

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АМЕНИТАЛЬНЫМИ ЯДАМИ

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя, г. Киев
УДСБ "Охматдет", г. Киев

Острые отравления грибами многие десятилетия привлекают пристальное внимание клиницистов и до настоящего времени остаются актуальной проблемой здравоохранения Украины. Значительное количество пострадавших от употребления ядовитых грибов, которое ежегодно регистрируется в Украине (в отдельные "урожайные" годы — несколько тысяч человек), предопределяет необходимость детального изучения и совершенствования мероприятий по организации и оказанию лечебной и диагностической помощи. Особую актуальность в аспекте угрозы развития неблагоприятного исхода заболевания приобретают случаи острого отравления аменитальными ядами, среди которых уровень летальности в последние годы колеблется, в зависимости от возраста, от 5% до 50%.

К настоящему времени разработаны основные принципы интенсивной терапии (ИТ) острых отравлений аменитальными ядами. При этом одним из важных условий, предопределяющих качество и количество компонентов ИТ, является клиническая стадия отравления, тяжесть функциональных нарушений, возрастные анатомо-физиологические особенности пациента. В соответствии со сменяющимися в процессе развития заболевания клиническими стадиями отравления, клинико-лабораторными данными, отражающими степень нарушения функциональных систем, происходят динамические изменения и в компонентах ИТ, дозах используемых лекарственных препаратов, выборе методик детоксикационного воздействия [1-3].

Прогнозирование на ранних этапах заболевания риска развития ле-

тального исхода у данной категории больных позволило бы внести определенные коррективы в компоненты стартовой (и не только) интенсивной терапии, и, возможно, в ряде случаев предотвратить негативный исход.

Цель работы — определить прогностическое значение показателей эндотоксикоза для разработки подходов к оптимизации интенсивной терапии острых отравлений грибами ядами гепато-нефротропного действия.

Материалы и методы исследований

Проведен ретроспективный анализ клинических наблюдений и лабораторных исследований у 49 больных с острым отравлением грибами ядами гепато-нефротропного действия. Возраст пациентов колебался от 2 до 15 лет. Из них 21 ребенок поступил в стационар на 1-2 сут; 24 ребенка — на 3-4 сут, и 4 детей — на 5-6 сут от момента приема грибов. При поступлении в стационар у 15 детей диагностирована стадия гастроинтестинальных нарушений; у 34 — стадия фаллоидного гепатита.

В зависимости от исхода заболевания, все дети были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, заболевание у которых закончилось выздоровлением (41 человек); во вторую — с летальным исходом (8 человек).

Для определения роли и прогностического значения параметров эндотоксемии в развитии заболевания результаты ретроспективного анализа эндотоксикоза были систематизированы и сравнены по следующим параметрам [4]:

— основной механизм повреждения биологической мишени ток-

синами (прямой или опосредованный);

- токсичность цельной плазмы и токсиннесущих фракций, ассоциированных с токсинами;
- размеры молекул (частиц) токсинов, преимущественно накопленных в кровяном русле;
- повреждающий потенциал токсинов, накопленных на токсиннесущих фракциях плазмы крови;
- токсин-связывающая способность альбумина.

Статистический анализ и расчеты параметров проведены с помощью программы "Statistica 6.0" фирмы StatSoft Inc, USA.

Результаты исследований

Результаты ретроспективного анализа параметров токсемии у пациентов с почечной недостаточностью представлены в табл. 1-3.

Токсичность плазмы и механизм повреждения биологической мишени токсинами, преимущественно накопленными в кровяном русле. При исследовании повреждающей активности (токсичности) цельной плазмы крови было установлено отсутствие достоверных отличий между исследуемыми параметрами у детей 1 и 2 группы (табл. 1). При этом у детей 1 группы наблюдались достоверные отличия между параметрами токсичности цельной плазмы, обусловленной накоплением в кровяном русле токсинов, обладающих одновременно прямым и опосредованным механизмом повреждения биологической мишени ($54.98 \pm 02.64\%$ и $44.29 \pm 02.37\%$, соответственно). У детей 2 группы отличия между аналогичными параметрами были недостоверными (табл. 1).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень повреждающей активности цельной плазмы достоверно не отражался на исходе заболевания у детей с отравлением грибами. Исход заболевания зависел от механизмов повреждения биологической мишени токсинами, накопленными в кровяном русле: при благоприятном исходе наблюдался преимущественно прямой механизм, при неблагоприятном — одновременно прямой и опосредованный механизмы повреждения.

Повреждающая активность токсиннесущих фракций плазмы крови. У детей 1 группы наибольшие уровни

Таблица 1

Повреждающая активность (%) токсинов цельной плазмы у детей с отравлением грибами (M±m)

Группы больных	Токсины с прямым механизмом	Токсины с опосредованным механизмом
1 группа (n=41)	54.98±02.64 *	44.29±02.37 *
2 группа (n=8)	59.63±03.96	41.63±10.54

Примечание: * — различия между исследуемыми параметрами достоверны (p<0.05).

Таблица 2

Повреждающая активность (%) токсиннесущих фракций плазмы крови у детей с отравлением грибами (M±m)

Группы больных	Глобулиновая фракция	Альбуминовая фракция	Свободно циркулирующая
1 группа (n=41)	44.48±2.70	63.99±2.22 *	50.40±2.53
2 группа (n=8)	52.28±4.76	75.86±4.62 */ ***	53.18±5.13

Примечания:

* — уровень токсичности токсиннесущей фракции, имеющий наибольшие значения у детей 1 группы (p<0.05);

** — уровень токсичности токсиннесущей фракции, имеющий наибольшие значения у детей 2 группы (p<0.05);

***- уровень токсичности токсиннесущей фракции, имеющий наибольшие значения у детей 2 группы по сравнению с таковым у детей 1 группы (p<0.05).

токсичности (63.99±2.22%) демонстрировала альбуминовая токсиннесущая фракция (место преимущественного накопления токсинов в кровяном русле), уровень повреждающей активности которой достоверно отличался от такового глобулиновой и свободноциркулирующей токсиннесущих фракций плазмы крови (табл. 2). У детей 2 группы наибольшие уровни токсичности также демонстрировала альбуминовая токсиннесущая фракция, уровень повреждающей активности которой достоверно отличался от такового глобулиновой и свободноциркулирующей токсиннесущих фракций плазмы крови (52.28±4.76% и 53.18±5.13%, соответственно). Важным представляется обнаружение достоверных отличий в показателях токсичности альбуминовой фракции между пациентами 1 и 2 группы (63.99±2.22% и 75.86±4.62%, соответственно), который был значительно выше в группе у детей с неблагоприятным исходом заболевания (табл. 2).

Установленный факт позволяет сделать вывод о том, что у детей с острым отравлением грибами наиболее высокие уровни токсичности наблюдались у альбуминовой токсиннесущей фракции. При этом у

умерших больных токсичность этой фракции была достоверно выше таковой у выживших детей.

Повреждающая активность токсинов, ассоциированных с токсиннесущими фракциями плазмы крови. При детальном исследовании альбуминовой токсиннесущей фракции плазмы крови (фракция, обладающая наибольшими уровнями токсичности), установлено, что у детей обеих групп наибольшей повреждающей активностью обладали альбумин-ассоциированные фильтраты токсинов с молекулами (частицами) размером 10-200 нм. При этом у детей 2 группы уровень повреждающей активности этих токсинов (70.46±3.32%) достоверно отличался от такового токсинов с молекулами размером <10 нм и >200 нм (45.93±4.56% и 51.31±14.36%, соответственно). У детей 1 группы, кроме альбумин-ассоциированных токсинов с молекулами размером 10-200 нм, наибольший уровень повреждающей активности наблюдался также и у токсинов с молекулами размером более 200 нм - 54.04±4.53% (табл. 3, рис. 1).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что у детей с острым отравлением грибами токсичность альбуминовой токсиннесущей фракции была обусловлена

преимущественным накоплением на этой фракции токсинов с молекулами (частицами) размером 10-200 нм и >200 нм. При этом у умерших пациентов — токсинов с размерами молекул (частиц) 10-200 нм; у выживших детей — 10-200 нм и >200 нм.

При дальнейшем изучении процесса распределения токсинов, обладающих наиболее выраженным повреждающим действием (10-200 нм), на белковых токсиннесущих фракциях плазмы крови было установлено, что у детей 2 группы повреждающая активность глобулин-ассоциированных токсинов с указанными размерами молекул (частиц) была достоверно выше таковой у детей 1 группы (43.08±4.03% и 33.88±2.16%, соответственно). Т.е., у детей с неблагоприятным исходом заболевания происходило более выраженное накопление токсинов с молекулами (частицами) размером 10-200 нм на глобулиновой токсиннесущей фракции. Следует заметить, что для глобулиновых белков крови транспортные и детоксикационные функции являются нехарактерными. Полученные результаты косвенно могут указывать на наличие у детей 2 группы более выраженных нарушений токсин-связываю-

Таблица 3

Распределение токсинов на токсиннесущих фракциях (%) у детей с отравлением грибами ($M \pm m$)

Параметры токсемии	Группы больных	
	1 (n=41)	2 (n=8)
<i>Альбуминовый фильтрат с токсинами</i>		
Токсины (10-200 нм) на альбуминах	55.13 $\pm$ 2.35 *	70.46 $\pm$ 3.32 **
Токсины (<10 нм) на альбуминах	36.81 $\pm$ 2.50	45.93 $\pm$ 4.56
Токсины (>200 нм) на альбуминах	54.04 $\pm$ 4.53 *	51.31 $\pm$ 14.36
<i>Глобулиновый фильтрат с токсинами 10-200 нм</i>		
Токсины (10-200 нм) на глобулинах	33.88 $\pm$ 2.16	43.08 $\pm$ 4.03 ***

Примечания:

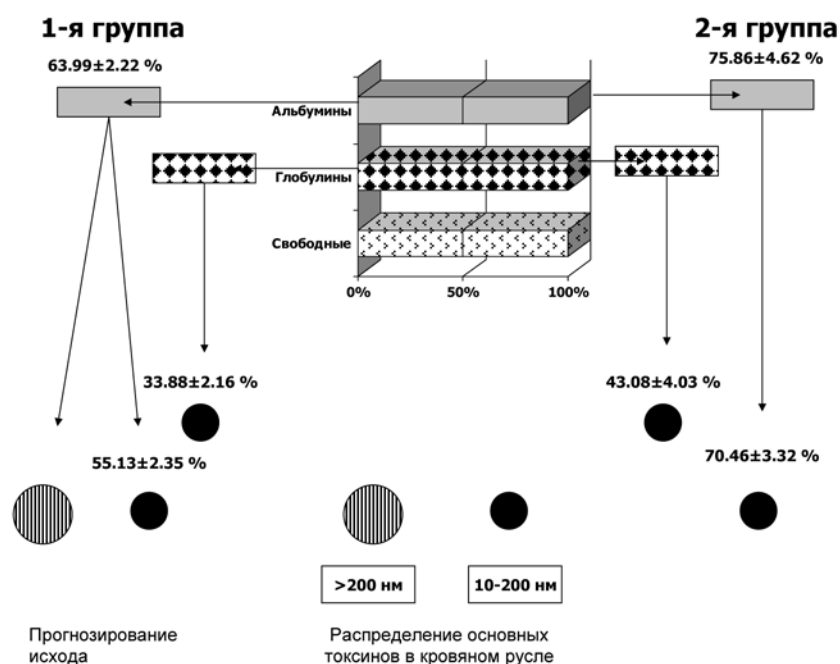
* — уровень повреждающей активности токсинов, имеющий наибольшие значения у детей 1 группы ($p < 0.05$);** — уровень повреждающей активности токсинов, имеющий наибольшие значения у детей 2 группы ($p < 0.05$);*** — уровень повреждающей активности глобулин-ассоциированных токсинов у детей 2-й группы, имеющий большие значения по сравнению с таковым у детей 1 группы ($p < 0.05$).

Рисунок 1. Схема основных звеньев эндотоксемии у больных с отравлением грибами

буминовых белков, которые связали 0.03 мкг/мг красителя. При этом количество красителя на глобулиновых белках составило 0.04 мкг/кг.

Параметры основных звеньев эндотоксемии и аутоиммунные реакции. Предполагая наличие более выраженных проблем в формировании адекватного иммунного ответа у пациентов, заболевание у которых закончилось неблагоприятным исходом, мы провели исследование корреляционной зависимости между параметрами повреждающей активности основных звеньев эндотоксемии и выраженностью аутоиммунных (аутоагрессивных) реакций (рис. 3, 4).

Как следует из представленных результатов, у детей 1 группы наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость между параметрами основных звеньев токсемии и аутоиммунными реакциями — уменьшение выраженности аутоиммунных реакций на фоне увеличения повреждающей активности основных звеньев эндотоксемии ($r = -0.36$). У детей 2 группы обнаружено наличие положительной корреляционной зависимости между аналогичными параметрами — увеличение выраженности аутоиммунных реакций на фоне увеличения повреждающей активности основных звеньев эндотоксемии ($r = +0.80$).

Полученные результаты свидетельствуют, что у детей с неблагоприятным исходом заболевания наб-

шей способности альбуминовых белков как причину, ведущую к накоплению токсинов на других белковых носителях плазмы крови, которым нехарактерны транспортные и детоксикационные функции. Более выраженное накопление токсинов на глобулиновых белках плазмы крови у детей с неблагоприятным исходом заболевания позволяет полагать наличие и более выраженных проблем в формировании адекват-

ного иммунного ответа у этой категории больных.

Результаты исследования токсин-связывающих свойств белковых токсиннесущих фракций плазмы крови подтвердили наше предположение (рис. 2).

Как следует из представленных данных, у детей с отравлением аманитальными грибами ядами наблюдаются выраженные нарушения токсин-связывающих свойств аль-

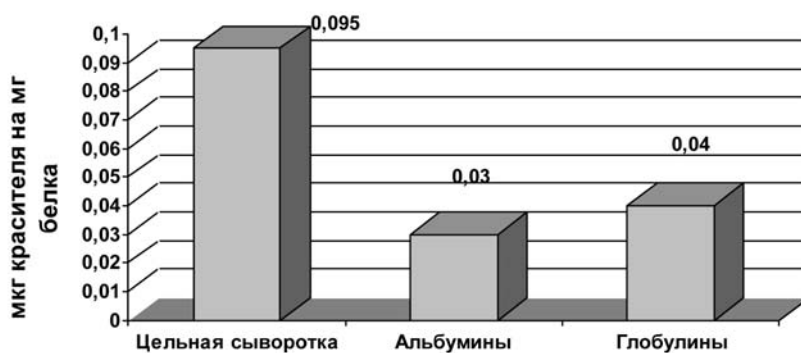


Рисунок 2. Токсин-связывающие свойства белковых токсиннесущих фракций плазмы крови.

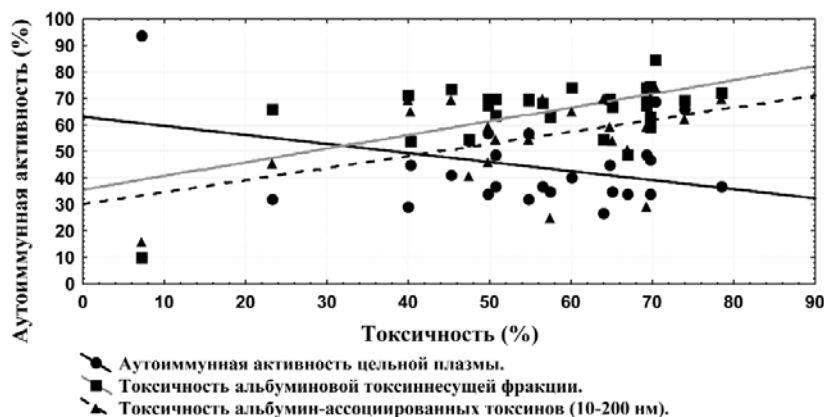


Рисунок 3. Достоверная корреляционная зависимость между основными звеньями эндотоксемии и уровнем аутоиммунных реакций у детей 1-й группы.

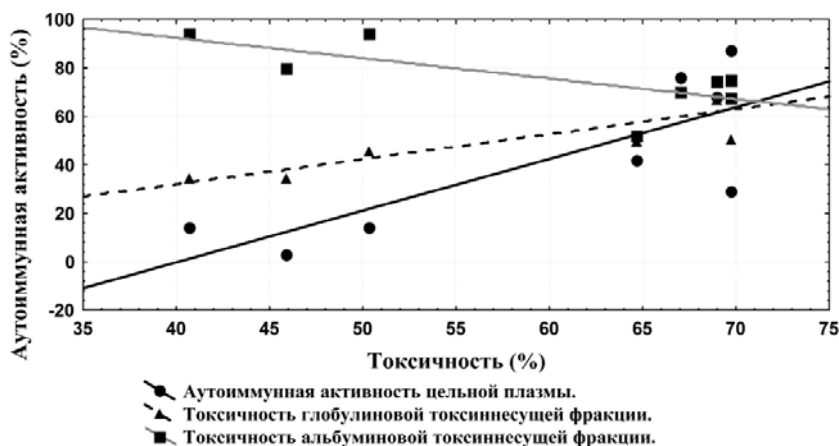


Рисунок 4. Достоверная корреляционная зависимость между основными звеньями эндотоксемии и уровнем аутоиммунных реакций у детей 2-й группы

людались более существенные изменения в системе иммунитета (наличие выраженных аутоиммунных реакций) по сравнению с таковыми пациентов, заболевание у которых закончилось выздоровлением.

Обсуждение

Высокий риск неблагоприятного исхода у детей с острым отравлением аманитальными ядами (грибные яды гепато-нефротропного

действия) обуславливает актуальность дальнейшего поиска и разработки новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. Важным аспектом этой работы, который может оказать влияние на течение и исход заболевания, является раннее прогнозирование исхода отравления. Вполне понятно, что прогностическая оценка исхода отравления уже на раннем этапе госпитализации во многом должна

предопределить качество и объемы мероприятий интенсивной терапии.

Один из постулатов токсикологии ("...нет ядовитых веществ, а есть их ядовитые концентрации") позволил нам предположить, что исход заболевания, в первую очередь, может быть предопределен уровнем повреждающей активности аутоагрессивных веществ, которые проникли в организм извне или были синтезированы эндогенно. Исходя из этого, исследование повреждающей активности этих веществ (эндотоксинов), возможно, позволит уже на ранних этапах госпитализации больных прогнозировать исход отравления.

Нами был проведен проспективные исследования и ретроспективный анализ клинических наблюдений и лабораторных данных у больных с острым отравлением грибными ядами гепато-нефротропного действия. Полученные результаты были систематизированы по группам в зависимости от исхода заболевания (выжившие и умершие пациенты).

Полученные результаты свидетельствуют, что у всех больных, независимо от исхода заболевания, наибольшие уровни токсичности наблюдались у альбуминовой токсиннесущей фракции. Т.е., на альбуминовых белках происходило преимущественное накопление токсинов в кровяном русле. При этом исследования повреждающей активности альбумин-ассоциированных токсинов и размеров их молекул (частиц) выявили достоверные отличия между группами детей. Так, у детей с неблагоприятным исходом заболевания, токсичность альбуминовой токсиннесущей фракции была достоверно выше по сравнению с таковой выживших больных. У детей 2 группы среди альбумин-ассоциированных токсинов наибольшей повреждающей активностью обладали токсины с молекулами (частицами) размером 10-200 нм, уровень токсичности которых также был достоверно выше, чем у детей 1 группы.

Следовательно, возникновению летального исхода отравления предшествовала более высокая повреждающая активность токсинов с молекулами размером 10-200 нм, которые преимущественно накапливались в кровяном русле на альбуминовой токсиннесущей фракции.

Важным направлением дальнейших исследований явилась попытка найти объяснение того, почему альбуминовые белки плазмы крови (альбуминовая токсиннесущая фракция) не проявили достаточные детоксикационные свойства в отношении накопленных на них токсинов, и какие это могло вызвать последствия.

Исследования детоксикационных свойств альбуминовых белков выявили значительные нарушения токсинсвязывающей способности последних, на фоне чего происходило накопление токсинов с молекулами размером 10–200 нм на глобулиновых белках с последующим сни-

жением участия глобулинов в формировании адекватного иммунного ответа и возникновение аутоиммунных реакций. При этом процесс накопления указанных токсинов на глобулиновой токсиннесущей фракции и уровень аутоиммунных реакций был более выраженным у детей с неблагоприятным исходом заболевания, по сравнению с таковым в группе выживших пациентов.

Таким образом, наступление неблагоприятного исхода при остром отравлении аманитальными ядами у детей было обусловлено, не только уровнем повреждающей активности аутоагрессивных веществ (токсинов), накопленных в кровя-

ном русле, но и возникновением аутоиммунных реакций — неспособностью иммунной системы сформировать адекватный ответ на эндотоксемию. Ключевым звеном иммунных нарушений, по-видимому, является истощение токсин-связывающей способности альбуминов с последующим накоплением эндотоксинов на глобулинах, что и приводит к нарушению адекватного иммунного ответа.

Обнаруженные особенности в формировании иммунного ответа и проявлений токсемии могут лечь в основу для разработки прогностических критериев при остром отравлении аманитальными ядами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошина Н.О. Клінічне значення плазмаферезу у лікуванні гострої ниркової недостатності у дітей. /Автореф. дис... к.м.н. — Київ, 1996. — 146 с.
2. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология. — СПб: Ин-
3. Шейман Б.С., Осадчая О.И., Козинец К.Г. Дифференциально-диагностические признаки определения схемы детоксикационной терапии у больных с различной патологией. //Лабораторная диагностика. — 1999. — №4. — С. 11-13.
4. Шейман Б.С., Трещинский А.И. Оптимизация подходов к диагностике токсикоза у детей с тяжелым течением различных заболеваний. //Современные проблемы токсикол. — 2001. — №1. — С.3-10.

Б.С.Шейман, О.І.Осадча, Н.О.Волошина

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ ОТРУЄННІ АМАНІТАЛЬНИМИ ОТРУТАМИ

У роботі представлені результати ретроспективних досліджень ендотоксемії у дітей з отруєнням грибами. Вивчено механізми пошкоджуючої дії токсинів на біологічні мішені й потенціали їхньої пошкоджуючої активності, розміри молекул (часток) токсинів і параметри їхнього розподілу й накопичення в кров'яному руслі на токсиннесущих фракціях, визначені основні ланки ендотоксемії та їх характеристики. Показано роль токсиннесущої альбумінової фракції й альбумін-асоційованих токсинів у розвитку ендотоксемії у дітей з отруєнням грибами. Визначені кореляційні залежності між параметрами основних ланок токсемії й активністю аутоімунних реакцій. На підставі отриманих результатів зроблено висновок про інформативність показників ендотоксикозу й доцільності їх використання для подальшої розробки підходів щодо прогнозування гострого отруєння грибами.

B.S.Sheyman, O.I.Osachaya, N.A.Voloshina

PROGNOSTIC VALUE OF THE ENDOGENIC FACTORS FOR UPSHOT OF THE AMANITAE PHALLOIDES POISONING

The results of the analysis, reflecting particularities of the endogen toxicosis shaping at children with acute AMANITAE PHALLOIDES POISONING were presented in this work. The results of the toxemia retrospective study and its particularities depending on upshot of the disease are demonstrated. The mechanisms of toxins production and potentials of damaging activities were explored; sizes of the toxins molecules (the particles) and parameters of their distribution and accumulations in bloodstream were defined. The research of correlation dependencies between parameters of toxemias and same system immunity factors were conducted. The practicability of the using the endogen toxicosis factors and parameter of the immunity system for the further development approach to forecasting of the upshot at children with acute mushroom poisoning was proved.