

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ

УДК 616.36—009—07—053.2:615.918

Поступила 23.11.2009 г.



И.В. Садовникова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — выявление клинических симптомов пищевой интоксикации и разработка критериев диагностики детей, больных токсическим гепатитом на фоне отравления грибами.

Материалы и методы. Проведено клиническое наблюдение за 16 детьми в возрасте от 1 года до 12 лет. При постановке диагноза токсического гепатита использовали классификацию активности заболевания с учетом отклонений показателей цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования выявлено повышение содержания липопротеинов высокой плотности в крови, ослабление липолиза, угнетение детоксицирующей функции печени в результате разбалансированности между I и II фазами биотрансформации ксенобиотиков. Развитие эндогенной интоксикации вызвано нарастанием содержания олигопептидов в изучаемых биологических средах. Показатели липидного обмена, детоксицирующей функции печени, эндогенной интоксикации предложены к использованию в детской практической гепатологии в качестве критериев постановки диагноза больным токсическим гепатитом, индуцированным отравлениями грибами.

Ключевые слова: токсический гепатит, диагностика, педиатрия.

English

Diagnosis criteria of children with a toxic hepatitis at the background of the mushroom-poisoning

I.V. Sadovnickova, c.m.s., assistant of a hospital pediatrics chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

Aim of investigation is revealing of the alimentary intoxication clinical signs and elaboration of the diagnosis criteria of children with a toxic hepatitis at the background of the mushroom-poisoning.

Materials and methods. A clinical observation of 16 children at the age of 1—12 years is made. A disease activity classification considering deviations of the cytolysis, mesenchymal inflammation and cholestasis values was used at diagnosis of a toxic hepatitis.

Results and discussion. An increase of the lipoprotein of a high density in blood content, a slackening of lipolysis, a suppression of the liver detoxicating function as a result of dysbalance between the I and II phases of the xenobiotic biotransformation are revealed according to the investigation results. A development of endogenous intoxication is caused by increase of the oligopeptide content in the studied biological media. Investigation of the lipid metabolism, detoxicating function of the liver, endogenous intoxication values is proposed to use in the infantile practical hepatology as the diagnosis criteria to patients with a toxic hepatitis, induced by the mushroom-poisonings.

Key words: toxic hepatitis, diagnosis, pediatrics.

Среди всех случаев отравления продуктами растительного происхождения большое место занимают отравления грибами [1, 2]. Основными токсическими веществами ядовитых грибов являются альфа-, бета- и гамма-аманитины, фаллоидин, содержание которых в 100 г свежих грибов (например, бледных поганок)

составляет 8; 5; 0,5 и 10 мг соответственно. В отличие от фаллоидина аманитины — это сильнейшие клеточные яды, обладающие гепатотропным и нейротропным свойствами. Летальность при отравлении ими достигает 50%.

Строчки (условно-съедобные грибы) по сравнению

Для информации: Садовникова Ирина Вячеславовна, тел. моб. +7 910-798-25-50.

с бледной поганкой менее ядовиты. Смертельные исходы встречаются примерно в 25% случаев. На долю отравлений строчками приходится почти половина всех грибных отравлений. Характерной особенностью таких отравлений является резко выраженная сезонность; они наблюдаются только весной (конец апреля, май и начало июня) после употребления блюд из свежих грибов. Ядовитое начало этих грибов — гиromитрин — обладает выраженным гепатотропным действием.

Отравления грибами часто встречаются и у детей, но изменения структуры метаболизма в детском возрасте в этих случаях, а также механизмы детоксикации содержащихся в них токсических веществ остаются малоизученными [3—5].

Цель исследования — выявление клинических симптомов пищевой интоксикации и разработка критериев диагностики детей, больных токсическим гепатитом на фоне отравления грибами.

Материалы и методы. Проведено клиническое наблюдение за 16 детьми в возрасте от 1 года до 12 лет (преобладали дети 8—12 лет), поступившими с отравлениями грибами: 12 человек — строчками, 4 — бледной поганкой.

Дети поступали в стационар с анамнестическими данными об употреблении в пищу ядовитых грибов на 1—5-е сутки после предполагаемого отравления в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В одном случае отравления бледной поганкой поступление в стационар было на 5-е сутки после приема грибов. У родственников этого ребенка, госпитализированных в токсикологический центр Городской клинической больницы №33 Н. Новго-

рода (летальный исход), диагноз отравления бледной поганкой подтвержден патологоанатомически.

При постановке диагноза использовали классификацию активности заболевания с учетом отклонений от нормы показателей цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза. Умеренная (II степени) активность патологического процесса в печени отмечалась в 50% случаев, высокая (III—IV степени) — также у 50% больных.

Результаты и обсуждение. В клинической манифестации при всех видах отравлений преобладали проявления астено-вегетативного и диспептического синдромов. Внепеченочные знаки в виде телеангиоэктазии и пальмарной эритемы, а также иктеричность склер отмечены в 25% случаев. Ведущим клиническим симптомом была гепатомегалия, наблюдаемая в 100% случаев. Компенсаторное увеличение вертикальных размеров печени по Курлову до 10,0—12,0x9,0—7,0x7,0—5,0 см с выступанием из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии до 3,5 см отмечено у 50% детей. Одновременно выявлены уплотнение края печени, его пальпаторная чувствительность с ограничением подвижности. Спленомегалия наблюдалась в 25% случаев — у 4 больных при отравлении бледной поганкой.

У всех обследованных больных выявлена сопутствующая патология со стороны поджелудочной железы в виде ее гиперплазии (по данным эхографического исследования).

Оценка функционального состояния печени проведена путем вычисления средних значений основных параметров патофизиологической гепатограммы (см. таблицу).

Установлено также повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) холестерина в 25% случаев с содержанием их на уровне верхней границы нормы — 1,34±0,11 ммоль/л, а также бета-липопротеинов и триглицеридов у тех же больных — соответственно 33,93±5,8 и 1,59±0,11 ммоль/л по средним данным при неизменных показателях содержания ЛПОНП — 0,73±0,05 ммоль/л при норме 0,26±1,04 ммоль/л.

Основной причиной изменений в липидном обмене при токсическом гепатите, индуцированном отравлениями грибами, становится дефицит альбумина в крови. Это снижает активность липолиза, а также влияет на синтез амилоидных белков, блокирующих переход эфиров холестерина.

Повышение общего билирубина в сыворотке крови более чем в 2 раза по сравнению с нормой (до 43,82±14,96 мкмоль/л) протекало с преимущественным увеличением

Показатели функционального состояния печени у детей с токсическим гепатитом при отравлении грибами (M±m)

Показатели	Значения	Абс. число отклонений	Частота отклонений
АСТ, мккат/л	11,82±2,72*	16	100±25
АЛТ, мккат/л	13,62±5,3	16	100±25
Лактатдегидрогеназа, мккат/л	11,93±2,45*	16	100±25
γ-глутаминтрансфераза, мккат/л	1,88±0,82	12	75±25
Фруктозо-1-моно-фосфатальдолаза, ед.	17,53±1,48**	16	100±25
Фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза, ед.	26,36±4,25*	16	100±25
Тимоловая проба, ед.	4,17±0,18	8	50±29
Билирубин общий, мкмоль/л	43,82±14,96	12	75±25
Билирубин связанный, мкмоль/л	17,7±5,3*	16	100±25
Билирубин свободный, мкмоль/л	29,12±10,26	16	100±25
Холестерин, ммоль/л	5,20±0,36**	4	25±25
Щелочная фосфатаза, мккат/л	6,96±0,43*	4	25±25
Церулоплазмин, ед.	39,5±8,56	4	50±29
Общий белок, г/л	59,75±4,79	—	—
Альбумин, %	49,80±0,12**	—	—
Мочевина, ммоль/л	6,93±0,65	1	25±25
Глюкоза, моль/л	6,80±1,97	4	50±29
Амилаза, г.ч/л	25,52±3,73*	1	25±25

Примечание: статистически значимые различия между показателями, *p<0,05; **p<0,01.

фракции прямого билирубина (до $17,72 \pm 5,3$ мкмоль/л) вследствие гемолиза эритроцитов. Следует отметить формирование устойчивых метаболических связей между уровнем связанного билирубина с активностью лактатдегидрогеназы ($r=0,80$), фруктозо-1-фосфатаальдозазы ($r=0,99$), церулоплазмину ($r=0,96$), холестерина ($r=0,96$), креатинину ($r=0,83$).

Приведенные данные свидетельствуют о зависимости выраженности белкового, липидного видов обменов от преобразований пигментного обмена.

Изменения белкосинтетических процессов заключались в снижении содержания альбумина сыворотки крови до $49,8 \pm 0,12\%$ в 50% случаев. Уровень общего белка оставался в пределах нормы. В 25% случаев отмечено повышение уровня холестерина, в 50% случаев — повышение содержания глюкозы крови до $6,80 \pm 1,97$ ммоль/л.

Значительное снижение активности лактатдегидрогеназы в прямой реакции до $4,29 \pm 1,25$ нмоль НАДН/(мин·мг белка) при норме $15,81 \pm 1,07$ нмоль НАДН/(мин·мг белка); $p < 0,01$ свидетельствует о снижении активности глюконеогенеза. Установлена роль усиления активности амилазы сыворотки крови в случае отравления бледной поганкой ($n=4$).

Нарушения перекисного гомеостаза вызваны повышением содержания первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов до $0,12 \pm 0,01$ опт. пл. при норме $0,10 \pm 0,004$ опт. пл. в сыворотке крови. Соотношение I_{\max}/S хемилюминесценции составило $0,12 \pm 0,02$ при норме $0,23 \pm 0,02$, что характеризовало компенсаторное увеличение содержания антиоксидантов и потенциальную способность к ПОЛ в сыворотке крови. Это свидетельствует о благоприятном варианте изменений в системе перекисного гомеостаза, приводящем к его стабилизации.

В 100% наблюдений выявлена фаза обратимой декомпенсации функциональной системы детоксикации (III стадия). Количественный анализ вещества низкой и средней молекулярной массы констатировал повышение содержания его по сравнению с нормой в плазме — до $11,08 \pm 3,24$ усл. ед. ($p > 0,05$) и более отчетливое (почти в 2 раза) в моче — до $41,26 \pm 11,07$ усл. ед. ($p > 0,05$) при неизменных значениях в эритроцитах — $26,85 \pm 6,55$ усл. ед. Уровень олигопептидов у детей с токсическим гепатитом, возникшим на фоне отравления грибами, повышен во всех исследуемых биологических средах: в плазме — до $0,48 \pm 0,2$ усл. ед., в эритроцитах — до $0,44 \pm 0,2$ усл. ед. и в моче — до $4,0 \pm 0,83$ усл. ед. ($p > 0,05$). Повышение индекса эндогенной интоксикации у детей с отравлениями грибами составляло $11,27 \pm 2,62$ (при норме $4,94 \pm 0,08$; $p > 0,05$), что характеризует сдвиг метаболизма в сторону катаболизма.

Наиболее заметные нарушения гомеостаза связаны с цитолизом гепатоцитов. Повышение активности аминотрансфераз встречалось с одинаковой частотой и составляло $11,82 \pm 2,76$ мкмоль/л для АСТ и $13,62 \pm 5,50$ мкмоль/л для АЛТ. Отмечено значительное усиление активности фруктозо-1-фосфатаальдозазы (печеночный тип) до $17,53 \pm 1,48$ ед. (при норме до 1 ед.) и фруктозо-1,6-фосфатаальдозазы до $26,36 \pm 4,25$ ед.

(при норме до 8,0 ед.), являющихся ферментами гликолиза. Менее выражено компенсаторное повышение активности лактатдегидрогеназы — до $11,93 \pm 2,75$ мккат/л в 100% случаев. У 75% наблюдаемых больных установлено повышение активности γ -глутаминтрансферазы до $1,88 \pm 0,88$ мккат/л.

Мезенхимально-воспалительный синдром проявлялся в незначительном повышении содержания тимоловой пробы у 50% больных. Антитоксическая функция печени характеризовалась значительным замедлением исходного уровня периода полувыведения антипирина — до $33,97 \pm 5,21$ ч ($p < 0,01$). При определении динамики второй (конъюгационной) фазы биотрансформации ксенобиотиков установлено ее достоверное компенсаторное увеличение по сравнению с нормативами: ферментативная активность $\Gamma-S-T$ в эритроцитах до $4,15 \pm 0,12$ мкмоль/мин·г ($p < 0,01$). Выявлено нарастание коэффициента сбалансированности I и II фаз биотрансформации: $T_{1/2}S/\Gamma-S-T$ на клеточном уровне — до $1,31 \pm 0,09$ (при норме $1,07 \pm 0,10$; $p > 0,05$) и в большей степени выраженное — на организменном — до $1,61 \pm 0,11$ (при норме $1,07 \pm 0,10$; $p < 0,05$).

Приведенные данные указывают на разбалансированность I и II фаз детоксикации на уровне организма, что отражает ослабление функциональных ресурсов антиоксидантной системы.

Выявлена отчетливая динамика изменений в свертывающей системе крови по типу гипокоагуляции в результате увеличения тромбинового времени до $54,4 \pm 31,1$ с (при норме 7—12 с), активированного частично тромбопластинового времени до $95,75 \pm 30,48$ с (при норме 35—45 с), активированного времени рекальцификации до $110,33 \pm 9,1$ с (при норме 50—70 с). Наиболее заметные нарушения гемостаза связаны с цитолизом гепатоцитов.

В периферической крови обнаружены воспалительные изменения в виде повышения СОЭ до $18,5 \pm 7,95$ мм/ч, лейкоцитов до $(11,47 \pm 2,77) \cdot 10^9$ с нейтрофилезом и незначительной эозинофилией до $7,33 \pm 2,22\%$ у 75% наблюдаемых больных, характерные для мобилизации защитных сил организма.

У всех обследованных детей при эхогепатографии установлены нарушения структуры печени в виде множественных средне- и высокоамплитудных отражений с расширением внутрипеченочных желчных протоков как проявление холестаза.

Таким образом, токсиканты, содержащиеся в ядовитых грибах, определяют развитие воспалительного процесса в печени детей при употреблении их в пищу. Эта форма гепатита чаще встречается у детей с выраженной гепатомегалией в первые сутки заболевания. О выраженности цитолитического синдрома и мезенхимального воспаления свидетельствует наличие внепеченочных знаков вследствие нарушения проницаемости сосудистой стенки, гемолиза эритроцитов и разрушения гепатоцитов.

Повышение содержания ЛПВП в крови, обусловленное недостатком альбумина, вызывает ослабление липолиза и снижение содержания белка, переносящего эфиры холестерина, а также синтеза

амилоидных белков, блокирующих переход эфиров холестерина. Угнетение детоксицирующей функции печени в результате разбалансированности между I и II фазами биотрансформации ксенобиотиков более отчетливо представлено на уровне организма. Развитие эндогенной интоксикации вызвано нарастанием содержания олигопептидов в изучаемых биологических средах. Воспалительные изменения в крови в виде лейкоцитоза с нейтрофилезом и незначительной эозинофилией протекают с мобилизацией регуляторных механизмов гомеостазирования системы периферической крови.

Заключение. Выявленные патогенетические изменения у детей при токсическом гепатите, возникшем на фоне отравления грибами, свидетельствуют, что в диагностический алгоритм у данного контингента больных следует включать исследование детоксицирующей функции печени, липидного обмена и синдрома эндогенной интоксикации.

Литература

1. *Войнова Л.В.* Этиологическая и нозологическая структура заболеваний печени (по данным прозектуры клиник ММА им. И.М. Сеченова за 1988—1997 гг.). *Арх пат* 2000; 62(2): 45.
2. *Подымова С.Д.* Болезни печени. М: Медицина; 2005; 704 с.
3. *Батоцыренов Б.В., Ливанов А.А., Пивоварова Л.П. и др.* Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами в критических состояниях. *Анест реан* 2005; 6: 33—35.
4. *Зимин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т.* Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите. *Вопр мед хим* 2001; 47: 346.
5. *Ивашкин Т.В., Буеверов А.О.* Клиническая гепатология сегодня и завтра. *РЖГКК* 2002; 1: 4.