

C with or without a cryoglobulinemia-related syndrome // J Med Virol. - 1994. - Vol.44, № 3. - P.266 -271.

47. Zignego AL., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia // Ann Intern Med. -1996. -Vol.124. - P.31-34.

*К.В. Сивак, Т.Н. Саватеева-Любимова<sup>1</sup>,  
А.Л.Коваленко, А.Ю.Петров<sup>2</sup>*

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ЯДОВИТЫМИ ГРИБАМИ

ФГУН Институт токсикологии ФМБА России<sup>1</sup>,  
НТФФ «ПОЛИСАН»<sup>2</sup>

Тяжелые отравления большинством токсических соединений как синтетического, так и природного происхождения приводят к формированию полиорганной недостаточности. Последняя развивается в результате повреждения жизненно важных органов, участвующих в метаболизме и выведении токсинов и их производных – печени и почек [7]. Особое внимание следует уделить ядам грибов, так как большинство случаев тяжелых отравлений ими сопровождается высокой летальностью [6]. При отравлении ядовитыми грибами острая печеночная, почечная и кишечная недостаточность являются результатом специфического действия их токсинов на внутренние органы. Наиболее опасными ядовитыми грибами являются бледная поганка (поражение печени, почек и кишечника), строчки (поражение печени и нервной системы) и паутинники (поражение почек) [10].

Разработка средств лечения отравлений ядовитыми грибами является весьма актуальной задачей современной фармакологии. К сожалению, до настоящего времени не существует единой схемы лечения больных с отравлениями ядовитыми грибами, а эффективность терапии во многом обусловлена не только детоксикационными процедурами, но и способами профилактики и лечения полиорганной недостаточности, что может быть достигнуто проведением инфузионной терапии.

Отравления, сопровождающиеся развитием гепаторенального синдрома, возникают при употреблении грибов, содержащих циклопептиды – аматоксины. Продуктами аматоксинов являются следующие грибы трёх семейств: семейства Amanitaceae (род Amanita), семейства Agaricaceae (род Lepiota) и семейства Cortinariaceae (род Galerina). Аматоксины обнаружены у следующих видов рода Amanita: A. phalloides (бледная поганка), A. virosa, A. verna, A. ocreata, A. bisporigera, A. suballiacea, A. tenuifolia и A. hygrosopora [3,5].

Аматоксины оказывают действие на ядерные субстанции, тормозят образование ДНК и РНК. Механизм действия аматоксинов обусловлен угнетением эукариотической ядерной РНК-полимеразы II типа, ответственной за образование мРНК. В результате блокируется синтез белка и происходит отсроченная гибель клетки [21,24]. Установлено избирательное повреждающее действие α-аманитина на гепатоциты

и нефротелициты проксимального отдела почечных канальцев, клетки желудочно-кишечного эпителия. Аматоксины преимущественно распределяются в экстрацеллюлярном пространстве. Как показали эксперименты с C<sup>14</sup>-аматоксином, 60% всосавшихся токсинов депонируются в печени и незначительное количество (3%) – в почках. Объем распределения составляет от 160 до 290 мл/кг массы тела. Особенностью токсикокинетики аматоксинов, определяющей в значительной степени тяжесть отравления, является их способность к перераспределению [19-21]. Аматоксины совершают энтерогепатический цикл и могут задерживаться в желудочно-кишечном тракте. По клиническим данным, в единичных случаях аматоксины обнаруживали в гастродуоденальном содержимом больных спустя 12, 72 и даже 120 часов после употребления в пищу грибов.

В результате повторного поступления аматоксинов в печень через систему портального кровообращения увеличивается интенсивность и продолжительность их гепатотоксического действия. Время полувыведения аматоксинов из плазмы крови составляет 36-48 часов [6].

Обычно в картине отравлений бледной поганкой наблюдают 4 периода: 1) латентный; 2) гастроинтестинальный; 3) мнимого благополучия; 4) гепаторенальный [2,5,12]. Гепато-ренальный период отравления в среднем продолжается до 10 суток и первоначально характеризуется развитием цитолитического гепатита (увеличение активности АлАТ, АсАТ и ЛДГ), а затем острой почечной недостаточности (ОПН). Нефропатия развивается через 73 ч после отравления аматоксин-содержащими грибами и характеризуется нарастающей азотемией, протеннурией, формированием некроза нефротелия.

Поражения почек сопровождаются фульминантные гепатиты с острой печеночной недостаточностью (ОПечН) в 75% случаев [13]. Первичными причинами нарушения функции почек считают системную гипотензию, вазодилатацию, в частности мезентериальных сосудов, и компенсаторную активацию ренин-ангиотензиновой системы, вызывающую вазоконстрикцию сосудов почек. Циклопептиды также оказывают прямое нефротоксическое действие. Совокупность этих причин приводит к сокращению объема гломерулярной фильтрации, ретенции ионов натрия и, в конечном счете, к нарушению концентрационной и фильтрационной функции почек в целом [24].

Функциональная олигоанурия может сопровождать гастроинтестинальную фазу отравления. Она связана с гиповолемией и быстро проходит при регидратации. В терминальной стадии у больного развивается олигоурия; в моче, при этом, определяются кристаллы лейцина, тирозина, наблюдается увеличение содержания аминокислот, альбуминурия; часто наблюдается гепато-ренальный синдром в виде ОПечН и ОПН (одним из проявлений которого могут служить увеличение концентрации креатинина более 400 мкмоль/л и снижение клиренса ионов натрия <10 ммоль/л). При выздоровлении больных поражение канальцевого аппарата может сохраняться длительное время после того, как ферменты цитолиза восстанавливаются до нормы [26].

В значительном числе случаев отравления *A. phalloides* могут происходить в комбинации с другими видами токсических грибов, что определяет пестроту клинической картины таких интоксикаций. Этот факт определяет разную степень тяжести отравления и индивидуальную полиморфность в их клинической картине. В частности, присутствие в поглощенной смеси грибов представителей вида волоконница, рядовка или говорушка (истинные источники мускарина и клитидина) может обусловить в клинической картине интоксикации дополнительное появление признаков холангического синдрома (миоз, нарушение аккомодации, потливость, саливация, бронхорея и брадикардия).

Именно комбинированные отравления грибами являются наиболее трудными в плане диагностики и лечения. Такие случаи участились в последнее время в связи с употреблением галлюциногенных грибов рода *Psilocybe* и близких к ним грибов, содержащих психоактивные производные триптамина [17]. Судебно-медицинская практика показывает, что в высушенном материале, изъятом в процессе расследования, среди галлюциногенных грибов часто присутствуют грибы рода *Galerina* и *Copocybe*. Содержание аматоксинов в этих грибах ниже такового в бледной поганке. У пострадавших после периода неврологических нарушений (галлюцинации) формируется гепато-энтеропатия, приводящая, при массивной потере жидкости и электролитов, к ОПН. Так, по данным исследования плазмы крови подростков с подозрением на отравление псилоцибин-содержащими грибами, наряду с псилоцином были обнаружены циклопептидные токсины, имеющие в своей структуре индольный цикл, характерный для аматоксинов и кортинаринов (токсичные пептиды паутинников). Идентификацию токсинов производили методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием выделенных фракций. Для кортинаринов в экспериментах на животных было доказано наличие гепато- и нефротоксического действия. Подобные случаи отравлений были зарегистрированы и в нашей стране в 1997-1999 годы, когда отмечалось массовое обращение пациентов из Липецкой и Воронежской областей [12].

Анализ более 50 случаев отравления паутинником красивейшим (*Cortinarius speciosissimus*) в Швеция за период с 1979 по 1999 годы представлен в работе Holmdahl J. [18]. Показано, что токсин 3,3',4,4'-тетрагидрокси-2,2'-билпиридин-N,N'-диоксид (орелланин), выделенный и идентифицированный ранее из паутинника плюшевого (*Cortinarius orellanus*), вызывает специфическое поражение эпителия канальцев нефрона почек [15]. Потребление в пищу грибов из семейства Паутинниковых (*Cortinariaceae*), рода Паутинник (*Cortinarius*) приводит к отравлению, характерному токсикологами как ореллановый синдром [10].

Механизмом нефротоксичности орелланина и его производных является частичное окисление в семихинон и образование комплекса семихинон орелланина-железо (III), активирующего оксидативный стресс и образование аскорбил-радикала в эпителии проксимальных канальцев почек. При этом «катализатором» токсичности выступает эндогенная супероксиддисмутаза и каталаза. Спустя не-

долго после однократной инъекции орелланина патологические изменения становятся необратимыми и затрагивают синтез глутатионпероксидазы-3, щелочной фосфатазы и белка на уровне мРНК [23]. Установлено, что некоторые лекарственные препараты изменяют нефротоксичность паутинников: поражение почек увеличивается в условиях активации митохондриального окисления, например, при предварительном введении фенобарбитала, индуцирующего активность цитохром P<sub>450</sub>, а противовоспалительные препараты снижают их токсичность [22].

Токсины, вызывающие ореллановый синдром, достаточно долго сохраняются в организме и определяются в плазме в концентрации 6.12 мкг/мл через 10 дней после употребления грибов в пищу [12]. Орелланин определяется в образцах грибов и в биосредах человека с помощью методов 2D-тонкослойной хроматографии и ВЭЖХ с электрохимическим детектором [25].

Клиническая картина отравления этими видами грибов развивается после инкубационного периода и характеризуется в основном признаками острого канальцево-интерстициального нефрита [10]. Типичные симптомы, наблюдаемые через 36 часов после употребления в пищу грибов: боли в желудке, головная боль, озноб, жажда, олигурия, сменяющаяся анурией в последующие дни. Для некоторых пациентов требуется постоянное лечение с помощью гемодиализа. Частота развития ОПН при отравлении вышеперечисленными грибами составляет 30-50% случаев. При этом общепринято, что ореллановый синдром формируется спустя продолжительный латентный период (от 3 до 21 суток), когда манифестируются признаки глобального поражения почек, что также представляет достаточную трудность при постановке правильного диагноза – отравления грибами. В большинстве случаев ОПН, обусловленной интоксикацией грибами токсинами и неэффективности сеансов диализа, приводит к инвалидности за счет хронизации патологии.

Прогностический индекс нефротоксичности (CNT) для больных с установленным диагнозом отравления паутинниками (идентификация орелланина в биоптатах ткани почек) был определен профессором J. Holmdahl и его сотрудниками (2001) [18]. За основу были взяты данные содержания креатинина в сыворотке крови пациентов до начала лечения (у, мкмоль/л), а также вероятное число дней после употребления грибов в пищу (х):  $CNT = (y + 316)/(x \times 10^2)$ . Анализ приведенных данных позволяет установить большую вариабельность сроков развития поражения почек (значительные индивидуальные колебания), олигурия формируется в среднем к 6 суткам и характеризуется увеличением индекса нефротоксичности на 203%, а анурия – на 8 сутки и на 289%. Морфологически в биоптатах у пострадавших диагностировали наличие тубуло-интерстициального нефрита.

Таким образом, диагностика и поиск способов терапии гепато- и нефропатий токсического генеза из-за отравления грибами представляют важную проблему современной медицины. При отравлении бледной поганкой и паутинниками в организме пострадавшего определяется большой набор токсических веществ и их метаболитов, имеющих разные физико-химические свойства, молекулярную массу и биологическую активность. Это объясняет невозможность создания

универсальной детоксикационной системы для терапии таких отравлений. а знание химической структуры аматоксинов и орелланина до сих пор не позволило создать антитоды и способы эффективного лечения. Отсутствие адекватных методов диагностики в условиях скорой помощи и большинства стационаров связано как с материально-техническими трудностями (в России не производят наборов для ИФА-анализа аматоксинов, в большинстве лабораторий нет свидетелей-стандартов грибных токсинов), так и с сезонной приуроченностью отравлений конкретными видами грибов, что не позволяет выявлять «редкие» случаи отравления такими «экзотическими» ядами, особенно в случае умышленного их использования.

Целью данной работы явилось моделирование интоксикации ядовитыми грибами и оценка способов ее коррекции с помощью инфузионной терапии растворами на основе янтарной кислоты.

В задачи исследования входило: определение основных направлений инфузионной терапии, выявление новых эффективных препаратов и установление таких критических моментов, как сроки начала введения препаратов в условиях интоксикации аманитином.

#### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 60 белых линейных (Sprague-Dawley) крысах-самцах весом 210-220 г, выращенных в питомнике РАН «Рапполово». До экспериментов животных подвергали 14-дневному карантину и рандомизации. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Эксперименты выполняли согласно требованиям этического комитета. В качестве лекарственных препаратов и соединений в работе использовали стерильные и апирогенные растворы: физиологический раствор натрия хлорида 0.9%; Реамберин 1.5% раствор для инфузий, раствор Унитиола 0.5 г/л, новые оригинальные соединения (инфузионные растворы) на основе янтарной кислоты – S-1 и S-2, разработанные в НТФФ «ПОЛИСАН».

Терапию изучаемыми растворами проводили путем медленного внутривенного введения двукратно с интервалом в 4-6 часов. Исходя из инструкции по применению препарата Реамберин, была рассчитана максимально эффективная доза для проведения детоксикационной терапии, которая составила для всех изученных растворов 65.0 мл/кг в сутки или 37.5 мл/кг на одно введение. Для создания экспериментальной модели отравления бледной поганкой использовали лиофилизированный порошок стандартного образца  $\alpha$ -аманитина (степени чистоты ВЭЖХ более 95%) состава  $C_{39}H_{14}N_{10}O_{14}S$  с относительной молекулярной массой 919.00, произведенного «Fluka BioChemica» (Германия). Токсин растворяли в стерильном апирогенном изотоническом растворе натрия хлорида. Тест-доза аманитина для крыс составила  $1/5$  LD<sub>50</sub> или 0.40 мг/кг. Через 24 часа после введения токсина крысам начинали проводить инфузионную терапию, которую продолжали в течение 2-х суток. На 4-й день животных взвешивали, отмечали клинические признаки и выводили из эксперимента для оценки выраженности патологических изменений с помощью лабораторных методов.

Активность ферментов печени (лактатдегидрогеназы – ЛДГ, аланин- и аспаргатаминотрансфераз – АЛАТ и АСАТ) определяли с помощью кинетических методов, уровень общего белка – биуретовым методом, билирубина – методом Иендрашика-Клиггорна-Грофа, глюкозы – гексокиназным оптическим методом, мочевины – уреазным кинетическим методом с использованием наборов фирмы «Ольвекс» (Россия). Рассчитывали индекс отношения АСАТ/АЛАТ. Содержание свободных и окисленных сульфгидрильных групп проводили методом Элмана, уровень гидроперекисей липидов – методом El-Saadani (1989) [1]. Количество циркулирующих иммунных комплексов – методом Насонова (1999) [9,11]. Результаты всех измерений обрабатывали с помощью вариационных методов статистики с использованием пакета программ EXCEL 2000.

#### Результаты исследования и их обсуждение

На фоне терапии происходили следующие позитивные сдвиги в состоянии животных: уменьшение абсолютного числа животных с признаками патологического стула (диарея), нормализация массы тела и лабораторных показателей. В контрольной группе через 96 часов животные потеряли в массе в среднем 34.3 г.

Среди всех экспериментальных групп только у животных, получавших лечение раствором S-2, отмечали достоверное улучшение исследованных показателей. Так, у этих крыс в меньшей степени развивалось уменьшение массы тела, а число животных из группы с признаками поражения кишечника составило 30%, по сравнению с 60% в контрольной группе. Реамберин также способствовал частичной нормализации показателей динамики прироста массы тела, что свидетельствовало о коррекции потери жидкости при его внутривенном введении в условиях отравления аманитином. На фоне терапии число животных с диареей составило 4 из 10.

Данные биохимического исследования крови представлены в таблице. Введение аманитина вызвало развитие гипоксии и сдвига pH без нарушения щелочных резервов плазмы. Применение инфузионных растворов купировало это состояние. Достоверных различий в действии изученных препаратов на оцениваемые показатели не выявлено. На фоне интоксикации аманитином у крыс контрольной группы через 96 часов по показателям, выявленным в крови, установлено снижение интенсивности белково-синтетических процессов в печени. Терапия изучаемыми растворами привела к достоверному улучшению значений данного показателя. Различий в этом действии между Реамбинином, S-1 и S-2 не выявлено. Унитиол в меньшей степени оказывал влияние на данный процесс.

Катаболизм белков значительно увеличивался при интоксикации, что свидетельствовало об усилении распада некротизированных гепатоцитов. Это выражалось в увеличении уровня мочевины и креатинина в крови, так как аманитин обладает наряду с гепато- также и нефротоксическими свойствами. На фоне введения изучаемых растворов происходило уменьшение уровня мочевины в крови, вероятно, за счет форсирования диуреза и нефропротекторного действия.

Наиболее выраженным действием обладал препарат Реамберин.

Влияние препаратов на лабораторные показатели крови у крыс

Исследуемые показатели	Экспериментальные группы/препарат (n = 10 в каждой группе)					
	интактные	контроль (Физ. р-р)	Реамберин	Унитиол	раствор S-1	раствор S-2
pH	7.15±0.01	6.96±0.01*	7.11±0.01	7.15±0.02	7.20±0.03	7.16±0.02
pO <sub>2</sub> , мм Hg	40.5±1.5	19.8±1.5*	36.3±1.3	35.4±1.8	40.2±2.4	40.1±2.5
Билирубин, мкмоль/л	11.8±0.7	56.4±1.9*	31.6±2.0*/**	37.2±1.6*/**	33.5±1.9*/**	29.8±2.2*/**
ЛДГ, МЕ/л	154.5±15.8	407.2±21.8*	142.7±8.2**	208.6±35.6**	147.0±7.2**	140.8±13.6**
АлАТ, ммоль/ч*л	0.25±0.06	0.94±0.07*	0.51±0.05**	0.68±0.04*/**	0.57±0.05*/**	0.43±0.04*/**^
АсАТ, ммоль/ч*л	0.45±0.06	0.87±0.09*	0.76±0.10*	0.74±0.04*	0.75±0.08*	0.79±0.03*
Мочевина, ммоль/л	5.11±0.15	9.01±0.12*	6.51±0.11*/**	7.99±0.40*	7.03±0.46*/**	7.62±0.84*/**
Глюкоза, ммоль/л	6.18±0.23	3.89±0.20*	7.18±0.36*/**	4.31±0.29*/**	6.34±0.23**	5.71±0.12***^
T-SH, мкмоль/л	305.2±8.6	255.0±14.1*	303.7±3.8**	340.8±8.8**	334.3±5.8**	319.5±12.5**
T-SS, мкмоль/л	94.7±6.8	140.8±11.2*	96.3±5.7**	58.2±6.4*/**	69.1±4.0*/**	82.5±4.2***^
ГПЛ, ммоль/мл	9.40±0.28	18.54±1.40*	12.46±1.03*/**	10.54±0.64*/**	11.88±0.83*/**	9.91±0.96**
ЦИК, у.е./мл	102.0±7.8	197.2±7.2*	114.0±15.3**	124.8±20.0**	127.2±13.8**	88.4±7.6*/**^

Примечание: \* - отличия существенны по сравнению с интактными животными;

\*\* - отличия существенны по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор;

^ - отличия существенны по сравнению с группой, получавшей раствор S-1. P<0.05.

Достоверных различий в действии соединений S-1 и S-2 не выявлено. Гипогликемия при интоксикации аманитином купировалась при введении лишь S-1. Реамберин несколько увеличивал уровень глюкозы в крови. Унитиол обладал меньшим влиянием на данный показатель.

Гепатопротекторное действие препаратов выражалось в уменьшении степени поражения гепатоцитов. Это характеризовалось уменьшением уровня билирубина, активности трансаминаз и лактатдегидрогеназы крови. По влиянию на данные показатели препараты Реамберин и соединения S-1 и S-2 были сопоставимы и значимо превосходили действие Унитиола.

Введение изучаемых препаратов способствовало нормализации соотношения тиоловых групп белков крови, уровня ацилгидроперекисей липидов. Наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладали S-2 и Унитиол, в меньшей степени – S-1 и Реамберин.

Степень эндотоксикоза в ряде исследований оценивалась также по уровню циркулирующих иммунных комплексов. Эти комплексы при цитолитическом гепатите представляют собой антитела к внутриклеточным антигенам белковых молекул гепатоцитов, соединенные с таковыми, и компонентами комплемента. Их уровень отражает тяжесть полиорганной недостаточности и способствует возникновению нарушений гемореологических свойств крови, в частности, формированию ДВС-синдрома.

По влиянию на данный показатель изучаемые растворы можно выстроить в ряд в порядке уменьшения выраженности их влияния: S-2 > Реамберин > Унитиол = S-1 >> Физиологический раствор.

Таким образом, изученные препараты и соединения, предназначенные для инфузионного введения, обладали гепатопротекторными и детоксикационными свойствами. Наиболее выраженное лечебное дей-

ствие оказало новое оригинальное соединение – раствор для инфузий S-2. На фоне его внутривенного введения происходила нормализация большинства оцениваемых показателей функционального состояния печени.

#### Выводы

Исследуемые растворы для инфузий обладали гепатопротекторными свойствами, выраженными в разной степени на модели интоксикации аманитином.

Гепатопротекторное действие нового оригинального соединения на основе сукцината N-метилглюкамина S-2 выражалось в уменьшении активности аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, уровня билирубина, восстановлении индекса АсАТ/АлАТ. Непропротекторное действие характеризовалось снижением уровня азотемии. Антиоксидантное действие характеризовалось нормализацией соотношения окисленных и восстановленных тиолов крови и уменьшением уровня ацилгидроперекисей липидов. Снижение степени эндотоксикоза сопровождалось снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

По результатам суммарной оценки протекторного действия соединения S-2 является перспективным для дальнейшего изучения в качестве средства неспецифической терапии отравлений ядовитыми грибами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации / Под ред. проф. В.Х. Хавинсона. – СПб, 2000. – С.21-43.
2. Бойчук Б.Р. Влияние токсинов бледной поганки на гомеостаз организма в ранние сроки отравления: Автореферат на соиск. уч. степени канд. мед. наук. – Киев, 1989. – 23с.

3. Васильков Б.П. Съедобные и ядовитые грибы европейской части России. – СПб: Наука, 1995. – 163с.
4. Вассер С.П. Флора грибов Украины. Базидиомицеты. Аманитальные грибы. – Киев: Наукова думка, 1992. – 167с.
5. Гуревич Л.С., Журкович И.К. Токсины некоторых видов грибов *Amanita species* // Микология и фитопатология. – 1995. – Т.29. Вып.1 – С.41-49.
6. Дагаев В.Н., Казачков В.И., Донин В.М., Гасимова З.М., Зимица Л.Н., Рык А.А. Токсикологическая оценка острых отравлений *Amanita phalloides* // Токсикологический вестник. – 1994. – № 5. – С.13-22.
7. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях / Под ред. С.Ф. Багненко. – СПб: Изд. дом СПбМАПО, 2005. – 204с.
8. Малахова М.Я., Оболенский С.В. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии: Методическое пособие. – СПб: МАПО, 1993. – 16с.
9. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика: Т.2. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. – М.: Лабинформ-РАМЛД, 1999. – 352с.
10. Мусселиус С.Г., Рык А.А. Отравления грибами. – М., 2002. – 324с.
11. Насонов Е.Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля // Тер. архив. – 1987. – № 4. – С.38-45.
12. Петров А.Н., Бабахания Р.В., Журкович И.К., Шевчук М.К., Бушуев Е.С. Судебно-медицинская диагностика отравлений ядовитыми грибами: Учебно-методическое пособие. – СПб: Изд-во СПбХФА, 2002. – 51с.
13. Brent J., Wallace K., Byrkhart K. Critical Care Toxicology. Diagnosis and management of poisoned patient // Elsevier Mosby, 2005. – P.189-204; P.1263-1295.
14. Bühlmann Laboratories. Amanitin ELISA, instruction manual // Bühlmann Laboratories AG, CH-Allschwil, 2000. – 4P.
15. Cantin-Esnault D., Oubrahim H., Richard J.M. DNA strand scission by the nephrotoxin [2,2'-bipyridine]-3,3',4,4'-tetrol-1,1'-dioxide and related compounds in the presence of iron // Free Radic. Res. 2000; 33(2). – P.129-37.
16. Faultish H. New aspects of Amanita poisoning // Klin. Wochenschr. 1979; 57. – P.1143-1152.
17. Gonmori K., Yoshioka N. The examination of mushroom poisonings at Akita University // Legal Medicine. 2003; 5. – P.83-86.
18. Holmdahl J. Mushroom poisoning: Cortinarius speciosissimus nephrotoxicity. Manuscript. 2001. – 57P.
19. Jaeger A., Jehl F., Flesch F. et al. Toxicokinetics of alpha and beta amanitins in Amanita phalloides poisoning // Communication: XII Congress of EAPCC, Bruxelles, August 27-30, 1986.
20. Jaeger A., Jehl F., Flesch F. et al. Amatoxins kinetics in Amanita phalloides poisoning // Vet. Hum.Toxicol. 1989; 31. – P.360.
21. Köppel C. A clinical symptomatology and management of mushroom poisoning // Toxicon. 1993; 31(12). – P.1513-1540.
22. Nieminen L. Effects of drugs on mushroom poisoning induced in the rat by Cortinarius speciosissimus // Arch. Toxicol. 1976; 35(4). – P.235-238.
23. Nilsson U.A., Nyström J., Buvall L. et al. The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defences // Free Radic. Biol.&Medicine. 2008; 44. – P.1562-1569.
24. Ramirez P., Parrilla P., Bueno F.S. et al. Fulminant hepatic failure after Lepiota mushroom poisoning // J. Hepatol. 1993; 19. – P.51-54.
25. Rapior S., Delpech N., Andary C. et al. Intoxication by Cortinarius orellanus: detection and assay of orellanine in biological fluids and renal biopsies // Mycopathologia. 1989; 108. – P.155-161.
26. Zawadzki J., Jankowska I., Moszczynska A. et al. Hypouricemia due to increased tubular secretion of urate in children with Amanita phalloides poisoning // Nephron. 1993; 65. – P.375-380.

*Е.М. Футерман<sup>1</sup>, А.Н. Дмитриев<sup>1</sup>, И.Ф. Гришина<sup>1</sup>, Р.Р. Фасхиев<sup>2</sup>, Л.Р. Перминова<sup>2</sup>*

### **ИЗМЕНЕНИЯ ГЕОМЕТРИИ И ФУНКЦИИ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИХ СВЯЗЬ С ЖИРОВОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ В КОМПОЗИЦИИ ТЕЛА ЖЕНЩИН**

Уральская государственная медицинская академия<sup>1</sup>  
МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург<sup>2</sup>

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс наследуемых регуляторно-метаболических нарушений, приводящих (под влиянием ряда средовых и биологических факторов) к труднообратимым расстройствам обмена веществ и появлению соматических заболеваний с неблагоприятностью их течения и исходов. Актуальность проблемы МС определяется не только широкой его распространенностью (20-40%), высоким риском развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, но и увеличением смертности от ИБС – на 40%, от артериальной гипертензии – в 2,5-3 раза, от осложнений сахарного диабета – в 4 раза.

При МС почти в 2 раза увеличивается риск развития хронической сердечной недостаточности [5, 8], причем прогноз сердечно-сосудистой патологии у женщин существенно хуже [6, 9, 10].

Судя по доступной нам литературе, в настоящее время нет единой точки зрения на вклад различных компонентов МС в процессы ремоделирования камер сердца, а также на структурно-геометрические характеристики сердца в динамике развития МС. В то же время известно, что при воздействии на ранних этапах формирования кластера патологических процессов, свойственных МС, возможно обратное развитие поражения органов-мишеней, в частности, ремоделирование миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка [3]. Все изложенное определяет важность оценки состояния геометрии и функции левого желудочка (ЛЖ) в динамике развития МС и связи выявляющихся изменений с различными его компонентами.

Цель исследования – установить особенности структурно-функциональных изменений сердца у женщин в динамике развития МС и связи выявляющихся изменений с его компонентами.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 189 женщин с избыточной массой тела, обратившихся к терапевту и/или эндокринологу консультативной поликлиники ГКБ № 40 г. Екатеринбург. В одномоментное сравнительное исследование была включена 51 пациентка в возрасте 25-55 лет, подписавшая информированное согласие на участие в исследовании и отвечавшая диагностическим