы с родентицидами

На разных этапах приготовления и применения РДЦ-АВК возможен контакт работающих и населения с действующими веществами и готовыми препаративными формами на их основе. Особого внимания заслуживает изучение токсиколого-гигиенических свойств концентратов РДЦ, используемых для приготовления приманок, как более опасной для человека формы выпуска [28].

РДЦ препараты второго поколения на основе АВК (концентраты), согласно гигиенической классификации пестицидов по степени опасности, при однократном пероральном воздействии относятся ко 2 классу опасности (опасные соединения), при дермальном – к 3-4 классу, оказывают слабо выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, не обладают раздражающим действием на кожу, не оказывают сенсibilизирующего действия [28]. Относятся к 1 классу опасности (чрезвычайно опасные соединения) с учетом сильно выраженного кумулятивного действия и кожно-резорбтивной токсичности концентрата [28]. Готовые приманки постоянного состава на основе бромадиолон и бродифакум при однократном пероральном и дермальном воздействии относятся к 4 классу опасности (малоопасные соединения), оказывают слабо выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза, не обладают раздражающим действием на кожу, не оказывают сенсibilизирующего действия [28]. С учетом сильно выраженного кумулятивного действия относятся ко 2 классу опасности (опасные соединения) [28].

В литературе встречаются разные данные о дозе препарата, необходимой для развития коагулопатии. Так, одни авторы сообщают о том, что вызвать отравление АВК с развитием длительной коагулопатии может даже одна доза, 1 мг суперварфарина [1, 29]. Другие называют гораздо более высокие дозы [30]. Вероятно, это связано с тем, произошло отравление концентратом или готовой приманкой. Суперварфарины в 100 раз сильнее по сравнению с варфарином, поэтому

в таких ситуациях увеличение активности приводит к развитию длительной коагулопатии продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев [31]. Высокая токсичность суперварфаринов обусловлена их хорошей жирорастворимостью и способностью селективного накопления в гепатоцитах, кроме того, они блокируют ферменты печени при гораздо более низких сывороточных концентрациях, в связи с чем имеют больший период полусуществования в сыворотке крови (156 ч), чем варфарин (37 ч) [30].

С концентратами имеют контакт рабочие, приготавливающие приманки, и при нарушении правил работы отравление может произойти вследствие попадания в организм даже незначительного количества вещества. С готовыми приманками работают лица, производящие дератизацию, и отравление может произойти только при длительном воздействии препарата (с учетом его кумулятивного действия и периода полужизни в окружающей среде – 157 дней). Отравление может произойти не только при пероральном, но и при длительном чрескожном воздействии и вдыхании [30].

При нарушении рекомендуемых норм работы с РДЦ и мер предосторожности при их использовании возможно развитие отравления. В большинстве описанных в литературе случаев пациенты находились в контакте с РДЦ, применяемыми в домашних условиях, работая на заводах по производству РДЦ или контактируя непосредственно с РДЦ, содержащимися в других средствах [11, 32–35].

Криминальные случаи развития К-зависимых коагулопатий

В литературе встречаются работы, посвященные криминальным случаям развития К-зависимых коагулопатий, когда с целью убийства или самоубийства применяют АВК, как лекарственные формы, так и содержащие их РДЦ [13, 36–39].

W.Schneider et al. [36], W.McCurdy [37] еще в 70-80-х годах прошлого столетия описали криминальное использование оральных АВК в быту.

М.Сурчис, J.Dadasovic [40] провели анализ случаев и попыток самоубийства с использованием РДЦ в Югославии с 1968 по 2000 гг. Общее число попыток – 88, то есть случаи самоубийства с использованием РДЦ встречаются не часто. В большинстве случаев использовали фосфид цинка, но встречались и отравления РДЦ-АВК. В структуре пытавшихся совершить самоубийство авторы отмечали учеников начальной школы, злоупотребляющих алкоголем лиц, пациентов с депрессией, неврозами и другими психическими заболеваниями. Женщины пытались покончить жизнь самоубийством с применением РДЦ чаще. Авторы указали на отличие терапии отравления фосфидом цинка от отравления РДЦ-АВК: при отравлении фосфидом цинка требуется промывания желудка раствором бикарбоната натрия, применение активированного угля,

диуретиков и т.д., тогда как при отравлении АВК к этой терапии необходимо добавить лечение К-зависимой коагулопатии.

И.В.Колосова и соавт. [13] привели в своей работе два описания криминального отравления РДЦ-АВК, связанные со служебной деятельностью. Авторы отметили, что поскольку период полужизни варфарина составляет 17 часов, назначение препаратов витамина К, и/или трансфузии свежезамороженной плазмы хорошо позволяют корректировать показатель международного нормализованного отношения (МНО), но при коагулопатии, вызванной суперварфаринами, имеющими период полужизни до 69 суток, после прекращения терапии витамином К МНО снова удлиняется, что было отмечено у двух этих пациентов [13]. Отмечены значительные трудности при диагностике К-зависимой коагулопатии криминального характера и преимущество в ее терапии концентратами протромбинового комплекса по сравнению с трансфузиями свежезамороженной плазмы [13]. При диагностике коагулопатии, индуцированной суперварфаринами, во всех случаях необходимо исключать их умышленный прием [41].

Синтетические каннабиноиды становятся все более «популярными» наркотиками для злоупотребления из-за низкой стоимости и невозможности обнаружить эти вещества при обычном исследовании. В США описана частота загрязнения синтетических каннабиноидов антикоагулянтными РДЦ длительного действия, приводящими к коагулопатии и геморрагическим осложнениям. M.N.Bahouth et al. [42] провели исследование пациентов с подозрением на воздействие загрязненных суперварфаринами синтетических каннабиноидов и связанных с ними кровотечений. Гематурия была наиболее распространенным проявлением геморрагического синдрома. У большей части данной когорты (75%) МНО было более 9,6. Из 13 из протестированных на бродифакум пациентов у 12 (92%) результаты были положительными. Авторы сделали заключение, что у пациентов с необъяснимой коагулопатией при оказании неотложной помощи важно заподозрить интоксикацию суперварфаринами и рассмотреть возможность тестирования на бродифакум.

J.M.Devgun et al. [43] описали опыт Иллинойского регионального токсикологического центра по борьбе со вспышкой отравления АВК-РДЦ длительного действия, связанного с использованием синтетического каннабиноида, 178 пациентов. Большинство пострадавших были мужчинами (73%) молодого и среднего возраста (25-40 лет). У 88% лиц при проведении тестирования на антикоагулянт определялся бродифакум, реже дифенакум и бромадиолон. 63% пациентов отмечали боли в спине, боку или в животе, у 70% диагностирована гематурия. Кровоизлияние в мозг стало причиной 4 из 5 смертельных случаев. Сто шесть больных получали внутривенно витамин К1. 38 пациентов повторно были госпитализированы после выписки из стационара в связи с рецидивированием геморрагиче-

ского синдрома.

По данным D.L. Feinstein et al. [44] исследование образцов крови таких пациентов с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией показал следующие результаты: бродифакум был обнаружен в 31 образце: в 30 – дифенакум, в 18 – бромадиолон. Коагулопатия нормализовалась быстрее у пациентов, получавших внутривенно витамин K1, по сравнению с пероральным витамином K1. Больные, которым назначали препараты витамина K1 при выписке для дальнейшего амбулаторного применения, имели меньшее количество повторных госпитализаций. Авторы сделали выводы о том, что у лиц, перенесших отравление, уровни суперварфарина в плазме при выписке были повышены, несмотря на нормальные показатели коагулограммы, и о том, что путь введения витамина K1 влиял на фармакокинетику антикоагулянтов длительного действия [44]. Все авторы, описавшие подобное отравление, указали на то, что суперварфариновые добавки синтетических каннабиноидов могут привести к клинически значимой коагулопатии.

Прием суперварфарина больными с психическими заболеваниями

Описаны случаи отравления суперварфаринами психиатрическими больными с целью суицида [45, 46].

Синдром Мюнхгаузена (Munchausen syndrome) – симулятивное расстройство, при котором человек симулирует, преувеличивает или искусственно вызывает у себя симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию, лечению, госпитализации, хирургическому вмешательству и т.п. [47]. Название происходит от имени барона фон Мюнхгаузена, который стал известен благодаря фантастическим рассказам о своих приключениях [47]. Пациенты с синдромом Мюнхгаузена в подавляющем большинстве случаев отрицают искусственную природу своих симптомов, даже если им предъявляют доказательства симуляции. Чаще всего такие больные симулируют следующие симптомы: конвульсии, кровотечения вызванные приёмом антикоагулянтов, рвоту и диарею [47]. В большинстве случаев больные с синдромом Мюнхгаузена с целью имитации геморрагий наносят себе разнообразные физические воздействия [48]. Но описаны случаи приема такими пациентами как оральных АВК, так и крысиных ядов, содержащих АВК [49–51], с целью симуляции геморрагического синдрома.

Под *делегированным синдромом Мюнхгаузена (Munchausen Syndrome by Proxy)* понимают такой вид симулятивного расстройства, при котором родители или лица, замещающие их, намеренно вызывают у ребёнка или уязвимого взрослого человека болезненные состояния или выдумывают их, чтобы обратиться за медицинской помощью [47]. Такие действия совершают чаще женщины, в большинстве случаев – родные матери или супруги [47]. Родители, симулирующие бо-

лезни ребёнка, сами могут проявлять поведение типичное для синдрома Мюнхгаузена [47]. Воображаемая или искусственно вызываемая болезнь может принимать практически любую форму, но наиболее распространенными проявлениями являются кровотечения, припадки, диарея, рвота, отравления, инфекции, удушье, лихорадка, аллергии и синдром внезапной детской смерти [52]. Описаны случаи К-зависимых коагулопатий у детей, индуцированные их психически нездоровыми родственниками [53].

Поскольку собрать анамнез у пациентов с синдромом Мюнхгаузена практически не удастся, лечение по всем правилам необходимо осуществлять незамедлительно при диагностике К-зависимой коагулопатии, не дожидаясь результатов определения РДЦ в крови [54].

Клиника и диагностика отравления суперварфаринами

Признаками отравления РДЦ-АВК являются геморрагический синдром (геморрагии на коже, носовые кровотечения, стул с примесью крови или «мелена», гематурия, кровохарканье), слабость, бледность, одышка, анорексия, рвота, синкопе, боль в животе. Гематурия является одним из самых частых клинических проявлений отравления суперварфаринами [55]. K.M. Ware et al. [56] провели экспериментальную работу на крысах, по результатам которой сделали заключение, что гемоглобинурия (связанная с окислительным стрессом) и гематурия (обусловленная воздействием антикоагулянтов) могут являться новыми биомаркерами отравления бродифакумом и быть использованы в клинической практике для выявления пострадавших [56]. Описаны коагулопатии различной степени тяжести, от отсутствия клинических проявлений при наличии изменений в коагулограмме и незначительной кровоточивости, до тяжелых кровотечений, в том числе полостных и внутриорганных, симулирующих опухоли и различные объемные процессы [57].

Опубликованы случаи сочетания геморрагической коагулопатии и «парадоксального» тромбоза (обусловленного тем, что уменьшение уровня физиологического антикоагулянта – протеина С происходит быстрее, чем факторов свёртывания крови) у пациентов при отравлении суперварфаринами [57, 58].

Диагностика индуцированной суперварфаринами коагулопатии является очень сложной проблемой. Непосредственных указаний на контакт с РДЦ часто не бывает, и первые клинические проявления отравления могут быть неспецифичными [11, 59]. При поступлении больного с коагулопатией неясной этиологии проводится дифференциальная диагностика с другими К-зависимыми коагулопатиями: передозировкой варфарина; целиакией, сопровождающейся мальабсорбцией с дефицитом витамина К; воздействием патологических ингибиторов коагуляции; снижением всасывания витамина К из-за нарушения поступления

желчи в кишечник при развитии механической желтухи с ахолией; неонатальных формах, связанных с недоношенностью новорожденных и недостаточным синтезом в кишечнике витамина К; коагулопатиями при заболеваниях печени и т.д. [48, 60]. Часто дифференциальный диагноз приходится проводить с ДВС-синдромом. Доказать наличие суперварфарина можно с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [61, 62]. К сожалению, определение в крови суперварфаринов возможно не в каждом даже крупном медицинском центре, поэтому авторы отмечают необходимость эмпирического введения высоких доз витамина К при подозрении на отравление РДЦ-АВК [63].

Чаще от воздействия суперварфаринов страдают дети до 19 лет [58]. У взрослых отравления подразделяют на преднамеренные при попытках самоубийства, или как представление имитируемого расстройства, случайные и неизвестные [64]. В большинстве случаев имеет место незначительная коагулопатия, часто без клинических проявлений, в результате воздействия яда, устраненная без остаточных явлений. На втором месте по частоте встречается умеренная коагулопатия с более выраженными клиническими проявлениями, потребовавшая лечения, но без наступления инвалидности. Тяжелая коагулопатия с выраженным геморрагическим синдромом развивается не часто и очень редко при отравлении РДЦ-АВК наступает смертельный исход [4–6]. Исследователями установлено, что за восьмилетний период из 79025 случаев отравления РДЦ-АВК второго поколения зарегистрировано только 8 (0,08%) летальных исходов [61]. В другой, меньшей серии наблюдений умерло 6 (25%) из 24 пациентов, отравившихся бродифакумом [65]. Это в первую очередь связано с тем, что бытовое отравление происходит готовыми приманками, а не концентратами.

Клинические проявления коагулопатии и их последствия гораздо более выражены при преднамеренном отравлении, чем при случайном. Случайное отравление чаще наблюдается у детей. Согласно анализу отравлений суперварфаринами, у большинства детей и взрослых при случайном отравлении симптомов не возникает и лечения не требуется. Установлено, что прием одной упаковки приманки (25 г), содержащей 0,005% бродифакума, приведет к нарушению коагуляции у ребенка с массой тела 10 кг. В действительности дети съедают по ошибке совсем немного препарата. Преднамеренное отравление суперварфаринами связано с большим риском развития осложнений, поскольку самоубийцы обычно принимают высокую дозу препарата. [30].

M.Ingels et al. [66] проанализировали 595 наблюдений приема внутрь суперварфаринов детьми в возрасте менее лет. Динамическое наблюдение выполнено у 463 детей. Авторы пришли к выводу, что прием детьми суперварфарина в количестве менее одной упаковки готовой приманки не требует очищения

желудочно-кишечного тракта или профилактического назначения витамина К.

H.Lee et al. [22] на основании анализа 38 случаев отравлений пациентов всех возрастов суперварфаринами, содержащимися в готовых приманках, сделали выводы о том, что большинство таких отравлений не вызывает серьезных клинических осложнений, тяжелые геморрагические осложнения могут быть связаны с уровнем сывороточного альбумина и приемом РДЦ одновременно с алкоголем.

Диагностика основывается на анамнезе, описанных выше клинических симптомах, анализе крови (анемия, гипопроteinемия, повышение щелочной фосфатазы, возможно умеренное повышение печеночных ферментов). Важное значение в диагностике отравления АВК имеет коагулограмма, где имеют место увеличение МНО, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровней II, VII, IX и X факторов свертывания крови, протеинов С и S.

С целью дифференциального диагноза с коагулопатией, случившейся на фоне патологии печени, при которой так же имеет место депрессия К-зависимых факторов, учитывают уровень фактора V, не зависящего от витамина К [48].

Терапия отравления суперварфаринами

1. Немедленное прекращение контакта с антикоагулянтом. Пострадавшего следует немедленно отстранить от контакта со средством, освободить от загрязнённой одежды, создать покой и тепло.

2. При попадании в желудок суперварфарина в количестве менее одной упаковки готовой приманки (менее 25 г) можно не промывать желудок [30]. Ранее рекомендовали назначать рвотное средство – сироп ипекакуаны, при условии, что с момента отравления прошло не более 1 часа. Сейчас от этого отказались [30].

3. При попадании в желудок любого количества концентрата или готовой приманки в количестве более 25 г, если с момента отравления прошло несколько часов, пострадавшему следует немедленно выпить несколько стаканов воды или раствора марганцево-кислого калия (1:5000, 1:10000), затем вызвать рвоту, дать активированный уголь и солевое слабительное (20-25 г сульфата натрия в стакане воды). Однако в тех случаях, когда преднамеренное отравление произошло несколько дней назад, проводить промывание желудка уже не имеет смысла.

4. При попадании средства на кожу следует промыть ее тёплой водой с мылом. При попадании средства в глаза необходимо обильно промыть их водой или 2% раствором пищевой соды, после чего закапать 1-2 капли 30% раствора сульфацила натрия (альбуцида).

5. При подозрении на преднамеренное или криминальное отравление – госпитализация в отделение реанимации без одежды не менее чем на 24 часа с

запретом получения передач от родственников.

6. При отравлении суперварфаринами необходимо назначение препаратов витамина К. Лучше использовать препараты витамина К1 (фитоменадион), а не К3 (менадион, викасол). Если у больного нет активного кровотечения и нет необходимости срочной коррекции МНО, методом выбора является пероральное назначение витамина К1 в дозе 1-2 мг, при большом МНО пероральная доза может быть увеличена до 5 мг. Для лечения массивного, угрожающего жизни кровотечения витамин К1 следует вводить в дозе 10-20 мг медленно, не менее 30 минут; после внутривенного введения эффект наступает через 2-4 часа, максимальный эффект независимо от пути введения наступает через 24 часа [67]. Некоторые авторы [1, 68] указывают, что суточная доза витамина К1 для взрослых при тяжелом отравлении должна составлять 100-200 мг, иногда в течение нескольких дней и недель, дозу можно вводить порциями через каждые 6-8 часов.

7. Начало синтеза факторов свертываемости после введения препаратов витамина К варьирует от 6 до 12 часов, нормализация их содержания наступает через 3-5 дней, поэтому о трансфузии свежзамороженной плазмы или введения концентратов протромбинового комплекса, как источника факторов свертывания, забывать не стоит. Для коррекции гемостаза использовать трехфакторные концентраты протромбинового комплекса (Prothrombinex HT, Bebulin, Preconativ) возможно только у больных с МНО ниже 4, у больных с большим МНО рекомендуется отдавать предпочтение четырехфакторным концентратам протромбинового комплекса (Prothromplex® 600, Beriplex®, Kaskadil®, Octaplex®, Cofact®) [12, 69].

8. Ряд авторов указывает, что в тяжелых случаях коагулопатии следует вводить препарат рекомбинантного фактора VIIa [12, 33].

9. При выраженном анемическом синдроме следует использовать переливание эритроцитсодержащих средств.

10. РДЦ на основе антикоагулянтных препаратов действуют не сразу, поэтому исходное состояние системы коагуляции при первичном осмотре не дает информации о том, требуется лечение или нет [39]. Для недопущения развития тяжелых геморрагических осложнений при интоксикации суперварфаринами даже в отсутствие симптомов отравления или при их слабой выраженности протромбиновый индекс/протромбиновое время/МНО надо измерять через 24, 48 и 72 часа [68].

11. После купирования геморрагического синдрома показатели коагулограммы следует проверять до их полной нормализации. Иногда на это уходят недели или месяцы.

12. Продолжительность поддерживающей терапии препаратом витамина К составляет для варфарина 15 дней, для РДЦ 2 поколения или неизвестного вида – в среднем 1 месяц. Принятие решения о прекращении

терапии должно быть комплексным и основываться на пробной отмене препарата по истечении 2-4 недель и учете контрольных анализов свертывающей системы крови через 36-48 и 96 часов после отмены [1]. Поскольку период полужизни суперварфаринов большой, коагулопатия персистирует месяцами, и заместительная терапия должна продолжаться длительно, иногда до 6 месяцев [13, 34].

В качестве примера приводим два случая из личной практики.

Пример 1. Больной К., 45 лет, госпитализирован в Амурскую областную клиническую больницу (АОКБ) 04.10.2011 г. в связи с появлением массивных подкожных и внутрикожных гематом, кровоточивости десен, носовых кровотечений. Из анамнеза известно, что впервые появление гематом на коже, носовых и десневых кровотечений отметил в июне 2011 г. Тогда был госпитализирован в терапевтическое отделение городской больницы, где при выполнении коагулограммы установлено увеличение АЧТВ до 62,5 сек (при норме до 35 сек), удлинение протромбинового времени – 45,5 сек и МНО – 6. Причину коагулопатии выяснить не удалось. Был выставлен диагноз «ДВС-синдром неясной этиологии». Лечение свежзамороженной плазмы быстро привело к купированию геморрагического синдрома, а впоследствии и к нормализации показателей коагулограммы. Через две недели был выписан без геморрагического синдрома. В конце сентября 2011 г. вновь отметил появление носового кровотечения. В первых числах октября поступил в гематологическое отделение АОКБ по причине нарастающих множественных гематом на конечностях и туловище. При тщательном расспросе категорически отрицал прием каких-либо лекарственных препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. При обследовании печени, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта и почек патологии не было обнаружено. В клиническом анализе крови: анемия легкой степени (гемоглобин 10^3 г/л), ускорение СОЭ (35 мм/ч). По данным миелограммы гемобластоз был исключен. Заключение по коагулограмме: резкое замедление I-II фаз внешнего пути свертывания; дефицит факторов протромбинового комплекса – удлинение эхитоксового времени (II фактор), лебетоксового времени (X фактор) и протромбинового времени (VII фактор), снижено количество IX фактора; процентное содержание V, VIII, XI факторов не изменено; образование протромбиназы по внутреннему пути свертывания не нарушено; конечный этап свертывания в норме; умеренная гиперфибриногенемия; активность антитромбина-III и плазминогена удовлетворительная; низкий уровень протеина С; имеет место дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания и ингибитора свертывания – протеина С. При конкретной постановке вопроса о применении крысиного яда пациент дал утвердительный ответ. Было установлено, что с марта по июнь и с июля по сентябрь 2011 г. самостоя-

тельно, с целью борьбы с крысами у себя на складе (пациент – частный предприниматель, торговец овощами и фруктами), не соблюдая меры предосторожности, раскладывал в большом количестве крысиный яд, действующим веществом которого являлся бродифакум; работал в закрытом помещении продуктового склада и самостоятельно раскладывал приманку для травли крыс руками, не защищенными резиновыми перчатками, а также употреблял в пищу фрукты и овощи, хранившиеся на этом складе. С учетом собранного анамнеза и данных коагулограммы, коагулопатия была расценена как обусловленная дефицитом К-зависимых факторов свертывания вследствие отравления бродифакумом. С началом лечения свежесамороженной плазмой, 1% раствором викасола 1 мл 3 раза в день внутривенно, геморрагический синдром купирован в течение 3 суток. В течение месяца геморрагический синдром полностью разрешился (на фоне таблетированного приёма викасола), показатели коагулограммы нормализовались к началу второго месяца. При контрольных исследованиях коагулограммы патологии нет.

Пример 2. Больная П., 48 лет, впервые поступила в гематологическое отделение АОКБ в январе 2019 г. При поступлении имеется выраженная кровоточивость десен, появление кровоизлияний различных размеров на коже, макрогематурия. Вышеперечисленные клинические проявления впервые отметила в декабре 2018 г. Лечилась в ЦРБ по месту жительства, где проводилась гемостатическая и антибактериальная терапия. Однако в связи с отрицательной динамикой – усилением геморрагического синдрома и появлением макрогематурии была переведена в гематологическое отделение АОКБ.

Из анамнеза выяснили, что живет в собственном деревянном доме, имеет приусадебное хозяйство и страдает от большого количества грызунов (мыши, крысы). В 2018 г. в течение полугода самостоятельно проводила дератизацию, название используемых препаратов указать не смогла, но при демонстрации опознала приманки, содержащие бродифакум и бромадиолон. Пациентка неопытная, самостоятельно раскладывала приманку для травли крыс руками, незащищенными резиновыми перчатками, не обрабатывала руки после этого должным образом, тут же курила и принимала пищу.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, однократно пневмония, страдает ХОБЛ. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит в течение 30 лет.

Данные объективного осмотра при первичном поступлении в гематологическое отделение АОКБ. Состояние средней степени тяжести. Повышенного питания, рост 160 см, вес 109 кг. Сознание ясное. Положение активное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Выраженный геморрагический синдром на коже: в местах инъекций обширные кровоподтеки, кровоизлияния различных

сроков давности на коже верхних и нижних конечностей, живота до 10-12 см в диаметре. Зев без особенностей, миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой деформации, движения не ограничены.

Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 68 в 1 мин, АД 120 и 70 мм рт. ст. Перкуторно над лёгкими определялся лёгочный звук, дыхание по всем полям везикулярное, хрипы не выслушивались. Живот: мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю рёберной дуги. Селезенка пальпаторно не определялась. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул обычной окраски, оформленной консистенции. Отеков на нижних конечностях нет.

Клинический анализ крови при поступлении: эритроциты – $3,03 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 98 г/л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, тромбоциты – $181 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 75%, моноциты – 5%, лимфоциты – 20%, СОЭ – 35 мм/час.

Биохимический анализ крови от 22.02.19 г: общий белок – 75,3 г/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, билирубин – 10,4-3,9-6,5 мкмоль/л, АЛТ – 14,9 ЕД/л, АСТ – 13,5 ЕД/л, креатинин – 62 мкмоль/л, ЛДГ – 256 е/л.

Коагулограмма: протромбиновое время – 172 сек, МНО – 10, ПТИ – 9,5%, фибриноген – 3,3 г/л, АЧТВ – 69,1 сек, РФМК – 6,5, тромб. время 10 – сек, анти-тромбин – 86%, протеин С – 0,82%, пламиноген – 110%, фактор IX – 3,4%, содержание факторов V, VIII, XI в пределах нормы. Агрегация тромбоцитов со всеми индукторами не нарушена. Отмечено удлинение эхитоксового и леботоксового времени.

Общий анализ мочи – эритроциты сплошь.

Исследования на гепатиты методами ИФА и ПЦР – отрицательный результат.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 88 в мин., ускорение АВ-проводимости, гипертрофия миокарда ЛЖ, обменные изменения в миокарде. КТ органов грудной и брюшной полостей – без патологии.

Данных, свидетельствующих о наличии заболевания печени, желчного пузыря, кишечника, почек, амилоидоза, аутоиммунного заболевания выявлено не было. По результатам стерильной пункции, выполненной двукратно, гемобластоз был исключен.

С учетом анамнеза (работа с РДЦ, содержащими бродифакум и бромадиолон, без соблюдения техники безопасности), наличия выраженного геморрагического синдрома, данных коагулограммы: дефицит факторов протромбинового комплекса – удлинение эхитоксового времени (II фактор), леботоксового времени (X фактор) и протромбинового времени (VII фактор), снижения количественного содержания IX фактора; при нормальном содержании V, VIII, XI факторов, удовлетворительной активности антитромбина-III и пламиногена, низком уровне протеина С, высказано предположение о дефиците витаминов К-зависимых факторов свертывания и ингибитора коагуля-

ции – протеина С.

Выставлен клинический диагноз: Витамин К-зависимая коагулопатия, вероятнее всего на фоне отравления РДЦ. Проводилась гемостатическая терапия препаратами протромплекс, свежезамороженной плазмой, викасолом (сначала для внутривенного введения, затем внутрь), симптоматическая терапия. Геморрагический синдром был купирован. Гипокоагуляция по коагулограмме сохранялась, но гораздо менее выраженная. В феврале 2019 г. выписана под наблюдение участкового терапевта с рекомендациями – прием викасола по 2 таб. (50 мг) 3 раза в день, контроль коагулограммы в динамике.

После выписки через 1 день на фоне приема викасола вновь отметила появление геморрагического синдрома на коже, кровоточивость десен, через одну неделю началось маточное кровотечение. Вновь была госпитализирована в гематологическое отделение АОКБ. Вводились протромплекс, трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритроцитарной массы в связи с развитием острой анемии. В коагулограмме – выраженная гипокоагуляция (ПТИ – 13,2%, МНО – 11, АЧТВ – 62,9 сек, протромбиновое время – 104 сек, протеин С – 0,63%. Удлинено эхитоксовое и либетоксовое время). При разрешении геморрагического синдрома и улучшении показателей коагулограммы была выписана под наблюдение участкового терапевта с рекомендациями продолжать прием препаратов витамина К.

В дальнейшем на протяжении 5 месяцев постоянно госпитализировалась в терапевтическое отделение ЦРБ или гематологическое отделение АОКБ в связи с рецидивом геморрагического синдрома. Интервалы между госпитализациями составляли не более одной недели. В основном геморрагический синдром проявлялся появлением кровоизлияний на коже и кровоточивостью десен. Тяжелых полостных кровотечений больше не отмечалось. При разрешении геморрагического синдрома гипокоагуляция в коагулограмме сохранялась, что объясняли длительным кумулятивным эффектом суперварфаринов. Лечение проводилось трансфузиями СЗП, на фоне чего геморрагический синдром разрешался, но после прекращения трансфузий СЗП вновь рецидивировал. Постоянно принимала викасол в различных дозировках.

В июле 2020 г. отмечена нормализация всех показателей коагулограммы, после чего перестал рецидивировать геморрагический синдром и исчезла необходимость в трансфузиях СЗП. Находится под наблюдением у гематолога в областной поликлинике и терапевта ЦРБ. Состояние и самочувствие удовлетворительное, геморрагический синдром не рецидивирует, показатели клинического анализа крови и коагулограммы в норме. Длительное рецидивирование геморрагического синдрома в данном случае мы объяснили большим периодом полужизни суперварфаринов, в связи с чем коагулопатия может

персистировать до 6 месяцев [40]. В течение 6 месяцев нам и пришлось продолжать терапию, после чего коагулопатия была купирована.

Заключение

Таким образом, интоксикация РДЦ-АВК встречается гораздо реже, чем другими химическими препаратами: в основном это случайный прием, попытки самоубийства, употребление психиатрическими пациентами. Среди пострадавших значительно преобладают дети. Подавляющее число отравлений происходит при употреблении АВК, содержащихся в готовых приманках, доступных к применению большинству населения, гораздо реже интоксикация отмечается при нарушении правил работы с концентратами. Интоксикация суперварфаринами, применяемыми в настоящее время в качестве РДЦ, возможна при пероральном, дермальном воздействии и попадании на слизистые оболочки глаза. Суперварфарины обладают кумулятивным эффектом. Признаками отравления РДЦ-АВК являются геморрагический синдром, слабость, бледность, одышка, анорексия, рвота, синкопе, боль в животе. Клинические проявления коагулопатии гораздо более выражены при преднамеренном отравлении, чем при случайном. Это объясняется значительным количеством вещества, которое необходимо употребить в готовой приманке, чтоб появился геморрагический синдром. В то же время у всех отмечаются изменения в коагулограмме. Концентраты АВК гораздо опаснее, отравление может произойти вследствие попадания в организм даже незначительного количества вещества. Диагностика у пациента суперварфарин-индуцированной коагулопатии является сложной задачей, не всегда есть указания на контакт с отравляющим веществом, начальные клинические проявления могут быть неспецифическими и определить содержание суперварфарина в крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии возможно далеко не в каждом лечебном учреждении. Большое значение в диагностике отравления АВК отводится коагулограмме, где выявляются характерные для К-коагулопатии изменения: увеличение МНО, протромбинового времени и АЧТВ, снижение уровней II, VII, IX и X факторов свертывания крови, физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S. При клинической диагностике коагулопатии и выявлении в коагулограмме изменений, характерных для дефицита витамина К, даже если не установлена его этиологическая причина, сразу необходимо назначение адекватной терапии: введение свежезамороженной плазмы и/или концентратов факторов протромбинового комплекса, назначение препаратов витамина К, симптоматическая терапия. С учетом большого периода полужизни суперварфаринов, коагулопатия может персистировать несколько месяцев, в течение которых необходимо продолжать лечение. При своевременной диагностике и назначении адекватной терапии прогноз в большинстве слу-

чаев благоприятный. Смертность среди людей при отравлении суперварфарином невысокая.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Хенри Д.А., Уайзман Х.М. Профилактика и лечение отравлений: пер. с англ. М.: «Медицина», 1998. 339 с. ISBN 5225033083
2. Berny P., Velardo J., Pulce C., D'amico A., Kammerer M., Lasseur R. Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved // Clin. Toxicol. 2010. Vol.48, №9. P.935–941. doi: 10.3109/15563650.2010.533678
3. Carvalho F.R., Poppenga R., Kinde H., Diab S.S., Nyaoke A.C., Hill A.E., Arthur R.M., Uzal F.A. Cluster of cases of massive hemorrhage associated with anticoagulant detection in race horses // J. Vet. Diagn. Invest. 2015. Vol.27, №1. P.112–116. doi: 10.1177/1040638714559970
4. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S., Cobaugh D.J., Youniss J., Omslaer J.C., Drab A., Benson B.E. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // Am. J. Emerg. Med. 2001. Vol.19, №5. P.337–395. doi: 10.1053/ajem.2001.25272
5. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C. Jr, Cobaugh D.J., Youniss J., Omslaer J.C., May M.E., Woolf A.D., Benson B.E. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // Am. J. Emerg. Med. 2002. Vol.20, №5. P.391–452. doi: 10.1053/ajem.2002.34955
6. Watson W., Litovitz T.L., Rodgers G.C. Jr, Klein-Schwartz W., Youniss J., Rose S.R., Borys D., May M.E. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // Am. J. Emerg. Med. 2003. Vol.21, №5. P.353–421. doi: 10.1016/s0735-6757(03)00088-3
7. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers J.M. Superwarfarin poisoning: A report of two cases and review of the literature // Am. J. Hematol. 2007. Vol.82, №7. P.656–660. doi: 10.1002/ajh.20784
8. Zhang M., Fang X., Zhou L., Su L., Zheng J., Jin M., Zou H., Chen G. Pesticide poisoning in Zhejiang, China: a retrospective analysis of adult cases registration by occupational disease surveillance and reporting systems from 2006 to 2010 // BMJ Open. 2013. Vol.3, №11. e003510–e003510. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003510
9. Peshin S.S., Srivastava A., Halder N., Gupta Y.K. Pesticide poisoning trend analysis of 13 years: a retrospective study based on telephone calls at the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi // J. Forensic Leg. Med. 2014. Vol.22. P.57–61. doi: 10.1016/j.jflm.2013.12.013
10. Zhou L., Liu L., Chang L., Li L. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases // J. Forensic Sci. 2010. Vol.56(Suppl. 1). P.234–237. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01625.x
11. Войцеховский В.В., Пивник А.В., Битюцкая Л.Г., Процко Т.Т. Приобретенная геморрагическая коагулопатия вследствие контакта с родентицидом бродифакум «Щелкунчик» // Терапевтический архив. 2012. Т.84, №7. С.66–71.
12. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // Гематология и трансфузиология. 2012. №2. С.7–21.
13. Колосова И.В., Галстян Г.М., Орел Е.Б., Васильев С.А., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Городецкий В.М. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови (анализ клинической практики) // Гематология и трансфузиология. 2012. №2. С.22–30.
14. Зобнин Ю.В., Кутателадзе Р.Г., Малых А.Ф., Пазюков Е.А., Провадо И.П., Тетерина И.П. Острые отравления антикоагулянтами по данным Иркутского токсикологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т.120, №5. С.131–134.
15. Kruse J.A., Carlson R.W. Fatal poisoning with rodenticide brodifacoum // Ann. Emerg. Med. 1992. Vol.21, №3. P.331–336. doi: 10.1016/s0196-0644(05)80900-x
16. Huić M., Francetić I., Bakran I., Macolić-Sarinić V., Bilusić M. Acquired coagulopathy due to anticoagulant rodenticide poisoning // Croat. Med. J. 2002. Vol.43, №5. P.615–617.
17. Zhao S.L., Li P., Ji M., Zong Y., Zhang S.T. Upper gastrointestinal hemorrhage caused by superwarfarin poisoning // World J. Gastroenterol. 2010. Vol.16, №13. P.1680–1682. doi: 10.3748/wjg.v16.i13.168
18. Chua J.D., Friedenber W.R. Superwarfarin poisoning // Arch. Intern. Med. 1998. Vol.158, №17. P.1929–1932. doi: 10.1001/archinte.158.17.1929
19. Watson W.A., Litovitz T.L., Rodgers G.C. Jr, Klein-Schwartz W., Reid N., Youniss J., Flanagan A., Wruk K.M. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // Am. J. Emerg. Med. 2005. Vol.23, №5. P.589–666. doi: 10.1016/j.ajem.2005.05.001

20. King N., Tran M.H. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management // *Transfus. Med. Rev.* 2015. Vol.29, №4. P.250–258. doi: 10.1016/j.tmr.2015.06.002
21. Gutiérrez W., Cerda P., Plaza-Plaza J.C., Mieres J.J., Paris E., Ríos J.C. Characterization of pesticide exposures reported between 2006 and 2013 to a poison information center in Chile // *Rev. Med. Chil.* 2015. Vol.143, №10. P.1269–1276 (in Spanish). doi: 10.4067/S0034-98872015001000009
22. Lee H.J., You M.R., Moon W.R., Sul H., Chung C.H., Park C.Y., Park S.G. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum // *Korean J. Intern. Med.* 2014. Vol.29, №4. P.498–508. doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.498
23. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукес, В.К.Лепихина, В.И.Петрова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. ISBN 978-5-9704-2810-8
24. Wojciechowski V.V., Calina D., Tsarouhas K., Pivnik A.V., Sergievich A.A., Kodintsev V.V., Filatova E.A., Ozcagli E., Docea A.O., Gofita E., Arsene A.L., Tsitsimpikou C., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017. Vol.25, №1. Article number: 10. doi: 10.1186/s40199-017-0175-z
25. Проведение экстренных мероприятий по дезинсекции и дератизации в природных очагах чумы на территории Российской Федерации. Методические указания МУ 3.1.2565-09. М., 2009. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200077783>
26. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М., 2007. URL: <http://docs.cntd.ru/document/5200233>
27. Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств. Методические указания МУ 1.2.1105-02. М., 2002. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200030376>
28. Денисенко В.И. Гигиеническое обоснование безопасного производства и применения современных родентицидных средств – антикоагулянтов на основе бромациола и бродифакума: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
29. Mack R.B. Not all rats have four legs. Superwarfarin poisoning // *N. C. Med. J.* 1994. Vol.55, №11. P.554–556.
30. Линг Луис Дж, Кларк Ричард Ф., Эрикссон Тимоти Б., Трестрейл III Джон Х. Секреты токсикологии / пер. с англ. СПб.: Диалект, 2006. 376 с. ISBN 1-56053-410-9
31. Corke P.J. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning // *Anaesth. Intensive Care.* 1997. Vol.25, №6. P.707–709. doi: 10.1177/0310057X9702500622
32. Abell T.L., Merigian K.S., Lee J.M., Holbert J.M., McCall J.W. 3rd. Cutaneous exposure to-like anticoagulant warfarin causing an intracerebral hemorrhage: a case report // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1994. Vol.32, №1. P.69–73. doi: 10.3109/15563659409000432
33. Zupancic-Salek S., Kovacevic-Metelko J., Radman I. Successful reversal of effect of anticoagulant superwarfarin poisoning with recombinant activated factor VII // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2005. Vol.16, №4. P.239–244. doi: 10.1097/01.mbc.0000169215.70184.56
34. Ginja N., Coggins A., Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2011. Vol.49, №5. P.385–390. doi: 10.3109/15563650.2011.587126
35. Özdemir Z.N., Şahin U., Merter M., Gündüz M., Ateşagaoglu B., Bektaş M. A case of superwarfarin poisoning due to repetitive occupational dermal rodenticide exposure in a worker // *Turkish J. Haematol.* 2016. Vol.33, №3. P.251–253. doi: 10.4274/tjh.2015.0433
36. Schneider W., Girmann G., Luthe R., Wagner H.J. Attempted murder with phenprocoumon (marcumar) (author's transl) // *Dtsch Med. Wochenschr.* 1975. Vol.100, №37. P.1838–1841 (in German). doi: 10.1055/s-0028-1106469
37. McCurdy W. An attempted homicide using d-CON rat poison // *J. Anal. Toxicol.* 1988. Vol.12, №1. P.51–52. doi: 10.1093/jat/12.1.51
38. Altay S., Cakmak H.A., Boz G.C., Koca S., Velibey Y. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning // *Cardiovasc. J. Afr.* 2012. Vol.23, №9. P.9–11. doi: 10.5830/CVJA-2012-051
39. Freixo A., Lopes L., Carvalho M., Araújo F. Superwarfarine Poisoning // *Acta Méd. Port.* 2015. Vol.28, №3. P.389–392 (in Portuguese).
40. Curcic M., Dadasovic J. Suicide and attempted suicide with rodenticides from 1968 to 2000 // *Med. Pregl.* 2001. Vol.54, №5-6. P.256–260 (in Croatian).
41. Lubetsky A., Yonath H., Olchovsky D., Loebstein R., Halkin H., Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol.163, №20. P.2469–2473. doi: 10.1001/archinte.163.20.2469
42. Bahouth M.N., Kraus P., Dane K., Plazas Montana M., Tsao W., Tabaac B., Jasem J., Schmidlin H., Einstein E., Streiff M.B., Shanbhag S. Synthetic cannabinoid-associated coagulopathy secondary to long-acting anticoagulant rodenticides: Observational case series and management recommendations // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol.98, №36. e17015.

doi: 10.1097/MD.00000000000017015

43. Devgun J.M., Rasin A., Kim T., Mycyk M.B., Bryant S.M., Wahl M.S., DesLauriers C., Navon L., Moritz E.D., Thompson T.M., Swoboda H.D., Lu J., Aks S.E. An outbreak of severe coagulopathy from synthetic cannabinoids tainted with Long-Acting anticoagulant rodenticides // Clin. Toxicol. (Phila). 2019. Vol.4. P.1–8. doi: 10.1080/15563650.2019.1690149

44. Feinstein D.L., Nosal D.G., Ramanathan S., Zhou J., Chen L., Hershow R.C., van Breemen R.B., Wright E., Hafner J.W., Rubinstein I. Effects of vitamin K1 treatment on plasma concentrations of long-acting anticoagulant rodenticide enantiomers following inhalation of contaminated synthetic cannabinoids // Clin. Toxicol. (Phila). 2020. Vol.58, №7. P.716–724. doi: 10.1080/15563650.2019.1687903

45. Dashti-Khavidaki S., Ghaffari S., Nassiri-Toossi M., Amini M., Edalatfard M. Possible unaware intoxication by anticoagulant rodenticide // J. Res. Pharm. Pract. 2014. Vol.3, №4. P.142–144. doi: 10.4103/2279-042X.145394

46. Card D.J., Francis S., Deuchande K., Harrington D.J. Superwarfarin poisoning and its management // BMJ Case Rep. 2014. bcr2014206360. doi: 10.1136/bcr-2014-206360

47. Feldman M.D. Playing Sick? Untangling the Web of Munchausen Syndrome, Munchausen by Proxy, Malingering, and Factitious Disorder. New York: Brunner-Routledge, 2004. 328 p.

48. Баркаган З.С. Приобретенные геморрагические коагулопатии // Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева, издание третье, в 3-х т. Т.3. М.: Ньюдиамед, 2005. С.82–90.

49. Stanziale S.F., Christopher J.C., Fisher R.B. Brodifacoum rodenticide ingestion in a patient with shigellosis. South. Med. J. 1997. Vol.90, №8. P.833–835. doi: 10.1097/00007611-199708000-00013

50. Moery S., Pontious J.M. Coagulopathy associated with superwarfarin exposure // J. Okla. State Med. Assoc. 2009. Vol.102, №10. P.323–325.

51. Tsutaoka B., Miller M., Patel M. No adverse sequelae from an intentional overdose of superwarfarin and glass despite an INR of 38 / North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Montreal, 2001 // Clin. Toxicol. 2001. Vol.39, №5. P.476.

52. Galvin H., Newton A.W., Vandeven A.M. Update on Munchausen syndrome by proxy // Curr. Opin. Pediatr. 2005. Vol.17, №2. P.252–257. doi: 10.1097/01.mop.0000158729.18551.dd

53. Babcock J., Hartman K., Pedersen A., Murphy M., Alving B. Rodenticide-induced coagulopathy in a young child. A case of Munchausen syndrome by proxy // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993. Vol.15, №1. P.126–130. doi: 10.1097/00043426-199302000-00021

54. Stanziale S.F., Christopher J.C., Fisher R.B. Brodifacoum rodenticide ingestion in a patient with shigellosis. South. Med. J. 1997. Vol.90, №8. P.833–835. doi: 10.1097/00007611-199708000-00013

55. Wu Y.F., Chang C.S., Chung C.Y., Lin H.Y., Wang C.C., Shen M.C. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation // Int. J. Hematol. 2009. Vol.90, №2. P.170–173. doi: 10.1007/s12185-009-0374-6

56. Ware K.M., Feinstein D.L., Rubinstein I., Weinberg G., Rovin B.H., Hebert L., Muni N., Cianciolo R.E., Satoskar A.A., Nadasdy T., Brodsky S.V. Brodifacoum induces early hemoglobinuria and late hematuria in rats: novel rapid biomarkers of poisoning // Am. J. Nephrol. 2015. Vol.41, №4-5. P.392–399. doi: 10.1159/000433568

57. Franco D., Everett G., Manoucheri M. I smell a rat: a case report and literature review of paradoxical thrombosis and hemorrhage in a patient with brodifacoum toxicity // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2013. Vol.24, №2. P.202–204. doi: 10.1097/MBC.0b013e328358e959

58. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., Shaikh S.A., Gader A.G. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2013. Vol.24, №1. P.10–17. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed

59. Cao X., Li L., Zheng Y. Clinical analysis of 12 patients caused by long-acting anticoagulant rodenticide occult poisoning // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2012; Vol.37, №8. P.849–853. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.08.016.

60. Olmos V., Lopez C.M. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data // Clin. Toxicol. (Phila). 2007. Vol.45, №5. P.487–489. doi: 10.1080/15563650701354093

61. Chua J.D., Friedenber W.R. Superwarfarin poisoning // Arch. Intern. Med. 1998. Vol.158, №17. P.1929–1932. doi: 10.1001/archinte.158.17.1929

62. Boettcher S., Wacker A., Moerike K., Kopp H-G., Jaschonek K., Grobosch T., Kanz L., Salih H.R. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen // Eur. J. Haematol. 2011. Vol.86, №2. P.173–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01550.x>

63. Nelson A.T., Hartzell J.D., More K., Durning S.J. Ingestion of superwarfarin leading to coagulopathy: a case report and review of the literature // Medscape General Medicine. 2006. Vol.8, №4. Article number 41.

64. Watson K.S., Mills G.M., Burton G.V. Superwarfarin intoxication: two case reports and review of pathophysiology and patient management // J. La State Med. Soc. 2012. Vol.164, №2. P.70–72.

65. Helmuth R.A., McCloskey D.W., Doedens D.J., Hawley D.A. Fatal ingestion of brodifacoum-containing rodenticide // Laboratory Medicine. 1989. Vol.20, №1. P.25–27. <https://doi.org/10.1093/labmed/20.1.25>

66. Ingels M., Lai C., Tai W., Manning B.H., Rangan C., Williams S.R., Manoguerra A.S., Albertson T., Clark R.F. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination // *Ann. Emerg. Med.* 2002. Vol.40, №1. P.73–78. doi: 10.1067/mem.2002.125449
67. Yiu K.H., Siu C.W., Jim M.H., Tse H.F., Fan K., Chau M.C., Chow W.H. Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over anticoagulation in patients with mechanical heart valves // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol.97, №3. P.409–411. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.062
68. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А.Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 928 с. ISBN 978-5-9704-2971-6
69. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов // *Гематология и трансфузиология.* 2018; Т.63, №1. С.78–91. <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30..1..008>

REFERENCES

1. Henry J.A., Wiseman H.M. Management of poisoning. A handbook for health care workers. Moscow: Meditsina; 1998 (in Russian). ISBN 5225033083
2. Berny P., Velardo J., Pulce C., D'amico A., Kammerer M., Lasseur R. Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clin. Toxicol.* 2010; 48(9):935–941. doi: 10.3109/15563650.2010.533678
3. Carvallo F.R., Poppenga R., Kinde H., Diab S.S., Nyaoke A.C., Hill A.E., Arthur R.M., Uzal F.A. Cluster of cases of massive hemorrhage associated with anticoagulant detection in race horses. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2015; 27(1):P.112–116. doi: 10.1177/1040638714559970
4. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S., Cobaugh D.J., Youniss J., Omslaer J.C., Drab A., Benson B.E. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19(5):337–395. doi: 10.1053/ajem.2001.25272
5. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C. Jr, Cobaugh D.J., Youniss J., Omslaer J.C., May M.E., Woolf A.D., Benson B.E. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20(5):391–452. doi: 10.1053/ajem.2002.34955
6. Watson W., Litovitz T.L., Rodgers G.C.Jr, Klein-Schwartz W., Youniss J., Rose S.R., Borys D., May M.E. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21(5):353–421. doi: 10.1016/s0735-6757(03)00088-3
7. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers J.M. Superwarfarin poisoning: A report of two cases and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(7):656–660. doi: 10.1002/ajh.20784
8. Zhang M., Fang X., Zhou L., Su L., Zheng J., Jin M., Zou H., Chen G. Pesticide poisoning in Zhejiang, China: a retrospective analysis of adult cases registration by occupational disease surveillance and reporting systems from 2006 to 2010. *BMJ Open* 2013; 3(11):e003510–e003510. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003510
9. Peshin S.S., Srivastava A., Halder N., Gupta Y.K. Pesticide poisoning trend analysis of 13 years: a retrospective study based on telephone calls at the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *J. Forensic Leg. Med.* 2014; 22:57–61. doi: 10.1016/j.jflm.2013.12.013
10. Zhou L., Liu L., Chang L., Li L. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases. *J. Forensic Sci.* 2010; 56(Suppl. 1):234–237. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01625.x
11. Voitsekhovskii V.V., Pivnik A.V., Bitiutskaya L.G., Protsko T.T. Acquired hemorrhagic coagulopathy due to contact with the rodenticide brodifacoum in the Nutcracker bait. *Terapevticheskii arkhiv* 2012; 84(7):66–71 (in Russian).
12. Galstyan G.M. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Gematologiya i Transfuziologiya* 2012; (2):7–21 (in Russian).
13. Kolosova I.V., Galstyan G.M., Orel E.B., Vasilyev S.A., Ryzhko V.V., Varlamova E.Yu., Gorodetsky V.M. Therapy for the hemorrhagic syndrome caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors (analysis of clinical cases). *Gematologiya i Transfuziologiya* 2012; (2):22–30 (in Russian).
14. Zobnin Yu.V., Kutateladze R.G., Malykh A.F., Pazyukov E.A., Provado I.P., Teterina I.P. Acute poisonings with anticoagulants according to the data of the Irkutsk Toxicological Center. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2013; 120(5):131–134 (in Russian).
15. Kruse J.A., Carlson R.W. Fatal poisoning with rodenticide brodifacoum. *Ann. Emerg. Med.* 1992; 21(3):331–336. doi: 10.1016/s0196-0644(05)80900-x
16. Huić M., Francetić I., Bakran I., Macolić-Sarinić V., Bilusić M. Acquired coagulopathy due to anticoagulant rodenticide poisoning. *Croat. Med. J.* 2002; 43(5):615–617.
17. Zhao S.L., Li P., Ji M., Zong Y., Zhang S.T. Upper gastrointestinal hemorrhage caused by superwarfarin poisoning. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(13):1680–1682. doi: 10.3748/wjg.v16.i13.168

18. Chua J.D., Friedenbergr W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(17):1929–1932. doi: 10.1001/archinte.158.17.1929
19. Watson W.A., Litovitz T.L., Rodgers G.C.Jr, Klein-Schwartz W., Reid N., Youniss J., Flanagan A., Wruk K.M. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2005; 23(5):589–666. doi: 10.1016/j.ajem.2005.05.001
20. King N., Tran M.H. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29(4):250–258. doi: 10.1016/j.tmr.2015.06.002
21. Gutiérrez W., Cerda P., Plaza-Plaza J.C., Mieres J.J., Paris E., Ríos J.C. Characterization of pesticide exposures reported between 2006 and 2013 to a poison information center in Chile. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143(10):1269–1276 (in Spanish). doi: 10.4067/S0034-98872015001000009
22. Lee H.J., You M.R., Moon W.R., Sul H., Chung C.H., Park C.Y., Park S.G. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum. *Korean J. Intern. Med.* 2014; 29(4):498–508. doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.498
23. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Pertrov V.I., editors. Clinical Pharmacology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-9704-2810-8
24. Wojciechowski V.V., Calina D., Tsarouhas K., Pivnik A.V., Sergievich A.A., Kodintsev V.V., Filatova E.A., Ozcagli E., Docea A.O., Gofita E., Arsene A.L., Tsitsimpikou C., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *DARU* 2017; 25(1):10. doi: 10.1186/s40199-017-0175-z
25. Carrying out emergency measures for disinsection and deratization in natural foci of plague on the territory of the Russian Federation. Methodological instructions MU 3.1.2565-09. Moscow; 2009 (in Russian). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200077783>
26. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standards system. Noxious substances. Classification and general safety requirements. Moscow; 2007 (in Russian). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/5200233>
27. Assessment of toxicity and hazard of disinfectants. Methodical instructions MU 1.2.1105-02. Moscow; 2002 (in Russian). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200030376>
28. Denisenko V.I. Hygienic rationale for the safe production and use of modern rodenticidal agents – anticoagulants based on bromadiolone and brodifacoum: abstract of PhD thesis. Moscow; 2008 (in Russian).
29. Mack R.B. Not all rats have four legs. Superwarfarin poisoning. *N. C. Med. J.* 1994; 55(11):554–556.
30. Ling L.J., Clark R.F., Erickson T.B., Trestrail J.H. 3rd Toxicology Secrets. St. Petersburg: Dialect; 2006 (in Russian). ISBN 1-56053-410-9
31. Corke P.J. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning. *Anaesth. Intensive Care* 1997; 25(6):707–709. doi: 10.1177/0310057X9702500622
32. Abell T.L., Merigian K.S., Lee J.M., Holbert J.M., McCall J.W. 3rd. Cutaneous exposure to-like anticoagulant warfarin causing an intracerebral hemorrhage: a case report. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1994; 32(1):69–73. doi: 10.3109/15563659409000432
33. Zupancic-Salek S., Kovacevic-Metelko J., Radman I. Successful reversal of effect of anticoagulant superwarfarin poisoning with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2005; 16(4):239–244. doi: 10.1097/01.mbc.0000169215.70184.56
34. Ginja N., Coggins A., Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2011; 49(5):385–390. doi: 10.3109/15563650.2011.587126
35. Özdemir Z.N., Şahin U., Merter M., Gündüz M., Ateşagaoglu B., Bektaş M. A case of superwarfarin poisoning due to repetitive occupational dermal rodenticide exposure in a worker. *Turkish J. Haematol.* 2016; 33(3):251–253. doi: 10.4274/tjh.2015.0433
36. Schneider W., Girmann G., Luthe R., Wagner H.J. Attempted murder with phenprocoumon (marcoumar) (author's transl). *Dtsch Med. Wochenschr.* 1975; 100(37):1838–1841 (in German). doi: 10.1055/s-0028-1106469
37. McCurdy W. An attempted homicide using d-CON rat poison. *J. Anal. Toxicol.* 1988; 12(1):51–52. doi: 10.1093/jat/12.1.51
38. Altay S., Cakmak H.A., Boz G.C., Koca S., Velibey Y. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23(9):e9–e11. doi: 10.5830/CVJA-2012-051
39. Freixo A., Lopes L., Carvalho M., Araújo F. Superwarfarine Poisoning. *Acta Méd. Port.* 2015; 28(3):389–392. (in Portuguese).
40. Curcic M., Dadasovic J. Suicide and attempted suicide with rodenticides from 1968 to 2000. *Med. Pregl.* 2001; 54(5-6). P.256–260 (in Croatian).
41. Lubetsky A., Yonath H., Olchovsky D., Loebstein R., Halkin H., Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch. Intern.*

Med. 2003; 163(20):2469–2473. doi: 10.1001/archinte.163.20.2469

42. Bahouth M.N., Kraus P., Dane K., Plazas Montana M., Tsao W., Tabaac B., Jasem J., Schmidlin H., Einstein E., Streiff M.B., Shanbhag S. Synthetic cannabinoid-associated coagulopathy secondary to long-acting anticoagulant rodenticides: Observational case series and management recommendations. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(36):e17015. doi: 10.1097/MD.00000000000017015

43. Devgun J.M., Rasin A., Kim T., Mycyk M.B., Bryant S.M., Wahl M.S., DesLauriers C., Navon L., Moritz E.D., Thompson T.M., Swoboda H.D., Lu J., Aks S.E. An outbreak of severe coagulopathy from synthetic cannabinoids tainted with Long-Acting anticoagulant rodenticides. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2019; 4:1–8. doi: 10.1080/15563650.2019.1690149

44. Feinstein D.L., Nosal D.G., Ramanathan S., Zhou J., Chen L., Hershow R.C., van Breemen R.B., Wright E., Hafner J.W., Rubinstein I. Effects of vitamin K1 treatment on plasma concentrations of long-acting anticoagulant rodenticide enantiomers following inhalation of contaminated synthetic cannabinoids. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2020; 58(7):716–724. doi: 10.1080/15563650.2019.1687903

45. Dashti-Khavidaki S., Ghaffari S., Nassiri-Toossi M., Amini M., Edalatfard M. Possible unaware intoxication by anticoagulant rodenticide. *J. Res. Pharm. Pract.* 2014; 3(4):142–144. doi: 10.4103/2279-042X.145394

46. Card D.J., Francis S., Deuchande K., Harrington D.J. Superwarfarin poisoning and its management. *BMJ Case Reports* 2014; Oct 13:bcr2014206360. doi: 10.1136/bcr-2014-206360

47. Feldman M.D. Playing Sick? Untangling the Web of Munchausen Syndrome, Munchausen by Proxy, Malingering, and Factitious Disorder. New York: Brunner-Routledge; 2004.

48. Barkagan Z.S. Acquired hemorrhagic coagulopathy. In: Vorob'yov A.I., editor. Guide to Hematology. Third edition. Vol.3. Moscow: N'yudiamed; 2005:82–90 (in Russian).

49. Stanziale S.F., Christopher J.C., Fisher R.B. Brodifacoum rodenticide ingestion in a patient with shigellosis. *South. Med. J.* 1997; 90(8):833–835. doi: 10.1097/00007611-199708000-00013

50. Moery S., Pontious J.M. Coagulopathy associated with superwarfarin exposure. *J. Okla. State Med. Assoc.* 2009; 102(10):323–325.

51. Tsutaoka B., Miller M., Patel M. No adverse sequelae from an intentional overdose of superwarfarin and glass despite an INR of 38. In: North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Montreal. 2001; Oct: 4–9. *Clin. Toxicol.* 2001; 39(5):476.

52. Galvin H., Newton A.W., Vandeven A.M. Update on Munchausen syndrome by proxy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005; 17(2):252–257. doi: 10.1097/01.mop.0000158729.18551.dd

53. Babcock J., Hartman K., Pedersen A., Murphy M., Alving B. Rodenticide-induced coagulopathy in a young child. A case of Munchausen syndrome by proxy. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993; 15(1):126–130. doi: 10.1097/00043426-199302000-00021

54. Stanziale S.F., Christopher J.C., Fisher R.B. Brodifacoum rodenticide ingestion in a patient with shigellosis. *South. Med. J.* 1997; 90(8):833–835. doi: 10.1097/00007611-199708000-00013

55. Wu Y.F., Chang C.S., Chung C.Y., Lin H.Y., Wang C.C., Shen M.C. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. *Int. J. Hematol.* 2009; 90(2):170–173. doi: 10.1007/s12185-009-0374-6

56. Ware K.M., Feinstein D.L., Rubinstein I., Weinberg G., Rovin B.H., Hebert L., Muni N., Cianciolo R.E., Satoskar A.A., Nadasdy T., Brodsky S.V. Brodifacoum induces early hemoglobinuria and late hematuria in rats: novel rapid biomarkers of poisoning. *Am. J. Nephrol.* 2015; 41(4-5):392–399. doi: 10.1159/000433568

57. Franco D., Everett G., Manoucheri M. I smell a rat: a case report and literature review of paradoxical thrombosis and hemorrhage in a patient with brodifacoum toxicity. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2013; 24(2):202–204. doi: 10.1097/MBC.0b013e328358e9

58. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., Shaikh S.A., Gader A.G. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2013; 24(1):10–17. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed

59. Cao X., Li L., Zheng Y. Clinical analysis of 12 patients caused by long-acting anticoagulant rodenticide occult poisoning. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 37(8):849–853. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.08.016

60. Olmos V., Lopez C.M. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2007; 45(5):487–489. doi: 10.1080/15563650701354093

61. Chua J.D., Friedenber W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(17):1929–1932. doi: 10.1001/archinte.158.17.1929

62. Boettcher S., Wacker A., Moerike K., Kopp H-G., Jaschonek K., Grobosch T., Kanz L., Salih H.R. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen. *Eur. J. Haematol.* 2011; 86(2):173–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01550.x>

63. Nelson A.T., Hartzell J.D., More K., Durning S.J. Ingestion of superwarfarin leading to coagulopathy: a case report and review of the literature. *Medscape General Medicine* 2006; 8(4):41.

64. Watson K.S., Mills G.M., Burton G.V. Superwarfarin intoxication: two case reports and review of pathophysiology and patient management. *J. La State Med. Soc.* 2012; 164(2):70–72.

65. Helmuth R.A., McCloskey D.W., Doedens D.J., Hawley D.A. Fatal ingestion of brodifacoum-containing rodenticide. *Laboratory Medicine* 1989; 20(1):25–27. <https://doi.org/10.1093/labmed/20.1.25>
66. Ingels M., Lai C., Tai W., Manning B.H., Rangan C., Williams S.R., Manoguerra A.S., Albertson T., Clark R.F. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann. Emerg. Med.* 2002; 40(1):73–78. doi: 10.1067/mem.2002.125449
67. Yiu K.H., Siu C.W., Jim M.H., Tse H.F., Fan K., Chau M.C., Chow W.H. Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97(3):409–411. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.062
68. Luzhnikov E.A., editor. Medical toxicology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media: 2014 (in Russian). ISBN 978-5-9704-2971-6
69. Galstyan G.M. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. new perspectives of old drugs. *Russian journal of hematology and transfusiology* 2018; 63(1):78–91 (in Russian). <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30..1..008>

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Александр Васильевич Пивник, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: avpivnik@mail.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Кристина Михайловна Мишкурова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: mishkurova555@gmail.com

Наталья Анатольевна Федорова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Aleksandr V. Pivnik, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncohematology and Secondary Immunodeficiency Diseases, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; e-mail: avpivnik@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Hematologist, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Kristina M. Mishkurova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: mishkurova555@gmail.com

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Поступила 24.08.2020
Принята к печати 07.09.2020

Received August 24, 2020
Accepted September 07, 2020