

УДК 616-097:616.15-053.2-074

Результаты клинико-лабораторных исследований крови при микотоксикозе у детей

Т.П. Алиханян, Н.А. Барсегян, М.В. Зильфян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической лабораторной диагностики
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: циклополипептид, аманитин, фаллоидин, фаллопин, микотоксины, гепатотоксический микотоксикоз, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, мегалобластная анемия

На территории Армении встречаются более 600 видов высших шляпочных грибов, из них около 150 видов съедобных и 22 вида ядовитых. К семейству аманитовых (*Amanitaceae*) относится бледная поганка – *Amanita phalloides*. Высокая токсичность бледной поганки зависит от места произрастания (типа почв, освещенности, влажности), от загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, пестицидами, радионуклеидами, которые накапливаются в грибах. На территории Армении бледная поганка встречается во всех флористических районах, где есть дубово-грабовые леса: Иджеванском, Сюникском, Лорийском районах, в Дилижанском национальном парке. Отравления бледной поганкой наблюдаются чаще с июля по октябрь [4]. В последние годы именно в летне-осенний период зарегистрировано несколько тяжелых отравлений детей, в некоторых случаях со смертельным исходом. Токсичность бледной поганки обусловлена циклополипептидами: аманитином, фаллоидином, фаллопином. В 100г этих грибов содержится 10мг фаллоидина, 8мг альфа-аманитина, 5мг бета-аманитина [2]. Опасностью при отравлении бледной поганкой является позднее появление признаков отравления – через 10–12, а иногда и 30–48 часов после употребления грибов в пищу, что значительно затрудняет своевременную диагностику, соответственно, оказание неотложной помощи (гемодиализ и т.д.) и является причиной смертельного исхода [1, 3, 5].

Материал и методы

Были проведены гематологические и биохимические исследования крови у 15 больных детей в возрасте от 5 до 11 лет, проживающих в

городе Абовяне и поступивших в больничный комплекс “Мурацан” с отравлением бледной поганкой. Диагноз при поступлении – гепатотоксический микотоксикоз.

Микотоксины, попав в организм, в течение длительного времени не вызывают заметных клинических и метаболических сдвигов, поэтому дети поступали в больницу в различные сроки после отравления: пять детей были госпитализированы через 10–12 часов, семь – на вторые и третьи сутки.

Все лабораторные биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus, а гематологические исследования – на автоматическом анализаторе Sysmex XS 1000i. Электролиты определялись анализатором Cobas B221. Определяли ряд биохимических показателей: уровень общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина и его фракций, электролитов – натрия, калия, кальция, активность ферментов – аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) в плазме крови и диастазу в моче. Исходя из клинических показателей в отдельных случаях определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альфа-амилазы (Ам) в плазме крови, но за недостаточностью количества этих исследований данные не приведены в табличном материале.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе приводятся данные комплексного исследования клинико-лабораторных показателей отравившихся детей с различной степенью интоксикации. Клинически состояние всех детей крайне тяжелое. У всех детей выявлен острый токсический гепатит.

В табл. 1, 2 представлены значения биохимических исследований, которые в течение суток повторялись неоднократно, следовательно, значения в течение дня варьировали в узких и широких диапазонах. При анализе ферментативной активности отмечено значительное повышение активности АлАТ и АсАТ у всех детей (табл. 1, 2). По мере ухудшения состояния больных активность ферментов резко увеличивалась, доходя до 1222,9 МЕ и 972,6 МЕ соответственно, что в 50 и более раз превышало нормальные показатели. Острый токсический гепатит клинически проявлялся увеличением печени, желтушностью кожных покровов и слизистых оболочек. Вследствие нарушения детоксикационной функции печени и нарастания желтухи повышался уровень общего билирубина и его фракций. Результаты наших исследований показали повышение уровня общего билирубина (от 7,2 до 195,2 мкмоль/л) в основном за счет непрямого билирубина вследствие гемолитического действия микотоксинов. Повышение прямого билирубина объясняется поражением гепатоцитов и, как следствие, нарушением выделения билирубина в желчные

капилляры. Так, если при поступлении уровень прямого билирубина был равен 1,3 мкмоль/л, то на 6-й день по мере развития интоксикации уровень его значительно повышался – до 156,9 мкмоль/л. Нарушение углеводного обмена сопровождалось явлениями как гипо-, так и гипергликемии (табл. 1). Острые некрозы печени сопровождались гипогликемией, однако по мере увеличения степени интоксикации и выделения токсических продуктов обмена отмечалось увеличение глюкозы (табл. 2). Диастаза мочи из-за нарушения почечной деятельности снижена – 27,4 (МЕ) в 1-й день, на 6-й день нарушается также и функция печени, уровень диастазы повышается до 564,1 (МЕ) (табл.1).

Вследствие нарушения синтетической функции гепатоцитов снижается содержание общего белка: если при поступлении его уровень в крови был равен 80,0 г/л, то на второй и третий день уровень снизился до 37,2 г/л (табл.1), концентрация альбумина также снижалась от 56 до 25 г/л. Снижение содержания общего белка и альбумина приводило к снижению уровня общего кальция в крови за счет белковосвязанной фракции – от 2,2 до 1,5 ммоль/л, а ионизированный кальций снижался – от 1,05 до 0,84 ммоль/л. Наблюдалось снижение протромбинового индекса от 60 до 40% (норма 95 – 100%).

Функциональная недостаточность печени обусловлена гибелью значительной части ее паренхимы, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и поступлению токсических веществ в общий кровоток и в головной мозг с развитием печеночной энцефалопатии, так как нарушается детоксикационная функция печени.

Таблица 1

Изменения биохимических показателей у больных при отравлении бледной поганкой

Показатели	Дни						Нормы биохимических показателей (контроль)
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	
Общий билирубин (мкмоль/л)	7,2 +/- 0,2	16,8 +/- 0,81	95,0 +/- 1,21	135,1 +/- 1,35	169,8 +/- 1,34	195,2 +/- 2,10	2,0-20,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	1,3 +/- 0,08	6,4 +/- 0,09	69,0 +/- 1,14	90,3 +/- 2,35	121,9 +/- 2,24	156,9 +/- 2,84	0-5,1
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	5,9 +/- 0,1	10,4 +/- 3	2,6 +/- 1,05	44,8 +/- 2,40	47,9 +/- 2,16	38,3 +/- 1,89	2,0-15,5
Глюкоза (ммоль/л)	5,9 +/- 0,10	2,5 +/- 0,34	3,8 +/- 0,28	2,2 +/- 0,14	14,5 +/- 0,72	5,8 +/- 0,68	4,2-6,4
Общий белок (г/л)	80,6 +/- 2,25	37,2 +/- 2,4	41,6 +/- 3,2	46,0 +/- 3,0	41,6 +/- 2,5	37,2 +/- 2,88	65-85 г/л
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,05 +/- 0,2	0,95 +/- 0,04	0,90 +/- 0,02	0,83 +/- 0,03	0,86 +/- 0,03	0,84 +/- 0,04	1,12-1,23
K ⁺ (ммоль/л)	2,8 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,3 +/- 0,12	2,5 +/- 0,09	2,8 +/- 0,11	2,2 +/- 0,15	3,5-5,2
Na ⁺ (ммоль/л)	144,6 +/- 3,54	143,9 +/- 3,42	154,1 +/- 2,82	149,9 +/- 2,79	161,2 +/- 1,9	185,0 +/- 2,5	135-155
АсАТ (МЕ)	25,1 +/- 1,5	18,0 +/- 2,5	22,6 +/- 1,8	2000,0 +/- 34,5	790,0 +/- 28,0	1222,9 +/- 24,5	< 31-38
АлАТ (МЕ)	18,8 +/- 1,6	33,1 +/- 4,85	38,6 +/- 3,88	3500,0 +/- 28,5	2850,0 +/- 25,4	1350 +/- 20,88	< 32-40
Диастаза (МЕ)	27,4 +/- 2,32	65,8 +/- 3,48	120,5 +/- 4,83	326,1 +/- 8,4	453,7 +/- 10,1	564,1 +/- 9,89	< 320

Поражение центров головного мозга клинически проявляется галлюциногенными нарушениями, упорными головными болями. Дистрофия и некроз гепатоцитов, а также переход острой формы патологии печени в хроническую зависят от степени и распространенности поражения в начальной стадии, от реактивности организма, способности печени к регенерации, от дозы и продолжительности поступления гепатотропного яда в организм. В бледной поганке обнаружен также циклический полипептид антаманид, способный снижать токсичное действие фаллоидина. Однако содержание антаманида в грибах незначительно и при повышенных дозах употребления не изменяет интегрального токсического эффекта. У 53% детей, перенесших тяжелый криз, при относительно небольшой дозе гепатотоксического микотоксина реанимация была эффективной (рисунок).

Цитотоксическое действие микотоксинов способствует повышению проницаемости кровеносных сосудов, вследствие чего у больных выявлялись гематомы различной степени выраженности, развивались необратимые изменения функций жизненно важных органов: печени, почек, сердца, надпочечников. Вследствие раздражения слизистой желудка и кишечника, усиления их перистальтики и моторики у всех детей отмечались неукротимая рвота, кишечные колики, вздутие, атония кишечника, холеро-подобный понос с кровью, что приводило к обезвоживанию организма, сгущению крови и мучительной жажде. Под действием микотоксинов обратимо блокируются K^+ каналы возбудимых мембран, уменьшается калиевый ток в мышечных волокнах, что проявляется мышечными судорогами, в части случаев – мышечной атонией и вялыми параличами.

Таблица 2

Динамические исследования изменений биохимических показателей у больного мальчика пяти лет

Показатели	Дни							Нормы биохимических показателей (контроль)
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,8	27,2; 36,2	63,0; 81,8; 90,5	105,7; 90,0; 109,5	157,2	227,8	282,8	2,0-20,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	3,3	15,2; 23,1	44,0; 42,5; 40,8	44,6; 33,9; 43,6	77,4	73,0; 87,5	32,1	0-5,1
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	1,4	12,0; 13,1	19,0; 39,3	61,1; 56,1; 65,8	79,8	95,3		2,0-15,5
Глюкоза (ммоль/л)	3,0	3,8	4,7; 25,5	13,8; 18,7	14,3	5,8	-	4,2-6,4
Общий белок (г/л)	-	-	56,8; 52,5	50,3	43,8	48,1	52,5; 32,8	65-85
Ca^{2+} (ммоль/л)	-	0,92	1,0; 0,92	0,90; 1,09	1,00	0,93	0,95	1,12-1,23
K^+ (ммоль/л)	3,3	3,0	2,9	2,5	-	2,2	-	3,5-5,2
Na^+ (ммоль/л)	145,3	184,7	140,6	146,4	-	136,6	-	135-155
АсАТ (МЕ)	25,9	267,2	5864	9815	-	7800	-	< 31-38
АлАТ (МЕ)	36,2	166,7	5744	3500	-	4200	-	< 32-40
Креатинин	38	49	57	83	110	125	-	по возрасту
Мочевина	7,4	9,8	12,1	12,9	13,1	13,8	14,1	1,7 -8,0

При анализе электролитного состава крови у 53% отравленных детей выявлено повышение уровня натрия в крови (обезвоживание организма) до 185 ммоль/л, что клинически проявлялось повышением температуры, учащением сердечного ритма. Выявлено незначительное снижение калия в крови: у 20% детей гипокалиемия в первый день была на уровне 3,3 ммоль/л, а на шестой день – 2,2 ммоль/л. Клинически проявлялось нарушение функции сердечно-сосудистой системы: пульс нитевидный, слабого наполнения, артериальное давление снижено, часто наблюдалась потеря сознания и развивалась острая сердечная недостаточность, что, возможно, связано с угнетением синтеза АТФ. В результате некроза печени и острой сердечно-сосудистой недостаточности в 47% случаев наступил летальный исход.

Влияние микотоксина на почки клинически проявлялось олигурией, анурией, уремией, азотемией. Уровень мочевины в крови в течение первых суток составлял 7,4 ммоль/л, а на пятые сутки наблюдалось повышение до 14,1 ммоль/л, содержание креатинина в первые сутки – 38,0 мкмоль/л, а на шестые сутки наблюдалось значительное повышение – до 125 мкмоль/л (табл.2).

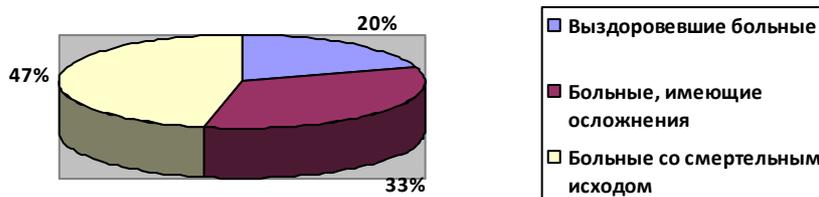


Рисунок. Процентное соотношение выздоровевших больных с осложнениями и смертельным исходом

При нарастании азотемии угнетается центральная нервная система и развивается энцефалопатия. У больных детей в 100% случаев наблюдались гематологические нарушения: снижение уровня гемоглобина и гематокрита, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы вправо, наблюдалось снижение палочкоядерных и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, что характерно для заболеваний печени и почек с развитием мегалобластной анемии. Увеличение СОЭ указывает на воспалительные процессы в организме. При исследовании общего анализа мочи у больных наблюдалась умеренная протеинурия с лейкоцитурией, повышенное содержание эпителия, эритроцитов, что связано, по-видимому, с нарушением функции почек. В результате проведения детоксикационной интенсивной терапии, а также разнопрофильных клинико-лабораторных

исследований удалось установить, что у 20% больных детей выявлено полное выздоровление, тогда как у 33% обнаружены постмикотоксические осложнения, связанные с нарушением функции печени и почек, и, следовательно, они еще нуждались в реабилитации. Следует отметить, что 47% больных детей не удалось спасти.

Выводы:

1. Микотоксины бледной поганки при попадании в организм человека нарушают функции жизненно важных органов, вызывают глубокие метаболические сдвиги, дистрофические и некротические процессы, в ряде случаев со смертельным исходом.
2. Яд бледной поганки обладает гепатотоксическим и гемолитическим действием, что подтверждается увеличением активности печеночных ферментов, увеличением уровня общего билирубина и его фракций в крови.
3. Микотоксины, влияя на функцию гепатоцитов, нарушают протеосинтетическую функцию печени, что подтверждается уменьшением в крови уровня общего белка, альбумина и связанного с ним уровня кальция, мочевины.
4. При микотоксикозе поражается функция почек и, как следствие, развивается почечная недостаточность, что подтверждается повышением содержания в крови мочевины, креатинина, нарушением электролитного обмена.
5. Развитие дистрофических и некротических процессов в жизненно важных органах зависит от степени и распространенности поражения, от реактивности организма, возраста больного, от дозы и продолжительности поступления яда в организм.

Поступила 04.02.15

Երեխաների մոտ միկոտոքսիկոզի ժամանակ արյան կլինիկալաբորատոր հետազոտությունների արդյունքները

Տ. Պ. Ալիխանյան, Ն. Ա. Բարսեղյան, Մ. Ֆ. Զիլֆյան

Միկոտոքսինները՝ մարդու օրգանիզմ թափանցելու դեպքում, խախտում են կենսական կարևոր նշանակություն ունեցող օրգանների ֆունկցիաները, առաջ են բերում խորը մետաբոլիկ շարժեր, դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ պրոցեսներ՝ որոշ դեպքերում ունենալով մահացու էլք: *Amanita phalloides* -ն ունի հեպատոտոքսիկ ու հեմոլիտիկ ազդեցություն, ինչն ապացուցվում է լյարդի ֆերմենտների ակտիվության

մեծացմամբ, բիլիռուբինի ընդհանուր ծավալի և արյան մեջ դրա ֆրակցիաների ավելացմամբ: Միկոտոքսիկոզի դեպքում ախտահարվում է երիկամների ֆունկցիան և, որպես հետևանք, զարգանում է երիկամային անբավարարություն, ինչը հաստատվում է արյան մեջ միզանյութի, կրեատինինի պարունակության բարձրացմամբ, էլեկտրոլիտային փոխանակության խանգարմամբ: Կենսականորեն կարևոր օրգաններում դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ գործընթացների զարգացումը կախված է ախտահարման աստիճանից և տարածվածությունից, օրգանիզմի հակազդելու հատկությունից, հիվանդի տարիքից, օրգանիզմի մեջ թույնի ստացման չափաբաժնից և տևականությունից:

Results of blood clinical-laboratory investigation in children with mycotoxicosis

T. P. Alikhanyan, N. A. Barseghyan, M. V. Zilfyan

Amanita phalloides (death cap mushroom), penetrating into the human body violates vital organs functions, causing profound metabolic changes, degenerative and necrotic processes, which in some cases are fatal. Death cap mushroom toxin has hepatotoxic and hemolytic action, confirmed by an increase in liver enzymes activity as well as in the level of total bilirubin and its fractions in blood. *Amanita phalloides*, by affecting the function of hepatocytes, violates the proteosynthetic function of liver, which is confirmed by a decrease in blood levels of total protein, albumin and the associated level of calcium urea. *Amanita phalloides* affects kidney function and as a result renal failure, that is confirmed by an increase in blood urea, creatinine, and impaired electrolyte metabolism. Development of degenerative and necrotic processes in vital organs depends on the level and extent of the lesion, on the reactivity of organism, patient's age, dosage and duration of toxin impact on the body.

Литература

1. Гольдфарб Ю.С., Казачков В.И., Мусселус С.Г. и др. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник. Под ред. Е.А. Лужникова. М., 2001.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М., 2000.
3. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М., 2002.
4. Ревазова Л. В., Марченко З.И. Ядовитые растения и грибы на территории Армении и Арцаха. Ереван, 2005.
5. Шиманко И.И., Мусселус С.Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. М., 1993.