

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ**

**КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ И
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФПК И ППС
КУБАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Ямпольский А.Ф.

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОТРАВЛЕНИЙ ЯДОВИТЫМИ ГРИБАМИ**

Учебное пособие

**КРАСНОДАР
2005**

УДК 613.2.099:582.28

ББК 54.194

А 45

Ямпольский А.Ф.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ
ЯДОВИТЫМИ ГРИБАМИ

Учебное пособие – Краснодар, 2005.- 30 с.

Учебное пособие посвящено новому методическому подходу к диагностике и лечению отравлений ядовитыми грибами. Приведены схемы интенсивной и эфферентной терапии, в зависимости от времени прошедшего с момента отравления, клинико-лабораторных показателей, а также сведения о клинической эффективности одного из новейших методов лечения острой печеночной недостаточности (в том числе и при отравлениях бледной поганкой) – молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (MARS). Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, токсикологов, терапевтов, инфекционистов, специалистов в эфферентной и заместительной терапии, слушателей циклов последипломного обучения.

Печатается по решению методического совета ФПК и ППС Кубанской государственной медицинской академии, протокол № 4 от 29 марта 2005 г.

Рецензент: профессор И. Б. Заболотских

ВВЕДЕНИЕ

«Есть старые грибники,
есть смелые грибники,
но нет старых смелых грибников».

(поговорка)

Отравления растительными ядами возникают преимущественно в теплое время года при употреблении в пищу незнакомых растений или грибов. Особое место среди ядовитых растений занимают грибы, в первую очередь, бледная поганка, отравления которой встречаются часто и вызывают поражения печени, вплоть до печеночной недостаточности, нередко сочетающейся с поражением других жизненно важных органов и систем.

Печеночная недостаточность и печеночная недостаточность в составе полиорганной недостаточности / дисфункции остается трудно решаемой проблемой даже сегодня, когда технологическое оснащение медицины 21 века достигло фантастического развития. Достаточно отметить, что в части случаев острой печеночной недостаточности, например, при отравлениях бледной поганкой, используются все известные средства и методы лечения, в том числе трансплантация печени – чрезвычайно дорогой и трудно реализуемый в Российских условиях метод заместительной терапии.

Проблема своевременной диагностики и адекватной интенсивной, эфферентной и заместительной терапии острых отравлений ядовитыми грибами, в первую очередь, бледной поганкой, была и остается актуальной, особенно в России.

Обычно в августе-сентябре складывается "токсическая ситуация" и отравления грибами, особенно на Юге России, приобретают массовый характер, как это было в 1991, 1995, 1999 годах.

Результаты работы Краснодарского краевого нефроцентра подтверждают необходимость обсудить некоторые аспекты диагностики и лечения отравлений ядовитыми грибами.

Статистика поступлений пациентов в краевую клиническую больницу с предварительным диагнозом – отравление грибами с 1994 по 2003 годы, отражена в таблице 1.

Таблица 1

Пациенты с диагнозом отравление грибами, находившиеся на лечении с 1994 по 2003 годы

год	Дети			Взрослые		
	Острый гастро-энтерит	Отравление ядовитыми грибами	Летальность	Острый гастро-энтерит	Отравление ядовитыми грибами	Летальность
1994	65	15	4 (26,67%)	203	152	34 (22,37%)
1995	45	9	2 (22,22%)	175	48	15 (31,25%)
1996	38	8	1 (12,5%)	103	23	5 (21,73%)
1997	39	0	0%	79	2	0%
1998	43	0	0%	83	0	0%
1999	26	2	0%	131	6	2 (1,52%)
2000	18	0	0%	113	0	0%
2001	13	0	0%	101	10	5 (4,92%)
2002	35	3	2(66,67%)	74	8	3 (37,5%)
2003	58	3	0%	134	14	2 (14,29%)

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ

Существуют две большие группы ядовитых грибов, принципиально отличающиеся интервалами времени между их употреблением в пищу и развитием первых симптомов отравления. Другие отличия не всегда ярко выражены, либо выявляются на более поздних стадиях, когда применение современных технологий интенсивной и поддерживающей/заместительной терапии не позволяют обеспечить снижение летальности.

К первой группе можно отнести ядовитые грибы, проявляющиеся синдромом гастроэнтерита в первые 6 часов после приема их в пищу (1,2).

Среди них можно выделить 5 подгрупп ядовитых грибов, отличающихся характером клинических проявлений помимо гастроэнтеритического синдрома:

1. с мускариновым синдромом (потливость, саливация, колики, отек легких) – показана атропинотерапия
2. с антихолинергическим синдромом (сонливость, бред, галлюцинации)
3. с тяжелым гастроэнтеритическим синдромом
4. с галлюцинаторным синдромом, вызываемым псилоцибином и его аналогами
5. с синдромом, аналогичным реакции Антабуса, при сочетанном употреблении в пищу этой подгруппы грибов с алкоголем.

Вторую большую группу ядовитых грибов, определяющих 90-95% летальных исходов среди всех случаев отравлений ядовитыми грибами, составляют виды, вызывающие первичную клиническую симптоматику через 6 и более часов. Наиболее важные представители этой группы – ядовитые грибы рода *Amanita* и некоторые другие, в том числе

1. *Amanita verna* (поганка бледная) – «Смертоносный Ангел» - содержит яды альфа и бета-аманитины, фаллоидин, фаллоин.
2. *Amanita virosa* (поганка белая) - яды аманитины и вирозин.
3. *Amanita phalloides* (зеленая поганка) – «Голова смерти» или «Чаша смерти».
4. *Amanita vitorosa* (островерхая или коническая поганка).
5. *Lepiota helveola* (мясисто-красноватый ядовитый зонтичник)- фаллодоин и аманитин
6. *Galerina marginata* (хвойная сыроежка) - фаллотоксины и матоксины.

Amanita phalloides включает в себя 3 токсина с различным механизмом действия – фаллотоксин (двуядерный октапептид), аматоксин (двуядерный

гептапептид) и фаллолизин (высокомолекулярный белок) (таблица 2). Молекулярная масса аматоксина и фаллотоксина около 1000 Дальтон.

Таблица 2

Группы токсинов Amanita phalloides

Группы токсинов		молекулярная масса
Аматоксины	α -Amanitin	917
	β -Amanitin	790
	γ -Amanitin	800
	δ -Amanitin и ϵ -Amanitin менее значимы, т.к. содержатся в малых концентрациях	
Фаллотоксины	Phallisin	
	Phallacidin	
	Phallacin	
	Phallisin	
	Phalloidin	789
	Phalloin	730
	Phallin B	
Фаллолизины	Phallolysin A и B	

Считается, что α -аманитин и β -аманитин в совокупности провоцируют развитие гепаторенального синдрома. Аманиты и фаллоидины являются цитотоксичными агентами.

Наиболее фатальные осложнения происходят после приема в пищу грибов вида Amanita, особенно Amanita phalloides (14). У подвида A. phalloides выявлены две основные группы токсинов: аманитин с LD₅₀ 0,4-0,8 мг/кг и фаллоидин LD₅₀ 2-3 мг/кг (при введении в вену)(21).

Фаллоидин действуя на клеточную мембрану, разрушает её, проникая внутрь клетки, ведет к высвобождению кальция и, соответственно, росту калия в клетке. С этого момента происходит повреждение лизосом и эндоплазматического ретикулума клетки. «Фаллоидин связывается с F-актином и жестко стабилизирует структуру объединенных филаментов ДНК»(22).

В сравнении с аманитином фаллоидин действует достаточно быстро. Фаллоидин обладает высокой абсорбционной способностью и, попадая в желудочно-кишечный тракт, разрушает мукозные клетки. Это приводит к неукротимой рвоте, диарее и кровотечению (гастроинтестинальная фаза). Смерть в течение 24 часов после употребления бледной поганки (интоксикации фаллоидином) развивается как следствие тяжелого гастроинтеритического синдрома и электролитного дисбаланса.

Аманитин после абсорбции попадает в печень, которая является первым повреждаемым органом. Аманитины экскретируются с мочой, однако, почки являются последним из органов, повреждаемых ими.

Аманитин взаимодействует с РНК-полимеразой-II, которая копирует гетерогенную РНК ядра, являющуюся предшественником мРНК, что в свою очередь приводит к некрозу клетки, в результате прекращения синтеза белка (21).

В свою очередь, это приводит к:

- снижению и истощению систем ферментов,
- снижению и истощению структуры белка в результате некроза клеток
- снижению и истощению апопротеинов, необходимых для синтеза липопротеидов.

В результате развивается клеточный стеатоз, который, в конечном счете, приводит к гибели клетки. Одна молекула аманитина связывает 1 полимеразную молекулу с молекулярной массой около 500 Дальтон. Это соединение не обратимо.

Аманитины блокируют полимеразу и, таким образом, клетка гибнет не в результате прямого воздействия на неё, а в результате блокады клеточных функций.

ФАЗЫ ИНТОКСИКАЦИИ

Отравление бледной поганкой имеет 4 фазы.

Начальная латентная, асимптоматическая фаза

Длится от 5 до 48 часов, реже 5-12 часов, связана с повреждением слизистой желудка токсинами. Развивается медленно без явной клинической симптоматики

Гастроинтестинальная фаза

Длится 12-24 часа и характеризуется холероподобной диареей, иногда с развитием кровотечения, большой потерей жидкости, рвотой, иногда с кровью, гипокалиемией, гипонатриемией, болями в животе и спазмами, гипотензией, ацидозом, быстрым снижением гематокрита, гипогликемией и лейкоцитозом.

Вторичная латентная фаза

Длится около 12- 24 часов, характеризуется клиническим улучшением, но с повышением трансаминаз.

Гепаторенальная фаза

Начинается не ранее 36 часов после употребления грибов, но более очевидная картина становится с 3 по 5 сутки. В результате недостатка синтеза клеточного белка и смерти клеток развивается острая печеночная недостаточность с очень высоким уровнем трансаминаз, увеличением печени, желтухой, анорексией, энцефалопатией, гипогликемией, гиперфосфатемией и олигурией.

Почечная недостаточность развивается редко, острый панкреатит встречается в 50% случаев.

Существующая изначально гипергликемия сменяется тяжелой и стойкой гипогликемией.

Гастроэнтеритический синдром при отравлении этими грибами развивается позднее 6 часов, в течение первых суток после приема в пищу грибов, а к исходу этих суток могут появляться первые признаки

дисфункции печени, впоследствии приводящие к молниеносной печеночной недостаточности, иногда с присоединением поражения других органов и систем, в т.ч. острой почечной недостаточности.

Однако, очень часто во 2-е и даже 3-и сутки эти отравления не проявляются яркой клинической картиной. Такой период мнимого благополучия часто является источником фатальных заблуждений, так как провоцирует пациентов не обращаться за медицинской помощью, а медицинский персонал не начинать полноценный комплекс интенсивной и эфферентной терапии.

В 100 гр свежих грибов бледной поганки (5 гр сухих) содержится 10 мг фаллоидина, 13.5 мг аманитина. Для человека смертельная доза аманитина - 0.1 мг/кг, фаллоидина всего 30 мг (12).

В любом возрасте, любой цветовой разновидности ядовиты все части гриба. Токсины не разрушаются при термической обработке и при высушивании. Существуют предположительные версии, что некоторые съедобные грибы, вырабатывают токсичные алкалоиды вследствие либо процессов мутации, либо возврата к своим токсическим свойствам съедобных видов, оказавшихся в климатических условиях, сходных с климатом их "исторической родины" (например, белые грибы в Южной Америке считаются ядовитыми). Для смертельного отравления достаточно 1 г сырого гриба на 1 кг живого веса, то есть один хороший экземпляр бледной поганки способен отравить несколько человек. Смертность при отравлении бледной поганкой достигает 50 - 90%.

В токсикогенном периоде отравлений такие яды, способны нарушать функции плазматических мембран, белков, других "мишеней" токсинов. Алкалоиды являются термоустойчивыми, не разрушаются в желудочно-кишечном тракте, быстро всасываются, депонируются в печени (57%), почках (2,7%), оказывая гепатотоксическое, нефротоксическое, энтеротоксическое действие, что обусловлено разрушением

липопротеидных комплексов, повреждением мембран митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом; угнетением окислительного фосфорилирования, синтеза гликогена, увеличением проницаемости клеточных мембран с последующим аутолизом. Одновременно, в организме развиваются и другие процессы, лишённые "химической" специфичности, при которых токсичные алкалоиды играют роль пускового фактора, выключающего механизмы адаптации нарушенного гомеостаза (4).

Патоморфологические изменения в печени однотипны: активация метаболизма токсичных алкалоидов ("летальный синтез") с разрушением структур гепатоцитов, жировая дистрофия, токсический и холемический гепатонекроз; в почках - дилатация капсул клубочков и просвета канальцев, гидрочические изменения эпителия проксимальных канальцев, нарастающие с увеличением продолжительности заболевания вплоть до их аутолитического некроза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническое течение отравлений поганкой принято делить на 4 стадии (12). Во время первой - 6-24 часа после приема в пищу бледной поганки развиваются абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея и электролитный дисбаланс. Вторая стадия (24-48 часов) осложняется уменьшением поверхности печени и угнетением функции почек. Третья стадия - 3-5 сутки после приема в пищу бледной поганки - гепатонекроз и поражение почек могут прогрессировать, сопровождаясь ростом активности ферментов - аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), клиники печеночной дисфункции, а затем и недостаточности с печеночной комой. Смерть при отравлениях *A. Phalloides* наступает на 3-9-е сутки, вследствие поражения печени и почек (12, 20), токсической миокардиодистрофии, нарушений гемостаза, полиорганной недостаточности.

1. Необходимо дифференцировать период «ложного благополучия» у больных, употребивших в пищу грибы, содержащие аманитины, фаллоидины и другие потенциально смертельные яды и истинное относительное благополучие у пациентов, получивших в пищу некачественно приготовленные грибы или грибы, содержащие другие менее токсичные вещества, когда все заканчивается гастроэнтеритом без поражения жизненно важных органов.

2. Практически невозможно избежать летального исхода в случаях, когда специализированная помощь, базирующаяся на интенсивной и эфферентной терапии, оказывается позднее 3-х суток после отравления.

3. Спектр методов эфферентной терапии, их очередность и интенсивность должны основываться не только на клинической картине, но и на результатах некоторых лабораторных тестов.

4. Критерии для применения методов интенсивной и эфферентной терапии должны быть доступны в применении, тесты, их маркирующие - достаточно дешевы и быстро выполнимы.

Нарушение этих принципов ведет к существенному росту летальности, несмотря на все возможные мероприятия, которые будут носить в этом случае характер «операций отчаяния».

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с направительным диагнозом «отравление ядовитыми грибами» за 1991-2003 годы.

Все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от срока употребления грибов в пищу до момента поступления в отделение.

Первую группу (n = 231) составили пациенты, употреблявшие грибы в сроке от 4 до 72 часов до начала госпитализации.

Вторую группу (n = 68) составили больные, которые употребляли грибы 73 и более часа назад до начала госпитализации.

Показатели АлАТ и АсАТ в первой группе больных, в зависимости от применяемых методов лечения, представлены в таблице 2.

Показатели АлАТ и АсАТ во второй группе больных, поступивших позднее 72 часа после употребления в пищу грибов, представлены в таблице 3.

Выявлено, что среди больных, имевших клинику гастроэнтерита и не имевших при поступлении и в процессе лечения печеночно-клеточной, печеночной, сердечной недостаточности/дисфункции, ни в одном случае не наблюдалось роста активности АсАТ и АлАТ выше 1,5 мккат/л. Соответственно, рост активности АлАТ и АсАТ трактовался нами как маркер отравления токсинами бледной поганки, в случаях, когда иные причины лизиса гепатоцитов исключались анамнестически.

У больных, не имевших заметного роста активности аминотрансфераз во 2-4 сутки, позднее, в 5-е и последующие сутки подъем активности АсАТ и АлАТ не наблюдался. Аналогичная картина выявлена и для γ -ГТ.

Таким образом, ретроспективное изучение данных историй болезни выживших и умерших больных показало, что единственным достоверным критерием, позволяющим дифференцировать отравление токсинами бледной поганки, доступным при массовом поступлении больных, является темп нарастания активности АлАТ, АсАТ и γ -ГТ в 1-5-е сутки после отравления грибами.

При соответствующем анамнезе и клинической картине, рост уровней АсАТ и АлАТ выше 0,8 – 1,0 мккат/л в 1-е сутки и/или дальнейшем их росте во 2-3-и сутки (при более позднем поступлении больных в специализированную клинику), свидетельствуют об отравлении алкалоидами бледной поганки и требуют специфической интенсивной и эфферентной терапии.

Таблица 3

**Динамика АлАТ и АсАТ в первой группе больных
и использованные методы лечения**

Методы лечения	1 сутки поступления		3 сутки поступления		5 сутки поступления		7 сутки поступления	
	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ
(n=154) Консервативная терапия	0,78 ±0,03	0,69 ±0,01	0,73 ±0,02	0,71 ±0,01	0,56 ±0,02	0,58 ±0,03	0,60 ±0,02	0,48 ±0,01
(n=47) ГС + ПФ	1,13 ±0,06 ¹	1,09 ±0,03 ¹	4,06 ±0,07 ¹	3,72 ±0,04 ¹	2,62 ±0,04 ¹	2,71 ±0,06 ¹	1,62 ±0,06	1,88 ±0,04 ¹
(n=33) ГДФ/ГФ, ВоПФ	6,13 ±2,23 ¹²	7,22 ±1,29 ¹²	3,18 ±0,98 ¹²	3,87 ±1,21 ¹	2,63 ±0,76 ¹	2,99 ±0,87 ¹	2,02 ±0,45 ¹²	2,35 ±0,41 ¹²

^{1,2} - достоверность различий по отношению к 1 и 2 группе пациентов, соответственно.

Таблица 4

**Динамика АлАТ и АсАТ во II группе больных
и использованные методы лечения**

Методы лечения	1 сутки поступления		3 сутки поступления		5 сутки поступления		7 сутки поступления	
	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ
ГС + ПФ (n=30)	2,76 ±0,04	3,03 ±0,04	3,12 ±0,05	3,12 ±0,07	2,13 ±0,03	2,32 ±0,06	1,34 ±0,02	1,39 ±0,04
ГДФ/ГФ, ВоПФ (n=33)	9,22 ±1,15 ¹	10,34 ±1,61 ¹	7,15 ±0,91 ¹	8,12 ±1,10 ¹	5,34 ±0,45 ¹	5,88 ±0,73 ¹	3,04 ±0,21 ¹	2,12 ±0,32 ¹
MARS(n=5)	23,1 ±6,44 ¹²	24,63 ±4,49 ¹²	2,26 ±1,02	5,03 ±1,51 ¹²	1,69 ±0,32	5,10 ±1,23	1,10 ±0,32	3,90 ±1,21 ¹²

ГС- гемосорбция, ПФ- плазмаферез, ГДФ – гемодиафильтрация,
ГФ – гемофильтрация, ВоПФ – высокообъемный плазмаферез,
MARS- «альбуминовый диализ»

Все остальные параметры, свидетельствующие об остром гепатонекрозе и ухудшении функций печени (уровень альбумина, фибриногена, протромбина, холестерина), могут изменяться гораздо позже, поэтому дифференциальная диагностика, основанная на динамике указанных параметров, может привести к позднему выявлению, запоздалой, либо неадекватной интенсивной и эфферентной терапии и росту летальности.

Также, достаточно четкие лабораторные критерии отравления бледной поганкой не отменяют необходимости экстренного исследования на алкалоиды методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, однако многие Российские клиники такой возможности не имеют.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Градации между печеночной дисфункцией и печеночной недостаточностью маркируется развитием печеночной энцефалопатии, которую иногда у больных с полиорганной недостаточностью бывает трудно дифференцировать с энцефалопатией другой этиологии. По мнению Hughes R.D. et al., 1998, «повышение продукции цитокинов... приводит к развитию острой печеночной недостаточности, характеризующейся желтухой и печеночной энцефалопатией с высокой смертностью» (от 50 до 90%) (1).

Дисфункция печени может сама по себе воздействовать на многие другие системы, вызывая энцефалопатию и отек мозга, развитие коагулопатии, быстро приводит к недостаточности других органов.

Восстановление функций печени - один из важнейших факторов выживаемости больных с полиорганной недостаточностью (19). Специфического лечения не существует, поэтому следует проводить поддерживающее, корригирующее интенсивное лечение.

Интенсивная терапия должна полностью соответствовать принципам профилактики и лечения печеночной недостаточности с включением всех необходимых компонентов при развитии осложнений со стороны других

органов и систем. Таким образом, базисная интенсивная терапия должна включать:

1. обязательное, в независимости от срока и клинической картины отравления, промывание желудка и кишечника и назначение энтеросорбентов;
2. тщательно отрегулированную инфузионно-трансфузионную терапию, т.к. дегидратация, нарушения ионного баланса, возникающие в первую очередь из-за выраженного гастроэнтеритического синдрома, часто не учитываемых из-за массовости поступления больных, сами по себе являются грозными осложнениями, требующими обязательной точной коррекции.

В случаях, когда подтверждается отравление ядовитыми грибами терапия стандартно расширяется за счет назначения глюкокортикоидов, в т.ч. пульс-доз, восполнения дефицита альбумина и факторов свертывания, предпочтительнее свежемороженой плазмы, назначением ингибиторов протеаз, антиоксидантов (аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, миксидол, реамберин), мембрано- и гепатопротекторов (эссенциале, силимарин, гепабене), ангиопротекторов, высоких доз викасола, дициона, панангина, рибоксина, антибиотиков пенициллинового ряда, липоевой кислоты, профилактики холестаза (урсофальк, урсосан). На этапе развития печеночной недостаточности дополнительно назначают гепамерц, неадсорбируемые антибиотики (перорально). При развитии токсической миокардиодистрофии, профилактировать которую только назначением рибоксина и панангина не удастся, применяют сердечные гликозиды. Нестабильная гемодинамика вынуждает использовать вазопрессорные амины - допамин, иногда в сочетании с добутрексом, ингибиторы фосфодиэстеразы.

В зависимости от характера патологии, тяжести состояния, сопутствующих заболеваний и осложнений в протоколы интенсивной

Таблица 5

Основные направления посиндромной интенсивной терапии

Разделы терапии	Лекарственные препараты	Дозы препаратов
Коррекция КЩС	1. Только диализная терапия	
Коррекция водно-электролитного и осмотического гомеостазов, ОЦК	1. Панангин в/в 2. Хлорид кальция в/в 3. Полиионные растворы 4. Гемодиализ/гемодильтрация	20-80 мл/сутки 40-80 мл/сутки
Коррекция белкового гомеостаза	1. Альбумин 10%,20% в/в 2. Плазма свежесамороженная, сухая в/в	2-8 мл/кг/сутки 5-10 мл/кг/сутки
Коррекция анемии	1. Отмытые эритроциты в/в 2. Эритропоэтины (рекормон) в/м, в/в	5-10 мл/кг/сутки 2-10 тыс. ед./сутки
Коррекция свертывающей системы крови	1. Дигинон в/в 2. Гордокс в/в 3. Викасол в/в 4. Протамин-сульфат в/в 6. Плазма свежесамороженная в/в	0,03-0,06 г/кг/сутки 5,5-11 тыс.ед/кг/сутки 9-18 мл/сутки 5-8 мг/кг/сутки 5-10 мл/кг/сутки
Реологическая терапия	1. Гепарин в/в, п/к или	100-300 Ед/кг/сутки
Стабилизация гемодинамики, ритма сердца, инотропы	1. Допамин в/в 2. Адалат в/в 3. Кордарон в/в 4. Левосимендан в/в	4-15 мкг/кг/мин 0,2-0,4 мг/сутки 5 - 20 мг/кг/сутки 0,1-0,2 мкг/кг 1-кратно
Гепатотропная терапия	1. Эссенциале в/в 2. Гепта Бене per os 3. Урсофальк per os	50-100 мл/сутки 3 - 6 капсул/сутки 3 капсул/сутки
Стимуляция диуреза	1. Фуфиллин в/в 2. Лазикс в/в 3. верошпирон per os	0,5-6 мг/кг/сутки 0,5-1мг/кг/сутки 0,35-1,5 мг/кг/сутки
Профилактика и лечение инфекций	1. Аугментин в/в 2. Карбенициллин в/в 4. Ципробай в/в 5. Цефобид в/в 6. Меронем в/в 7. Дифлюкан в/в 8. Зовиракс в/в	3,6 гр/сутки 0,015-0,028 г/кг/сутки 0,015-0,028 г/кг/сутки 0,03-0,06 г/кг/сутки 1,5-3 мг/кг/сутки 0,7-2,8 мг/кг/сутки 20-40 мг/кг/сутки
Препараты метаболического действия	1. Строфантин в/в 2. Рибоксин в/в 3. Предуктал per os 4. Гела Мерц 5. Реамберин в/в 6. альфа-токоферол п/к	0,007-0,014мг/кг/сутки 2,8-20,0 мг/кг/сутки 0,4 -0,55 мг/кг/сутки 0,006-0,016мг/кг/сутки 5,3- 10,7 мл/кг/сутки 2-5 мл/сутки
коррекция иммунитета, блокада иммунного воспаления	1. Тактивин в/м 2. Пентаглобин в/в 3. Солу-медрол в/в	10-40 мкг/м ² /сутки 15 мл/кг/сутки 2,5 -13,5мг/кг/сутки
Парентеральное питание, профилактика язвенных поражений	1. Аминостерил-гепа в/в 2. Глюкоза 20-40% в/в 3. Октреотид в/в 4. Квамател в/в	2-4 мл/кг/час 3,5-7 мл/кг/сутки 0,014-0,028мг/кг/сутки 1,4 - 2,8 мг кг сутки

терапии мы рекомендуем включать следующие направления посиндромной метаболической коррекции и медикаментозного лечения (таблица 5 - приведены наиболее широко используемые лекарственные препараты).

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ

Поскольку лечение печеночной недостаточности при отравлениях бледной поганкой сводится в основном к трем направлениям: угнетению и ликвидации процесса цитолиза, адекватной детоксикации и обеспечению репарации тканей печени, традиционно, наряду с базисными направлениями интенсивной терапии и немногочисленными лекарственными препаратами, методы эфферентной поддерживающей/заместительной терапии играют существенную роль в решении рассматриваемых проблем.

Методы трансплантации гепатоцитов, ксенотрансплантации, перекрестного кровообращения с гистосовместимыми донорами не нашли сколько-нибудь заметного применения в клинике. Широко исследуются гибридные системы с экстракорпорально перфузируемыми гепатоцитами. Однако, ни одно из исследований последних лет, не продемонстрировало увеличения выживаемости пациентов с печеночной недостаточностью при использовании таких систем.

Все большее значение придается различным вариантам трансплантации печени, позволяющей снизить летальность у больных с острой печеночной недостаточностью до 10-40 % по разным данным, при годичной выживаемости трансплантата более 90%, тогда как сочетание интенсивной и эфферентной терапии обеспечивает выживаемость не более 10-50% больных (без применения альбуминового диализа).

Наряду с полноценной медикаментозной терапией, на различных этапах лечения и у разных пациентов, при отравлениях ядовитыми грибами используют гемокарбоперфузию, высокообъемный плазмаферез (14) в т.ч.

методом плазмофильтрации, гемофильтрацию и гемодиализацию (17), альбуминовый диализ – молекулярную адсорбционно-рециркуляционную систему (MARS) (15,16,18)

Ретроспективный анализ использования методов эфферентной терапии в период массовых отравлений ядовитыми грибами в 1991, 1995, 1999 годах в Краснодарском крае позволил предположить, а затем и получить доказательства того, что на различных этапах лечения отравлений бледной поганкой и при различной скорости развития гепатонекроза, маркируемого активностью аминотрансфераз, необходимо применение различных эфферентных методов, их последовательностей и/или комбинаций (6,7,8).

Гемосорбция (гемокарбоперфузия) — метод детоксикации, основанный на выведении из крови больных токсичных субстанций путем перфузии через адсорбенты в экстракорпоральном контуре. Гемокарбоперфузия проводится по вено-венозному или артерио-венозному (при наличии артерио-венозного шунта) контуру через одноразовые массообменники с гемосорбентами. При отравлениях бледной поганкой мы отдаем предпочтение гемосорбентам «Гемосфер» или «Карбокол».

Гемокарбоперфузия может быть эффективной только в случае поступления больного не позднее 2-3х суток после употребления бледной поганки и при активности АлАТ и АсАТ не превышающей 5 мккат/л.

В случаях поступления больных с декомпенсированными нарушениями кислотно-щелочного состояния, первой в ряду эфферентных методов стоит гемодиализация с умеренными потоками диализата до 500 мл/мин и объемом фильтрации и, соответственно, замещения субституатами до 300-400 мл/кг массы тела

Гемодиализация – это комбинированный метод лечения, сочетающий диффузионный и конвективный массоперенос с использованием высокопоточной и высокопроницаемой мембраны. Афферентные компоненты технологии: перфузия массообменника

стерильным апиrogenным диализатом с замещением фильтрационных потерь субституционными растворами.

Гемодиализация проводится на современных аппаратах «искусственная почка» с расширенным спектром функций «4008H», «Dialog Advanced», «Diapact», «Multifiltrat» и др., на гемодиализаторах «Polyflux 17», высокопоточных диализаторах «F-60», «F-80», «HI PS15», «HI PS18» и др.

Афферентный компонент технологии – возмещение потерь фильтрата субституционными растворами: «Hemosol LG -2», «Clear-Flex», «HF-12», «HF-21», «HF-41» с концентрацией калия от 0 до 4 ммоль/л, натрия -130-140 ммоль/л. На аппаратах «4008H», «Dialog Advanced» субституционный раствор готовится из диализирующей жидкости on-line.

Субституаты вводятся в режиме пре- или постдиализации, соответственно, до или после диализатора, либо через отдельный венозный катетер.

Помимо существенного детоксикационного эффекта, коррекции кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, гемодиализация обеспечивает большую безопасность и эффективность последующих эфферентных процедур. В случаях, когда тяжесть состояния усугубляется гипотензией, наряду с использованием объемозамещающей терапии и вазопрессоров (допамин) необходимо использование гемофильтрации с объемом эксфузии и, соответственно, восполнения субституатом до 700 мл/ кг массы тела.

Плазмаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы больного компонентами крови (плазма, альбумин) и/или кровезаменителями. Плазмаферез в силу больших возможностей варьирования методик его проведения (скорость, объем перфузии, объем и качество плазмозамещения, трансфузионная и медикаментозная программа) может иметь детоксикационную, иммунокорректирующую, реокорректирующую либо комбинированную направленность.

Плазмаферез проводят либо на аппаратах, основанных на гравитационном эффекте (напр. CS 3000 – “Baxter”; V-50 Plus – “Haemonetics”), либо с использованием плазмофильтров (Plasmaflux P1S “Fresenius”; Plasmaflo OP-05 “Asahi”).

Высокообъемный плазмаферез/плазмофильтрация назначается во всех случаях, когда активность ферментов превышает 5 мккат/л, лучше в режиме 2-х процедур в сутки с объемом плазмообмена не менее 85-95 мл/кг в сутки.

Последние годы ознаменовались появлением принципиально нового метода заместительной терапии – «альбуминового диализа» (MARS), сочетающего эффекты плазмофильтрации, плазмосорбции на ионообменных смолах и синтетических активированных сорбентах и гемодиализации. Это позволяет обеспечить делигандизацию альбумина пациента и трансмембранный массоперенос водорастворимых и альбумин-связанных токсинов, циркулирующих в крови при печеночной недостаточности (13), в т.ч. токсинов бледной поганки, прерывая, тем самым, «летальный синтез».

Альбуминовый диализ показан во всех случаях и в любые сроки, когда отмечается высокая активность аминотрансфераз (9,10), явления энцефалопатии.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА

Метод был разработан около 10 лет назад Jan Stange и Steffen Mitzner в Германии, получил название «альбуминового диализа» – молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (MARS).

Эти десять лет были периодом накопления опыта применения метода, позволившего определить показания к использованию MARS-терапии, усовершенствовать технологию и получить первые убедительные результаты при лечении больных с острой печеночной недостаточностью.

С 2001 года в России, в том числе и в Краснодарском краевом нефроцентре, начато клиническое применение и получены первые результаты этого нового метода экстракорпоральной терапии, основанного на делигандизации сывороточного альбумина больного и элиминации не только гидрофильных, но и гидрофобных токсичных молекул, в том числе продуктов метаболизма, в физиологических условиях, подвергающихся биологической трансформации и деградации печенью.

MARS-диализ показан во всех случаях и в любые сроки, когда активность аминотрансфераз превышает 10-15 мккат/л. Следует только отметить, что наш опыт применения MARS показал, что высокая производительность системы сохраняется не более 10 часов. Если необходима процедура большей продолжительности, лучше заменить систему, либо, если это невозможно из экономических соображений, заменить сорбент и катионообменную смолу, хотя по нашим данным к 10-му часу процедуры концентрация альбумина в контуре уменьшается иногда до 60-80 г/л, что само по себе существенно снижает эффективность процедуры.

По нашим данным, вводимый в контур дополнительно массообменник, содержащий наиболее активные фракции углеродного сорбента «Аусфер» («Экосорб», Киев), сходного по свойствам с гемосорбентом «Карбокол» (того же производителя) незамедлительно и существенно снижал концентрацию билирубина и повышал эффективную концентрацию альбумина в альбуминовом контуре.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ MARS-ТЕРАПИИ

Характеризуя заместительные методы лечения при печеночной и почечно-печеночной недостаточности, Samir S. Awad et al., 1997, дают следующую статистику выживаемости больных с острой почечно-печеночной недостаточностью: гемокарбоперфузия и плазмаферез – 35 %, гемодиализация и экстракорпоральная перфузия печени – 57 %. Как

видим, гемодиализация не уступает в эффективности лечению объемным плазмаферезом, обладая при этом гораздо более высокой доступностью метода в клинике.

Интересно отметить, что J. Stange и соав., 1999, удалось измерить клиренс некоторых альбумин-связанных веществ из альбумина, используемого в качестве диализата в системе MARS, через мембрану диализатора low-flux. Для желчных кислот он составил $0,64 \pm 1,18$ мл/мин, для билирубина $0,14 \pm 0,25$ мл/мин.

Структура полиорганной недостаточности, развивающаяся при отравлениях бледной поганкой, по мнению многих авторов, требует применения пролонгированной гемофильтрации с возможной последующей пересадкой донорской печени (12).

По данным S.R. Mitzner и соавт., 1999, MARS, используемый в дополнение к гемодиализации и стандартной интенсивной терапии, позволяет радикально снизить летальность у больных с острой печеночно-почечной недостаточностью, способствовать более быстрому и полноценному восстановлению функции печени. Важнейшим преимуществом этой системы является гораздо более существенная делигандизация альбумина, позволяющая элиминировать альбумин-связанные токсины.

Таким образом, можно считать доказанной возможность трансмембранного транспорта связанных с альбумином токсичных веществ, частичного восстановления его связывающей и транспортной функции, значимую роль коррекции базовых параметров гомеостаза для нормализации структуры молекулы альбумина.

Приводим пример своевременной диагностики, адекватной интенсивной и эфферентной терапии, включавшей альбуминовый диализ (MARS) у больной с отравлением бледной поганкой.

Больная Ш., 12 лет поступила в Краснодарский нефроцентр на вторые сутки после употребления в пищу грибов с жалобами на тошноту, рвоту, боли в животе, слабость, повышение температуры тела до $37,5^{\circ}$ С. Выставлен диагноз: отравление грибами (бледная поганка), тяжелой степени. Токсический гепатит. Острая печеночная недостаточность. Гастроэнтерит.

При поступлении состояние больной тяжелое, что обусловлено выраженной интоксикацией, токсической энцефалопатией. Девочка была заторможена, сонлива. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Дыхание самостоятельное, при аускультации - везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений 100 в 1 мин. Гемодинамика стабильная (артериальное давление - 115/65 мм. рт. ст.) Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии и правом подреберье, определяется увеличенная печень с плотно-эластичным краем, выступающим из-под реберной дуги на 2,5 см. Периферических отеков нет. Диурез сохранен.

В лабораторных данных выявлена гипербилирубинемия (41 ммоль/л), преимущественно за счет прямой фракции (29,8 ммоль/л), выраженный цитолитический синдром (АсАТ 55 мккат/л; АлАТ 46,6 мккат/л), снижение общего белка до 54 г/л, фибриногена до 0,9; отмечалась гипохолестеринемия (0,9 ммоль/л) и гипотриглицеридемия (0,03 г/л), умеренный лейкоцитоз ($10,5 \cdot 10^9$ /л), повышение активности амилазы крови до 52 г/л/час.

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки диффузных изменений печеночной ткани.

В первые сутки лечения больной проведена объемная плазмафильтрация. На вторые сутки, в связи с высокой активностью процесса и отсутствием положительной динамики в клинических и лабораторных данных (сохранялась энцефалопатия, продолжался цитолиз

печеночной ткани, нарастала гипоальбумин- и гипофибриногенемия, снижался уровень холестерина и триглицеридов, отмечались явления реактивного панкреатита) начато лечение альбуминовым диализом. Осложнений во время проведения процедуры не было, гемодинамические показатели оставались стабильными.

После проведения альбуминового диализа (MARS) отмечена положительная динамика. Купированы проявления печеночной энцефалопатии. При лабораторном контроле отмечено снижение билирубина до 15 ммоль/л, АсАТ до 0,7 мккат/л, АлАТ до 2,6 мккат/л, амилазы до 12 г/л/час, веществ средней молекулярной массы до 290 у.е., рост концентраций сывороточного альбумина до 44 г/л, холестерина до 4,7 ммоль/л. В последующие дни проводились объемные плазмофилтрации № 3 с эксфузией 2-х литров плазмы в сутки и восполнением свежезамороженной плазмы и альбумином в соотношении 2:1. Консервативная терапия включала коррекцию водно-солевого обмена, гемокорректоры, плазму, антиоксиданты, стабилизаторы клеточных мембран, ингибиторы протеолиза, H₂-блокаторы, антибиотики. Проводилась «пульс-терапия» стероидами с последующей поддерживающей дозой преднизолона 15 мг/сут.

Состояние ребенка после проведенного лечения прогрессивно улучшалось и на 13 сутки после поступления, в удовлетворительном состоянии девочка была выписана для наблюдения по месту жительства.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ГРИБАМИ

Нами разработан и применяется на практике следующий алгоритм диагностики, интенсивной и эфферентной терапии при отравлениях грибами.

При поступлении пациента в сроки до 6 часов после употребления в пищу грибов с клиникой гастроэнтерита без неврологической симптоматики:

- исследование крови на общий анализ, АсАТ, АлАТ, электролитов, общего анализа мочи
- промывание желудка,
- энтеросорбция,
- внутривенное введение жидкости, контроль объема циркулирующей крови и водно-солевого баланса по уровню центрального венозного давления после катетеризации магистральной вены,
- при наличии мускаринового синдрома проводится атропинизация,
- поддерживающая терапия,
- при выявлении повышенных трансаминаз – гемокарбоперфузия.

При поступлении пациента через 6 - 24 часа после употребления в пищу грибов диагностика и терапия дополняется (у больных без повышения трансаминаз)

- исследованием концентрации альбумина, общего белка, тромбоцитов, фибриногена, протромбинового индекса, активированного времени свертывания.

Если активность АсАТ, АлАТ составляет 1 мккат/л и более, то дополнительно

- исследуются кислотно-щелочное состояние и газы крови, желателен контроль γ -ГТ.
- проводится мониторинг центрального венозного давления, артериального давления, сердечного ритма, концентрации сывороточного альбумина, эффективной концентрации альбумина, числа тромбоцитов, времени свертывания крови, протромбинового индекса, повторно АсАТ, АлАТ (лабораторные тесты - с интервалом не более 12 часов)

-проводится гемокарбоперфузия, при усугублении клиники и росте активности трансаминаз - гемокарбоперфузия + высокообъемный плазмаферез,

При поступлении пациента через 24 и более часов с момента употребления грибов в пищу, терапия дополняется

в случаях когда

-ферментемия достигает 1 - 1,5 мккат/л – гемокарбоперфузией,

-ферментемия 1,5 – 5 мккат/л – высокообъемным плазмаферезом, либо гемокарбоперфузией + плазмофильтрацией,

-более 1,5 мккат/л + декомпенсированные нарушения кислотно-щелочного состояния при относительно стабильной гемодинамике – гемодиафильтрацией,

- более 1,5 мккат/л + нарушения кислотно-щелочного состояния и нестабильной гемодинамике, требующей введения вазопрессоров, введение солевых растворов, альбумина (с концентрацией не менее 10%) и высокообъемная гемофильтрация,

-после стабилизации гемодинамики и кислотно-щелочного состояния - высокообъемный плазмаферез через каждые 12 часов,

-при ферментемии 5–10 мккат/л – гемофильтрация/гемодиафильтрация, высокообъемный плазмаферез,

-выше 10-15 мккат/л – метод выбора - альбуминовый диализ (MARS), либо MARS + высокообъемный плазмаферез; при отсутствии возможности проведения MARS-терапии – гемофильтрация/гемодиафильтрация и высокообъемный плазмаферез. Интервалы между эфферентными процедурами не должны составлять более 12 часов.

В дальнейшем, роль играет уровень ферментов, нарушения кислотно-щелочного состояния, водно-электролитного баланса, степень сохранности сознания, динамика АсАТ, АлАТ, характер нарушений свертывающей системы крови, развивающихся осложнений.

Нельзя рассматривать альбуминовый диализ как средство, последним идущее в ряду эфферентных методов лечения. При раннем развитии высокой или быстро нарастающей ферментемии альбуминовый диализ может быть рекомендован первым из эфферентных процедур, в том числе, повторно.

Предложенный алгоритм диагностики и лечения потенциально смертельных отравлений ядовитыми грибами, основанный на повсеместно используемых тестах активности АсАТ, АлАТ, анамнезе и клинической картине, с использованием современных вариантов высокообъемного плазмафереза, гемодиафильтрации и MARS позволяет убедительно снизить летальность при своевременном (в 1-3-и сутки) начале полномасштабной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.Г. Отравления различными видами грибов. Клинич. Медицина.-1993.-№5.-С 63-65
2. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. «Медицина», М.,-1994.-С.72-118
3. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. «Медицина», М.,-2000.-382 стр.
4. Маркова И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькин Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. «Интермедика», С-Пб., 1999, т.2, - С.272-281
5. Эфферентная терапия. Под ред. Костюченко А.Л., ИКФ «Фолиант», - СПб., -2000.-С.123-132
6. Ямпольский А.Ф., Хачатурова. Р.А. Диагностика, клиника и интенсивная терапия при отравлениях бледной поганкой // Кубанский научный медицинский вестник, N4, спец.выпуск –Вопросы анестезиологии и интенсивной терапии. - Краснодар-Геленджик, 1997. - С.82-83.

7. Ямпольский А.Ф. Алгоритм применения эфферентных методов лечения при отравлениях грибами // Кубанский научный медицинский вестник, N4, спец.выпуск-Вопросы анестезиологии и интенсивной терапии.-Краснодар-Геленджик, 1997. -С.83-84.
8. Ямпольский А.Ф., Хачатурова Р.А., Арепьева О.В., Еремеева Л.Ф., Шуляк Л.И., Ямпольская Е.М., Сушкова А.В., Петриченко О.О. Алгоритм диагностики и лечения отравлений ядовитыми грибами (по материалам массовых отравления в Краснодарском крае). // Нефрология и диализ, Т.5, № 1, приложение 1, 2003.-С.24-28.
9. Ash S.R.. Treatment of acute hepatic failure with encephalopathy: A review. *Int J Artif Organs*.-1991, 14.-pp:191-195
- 10.Awad S.S., Rich P.B., Kolla S., Younger J.G., Eickert C.A., Downing V.P., Bartlett R.H. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO*, 1997,43, M745-M749.
- 11.Hughes R.D. and Courtney J.M. // In: LeeW. and Williams R.(end). *Acute liver failure*. Cambridge, New York, Melbourne, Cambridge University Press, 1997, P.278-284
- 12.Koppel C. Clinical Symptomatology and Management of Mushroom Poisoning: Review. *Toxicol*.-1993- 31(12).-pp.1513-1540
- 13.Kreymann B., Seige M., Schweigart U., Kopp K.F., Classen M. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol*, 1999, 31. -p.1080-1085
- 14.Larsen F.S., Hansen B.A., Jorgensen L.G., Secher N.H., Kirkegaard P., Tygstrup N. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.*, 1994, 24, -pp.1788

- 15.Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Freytag J., Löhr M., Risler T., Erley C.M., Schmidt R. Albumin dialysis "MARS". Clinical results in extracorporeal treatment of hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 1999, 30.-p.418a
- 16.Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schimdt R. Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxifikation using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12, S75-282
- 17.Perez G.O., Golper T.A., Epstein M., Oster J.R. Dialysis, hemofiltration, and other extracorporeal techniques in the treatment of the renal complications of liver disease. In: Epstein M(ed). *The kidney in liver disease*. 4th edition, Philadelphia: Hanley &Belfus, 1996.-pp. 517-528
- 18.Stange J., Mitzner S.R., Risler T., Erley C.M., Lauchart W., Goehl H., Klammt S., Peszynski P., Freytag J., Hickstein H., Lohr M., Liebe S., Schareck W., Hopt U.T., Schmidt R. Molecular adsorbent recycling system (MARS): Clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.*, 1999, 23,-pp.319-330
- 19.Reinhart Z. O., Farrar D.J., Hershon J.H., Avery G.J. Jr., Haeusslein E.A., Hill J.D. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation. // *Journal Thorac.Cardiovasc. Surg.*-1998.-Vol.116.-№ 4.-P.633-640
- 20.Broussard C.N., Aggarwal A., Lacey S.R. Mushroom poisoning – from diarrhea to liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:3195-8.
- 21.Vetter J. Toxins of *Amanita Phalloides* . *Toxicon* 1998; 36:13-24.
- 22.Wieland T. Interaction of phallotoxins with actin. *Adv. Enzyme Regul.* 1977; 15:285-300.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
ВВЕДЕНИЕ.....	3
СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ.....	4
ФАЗЫ ИНТОКСИКАЦИИ.....	8
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	10
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.....	14
ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ.....	17
ОПИСАНИЕ МЕТОДА АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА.....	20
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ MARS-ТЕРАПИИ.....	21
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ.....	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	27

Ямпольский А.Ф.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ЯДОВИТЫМИ ГРИБАМИ

В авторской редакции

Отпечатано в типографии редакционно-издательского отдела
Краснодарской академии МВД России
350005, Краснодар, ул. Ярославская, 128