

## СЛУЧАЙ МАССОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНЫМИ РОДЕНТИЦИДАМИ

Галстян Г. М.<sup>1,\*</sup>, Давыдкин И. Л.<sup>2</sup>, Николаева А. С.<sup>3</sup>, Вехова Н. И.<sup>3</sup>, Павлова Ж. Е.<sup>4</sup>, Пономаренко И. С.<sup>5</sup>, Клебанова Е. Е.<sup>1</sup>, Савченко В. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самара, Россия

<sup>3</sup> Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина, 443095, Самара, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», 445009, Тольятти, Россия

<sup>5</sup> ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени Е.М. Чучкалова», 432063, Ульяновск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Родентициды — средства, используемые для борьбы с грызунами. В России к применению разрешены лишь родентициды антикоагулянтного действия.

**Цель работы** — описать случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами.

**Основные сведения.** Приведено наблюдение отравления антикоагулянтными родентицидами 80 человек вследствие потребления подсолнечного масла, произведенного из семечек, подвергшихся обработке родентицидами. У пострадавших был выраженный геморрагический синдром: у всех — экхимозы, у 79% — макрогематурия, у 1 — маточное кровотечение, у 3 — внутрибрюшные кровоизлияния, у 16 — носовые кровотечения, у 2 — желудочно-кишечные кровотечения, у 2 — внутримозговые кровоизлияния. Международное нормализованное отношение (МНО) не удалось определить у 56 больных, у оставшихся медиана МНО составила 3,9 (колебания от 1,29 до 16,2). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у 7 больных не определялось, у остальных медиана АЧТВ составила 65 с. Умерли от геморрагического синдрома 3 пострадавших. Анализируется проводимая терапия. При угрожающем жизни геморрагическом синдроме препаратами выбора являются концентраты протромбинового комплекса и рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, но не свежзамороженная плазма и викасол. Для длительной терапии следует использовать витамин К<sub>1</sub>.

**Ключевые слова:** родентициды, отравление, витамин К, концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, коагулопатия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки, однако для части больных безвозмездно препараты предоставили компании «Октафарма», «Генериум» и «Кедрион», а также Фонд борьбы с лейкемией и Региональный благотворительный общественный фонд «Гематология и интенсивная терапия».

**Благодарность:** авторы выражают благодарность компаниям «Октафарма», «Генериум» и «Кедрион», а также Фонду борьбы с лейкемией и Региональному благотворительному общественному фонду «Гематология и интенсивная терапия» за безвозмездное предоставление препаратов для лечения пострадавших.

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Давыдкин И.Л., Николаева А.С., Вехова Н.И., Павлова Ж.Е., Пономаренко И.С., Клебанова Е.Е., Савченко В.Г. Случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 174–189. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-174-189>

# OUTBREAK OF MASS POISONING WITH ANTICOAGULANT RODENTICIDES

Galstyan G. M.<sup>1,\*</sup>, Davydkin I. L.<sup>2</sup>, Nikolaeva A. S.<sup>3</sup>, Vekhova N. I.<sup>3</sup>, Pavlova Z. E.<sup>4</sup>, Ponomarenko I. S.<sup>5</sup>, Klebanova E. E.<sup>1</sup>, Savchenko V. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation

<sup>3</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 443095, Samara, Russian Federation

<sup>4</sup> Tolyatti city clinical hospital № 1, 445009, Tolyatti, Russian Federation

<sup>5</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized types of medical care named after E.M. Chuchkalov, 432063, Ulyanovsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Rodenticides are pesticides used in the control of rodents. In Russia, only anticoagulant rodenticides are allowed to be used.

**Aim:** describe a case of mass poisoning with anticoagulant rodenticides.

**Main findings.** An observation is given of poisoning with anticoagulant rodenticides in 80 people due to the consumption of sunflower oil produced from seeds that have been treated with rodenticides. The victims had a pronounced hemorrhagic syndrome: all had ecchymosis, 79% had macrohematuria, 1 had uterine bleeding, 3 had intra-abdominal hemorrhages, 16 had nosebleeds, 2 had gastrointestinal bleeding, and 2 had intracerebral hemorrhages. The international normalized ratio (INR) was not definable in 56 patients, while the remaining patients had a median INR of 3.9 (fluctuations from 1.29 to 16.2). Activated partial thromboplastin time (APTT) was not definable in 7 patients; the remaining patients had the median APTT of 65 seconds. Three of the victims died of hemorrhagic syndrome. This article analyzes the conducted therapy. In life-threatening hemorrhagic syndrome induced by rodenticide poisoning or warfarin overdose the drugs of choice are prothrombin complex concentrates and recombinant activated clotting factor VII, but not fresh frozen plasma and vicasol. For long-term therapy, vitamin K1 should be used.

**Keywords:** rodenticides, poisoning, vitamin K, prothrombin complex concentrate, recombinant activated clotting factor VII, coagulopathy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** no financial support was received for this study; however, for some patients, the drugs were provided free of charge by the companies "Octapharma", "Generium" and "Kedrion", as well as by the Leukemia Fund and the Regional charitable public foundation "Hematology and Intensive Care"

**Acknowledgements:** the authors express their appreciation to the companies "Octapharma", "Generium" and "Kedrion", as well as to the Leukemia Fund and the Regional charitable public foundation "Hematology and Intensive Care" for the free provision of drugs for the treatment of patients.

**For citation:** Galstyan G.M., Davydkin I.L., Nikolaeva A.S., Vekhova N.I., Pavlova Z.E., Ponomarenko I.S., Klebanova E.E., Savchenko V.G. Outbreak of mass poisoning with anticoagulant rodenticides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(2): 174–189 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-174-189>

## Введение

Родентициды — собирательное название средств, применяемых для борьбы с грызунами. Известно более 33 действующих веществ, используемых в качестве родентицидов [1]. В Российской Федерации разрешены к применению лишь родентициды антикоагулянтного действия (суперварфарины). Всего их 18 препаратов на основе 6 действующих веществ — производных

4-оксикумарина (броdifакум, бромадиолон и флорумафен) и 1,3-индандиона (изопропилфенацин, трифенацин и этилфенацин) [2]. Антикоагулянтные родентициды являются антагонистами витамина К [3]. Они были разработаны в 1970-х годах для преодоления устойчивости к варфарину у крыс. Они легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, абсорбируются

с поверхности кожи, через респираторный тракт [3]. Попав в организм, родентициды накапливаются в различных тканях, прежде всего в печени [3]. С помощью радиоактивной метки установлено их преимущественное распределение: печень > почки > кожа > мышцы > жир > кровь [4]. Родентициды, подобно варфарину, являются антагонистами витамина К. Антикоагулянтные родентициды ингибируют витамин К 2,3-эпоксид редуктазу и витамин К гуанин редуктазу, нарушая тем самым метаболизм витамина К и синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и протеина С [3, 5]. Антикоагулянтное действие родентицидов в 100 раз сильнее варфарина. Родентициды — долгоживущие жирорастворимые антикоагулянты [6].

Выводятся родентициды до 90–93% с калом [4]. С мочой в виде различных метаболитов выделяется 1,6% родентицидов [4], что затрудняет их детекцию с помощью анализа мочи. Элиминация родентицидов из печени имеет двухфазный характер: сначала в течение первых 2–8 дней происходит быстрая фаза элиминации, затем наступает медленная фаза элиминации [7]. В отличие от варфарина, элиминация родентицидов происходит значительно медленнее. После однократного приема в печени животных бродифакум обнаруживают даже через 128 дней [8]. У крыс период полувыведения для бродифакума составляет 156 часов по сравнению с 17 часами для варфарина [9]. У людей период полувыведения бродифакума колеблется от 243 до 1656 часов по сравнению с 17–37 часами для варфарина [10, 11]. В клиническом наблюдении [12] у 52-летнего ВИЧ-инфицированного больного, который с суицидальной целью принял 43 г бродифакума, концентрация родентицида в крови, определявшаяся с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, уменьшилась со 170 до 4 нг/мл, т.е. до нижней границы, при которой выявляется токсичность препарата, лишь к 46-му дню лечения.

Случаи отравления родентицидами описаны и у животных, и у людей [13]. Среди всех сообщений об отравлении домашних животных 63% случаев приходится на собак, 19,4% — на кошек, значительно реже (менее 2–3%) сообщается об отравлении кур, лошадей, кроликов, коз, овец, свиней [13].

Причины отравления родентицидами людей могут быть различными: суицид, случайный прием, отравление на производстве, умышленный прием родентицидов при психических болезнях, синдроме Мюнхгаузена, криминальные отравления, отравления неустановленным источником [12, 14–16]. Согласно данным Системы наблюдения за острыми отравлениями (Toxic Exposure Surveillance System, TESS), принадлежащей Американской ассоциации центров по лечению отравлений, 94,4% случаев возникает вследствие случайного отравления и лишь 5,6% — вследствие преднамеренного приема родентицидов

[5]. Эпидемиологических данных о частоте отравления родентицидами населения нет, но, по сообщениям различных лет, с 1988 по 2015 г. ежегодно в мире отравление родентицидами получают от 5133 до 13423 человек [6, 13, 14].

**Цель** настоящей работы — описать случай массового отравления родентицидами в Поволжье.

## Клиническое описание

16–17 июля 2019 г. в два лечебных учреждения Самарской области (ГБУЗ СО «Самарская областная больница им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1») одновременно поступили 69 человек (65 мужчин, 3 женщины и 1 ребенок) в связи с внезапно возникшим геморрагическим синдромом, проявлявшимся гематурией, носовыми и десневыми кровотечениями, подкожными и межмышечными гематомами, желудочно-кишечным кровотечением. Все поступившие были трудовыми мигрантами из Узбекистана, проживали в одном из общежитий Самарской области и первоначально ни с чем не связывали свое плохое самочувствие. Однако, поскольку все они питались в одной столовой, через несколько дней возникло подозрение на отравление подсолнечным маслом, которое использовалось для приготовления пищи. Подсолнечное масло было домашнего производства, куплено на рынке. Учитывая это, у них был установлен диагноз: «Острое отравление неустановленным веществом, тяжелая токсическая коагулопатия». В первые же сутки всем больным было проведено токсикохимическое исследование мочи, и в 30% случаев были выявлены кумарин и его метаболиты. Возникло подозрение на отравление варфарином или вафариноподобными веществами. Когда спустя 2 недели геморрагический синдром и изменения в лабораторных показателях сохранялись, было заподозрено отравление антикоагулянтными родентицидами.

Примерно в это же время, спустя 2–3 недели, со 2 по 9 августа 2019 г. в соседней Ульяновской области в различные стационары г. Ульяновска в отделения урологии, гастроэнтерологии, гинекологии, педиатрии, токсикологии поступили 11 местных жителей с различными диагнозами: маточное кровотечение, острый туболоинтерстициальный нефрит, простатит, протекающий с гематурией, мочекаменная болезнь, камни левого мочеточника и обеих почек, почечная колика слева, язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, отравление веществом неясной этиологии. Общим у всех у них был геморрагический синдром, но первоначально эти случаи не связывали между собой. Позже было обращено внимание на то, что все они были либо членами одной семьи, либо коллегами по работе, либо друзьями. В стационары поступили семья М-вых (муж, жена и двое детей 7 и 14 лет),

супружеская пара К-вых, супружеская пара В-ных, а также мужчина Д., 63 лет, коллега пострадавшего М-ва, и женщина Н, 53 лет. При обобщении всех случаев и сборе анамнеза было установлено, что всех больных объединяет употребление в пищу подсолнечного масла домашнего производства. Позже было установлено, что 3 августа от желудочно-кишечного кровотечения скончалась мать больного М-ва, которая также употребляла в пищу подсолнечное масло. На момент смерти больной о возможном отравлении было не известно. Ее смерть связали с данным происшествием ретроспективно. К этому времени стало известно о подобных случаях в соседней Самарской области, что позволило все эти случаи связать между собой. У всех пострадавших в обеих областях имелся геморрагический синдром и сходные лабораторные признаки нарушения гемостаза: резкое увеличение МНО, удлинение активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), нормальные показатели концентрации фибриногена и тромбоцитов.

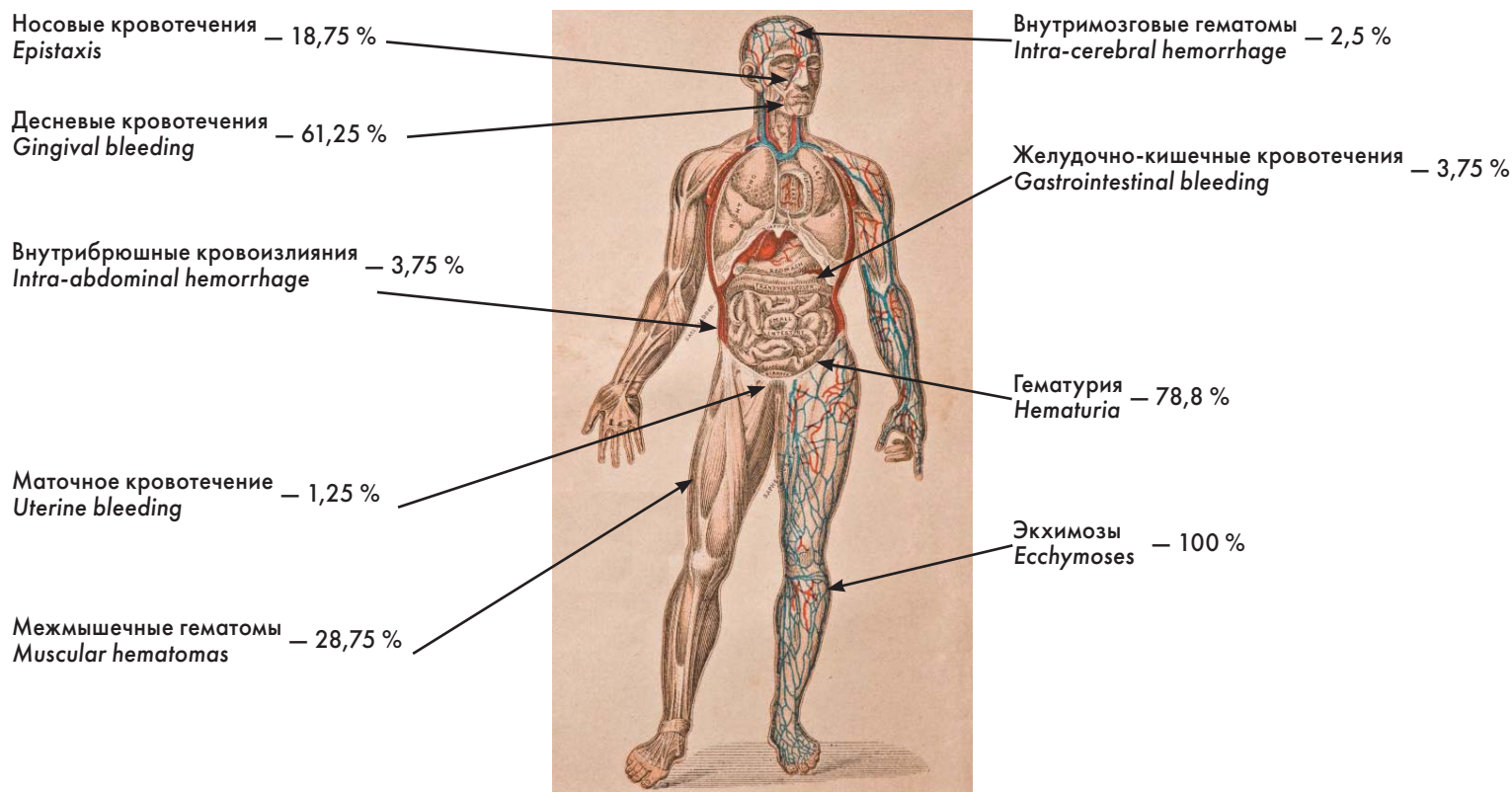
Проведенное позже следственными органами расследование установило, что пострадавшие в Самарской и в Ульяновской областях отравились подсолнечным маслом. Было установлено, что на сельхозпредприятии, расположенном в Самарской области, нарушили правила обращения с агрохимикатами и выдали для производства подсолнечного масла

протравленные от грызунов родентицидами семечки. Индивидуальный предприниматель произвел из этих семечек 200 литров масла. Часть полученного масла была выставлена на продажу, другая часть была роздана знакомым и родственникам, которые оказались жителями Ульяновска [17].

Особенностью данного наблюдения является половой и возрастной состав пострадавших. Среди пострадавших преобладали мужчины (соотношение мужчины/женщины 9/1), медиана возраста составила 39 (от 3 до 63) лет, было 3 детей (3, 7 и 14 лет).

У всех больных были массивные экхимозы, у 79% — макрогематурия, у 1 больной — маточное кровотечение, у 3 — внутрибрюшные кровоизлияния, у 16 человек — носовые кровотечения. У 2 больных было желудочно-кишечное кровотечение, причем в одном случае оно закончилось летальным исходом (рис. 1). У 2 больных, поступивших в стационар с гематурией, десневыми кровотечениями и межмышечными гематомами, через 2–3 суток после госпитализации возникло нарушение сознания, и было диагностировано внутримозговое кровоизлияние с прорывом в желудочки мозга, оба случая закончились летальным исходом.

Почти у трети больных были массивные межмышечные гематомы, достигавшие значительных размеров и приводившие в ряде случаев к анемизации больных (у одного из больных концентрация гемогло-



**Рисунок 1.** Геморрагический синдром у пострадавших от приема родентицидов  
**Figure 1.** Hemorrhagic syndrome in rodenticide poisoned patients





**Рисунок 2.** Межмышечные и подкожные гематомы у пострадавших  
**Figure 2.** Muscular and subcutaneous hematomas in poisoned patients

бина крови за счет межмышечных гематом уменьшилась до 38 г/л). Образованию гематом способствовали и внутримышечные инъекции, в частности викасола, применявшиеся у больных, несмотря на геморрагический синдром (рис. 2).

При поступлении в стационар исследование параметров гемостаза выявило у всех больных сходные изменения: у 7 из 80 больных из-за того, что не образовался сгусток, определить АЧТВ не удалось, у оставшихся больных медиана АЧТВ составила 65 с (колебания от 16 до 126 с). Международное нормализованное отношение (МНО) и протромбин по Квику из-за отсутствия образования сгустка не удалось определить у 56 (72,5%) из 80 больных, у оставшихся больных медиана МНО составила 3,9 (от 1,29 до 16,2), а медиана протромбина по Квику — 23% (от 5 до 67,3%). При этом концентрация фибриногена плазмы у больных была от 1,65 до 6,02 г/л (медиана 3,53 г/л). У всех больных была нормальная концентрация тромбоцитов крови.

Выявленные изменения гемостаза были характерны для действия препаратов — антагонистов витамина К. У части больных была исследована плазменная активность других показателей гемостаза (экспресс-лаборатория НМИЦ гематологии): FII — 17,2%, FVII — 2,9%, FIX — 8,9%, FX — 11,2%, активность протеина С не определялась, антитромбин III — 94,5%. Вышеперечисленные изменения сразу же позволили диагностировать отравление варфариноподобными препаратами.

Для подтверждения версии отравления моча пострадавших в Самарской области и Ульяновске была отправлена на токсикологические исследования. Лишь в трети случаев в анализах мочи были обнаружены кумарин и производные кумарина. Были исследованы образцы крови части пострадавших, в них путем извлечения вещества из крови хлороформом с последующей очисткой экстракта на колонке с сорбентом и определении натриевой соли по характерному по-

глощению света в ультрафиолетовой области спектра при длине волны  $\lambda = 308$  нм обнаружены кумарины и их производные [18]. При исследовании масла, которым отравились пострадавшие, помимо кумаринов и их производных были обнаружены инсектициды (крезоксим-метил, пиридабен, фенвалерат, циперметрин) [17].

Состояние большинства пострадавших было тяжелым. О тяжести состояния свидетельствовало то, что из-за анемии, возникшей вследствие геморрагического синдрома, переливание эритроцитсодержащих компонентов крови потребовалось 5 из 80 больных (у некоторых больных до 2500 мл эритроцитарной взвеси), а перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался 17 из 80 больных.

Трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в качестве первой линии лечения получили 76 (95%) из 80 больных. Суммарный объем перелитой СЗП колебался от 2 до 34 л за время лечения (медиана 4,8 л). При поступлении всем больным была начата терапия менадином (препарат «викасол»), причем вводились большие дозы менадиона (до 100 мг/сут). Несмотря на это у большинства больных сохранялись нарушения гемостаза, увеличение МНО, в результате которых через 2–3 суток после поступления в стационар у 2 больных возникло острое нарушение мозгового кровообращения, закончившееся смертельным исходом.

Через 4 недели, учитывая малую эффективность проводимого лечения пострадавших в Самарской области, они были осмотрены специалистом НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва), к терапии был добавлен витамин  $K_1$  (фитоменадион), в тяжелых случаях рекомендовано введение концентратов протромбинового комплекса (КПК), рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa). В итоге четырехфакторный протромбиновый комплекс, (препараты «Октаплекс», «Октафарма», Австрия), «Протромплекс-600» (Takeda, Австрия) по 1000–1200 МЕ получили 5 больных, антиингибиторный коагулянтный комплекс (препарат «FEIBA», Takeda, Австрия) получил 1 больной, rFVIIa (препарат «Коагил», Генериум, Россия) в дозе 4,8–9,6 мг получили 3 больных, фитоменадион (препарат «Конакион» — сначала внутривенно, затем перорально) — 59 больных.

Анализ проводимой терапии показал, что больные получали также и другую терапию, эффективность и целесообразность которой вызывает сомнения. В Самарской области глюкокортикостероидные гормоны получали 69% больных, в качестве обоснования к их назначению фигурировали такие показания, как «гепатит», «нефрит», «реакция на трансфузии плазмы» и т. п. В Самарской области пострадавшие также получали другие гемостатические препараты: этамзи-

лат (94% больных), аминокaproновую кислоту (88% больных), транексамовую кислоту (69,5% больных), гордокс (апротинин) (94% больных). Лечащие врачи уверяли, что назначение этих препаратов субъективно уменьшало выраженность геморрагического синдрома, хотя изменения в коагулограмме оставались прежними. В Ульяновске никто из больных не получал этих препаратов, поскольку врачи закономерно посчитали, что «точек приложения» для них при отравлении антагонистами витамина К нет. В Ульяновске в качестве вспомогательного средства больным назначался внутрь отвар крапивы, после приема которого отмечали уменьшение МНО.

Обращало на себя внимание отсутствие у большинства больных, даже находящихся на лечении в отделении реанимации, надежного сосудистого доступа: у многих больных отсутствовал периферический венозный доступ, у единичных больных была катетеризована бедренная вена.

Четверо наиболее тяжелых больных из Самарской области и 2 больных из Ульяновска были переведены в ОРИТ НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва). Транспортировка наиболее тяжелых больных в НМИЦ гематологии Минздрава России осуществлялась силами санавиации (рис. 3).

У всех переведенных в Москву больных сохранялся геморрагический синдром, увеличение МНО: при поступлении от 2,07 до 5,26 (медиана 3,98). У всех больных определялась гипокоагуляция по данным тромбозластографии и тромбозластометрии, причем как в тесте ИНТЕМ, так и в тесте ЕХТЕМ, т. е. по внешнему и внутреннему путям свертывания (рис. 4).

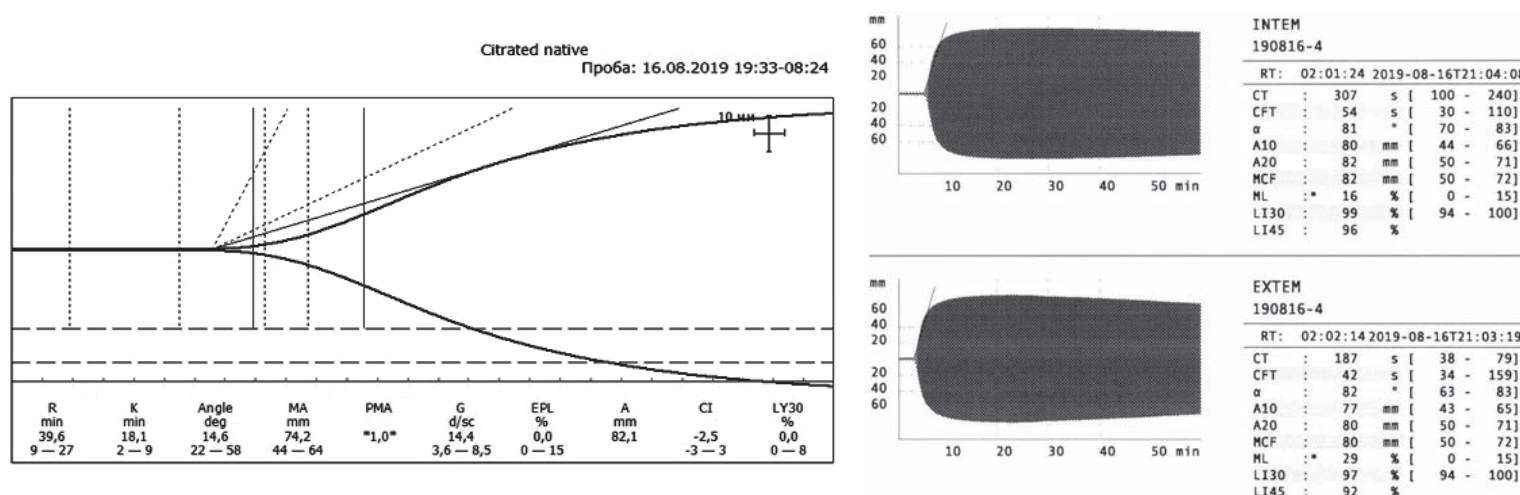
Всем больным было начато внутривенное лечение витамином  $K_1$  в суточной дозе 20–40 мг, что привело постепенно к нормализации показателей коагулограммы, исчезновению геморрагического синдрома, после чего они были переведены на пероральный прием витамина  $K_1$ . Ни одному из них не потребовались трансфузии СЗП, введение концентратов протромбинового комплекса либо rFVIIa. Граждане Узбекистана прекратили принимать витамин  $K_1$  через 2 месяца после отравления, а двое пострадавших из Ульяновска — лишь через 7 месяцев.

Подводя итоги, следует отметить, что в раннем периоде отравления от геморрагического синдрома умерли 3 (3,75%) из 80 больных (1 в Тольятти и 2 в Ульяновске). Причинами смерти явились в 2 случаях острое нарушение мозгового кровообращения, в одном — желудочно-кишечное кровотечение. Длительность госпитализации больных составила от 1 до 123 дней (медиана 39 дней). К моменту выписки из стационаров у всех больных было нормальное протромбиновое время без заместительной терапии витамином К, отсутствовал геморрагический синдром.





**Рисунок 3.** Транспортировка пострадавших из Самары в Москву на самолете  
**Figure 3.** Transportation of victims from Samara to Moscow by plane



**А. Тромбоэластограмма**

A. Thromboelastography

**Б. Тесты EXTEM и INTEM**

B. EXTEM & INTEM tests

**Рисунок 4.** ТЭГ (А) и РОТЭМ (Б) у пострадавшего после приема антикоагулянтных родентицидов спустя месяц после отравления — гипокоагуляция по ТЭГ (удлинение R), резкое удлинение интервала CT в тестах EXTEM и INTEM

**Figure 4.** TEG & ROTEM in anticoagulant rodenticide poisoned patient in one month after poisoning — hypocoagulation (long R and long CT in EXTEM & INTEM tests)

**Обсуждение**

Настоящее наблюдение является одним из первых описаний массового отравления родентицидами. Большинство сообщений об отравлениях людей носят казуистический характер [12, 14–16, 19]. Лишь в отдельных работах сообщается о значительном числе отравившихся, как, например, 110 человек, отравившихся родентицидами в Гонконге, но это были суммарные наблюдения с 2008 по 2012 г. [20]. В настоящем наблю-

дении одновременно в двух соседних областях России отравилось 80 человек.

По клиническим проявлениям и изменениям параметров гемостаза в первые часы отравление антикоагулянтными родентицидами не отличается от действия обычного варфарина, однако период полужизни варфарина составляет всего 17 ч, а в настоящем наблюдении изменения гемостаза сохранялись значительно

дольше, что позволило исключить действие варфарина [6, 19]. Суперварфарины, такие как бромадиолон и бродифакум, поступают в печень, после чего их период полужизни в печени составляет более 114 дней для бродифакума, от 28 до 318 дней — для бромадиолона, а плазменный период полужизни для бродифакума и бромадиолона составляет соответственно 91,7 и 33,3 дня [21].

Отравление родентицидами следует заподозрить при длительно сохраняющемся удлинении МНО и дефиците витамин К-зависимых факторов свертывания крови, таких как FII, FVII, FIX и FX [19], а также при низкой плазменной активности протеина С, для синтеза которого также необходим витамин К [22]. Уменьшение активности вышеперечисленных факторов может возникать также при сепсисе, диссеминированном внутрисосудистом свертывании [23]. Однако для сепсиса характерны клинические проявления инфекции, тромбоцитопения, гиперфибриногенемия, низкая плазменная активность антитромбина III [24], чего не было в настоящем наблюдении. Уменьшение активности витамин К-зависимых факторов и протеина С может возникнуть при тяжелых поражениях печени. Для тяжелой печеночной дисфункции, помимо низкой активности витамин К-зависимых факторов свертывания и протеина С, характерны также повышение плазменной концентрации трансаминаз, гипербилирубинемия, умеренная тромбоцитопения, гипераммониемия, гипофибриногенемия, низкая плазменная активность антитромбина III [25]. Признаки тяжелого поражения печени отсутствовали у пострадавших. Поэтому, когда спустя более двух недель после госпитализации у пострадавших сохранились геморрагический синдром и изменения в коагулограмме, основной версией стало отравление антикоагулянтами родентицидами.

Доказать отравление родентицидами можно с помощью выявления их в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [3, 6, 12]. Поскольку родентициды выделяются с мочой в незначительном количестве в виде метаболитов [4], неудивительно, что у большей части пострадавших в настоящем наблюдении они не были выявлены в моче. Диагноз был подтвержден позже при исследовании крови пострадавших и употреблявшегося в пищу растительного масла [17]. Однако даже без токсикологического подтверждения диагноз отравления родентицидами был очевиден. Помимо варфариноподобных соединений, в растительном масле были обнаружены и инсектициды, однако ни у одного из больного не было признаков отравления инсектицидами [17, 26].

Особенностью данного наблюдения был половой и возрастной состав. Поскольку в Самарской области большинство пострадавших были трудовыми мигрантами, то подавляющее большинство из них составили мужчины, лишь в Ульяновской области соотношение

мужчин и женщин было равным. В большинстве сообщений о случайном отравлении родентицидами отмечается, что чаще всего это происходит с детьми. По сообщению Американской ассоциации токсикологических центров [14], отравление родентицидами у лиц в возрасте 20 лет и старше встречается лишь в 9% случаев, с 13 до 19 лет — в 1%, с 6 до 12 лет — в 2%, а у детей в возрасте 5 лет и младше — в 88% случаев. В описании 110 случаев отравлений родентицидами в Гонконге дети составили 63% [20]. В настоящих наблюдениях из 80 пострадавших было всего 3 детей.

В отличие от настоящего наблюдения, в котором 21% пострадавших нуждались в реанимационной помощи, по данным литературы, при отравлении родентицидами тяжелые клинические проявления возникают редко. По данным наблюдений за 832 отравившимися родентицидами в 2011–2015 гг., тяжелые клинические проявления были лишь у 7,69%, средней тяжести — у 22,12%, а у 69,23% — легкие проявления. Большую тяжесть состояния в описанных нами наблюдениях можно объяснить большей дозой принятого родентицида. Минимальная токсическая доза родентицидов не установлена [5]. При малых дозах их эффект проявляется позже, через дни, недели, при больших дозах — быстрее [5]. У взрослых пострадавших токсический эффект проявляется уже при приеме 1 мг бродифакума [27]. При остром отравлении антикоагуляционный эффект может проявиться уже через 8–48 ч [5]. В настоящих наблюдениях эффект наступил достаточно быстро — в течение первых дней. Выраженность токсического действия родентицидов определяется, каким именно родентицидом был отравлен человек, массой тела, генетическими факторами, исходным состоянием здоровья пострадавших, их вредными привычками [5].

Клиническое течение и прогноз при отравлении родентицидами во многом определяются адекватной терапией. В отличие от остальных острых отравлений, не доказана эффективность промывания желудка и приема активированного угля при отравлениях родентицидами: не выявлено различий в исходах среди тех, кому проводили и не проводили эти мероприятия [5]. Более того, неизвестно, связывает ли активированный уголь родентициды [5]. В одном из наблюдений прием в течение одного дня множественных доз активированного угля (по 25 г каждые 4 часа) не повлиял на длительность терапии витамином К при двух случаях отравления бродифакумом [28]. В этой связи в международных рекомендациях промывание желудка и прием активированного угля при остром отравлении родентицидами не рекомендуются [5].

В настоящем клиническом наблюдении все пострадавшие получали трансфузии СЗП на первом этапе. У некоторых больных объем перелитой плазмы за время лечения достиг 34 литров. В большинстве стационаров России СЗП является основным средством лечения геморрагического синдрома, возникшего в результате



приема оральных антикоагулянтов. В то же время СЗП не может рассматриваться как оптимальное средство ни для лечения передозировки варфарином, ни для лечения отравления антикоагулянтными родентицидами. Во-первых, для трансфузии СЗП требуется время, поскольку необходимо определить группу крови реципиента, подобрать плазму по группе крови, разморозить ее, а затем в течение какого-то времени перелить ее. У больных с внутричерепными кровоизлияниями, возникшими при лечении варфарином, у которых коррекцию МНО осуществляли трансфузиями СЗП и назначением витамина К<sub>1</sub>, лишь через 24 ч она была достигнута в 75% случаев [29]. Больные, у которых коррекция МНО была достигнута в течение первых суток, начали получать трансфузии СЗП раньше, чем больные, у которых коррекция МНО была достигнута спустя сутки и более (90 мин против 210 мин). Каждые 30 мин отсрочки переливания плазмы ассоциировались с уменьшением на 20% шансов на нормализацию МНО [29]. Кроме того, для коррекции МНО требуются трансфузии больших объемов СЗП. Например, для уменьшения МНО с 6 до 1,5 требуется трансфузия СЗП в объеме 50 мл/кг массы тела больного [30]. Помимо факторов времени и объема, есть еще одна причина, объясняющая недостаточную эффективность СЗП при отравлении варфарином или родентицидами. Даже уменьшение МНО не гарантирует гемостатического эффекта СЗП при внутричерепных кровоизлияниях. При использовании СЗП у 45 больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом варфарина, у 4 больных гематома продолжала увеличиваться, несмотря на нормализацию МНО [31]. Этот феномен объясняется недостаточным количеством FIX в СЗП, которое составляет 19 МЕ/л. Показатель МНО малочувствителен к изменениям FIX [32]. Поэтому при МНО более 5, т. е. при уровне, когда концентрация FIX очень низкая, применение СЗП нецелесообразно [32].

В этой связи следует упомянуть о 2 больных, умерших от внутричерепного кровоизлияния. В обоих случаях внутричерепное кровоизлияние развилось у них через несколько дней после поступления в стационар, оба больных получали СЗП. Возможно, более эффективная, чем СЗП, гемостатическая терапия могла бы предотвратить это осложнение.

Эффективно реверсировать действие антагонистов витамина К можно с помощью КПК [21]. Различают трехфакторные КПК (3Ф-КПК), содержащие факторы свертывания FII, FIX, FX, и четырехфакторные КПК (4Ф-КПК), в состав которых входят помимо FII, FIX, FX также FVII [33]. При сравнении применения СЗП ( $n = 5$ ) и СЗП вместе с КПК ( $n = 8$ ) у больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом варфарина, при применении СЗП вместе с КПК коррекция МНО происходила в 3 раза быстрее [34]. М. Makris и соавт. [32] сопоставили эффективность

применения СЗП и КПК для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома (кровоизлияния в головной или спинной мозг, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшные кровотечения и др.), возникшего на фоне приема варфарина у 41 больного. Из них 29 больных получили КПК в дозе 20–30 МЕ на 1 кг массы тела, 12 больных — СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах больным вводили также витамин К<sub>1</sub> в дозе 1–5 мг. В результате лечения у 12 больных, получавших СЗП, МНО так и не достигло целевых значений, в то время как после введения КПК у 28 из 29 больных МНО нормализовалось.

КПК действуют значительно быстрее, чем СЗП. После введения 4Ф-КПК (Октаплекс®) повышение содержания FII, FVII, FIX, FX и уменьшение МНО достигалось у 93% больных через 10 мин [35]. После введения 4Ф-КПК при геморрагическом синдроме у больных, получавших оральные антикоагулянты, клинический эффект был достигнут у 98% больных [36]. При реверсии действия антагонистов витамина К с помощью 4Ф-КПК коррекция МНО и нормализация плазменной концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания была достигнута в течение 20 мин у 79% больных [37].

Предпочтение каким КПК следует отдать для реверсии действия антагонистов витамина К? С одной стороны, 3Ф-КПК дешевле, а при их применении у 46 больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом антагонистов витамина К, через 30 мин после введения в дозе 35–50 ед/кг отметили уменьшение МНО с 3,5 до 1,3 [38]. С другой стороны, в экспериментах на крысах [39], в которых для реверсии действия фенпрокумона животным вводили однократно либо 0,9% раствор натрия хлорида, либо 3Ф-КПК, либо 4Ф-КПК, инъекция 4Ф-КПК приводила к нормализации времени кровотечения и протромбинового времени, в то время как введение 3Ф-КПК вызывало лишь незначительное укорочение времени кровотечения и протромбинового времени. При реверсии действия варфарина у больных [40] с помощью 3Ф-КПК коррекция МНО ( $< 1,5$ ) достигалась только после дополнительного переливания СЗП, содержащей FVII. Авторы объясняют выявленный феномен тем, что связь между содержанием FVII и МНО носит нелинейный характер, и у больных, у которых МНО превышает 4–5, плазменная концентрация FVII находится в пределах 5–10% [41]. Для обеспечения гемостаза требуется лишь 10–15% FVII. Поэтому для коррекции нарушений свертывания крови рекомендуется использовать 3Ф-КПК только у больных с МНО  $< 4$ , при большем МНО следует отдавать предпочтение 4Ф-КПК [42]. В тех же случаях, когда в распоряжении имеются только 3Ф-КПК, рекомендуется обязательно добавлять к терапии СЗП как источник FVII [43].

Имеется еще 4Ф-КПК, содержащий активированные факторы свертывания, — препарат FEIBA (Factor

Eight Inhibitor Bypass Activity). В нем наряду с неактивированными факторами свертывания содержатся активированные FIIa, FVIIa и FXa, что обуславливает его тромбогенность. Этот препарат предназначен только для лечения больных ингибиторной формой гемофилии [44], поэтому применение его у одного из пострадавших с целью лечения носового кровотечения являлось опасным, и как только кровотечение остановилось, от дальнейшего введения препарата было решено воздержаться.

Для реверсии действия антикоагулянтных родентицидов может использоваться rFVIIa. У здоровых добровольцев, принимавших варфарин, введение rFVIIa в дозе от 5 до 80 мкг/кг по сравнению с плацебо приводило к укорочению МНО, АЧТВ и протромбинового времени, хотя они и не достигали исходных значений, которые были до приема варфарина [45]. При введении 10–40 мкг/кг rFVIIa 7 больным с внутримозговыми кровоизлияниями, обусловленными приемом варфарина, МНО уменьшалось с 1,7–6,6 до значений меньше 1,5 уже через 10 мин после инъекции [46]. При сравнении эффективности реверсии действия варфарина малыми дозами (1 или 1,2 мг) rFVIIa и 3F-КПК в дозе 20 МЕ/кг, целевое МНО  $\leq 1,5$  достигалось у значимо большей части больных после введения rFVIIa, чем 3F-КПК (71,9% против 33,8%;  $p = 0,001$ ). Таким образом, для срочной реверсии действия антагонистов витамина К можно расположить различные средства в следующей последовательности: 4F-КПК > rFVIIa > 3F-КПК > СЗП [47]. В настоящих наблюдениях, к сожалению, препараты КПК и rFVIIa стали доступны у большинства больных лишь спустя некоторое время, когда уже имелись 3 летальных исхода. В дальнейшем их применение понадобилось в редких случаях и было эффективным. Очевидно, что в стационаре должен быть какой-то запас этих препаратов для экстренной коррекции нарушений свертывания крови, прежде всего у больных с угрожающими жизни геморрагическими осложнениями. Хотя надо отдавать отчет, что при таком массовом одномоментном поступлении пострадавших, которое произошло в настоящих наблюдениях, такой запас было иметь невозможно. В то же время они были необходимы при двух случаях острого нарушения мозгового кровообращения, которые возникли уже при нахождении больных в стационаре, и могли по крайней мере предотвратить летальный исход.

Однако КПК и rFVIIa являются препаратами экстренной помощи и не могут рассматриваться при отравлении антикоагулянтными родентицидами как базисные препараты, применяемые для длительного лечения. В отличие от варфарина, при приеме которого гипокоагуляция персистирует несколько дней, при отравлении родентицидами гипокоагуляция может сохраняться недели, месяцы, в среднем от 3 до 6 месяцев, описан случай до 1 года [48]. Считается, что лечение

необходимо продолжать, пока сохраняется удлинение протромбинового времени [48]. Основным препаратом в этих случаях является витамин К.

В клинической практике используются различные формы витамина К:  $K_1$  — фитоменадион,  $K_2$  — менахинон и витамин  $K_3$  — менадион. В России разрешен к применению препарат витамина  $K_3$  викасол (менадион). Эффективность его значительно ниже, чем витамина  $K_1$ . Введенный внутривенно менадион в дозах от 64 до 500 мг не приводил к реверсии действия диккумарола у 70 больных, в то время как подобные же дозы фитоменадиона приводили к полной реверсии действия антикоагулянтов у 25 из 26 больных [49]. «Не используйте неправильный витамин К» — так называлась статья, опубликованная в США более 40 лет назад J. Udall [5]. Автор показал, что для нейтрализации действия 20 мг варфарина потребовался прием 60 таблеток (300 мг) менадиона, в то время как для нейтрализации действия 300 мг варфарина потребовался прием всего 50 мг (10 таблеток) фитоменадиона [50]. С 1985 г. по указанию Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration — FDA) применение менадиона в США запрещено из-за его низкой эффективности и высокой токсичности (гемолитическая анемия, поражение печени). В учебнике «Медицинская токсикология» [51], изданном в 2004 г., указано, что менадион не эффективен для лечения токсичности варфарина и суперварфаринов. Для этой цели применяется только витамин  $K_1$ . Этот факт хорошо известен любителям домашних животных и ветеринарам: на многих сайтах сообщается, что если собака отравилась крысиным ядом, то применение викасола неэффективно и единственным средством, которое может помочь, является фитоменадион [52]. Но почему-то до сих пор об этом мало информированы многие врачи. Во многих стационарах до сих пор для реверсии действия варфарина используется викасол, более того, даже при выраженном геморрагическом синдроме препарат назначают внутримышечно, что категорически нельзя делать при большом МНО. В настоящих наблюдениях все больные получали викасол в больших дозах, причем вместе с СЗП, несмотря на это у них длительно сохранялся геморрагический синдром, отсутствовала нормализация показателей гемостаза. Перевод их на втором этапе лечения на фитоменадион привел в большинстве случаев к нормализации показателей и прекращению геморрагического синдрома. Фитоменадион можно вводить перорально, подкожно, внутривенно.

В случае если нет пероральной формы фитоменадиона, можно принимать внутрь внутривенную форму витамина  $K_1$ . После приема внутрь фитоменадиона уменьшение МНО регистрируется спустя 24 ч, в то время как после внутривенного введения фитоменадиона МНО начинает уменьшаться через 4 ч [53].

У 75% больных как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении витамина  $K_1$  в течение 24 ч МНО снижалось с 10 до 4 и менее [54].

При подкожном введении витамин  $K_1$  менее эффективен. Больные с МНО от 6 до 20 получали витамин  $K_1$  подкожно или внутривенно, спустя 24 ч 95% больных, получавших витамин  $K_1$  внутривенно, имели МНО ниже 5, в то время как среди получавших препарат подкожно такие значения МНО были зарегистрированы лишь у 45% [55]. Кроме того, вводимый подкожно или внутримышечно витамин  $K_1$  вызывает местное воспаление.

При геморрагическом синдроме, вызванном действием родентицидов, следует вводить медленно внутривенно 20–30 мг фитоменадиона, затем через 3 ч проверяется МНО (протромбиновое время), если нет улучшения, введение фитоменадиона повторяют. Допустимая суточная доза фитоменадиона составляет 125–200 мг. Оптимальный режим введения фитоменадиона — каждые 6–8 часов [21]. После начальной внутривенной терапии переходят на пероральный прием фитоменадиона, постепенно уменьшая дозу. Критерий прекращения терапии — нормализация протромбинового времени. Обычно требуется лечение в течение от 3 до 6 мес, однако описан и случай, при котором лечение потребовалось более 1 года [48]. При этом имеет значение, каким препаратом отравился человек. Показано, что при отравлении бродифакумом был необходим более длительный прием, чем при отравлении бромадиолоном [56]. В настоящем наблюдении не было точно известно, каким родентицидом отравились пострадавшие.

У пострадавших в Ульяновске был отмечен эффект в виде уменьшения МНО при приеме отваров крапивы. Конечно, крапиву нельзя назвать «средством первой помощи» при отравлении родентицидами и варфарином, но крапива содержит значительное количество витамина  $K_1$  — 498,6 мг на 100 мг растений [57], что составляет 369,8% суточного потребления его в норме [58] и поэтому может использоваться как вспомогательное средство.

В то же время обращало на себя внимание частое применение препаратов, эффективность которых не доказана и которые не имели патогенетического обоснования для применения при отравлении антагонистами витамина К. К ним можно отнести этамзилат, дицинон, аprotинин, гордокс, транексамовую кислоту. Ни у одного из больных не было признаков активации фибринолиза и объективных показаний к назначению этих препаратов. Ни один из этих препаратов не влияет на синтез витамин К-зависимых факторов, но лечащие врачи уверяли, что субъективно их назначение уменьшало выраженность геморрагического синдрома, хотя при этом лабораторные признаки нарушения гемостаза оставались прежними. Также неоправданным следует признать и назначе-

нием глюкокортикоидных гормонов почти всем больным. Обоснования этому назначению находили разные: у кого-то объясняли, что лечат нефрит, поскольку была гематурия, у других — гепатит, поскольку отмечалось повышение концентрации сывороточных трансаминаз, у кого-то регулярно назначали глюкокортикостероидные гормоны для профилактики аллергических реакций при переливании СЗП. Следует отметить, что после перевода в федеральный центр все эти «показания» не были выявлены, и ни один больной не получил глюкокортикостероидные гормоны за время дальнейшего лечения.

При адекватной, вовремя начатой терапии смертность при отравлении родентицидами невысока. Из 79 025 случаев отравления родентицидами, о которых было сообщено за 8-летний период, зарегистрировано только 8 (0,08%) летальных исходов [6]. Среди 110 человек, отравившихся в Гонконге, не было ни одного случая летального исхода [20]. Не было случаев летального исхода и при отравлении 20 человек родентицидами на Тайване [56].

В настоящих клинических наблюдениях умерли 3 из 80 человек, т.е. смертность составила 3,75%. Все они умерли в первые дни госпитализации. В Самарской области смертность была ниже (1/69, или 1,4%), чем в Ульяновске (2/11, или 18%). Подобные различия можно объяснить тем, что в Ульяновской области первоначально все случаи были разрознены, больные поступали в разные стационары, с различными диагнозами, поэтому не было настороженности в отношении возможного отравления зоокумаринами. Лишь по прошествии некоторого времени токсикологом в Ульяновске все эти случаи были объединены, а смерть одной больной в Ульяновске уже ретроспективно связали с данным происшествием. Подобная задержка в диагностике повлияла на начало патогенетической терапии.

Очевидно, что такое массовое одновременное поступление больных, в отличие от других описаний, в которых было меньше пострадавших, и за более длительный период, не позволило всех их одновременно обеспечить достаточным количеством гемостатических препаратов. В дальнейшем, когда была отлажена терапия, получены препараты, случаев летального исхода не наблюдалось.

Таким образом, отравление антикоагулянтными родентицидами редкое, но возможное осложнение. По клиническим и лабораторным признакам оно напоминает передозировку варфарином, однако длится значительно дольше. При угрожающем жизни геморрагическом синдроме препаратами выбора являются КПК и rFVIIa. СЗП и викасол (менадион) не могут рассматриваться как препараты выбора в этих ситуациях. Для длительной терапии препаратом выбора является витамин  $K_1$ . Адекватная терапия позволяет избежать летальных исходов.



**Литература**

1. Яковлев А.А., Бабич Н.В. Родентициды. СПб.: ВИЗР; 2011: 63.
2. Яковлев А.А., Бабич Н.В. Родентициды. Защита и карантин растений. 2011; (10): 42–4.
3. Tasheva M. Anticoagulant Rodenticides. Geneva: WHO; 1995: 123.
4. Huckle K.R., Hutson D.H., Warburton P.A. Elimination and accumulation of the rodenticide flocoumafen in rats following repeated oral administration. *Xenobiotica*. 1988; 18(12): 1465–79. DOI: 10.3109/00498258809042269.
5. Caravati E.M., Erdman A.R., Scharman E.J., et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*. 2007; 45(1): 1–22. DOI: 10.1080/15563650600795487.
6. Chua D.J., Friedenberг W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1929–32. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)70808-4.
7. Parmar G., Bratt H., Moore R., et al. Evidence for common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Hum Toxicol*. 1987; 6: 431–2.
8. Laas F.J., Forss D.A., Goodfrey M.E.R. Retention of brodifacoum in sheep tissues and excretion in faeces. *N Z J Agric Res*. 1985; 28: 357–9.
9. Bachmann K.A., Sullivan T.J. Dispositional and pharmacodynamic characteristics of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. *Pharmacology*. 1983; 27: 281–8.
10. Weitzel J.N., Sadowski J.A., Furie B.C., et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: Clinical and metabolic studies of three cases. *Blood*. 1990; 76(12): 2555–9. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2555.bloodjournal76122555.
11. Stanton T., Sowray P., Mcwaters D., et al. Prolonged anticoagulation with long-acting Coumadin derivatives: Case report of a brodifacoum poisoning with pharmacokinetic data. *Blood*. 1988; 72: 310A.
12. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., et al. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(3): 262–7. DOI: 10.1067/mem.2000.108317.
13. Lefebvre S., Fourel I., Queffelec S., et al. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. In: Malangu N, editor. *Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*. IntechOpen; 2017: 11–32. DOI: 10.5772/intechopen.69955.
14. Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., et al. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology. Toxicology*. 2016; 54(10): 925–1109.
15. Колосова И.В., Галстян Г.М., Орел Е.Б. и др. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови. *Гематол. трансфузиол*. 2012; 57(2): 22–30.
16. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Gibbs J.O. Hemorrhagic state due to surreptitious ingestion of bishydroxycoumarin. A detailed case study. *N Engl J Med*. 1962; 267(1): 19–24. DOI: 10.1056/NEJM196207052670105.
17. Андреев Н. За смерть ульяновцев от отравления кустарным маслом может ответить сызранский «Посад». [https://73online.ru/r/za\\_smert\\_ulyanovcev\\_ot\\_otravleniya\\_kustarnym\\_maslom\\_mozhet\\_otvetit\\_syzranskiy\\_posad-72098](https://73online.ru/r/za_smert_ulyanovcev_ot_otravleniya_kustarnym_maslom_mozhet_otvetit_syzranskiy_posad-72098).
18. Ермаков В.В., Болоховец М.Ф. Методические указания по определению зоокумарина в тканях и крови животных в приманках и препарате (пенокумарин) хроматографическими и спектрофотометрическими методами. № 1550-76 от 20.12.1976 г. В кн. под ред. Клисенко М.А. Методы определения пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. Справочное издание. М.: Колос; 1983: 227–30.
19. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers G.M. Superwarfarin Poisoning: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Hematol*. 2007; 82(9): 656–60. DOI: 10.1002/ajh.20784.

**References**

1. Yakovlev A.A., Babich N.V. Rodenticides. Saint-Petersburg. VIZR; 2011: 63 (In Russian).
2. Yakovlev A.A., Babich N.V. Rodenticides. Plant protection and quarantine. 2011; (10): 42–4 (In Russian).
3. Tasheva M. Anticoagulant Rodenticides. Geneva: WHO; 1995: 123.
4. Huckle K.R., Hutson D.H., Warburton P.A. Elimination and accumulation of the rodenticide flocoumafen in rats following repeated oral administration. *Xenobiotica*. 1988; 18(12): 1465–79. DOI: 10.3109/00498258809042269.
5. Caravati E.M., Erdman A.R., Scharman E.J., et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*. 2007; 45(1): 1–22. DOI: 10.1080/15563650600795487.
6. Chua D.J., Friedenberг W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1929–32. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)70808-4.
7. Parmar G., Bratt H., Moore R., et al. Evidence for common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Hum Toxicol*. 1987; 6: 431–2.
8. Laas F.J., Forss D.A., Goodfrey M.E.R. Retention of brodifacoum in sheep tissues and excretion in faeces. *N Z J Agric Res*. 1985; 28: 357–9.
9. Bachmann K.A., Sullivan T.J. Dispositional and pharmacodynamic characteristics of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. *Pharmacology*. 1983; 27: 281–8.
10. Weitzel J.N., Sadowski J.A., Furie B.C., et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: Clinical and metabolic studies of three cases. *Blood*. 1990; 76(12): 2555–9. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2555.bloodjournal76122555.
11. Stanton T., Sowray P., Mcwaters D., et al. Prolonged anticoagulation with long-acting Coumadin derivatives: Case report of a brodifacoum poisoning with pharmacokinetic data. *Blood*. 1988; 72: 310A.
12. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., et al. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(3): 262–7. DOI: 10.1067/mem.2000.108317.
13. Lefebvre S., Fourel I., Queffelec S., et al. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. In: Malangu N, editor. *Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*. IntechOpen; 2017: 11–32. DOI: 10.5772/intechopen.69955.
14. Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., et al. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology. Toxicology*. 2016; 54(10): 925–1109.
15. Kolosova I.V., Galstyan G.M., Orel E.B., et al. Therapy for the hemorrhagic syndrome caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors (analysis of clinical cases). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2012; 57(2): 22–30 (In Russian).
16. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Gibbs J.O. Hemorrhagic state due to surreptitious ingestion of bishydroxycoumarin. A detailed case study. *N Engl J Med*. 1962; 267(1): 19–24. DOI: 10.1056/NEJM196207052670105.
17. Andreev N. For the death of the Ulyanians from poisoning with artisanal oil can answer Syzran "Posad". [https://73online.ru/r/za\\_smert\\_ulyanovcev\\_ot\\_otravleniya\\_kustarnym\\_maslom\\_mozhet\\_otvetit\\_syzranskiy\\_posad-72098](https://73online.ru/r/za_smert_ulyanovcev_ot_otravleniya_kustarnym_maslom_mozhet_otvetit_syzranskiy_posad-72098) (In Russian).
18. Ermakov V.V., Bolochovets M.F. Methodological instructions for the determination of zoocoumarin in animal tissues and blood in bait and preparation (pencoumarin) by chromatographic and spectrophotometric methods. № 1550-76 from 20.12.1976 In *Methods for determining pesticides in food, feed and environment*. Reference publication. Ed. Klisenko M.A. Moscow: Kolos; 1983: 227–30 (In Russian).
19. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers G.M. Superwarfarin Poisoning: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Hematol*. 2007; 82(9): 656–60. DOI: 10.1002/ajh.20784.

20. Othman N., Chan C.K., Lau F.L. The epidemiology of household rodenticides poisoning in Hong Kong and its risk factors for developing coagulopathy. *Hong Kong J Emerg Med.* 2014; 21(6): 339–45. DOI: 10.1177/102490791402100601.
21. Chong Y.-K., Mak T.W.-L. Superwarfarin (Long-Acting Anti-coagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev.* 2019; 40(4): 175–85. DOI: 10.33176/aacb-19-00029.
22. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
23. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for acute medicine criteria. *Clin App Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153–60. DOI: 10.1177/1076029615591169.
24. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., et al. Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clin App Thromb Hemost.* 2018; 24(6): 874–83. DOI: 10.1177/1076029618757346.
25. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., et al. The coagulopathy of liver disease: Does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(1): 10–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed.
26. Roberts J.R., Reigart J.R. Recognition and management of pesticide poisonings. 6th ed. Washington: EPA; 2013: 272.
27. Chen T.W., Deng J.F. A brodifacoum intoxication case of mouthful amount. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 22: 488.
28. Donovan J.W., Ballard J.O., Murphy M.J. Brodifacoum therapy with activated charcoal: effect on elimination kinetics. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 350.
29. Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V., et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37(1): 151–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000195047.21562.23.
30. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(1): 133–9. DOI: 10.1309/NQXHUG7HND78LFFK.
31. Lee S.B., Manno E.M., Layton K.F., et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006; 67(7): 1272–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f.
32. Makris M., Greaves M., Phillips W.S., et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3): 477–80. DOI: 10.1055/s-0038-1655992.
33. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res.* 1999; 95(4, suppl 1): S7–S12.
34. Boulis N.M., Bobek M.P., Schmaier A., et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999; 45(5): 1113–8.
35. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J., et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121(1): 9–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.02.009.
36. Pabinger I., Brenner B., Kalina U., et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x.
37. Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B., et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116(3): 619–24.
20. Othman N., Chan C.K., Lau F.L. The epidemiology of household rodenticides poisoning in Hong Kong and its risk factors for developing coagulopathy. *Hong Kong J Emerg Med.* 2014; 21(6): 339–45. DOI: 10.1177/102490791402100601.
21. Chong Y.-K., Mak T.W.-L. Superwarfarin (Long-Acting Anti-coagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev.* 2019; 40(4): 175–85. DOI: 10.33176/aacb-19-00029.
22. Goldenberg N.A., Manco-johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
23. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for acute medicine criteria. *Clin App Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153–60. DOI: 10.1177/1076029615591169.
24. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., et al. Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clin App Thromb Hemost.* 2018; 24(6): 874–83. DOI: 10.1177/1076029618757346.
25. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., et al. The coagulopathy of liver disease: Does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(1): 10–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed.
26. Roberts J.R., Reigart J.R. Recognition and management of pesticide poisonings. 6th ed. Washington: EPA; 2013: 272.
27. Chen T.W., Deng J.F. A brodifacoum intoxication case of mouthful amount. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 22: 488.
28. Donovan J.W., Ballard J.O., Murphy M.J. Brodifacoum therapy with activated charcoal: effect on elimination kinetics. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 350.
29. Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V., et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37(1): 151–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000195047.21562.23.
30. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(1): 133–9. DOI: 10.1309/NQXHUG7HND78LFFK.
31. Lee S.B., Manno E.M., Layton K.F., et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006; 67(7): 1272–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f.
32. Makris M., Greaves M., Phillips W.S., et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3): 477–80. DOI: 10.1055/s-0038-1655992.
33. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res.* 1999; 95(4, suppl 1): S7–S12.
34. Boulis N.M., Bobek M.P., Schmaier A., et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999; 45(5): 1113–8.
35. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J., et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121(1): 9–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.02.009.
36. Pabinger I., Brenner B., Kalina U., et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x.
37. Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B., et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116(3): 619–24.

38. Imberti D., Barillari G., Biasioli C., et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.* 2011; 9(2): 148–55. DOI: 10.2450/2011.0065-10.
39. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) Is Superior to Three-Factor Prothrombin Complex Concentrates (3F-PCC) for Reversal of Coumarin Anticoagulation. *Blood.* 2014; 124(21): 1472.
40. Holland L., Warkentin T.E., Refaai M., et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion.* 2009; 49(6): 1171–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
41. Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007; 120(1): 29–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.07.002.
42. Makris M., Van Veen J.J. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood transfus.* 2011; 9(2): 117–9. DOI: 10.2450/2011.0111-10.
43. Blacker D.J. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2005; 182(7): 365.
44. Negrier C., Gomperts E., Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia.* 2006; 12(S5): 4–13.
45. Skolnick B.E., Mathews D.R., Khutoryansky N.M., et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood.* 2010; 116(5): 693–701. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253492.
46. Sørensen B., Johansen P., Nielsen G.L., et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinol.* 2003; 14(5): 469–77. DOI: 10.1097/00001721-200307000-00007.
47. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематол трансфузиол.* 2018; 63(1): 78–91. DOI: 10.25837/HAT.2018.30.1.008.
48. Schulman S., Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood.* 2015; 125(3): 438–42. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597781.
49. James D.F. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations. *Arch Intern Med.* 1949; 83(6): 632–56.
50. Udall J.A. Don't Use the Wrong Vitamin K. *Calif Med.* 1970; 112(4): 65–7.
51. Dart R. *Medical Toxicology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1914.
52. Переслегина И.О., Дубровина Т.С., Зотова С.Н. Клинический случай отравления собаки антикоагулянтным родентицидом. *Ветеринария и кормление.* 2018; (5): 48–50. DOI: 10.30917/att-vk-1814-9588-2018-5-17.
53. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L., et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001; 115(1): 145–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x.
54. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 391–7. DOI: 10.1001/391.
55. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., et al. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999; 83(2): 286–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00842-X.
38. Imberti D., Barillari G., Biasioli C., et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.* 2011; 9(2): 148–55. DOI: 10.2450/2011.0065-10.
39. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) Is Superior to Three-Factor Prothrombin Complex Concentrates (3F-PCC) for Reversal of Coumarin Anticoagulation. *Blood.* 2014; 124(21): 1472.
40. Holland L., Warkentin T.E., Refaai M., et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion.* 2009; 49(6): 1171–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
41. Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007; 120(1): 29–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.07.002.
42. Makris M., Van Veen J.J. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood transfus.* 2011; 9(2): 117–9. DOI: 10.2450/2011.0111-10.
43. Blacker D.J. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2005; 182(7): 365.
44. Negrier C., Gomperts E., Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia.* 2006; 12(S5): 4–13.
45. Skolnick B.E., Mathews D.R., Khutoryansky N.M., et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood.* 2010; 116(5): 693–701. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253492.
46. Sørensen B., Johansen P., Nielsen G.L., et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinol.* 2003; 14(5): 469–77. DOI: 10.1097/00001721-200307000-00007.
47. Galstyan G.M. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2018; 63(1): 78–91 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2018.30..1..008.
48. Schulman S., Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood.* 2015; 125(3): 438–42. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597781.
49. James D.F. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations. *Arch Intern Med.* 1949; 83(6): 632–56.
50. Udall J.A. Don't Use the Wrong Vitamin K. *Calif Med.* 1970; 112(4): 65–7.
51. Dart R. *Medical Toxicology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1914.
52. Pereslegina I.O., Dubrovina T.S., Zotova S.N. Poisoning of the dog with anticoagulant rodenticide: a clinical case. *Veterinaria i kormlenie.* 2018; (5): 48–50. DOI: 10.30917/att-vk-1814-9588-2018-5-17 (In Russian).
53. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L., et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001; 115(1): 145–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x.
54. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 391–7. DOI: 10.1001/391.
55. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., et al. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999; 83(2): 286–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00842-X.



56. Hou Y.C., Lin J.L., Huang W.H., et al. Outcomes of patients with acetaminophen-associated toxic hepatitis at a far east poison center. SpringerPlus. 2013; 2(1): 1–7. DOI: 10.1186/2193-1801-2-674.
57. Basic report 35205. Stinging nettles, blanched (Northern Plains Indians). National Nutrient Database for Standard Reference Legacy. USDA website. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/306720>. 2018.
58. Bauman H., Perez J. Food as Medicine: Stinging Nettle (*Urtica dioica*, Urticaceae). HerbalEGram. 2018; 15(7).

### Информация об авторах

**Галстян Геннадий Мартинович\***, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com, тел.: +7 (495) 612-48-59. 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Давыдкин Игорь Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор НИИ гематологии СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; тел.: +7 (846) 333-61-35. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

**Николаева Анна Сергеевна**, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», e-mail: elufann@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3185-7934>

**Вехова Наталья Ивановна**, заведующая отделением токсикологии ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина»; главный внештатный специалист по токсикологии Министерства здравоохранения Самарской области, e-mail: VehovaNI@sokb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9083>

**Павлова Жанна Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением острых отравлений ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», e-mail: D.medic@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-5718>

**Пonomarenko Игнат Сергеевич**, заведующий отделением токсикологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; главный внештатный специалист-токсиколог министерства здравоохранения Ульяновской области, e-mail: ponomarenko.ignat@mail.ru; тел.: +7 (8422) 44-49-87. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9352-7765>

**Клебанова Елизавета Евгеньевна**, врач отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru; тел.: +7 (495) 612-48-59. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

56. Hou Y.C., Lin J.L., Huang W.H., et al. Outcomes of patients with acetaminophen-associated toxic hepatitis at a far east poison center. SpringerPlus. 2013; 2(1): 1–7. DOI: 10.1186/2193-1801-2-674.
57. Basic report 35205. Stinging nettles, blanched (Northern Plains Indians). National Nutrient Database for Standard Reference Legacy. USDA website. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/306720>. 2018.
58. Bauman H., Perez J. Food as Medicine: Stinging Nettle (*Urtica dioica*, Urticaceae). HerbalEGram. 2018; 15(7).

### Information about the authors

**Gennadiy M. Galstyan\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com, tel.: +7 (495) 612-48-59. 125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Igor L. Davydkin**, Dr. Sci. (Med.), professor, Vice-rector for Reseach work, the Head of the Department and Clinics of Hospital Therapy. Director of Scientific Research Institute of Hematology, Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; tel.: +7 (846) 333-61-35. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

**Anna S. Nikolaeva**, Head of hematology Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, e-mail: elufann@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3185-7934>

**Natalya I. Vekhova**, Head of toxicology Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Chief external specialist in toxicology of the Ministry of Health of the Samara region, e-mail: VehovaNI@sokb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9083>

**Zhanna E. Pavlova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of acute poisoning, Tolyatti city clinical hospital № 1, e-mail: D.medic@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-5718>

**Ignat S. Ponomarenko**, Head of toxicology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized types of medical care named after E.M. Chuchkalov, Chief external specialist in toxicology of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region, e-mail: ponomarenko.ignat@mail.ru; тел.: +7 (8422) 44-49-87. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9352-7765>

**Elizaveta E. Klebanova**, Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru; тел.: +7 (495) 612-48-59. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

**Савченко Валерий Григорьевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
e-mail: director@blood.ru.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

\* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 19.01.2020

Принята к печати: 17.03.2020

**Valery G. Savchenko**, Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the National Research Center for Hematology,  
e-mail: director@blood.ru.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

\* **Corresponding author**

Received 19 Jan 2020

Accepted 17 Mar 2020