

¹И.В. Кузнецова, ²Л.Н. Латарцева, ²С.Г. Тюменцева

Клинико-морфологические параллели полисистемной дисфункции при фульминантной печеночной недостаточности вследствие отравления аманитальными грибами

¹Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького,

²Донецкое областное бюро судебно-медицинской экспертизы

Ключевые слова: отравление аманитальными грибами, фульминантная печеночная недостаточность, клинико-морфологическая корреляция.

Отравления аманитальными грибами ежегодно становятся причиной летальных исходов в результате развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Проведено проспективное когортное нерандомизированное контролируемое исследование 82 пациентов с отравлением грибами тяжелой степени, осложненным развитием ФПН. Анализировали клинические и биохимические показатели крови, отражающие степень системных дисфункций и морфологические изменения в органах умерших пациентов. Установлено, что смерть больного при ФПН может наступить при различных по степени тяжести структурных изменениях печени в результате тяжелого отека мозга. При успешном лечении отека мозга возможно восстановление нарушенных функций печени и выздоровление больного. Присоединение инфекции на фоне выраженной иммунодепрессии приводит к летальному исходу.

Клініко-морфологічні паралелі полісистемної дисфункції при фульмінантній печінковій недостатності внаслідок отруєння аманітальними грибами

І.В.Кузнецова, Л.М.Латарцева, С.Г.Тюменцева

Отруєння аманітальними грибами щорічно стають причиною смерті внаслідок розвитку фульмінантної печінкової недостатності (ФПН). Проведено проспективне когортне нерандомізоване контрольоване дослідження 82 пацієнтів з отруєнням грибами тяжкого ступеню та розвитком фульмінантної печінкової недостатності. Аналізували клінічні та біохімічні показники крові, що відображають ступінь системної дисфункції, та морфологічні зміни в органах померлих пацієнтів. Встановлено, що смерть хворих на ФПН може настати в умовах різних за ступенем тяжкості структурних змін печінки внаслідок розвитку тяжкого набряку мозку. При успішному лікуванні набряку мозку можливе відновлення порушених функцій печінки та одужання хворого. Приєднання інфекції на тлі тяжкої імунідепресії призводить до летального кінця.

Ключові слова: отруєння аманітальними грибами, фульмінантна печінкова недостатність, клініко-морфологічна кореляція.

Патологія. – 2009. – Т.6, №2. – С. 82-89

Clinicopathological correlation of multiorgan failure in patients with fulminant hepatic failure caused by amanita mushroom poisoning

I.V. Kuznetsova, L.N. Latartseva, S.G. Tyumentseva

Amanita mushroom poisoning is notorious for causing death via fulminant hepatic failure. We have performed a prospective cohort non-randomized controlled study of 82 patients with severe mushroom poisoning and resultant fulminant hepatic failure. We have analyzed clinical and biochemical blood data, reflecting severity of systemic dysfunctions, and morphologic changes in the organs of died patients. The results of our analysis have brought us to the conclusion that death of the patients with fulminant hepatic failure may result from severe brain edema with varying severity of pathologic changes in the liver. In patients with successful treatment of the brain edema there is a chance of restoration of the liver function and recovery of the patients. Infection in a patient with severely compromised immunity is a known lethal risk.

Key words: amanita mushroom poisoning, fulminant hepatic failure, clinicopathological correlation.

Pathologia. 2009; 6(2): 82-89

Проблема отравления ядовитыми грибами, вызывает к себе повышенный интерес врачей различных специальностей не только в осенне-летний период их созревания, но и по окончании «грибного сезона». Актуальность этому вопросу обеспечивают массовость отравлений и высокая летальность, особенно при употреблении в пищу бледной поганки (*Amanita phalloides*). Аманитальные грибы содержат группы токсинов: фаллотоксины и аматоксины. Попадание их в организм вызывает тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, печени и почек. В танатогенезе ведущая роль принадлежит фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) [5]. Под фульминантной печеночной недостаточностью понимают клинический синдром, характеризующийся внезапной тяжелой печеночной дисфункцией у здорового до того человека. Обязательным компонентом ФПН является печеночная энцефалопатия

(ПЭ), степень тяжести которой варьирует от нарушений поведения до комы. ФПН всегда протекает с полиорганным поражением: в патологический процесс в различной последовательности, кроме центральной нервной системы, вовлекаются почки, сердечно-сосудистая система, легкие, поджелудочная железа. Прогноз при ФПН намного хуже, чем при хронической, однако при ФПН поражение печени может быть обратимым и выжившие больные могут полностью выздороветь [8]. Следовательно, эффективность лечения пациентов с отравлением аманитальными грибами, по сути, больше всего зависит от успешности профилактики и лечения ФПН и ее осложнений. За рубежом развитие ФПН является показанием к экстренной трансплантации печени [4]. В Украине операции по пересадке печени выполняются в единичных центрах и по-прежнему, относятся к разряду эксклюзивных. По этой причине летальность при ФПН

в Украине находится в прямой зависимости от качества и своевременности проведения интенсивной терапии. Вопросы повышения выживаемости пациентов при развившейся печеночной коме изучены недостаточно.

Цель: на основании изучения структурных основ развития полисистемной дисфункции при ФПН вследствие отравления аманитальными грибами уточнить возможности оптимизации результатов лечения больных с этой патологией на продвинутых стадиях болезни (прекома и кома).

Пациенты и методы

Проведено проспективное когортное нерандомизированное контролируемое исследование 82 пациентов с отравлением грибами тяжелой степени, находившихся на лечении в ОИТ Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Диагноз ставили на основании факта употребления в пищу пластинчатых грибов и характерной для отравления аманитальными грибами клиники. Критерии включения пациентов в исследование: высокий уровень цитолиза гепатоцитов (АЛТ в 10 и более раз выше нормы) в сочетании с признаками печеночно-клеточной недостаточности с вариантами печеночно-клеточной желтухи и геморрагического синдрома. Из исследования исключались пациенты с клиникой пищевой токсикоинфекции и обострением хронического панкреатита или гепатита вследствие приема грибов.

По исходу заболевания пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1А (42) – выздоровевшие, 1Б (40) – умершие. Летальность – 48,8 %.

Структура группы представлена в *табл. 1*.

Таблица 1

Структура группы исследуемых пациентов с отравлением аманитальными грибами

Показатели	группа 1А (выздоровевшие, n=42)	группа 1Б (умершие, n= 40)
Мужчины (n=47)	22	25 (62,5 %)
Женщины (n=35)	20	15 (37,5 %)
Возраст, лет (M ± m)	37,05 ± 1,9	40,58 ± 2,38
Срок поступления в ОИТ, сут. (M ± m)	2,55 ± 0,14	3,09 ± 0,23
Длительность госпитализации в ОИТ, сут. (M ± m)	10,32 ± 0,86	2,39 ± 0,28
Продолжительность жизни в группе 1Б от момента отравления грибами		5,33 ± 0,31

В ОИТ у всех пациентов в динамике изучали следующие лабораторные показатели, определенные унифицированными методиками: общий развернутый клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов; билирубин методом Йендрашика; калий, натрий и ионизированный кальций плазмы – ионоселективным методом (AVL 9180, Roche Diagnostics, Швейцария); общий белок биуретовым методом, альбумин с бромкрезоловым зеленым; глюкозу глюкозооксидазным методом; мочевины уреазным методом, креатинин кинетическим методом без депротеинизации, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспаратаминотрансферазу (АСТ) методом Ратмана-Френкеля; α-амилазу – по Каравею (с крахмальным субстратом); креатинфосфокиназу (КФК) – кинетическим методом (Microlab 300, Голландия); осмолярность плазмы расчетным методом и на осмометре «The Advanced 3D-3» (США). Из показателей коагулограммы клоттинговыми методами с использованием гемокоагулометра ОПТИС-3002 (Польша) определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген методом Клаусса, содержание растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК).

Программу интенсивной терапии составляли с учетом информационного письма № 68 МЗ Украины [276] и приказа № 435 МЗ Украины от 03.07.06 по лечению пациентов с отравлением грибами и включала предупреждение всасывания яда и ускорение выведения токсинов с помощью форсированного диуреза и раннего плазмафереза; антидотную терапию в течение первых 2-х суток пенициллином (0,5-1,0 г/кг/сутки); гепатопротекторы (силибор, легалон, карсил) 20 мг/кг в сутки; липовую кислоту или тиоктовую кислоту (берлитион) до 1000 мг/сутки; лактулозу по 30-50 мл трижды в день и ситуационную терапию (коррекция водно-электролитных, метаболических, циркуляторных, дыхательных, коагуляционных расстройств).

У умерших пациентов проводился анализ полученных данных аутопсии и гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные в результате исследования данные были обработаны с помощью стандартных методов описательной статистики. Расчеты проводились с использованием лицензионных пакетов статистического анализа – MedStat [3].

Результаты и обсуждение

Прежде чем перейти к изложению полученных результатов исследования, необходимо остановиться на характеристике картины болезни, развивавшейся после приема ядовитых грибов, так как именно ее однотипность способствовала формированию определенных взглядов на возможность повышения эффективности лечения пациентов с этим видом химической травмы. Первые признаки отравления возникали через 8-12 часов после приема в пищу жареных (предварительно хоро-

шо промытых и проваренных) грибов и заключались в появлении тошноты, рвоты, многократного жидкого стула, разлитой боли в животе спастического характера, головной боли, общей слабости. В токсикогенную стадию отравления (первые 48 часов) из группы 1А в ОИТ поступили 20 человек (48,78 %), а из группы 1Б – 12 человек (31,5 %). Спустя 24-48 часов после описанных выше жалоб (как правило, в стационаре на фоне проводимого лечения) у больных явления гастроэнтерита становились менее выраженными или исчезали вовсе. Ведущей жалобой в этот период времени были выраженная общая слабость, апатия. Характерно, что период «мнимого благополучия» протекал на фоне прогрессивного ухудшения лабораторных показателей: роста уровня трансаминаз, билирубина, усугубления признаков коагулопатии. Для последней было характерно: удлинение активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), снижение протромбинового индекса (ПИ). Данные лабораторного исследования в этот период представлены в табл.2.

Выявленные изменения показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, СОЭ свидетельствуют о выраженной гемоконцентрации в обеих подгруппах вследствие предшествующей поступлению в ОИТ на протяжении 1-2 суток диареи и многократной рвоты и указывают на неадекватность потерям проведенной инфузионной терапии (объем инфузий до поступления в ОИТ не превышал $1,82 \pm 0,13$ л). Лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (достоверно более выраженный в группе умерших, $p=0,009$) можно рассматривать как проявление системного воспалительного ответа и как стрессовую реакцию на неспецифический достаточный по силе раздражитель. Обращает на себя внимание неожиданное сочетание более высокой степени цитолиза ($p<0,05$) и менее выраженного нарушения синтеза прокоагулянтов, оцениваемого по протромбиновому индексу ($p<0,001$), в группе 1А, чем в группе 1Б. Этот факт можно интерпретировать как свидетельство отсутствия прямой зависимости между степенью цитолиза и сохранностью печеночно-клеточных функций.

Таблица 2

Лабораторные показатели на 3 сутки после отравления аманитальными грибами

Показатели	группа 1А (n=42), M±m (σ)	группа 1Б(n=40), M±m (σ)	p
Эритроциты, Т/л	4,78 ± 0,08 (0,52)	4,91±0,1 (0,62)	0,42
Гемоглобин, г/л	151,71 ± 2,31 (14,16)	158,19± 3,6 (21,91)	0,16
Гематокрит	0,47 ± 0,01 (0,05)	0,47± 0,01 (0,07)	0,88
Лейкоциты, Г/л	10,28 ± 0,85 (0,85)	11,32± 0,79 (0,79)	0,37
Лейкоциты палочкоядерные, %	15,54 ± 1,45 (11,22)	25,18± 2,85 (15,22)	0,009
Лимфоциты, %	12,26 ± 1,39 (8,56)	8,04± 1,02 (5,39)	0,02
Моноциты, %	5,87 ± 0,61 (3,79)	5,96± 0,77 (4,06)	0,99
Тромбоциты, Г/л	211,4 ± 12,52 (27,99)	199,4 ± 13,11 (29,33)	
СОЭ, мм/час	6,14 ± 0,87 (5,2)	3,18± 0,31 (1,61)	0,007
Билирубин общий, мкмоль/л	61,93 ± 7,16 (44,14)	76,61± 7,31 (33,06)	0,1
Билирубин связанный, мкмоль/л	25,7 ± 4,56 (30,21)	46,81± 5,58 (33,06)	0,12
АЛТ, ммоль/л/час	9,29 ± 0,37 (2,57)	7,09± 0,55 (3,33)	< 0,05
АСТ, ммоль/л/час	4,01 ± 0,19 (1,29)	3,33± 0,31 (1,87)	0,06
Мочевина, ммоль/л	8,36 ± 0,69 (4,72)	10,4± 1,02 (5,96)	0,37
Креатинин, ммоль/л	0,153 ± 0,02 (0,15)	0,14± 0,02 (0,11)	0,525
Глюкоза, ммоль/л	5,52 ± 0,15 (0,95)	5,15± 0,33 (1,89)	0,8
Общий белок, г/л	75,23 ± 1,69 (9,29)	70,19± 2,37 (11,11)	0,09
Альбумин, г/л	42,86 ± 1,28 (6,98)	43,73 ± 1,77 (9,19)	0,69
Протромбиновый индекс, %	56,05 ± 2,4 (10,78)	38,67±4,39 (11,25) *	< 0,001

* - у 5 больных группы 1Б при поступлении в ОИТ кровь не сворачивалась.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии к 5 суткам болезни прогрессировала печеночная энцефалопатия, развивалась кома, глубина которой стремительно нарастала, появлялись признаки желудочно-кишечного, носового кровотечения, нестабильная, неподдающаяся коррекции, артериальная гипотония, на этом фоне – снижение диуреза (менее 400 мл/сут). Расстройства дыхания клинически проявлялись в виде нарушения ритма дыхания и соответствовали клинической картине отека мозга. Индекс оксигенации был ниже 400 м рт.ст., но выше 300 мм рт.ст. Повышенная кровоточивость из мест инъекций, желудочно-кишечные, носовые кровотечения различной степени интенсивности отмечали у большинства больных. При этом желудочно-кишечное кровотечение как причина смерти была подтверждена на аутопсии лишь в 2 случаях из 28 прижизненно диагностированных. Интубация трахеи, перевод на ИВЛ, высокие дозы вазопрессоров, проведение инфузионно-трансфузионной терапии успеха не имели, и к концу 5-6 суток констатировали смерть. Из биохимических показателей на этой стадии болезни наибольшие изменения касались коагулограммы (кровь утрачивала способность к свертыванию). У 17 из 40 умерших больных отмечалась гипогликемия (уровень глюкозы был ниже 3 ммоль/л). Данные лабораторного исследования на 5 сутки болезни приведены в *табл.3*.

Таким образом, к 5 суткам у пациентов группы 1Б развивалась дисфункция/недостаточность по следующим органам и системам: желудочно-кишечный тракт - печень – ЦНС – почки – сердечно-сосудистая система – легкие.

Сценарий развития выше изложенных событий на протяжении многих лет был настолько устоявшимся и прогнозируемым, что сложилось представление о необратимости процесса и непредотвратимости летального исхода, как только у пациента развивалась печеночная кома и утрачивалась способность крови к свертыванию. По этой причине основные усилия были направлены на то, чтобы не допустить возникновения печеночной комы и прогрессирующего снижения протромбинового индекса. Достижению этой цели способствовали раннее (1-2 сутки отравления) проведение плазмафереза (ПАФ), назначение комбинации гепатопротекторов с различным механизмом действия и препаратов, уменьшающих уровень гипераммониемии. Однако далеко не у всех пациентов, особенно при позднем обращении, удавалось предупредить прогрессирование ФПН и результатом оптимизации терапии в таких случаях стали увеличение сроков жизни от момента отравления с 5 суток до 9 суток за счет пролонгации коматозного периода на 3-4 суток.

Таблица 3

Лабораторные показатели у пациентов с отравлением аманитальными грибами на 5-6 сутки от момента отравления

Показатели	группа 1А (n=42), M±m (σ)	группа 1Б(n=40), M±m (σ)	p
Эритроциты, Т/л	4,41 ± 0,07 (0,46)**	4,47 ± 0,14 (0,7)**	0,87
Гемоглобин, г/л	139,51 ± 2,34 (14,64)**	142,67 ± 4,34 (22,54)**	0,84
Гематокрит	0,44 ± 0,01 (0,05)**	0,44 ± 0,02 (0,08)*	0,99
Лейкоциты, Г/л	9,89 ± 0,51 (3,16)**	12,49 ± 1,29 (6,44)	< 0,05
Лейкоциты палочкоядерные, %	9,07 ± 1,05 (6,48)**	28,14 ± 2,09 (9,84)*	< 0,001
Лимфоциты, %	16,58 ± 1,32 (8,12)*	6,27 ± 0,75 (3,53)	< 0,001
Моноциты, %	6,54 ± 0,48 (2,9)	7,45 ± 1,08 (1,09)	0,56
СОЭ, мм/час	8,19 ± 0,89 (5,16)	3,13 ± 0,41 (1,96)	< 0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	30,68 ± 3,33 (20,54)**	118,16 ± 10,65 (62,1)**	< 0,001
Билирубин связанный, мкмоль/л	8,92 ± 1,49 (9,14)**	68,07 ± 6,45 (36,47)**	< 0,001
АЛТ, ммоль/л/час	5,43 ± 0,44 (2,74)**	10,09 ± 0,38 (2,18)*	< 0,001
АСТ, ммоль/л/час	1,91 ± 0,18 (1,16)**	4,77 ± 0,25 (1,42)**	< 0,001
Мочевина, ммоль/л	7,09 ± 0,38 (2,35)**	13,74 ± 1,64 (8,99)*	< 0,001
Креатинин, ммоль/л	0,09 ± 0,005 (0,03)**	0,22 ± 0,02 (0,13)*	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,81 ± 0,19 (1,2)	2,08 ± 0,38 (1,9)**	< 0,001
Осмолярность, мосм/л	291,14 ± 1,28 (7,58)	297,67 ± 3,31 (16,19)	0,68
Общий белок, г/л	65,54 ± 2,84 (10,48)*	58,02 ± 1,85 (5,86)*	< 0,05
Альбумин, г/л	38,03 ± 1,16 (6,79)*	33,82 ± 2,11 (6,33)*	0,29
Протромбиновый индекс, %	74,58 ± 1,47 (6,82)**	Нет свертываемости	

Примечание: * - достоверность различий в группе по сравнению с предыдущим этапом исследования (p < 0,05); ** - достоверность различий в группе по сравнению с предыдущим этапом исследования (p < 0,001); p – достоверность различий в сравниваемых группах на данном этапе исследования.

На аутопсии у всех умерших пациентов в сроке от 4-го до 9-го дня болезни был обнаружен тяжелый отек головного мозга с признаками вклинения в большое затылочное отверстие. При этом ожидаемой однотипности морфологической картины поражения печени не получили. Морфологическая картина в печени у пациентов, умерших на 4-5-е сутки значительно отличается от таковой у больных, умерших на 7-9-е сутки от момента отравления. Так, на более ранних этапах болезни дистрофические изменения гепатоцитов в виде жировой дистрофии с дисконфлексацией печеночных балок превалируют над некротическими (центролобулярные некрозы). Очаги некроза и пограничная с перипортальными отделами долек зона, как правило, инфильтрированы лейкоцитами. В сосудах портальных трактов – лейкостазы. В случаях смерти на 7-9 сутки все изменения имеют крайнюю степень выраженности: более выражены дистрофические и некробиотические изменения в перипортальных гепатоцитах, в центрах долек – тотальный некроз гепатоцитов, очаговые кровоизлияния, плотная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и их обломками. Сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных также подтвердило факт отсутствия линейности взаимоотношений между структурными и функциональными нарушениями.

В результате анализа полученных лабораторно-клинических и морфологических данных пришли к выводу о необходимости усиления мероприятий по лечению отека мозга, так как именно отек мозга был непосредственной причиной смерти у всех больных, независимо от степени тяжести поражения печени, почек и миокарда. С этой целью в дополнение к стандартному комплексу терапии использовали маннитол и L-лизина эсцинат, перевод на ИВЛ при первом появлении признаков центрального нарушения дыхания. Изменения тактики терапии при развитии клиники отека мозга были апробированы у 2 пациентов с тяжелым отравлением аманитальными грибами, в одном случае болезнь завершилась выздоровлением, в другом – летальный исход не удалось предотвратить. Тем не менее, несмотря на неблагоприятный исход, этот случай с подробным клиническим анализом и с учетом данных аутопсии и гистологического исследования мы сочли чрезвычайно полезным для публикации, так как он позволяет значительно расширить представления о резервных возможностях организма и обратимости патологических процессов при фульминантной печеночной недостаточности.

Клинический пример.

Пациентка Т., 33 лет, история болезни №23944, поступила в ОИТ с диагнозом: острое бытовое отравление грибами тяжелой степени. Токсический гепатит, острая печеночная недостаточность. Из анамнеза: вечером 6.10.07 г. ела жареные грибы. Через 8 часов (7.10.07) появились частый жидкий стул, многократная рвота, боль в животе. За медицинской помощью обратилась

спустя 2 суток (9.10.07), была госпитализирована в реанимационное отделение ЦГБ и через сутки 10.10.07 переведена в ОИТ ДОКТМО (4-е сутки от момента отравления). При поступлении больная в сознании, адекватна, самостоятельно себя обслуживает. Проведен сеанс плазмафереза в комбинации с АУФОК, объем эксфузированной плазмы – 600 мл. Программа интенсивной терапии была составлена с учетом существующих рекомендаций и включала мероприятия по детоксикации, гепатотропные препараты, инфузионные и симптоматические средства. Данные лабораторного обследования на момент поступления в ОИТ: общий белок – 64 г/л, альбумин – 35 г/л, мочевины – 5,7 ммоль/л, креатинин – 0,078 ммоль/л, общий билирубин – 58 мкмоль/л, прямой билирубин – 34,7 мкмоль/л, АЛТ – 92,4 Е/л, АСТ – 137,6 Е/л, протромбиновое время 66 с, протромбиновый индекс – < 20 %, АЧТВ – 98 с, фибриноген по Рутберг – 1,9 г/л, РФМК – 4 мг %, глюкоза – 5,8 ммоль/л, гемоглобин – 148 г/л, эритроциты – 4,65 Т/л, лейкоциты – 15,4 Г/л, палочкоядерные – 27%, сегментоядерные – 56 %, моноциты – 3 %, лимфоциты – 14 %, тромбоциты – 293 Г/л. Через сутки лечения в ОИТ (5 сутки отравления) быстро выросли явления энцефалопатии и вечером 11.10.07 г. в связи с прогрессирующими расстройствами дыхания центрального генеза больная интубирована и переведена на ИВЛ. Комплекс терапии дополнен 200 мл 15 % раствора маннита и 12 мг дексаметазона. Диурез – адекватный инфузиям; появилась гипертермия до 38,5°C. В течение последующих 4-х суток больная находилась на управляемом дыхании в коматозном состоянии (кома II). Продолжали эфферентную терапию, введение гепатотропных и противоотечных средств, был назначен цефтриаксон (по 1 г 2 раза в сутки). По данным лабораторных исследований, в этот период времени отмечена положительная динамика со стороны коагулограммы: протромбиновое время постепенно с 50 с снизилось до 15,2 с, соответственно протромбиновый индекс повысился с 28 % до 85 %. При этом сохранялось удлинение АЧТВ до 49 с, тромбинового времени до 20 с, появилась тромбоцитопения – 92 Г/л. Степень цитолиза максимальная в 1 сутки ИВЛ (АЛТ – 1470 Е/л, АСТ – 385 Е/л) снизилась до 158 Е/л и 112 Е/л соответственно. В общем анализе крови, обращал на себя внимание лейкоцитоз до 25 Г/л, лимфопения – 2 %, отсутствие реакции со стороны костного мозга: при расчете формулы крови сегментоядерные нейтрофилы составили 87 %, палочкоядерные – 8 %.

На 11-е сутки болезни (17.10.07) у больной появились элементы сознания, на 12-е сутки – в связи с восстановлением самостоятельного адекватного дыхания пациентка экстубирована. На 13-е сутки самостоятельно садилась в постели, удалены назогастральный зонд и мочевого катетер. В области лопаток – обширные участки поврежденного эпидермиса и геморрагической сыпи. На 17-е сутки вновь появилась гипертермия до 38,6°C, выраженная общая слабость. В анализах крови сохранялись тромбоцитопения (96 Г/л) и неуклонный рост

уровня прямого билирубина (до 250 мкмоль/л) на фоне снижения активности цитолиза: АЛТ - 82 Е/л, АСД - 80 Е/л. Отрицательная динамика отмечена в коагулограмме: протромбиновое время удлинилось до 21 с, АЧТВ - до 92 с, тромбиновое до 20 с. Лейкоцитоз до 17,5 Г/л, при этом палочкоядерные лейкоциты составили 4 %, сегментоядерные - 93 %, моноциты - 1 %, лимфоциты - 1 %. На 20-е сутки (27.10.07) болезни на теле появились обильные геморрагические высыпания, возвышающиеся над поверхностью кожи, narосли явления энцефалопатии. На 21-е сутки болезни (28.10.07) пациентка умерла.

При микроскопическом исследовании кусочков внутренних органов выявлены следующие изменения: острая токсическая дистрофия печени с субтотальным некрозом ее паренхимы, тяжелым внутريدольковым холестаазом, с начальными слабо выраженными регенераторными процессами в паренхиме печени и слабо выраженной стромальной иммунной реакцией, глубокие дистрофические изменения в других паренхиматозных органах, включая острый некротический нефроз без регенераторных изменений паренхимы почки; острая очаговая гнойная пневмония; полнокровие органов, выраженный отек головного мозга и легких, острые циркуляторные расстройства в органах с наличием диапедезных и очаговых кровоизлияний, тромбоз микроциркуляторного русла почек, головного мозга, легких, множественные вторичные кровоизлияния в веществе головного мозга вследствие распространенного тромбоза сосудов микроциркуляторного русла; генерализованный висцеральный кандидоз с наличием пиемических кандидозных очагов в легких и почках; атрофия лимфоидных фолликулов селезенки и красного кроветворного ростка костного мозга.

Комментарии к клиническому наблюдению:

Пациентка с опозданием обратилась за медицинской помощью, в связи с чем мероприятия по удалению грибных токсинов из организма (промывание желудка, очистительная клизма, прием энтеросорбентов, ранний плазмаферез) не были проведены своевременно и при поступлении в ОИТ ДОКТМО развилась и прогрессировала клиническая картина печеночной энцефалопатии. Известный по литературе [8] и подтвержденный собственным клиническим опытом факт обратимости отека мозга при фульминантной печеночной недостаточности является чрезвычайно важным выводом при анализе клинических случаев для разработки направлений интенсивной терапии по оптимизации результатов лечения. Наличие периода улучшения состояния у пациентки с выходом из комы на фоне проводимой терапии касалось не только неврологической симптоматики, но и показателей коагулограммы, которые при ФПН являются традиционными дескрипторами глубины поражения функции гепатоцитов. На первый взгляд, этот эпизод трудно объяснить. Так как наблюдение тенденции к восстановлению свертываемости у этой пациентки - не единственное в группе умерших пациентов (всего предполагаем тремя подобными наблюдениями со сроками

смерти на 9-е и 16 сутки от момента отравления), то вопрос о случайности этого события отпадает. При формулировке возможных причин этого феномена опирались на следующие литературные данные.

С помощью электронно-микроскопической радиоавтографии Д.А.Саркисов (1993) установил, что гепатоциты, будучи в состоянии резко выраженной жировой и вакуольной дистрофии и, согласно традиционным критериям степени их жизнеспособности, находящиеся «на краю гибели», сохраняют свою биосинтетическую активность [6]. То есть, согласно этому положению, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, даже при отсутствии регенерации, не могли обусловить выявленных у анализируемых пациентов тяжелых нарушений в системе гемостаза.

Важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обуславливающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, как правило, сопровождается резким притормаживанием других, т.е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим функциям ультраструктур и переходом их в состояние покоя. В одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других [7]. Этот тезис позволяет объяснить факт возникновения гипокоагуляции за счет снижения синтеза прокоагулянтов, так как доминирующей функцией гепатоцита в первые 3-4 суток от момента отравления является детоксикация. Период токсикогенной фазы при отравлении аманитальными грибами пролонгируется за счет энтерогепатической рециркуляции и протекает параллельно соматогенной. Окончание токсикогенной фазы теоретически (в наших наблюдениях и практически) предполагает возобновление синтеза прокоагулянтов в достаточном для гемостаза количестве.

Из факторов внешнего механизма свертывания, синтезируемых гепатоцитами, период полужизни протромбина (фактор II) составляет 2-4 суток, проконвертина (фактор VII) - 2-4 часа. Из участников внутреннего механизма инициации процесса коагуляции у антигемофильного глобулина (фактор VIII) период полужизни - 12-18 часов, у факторов IX и V - по 20-30 часов. Факторы I, X и XII сохраняют свою активность свыше 2-х суток [1]. У всех обследованных пациентов были выражены нарушения коагуляции как по внешнему, так и по внутреннему механизму. С учетом длительности полужизни прокоагулянтов, наиболее рано ощутимым становится дефицит синтеза VII фактора (ключевого гликопротеина внешнего механизма активации процесса коагуляции) и факторов VIII и IX. Последний играет существенную роль во взаимном увеличении активности процесса коагуляции, как по внешнему, так и по внутреннему механизмам.

Сопоставляя выше изложенные литературные сведения и собственные данные, пришли к выводу, что положительная динамика коагулограммы (восстанов-

ление процессов свертывания) не является облигатным признаком репаративных процессов в печени, так как может наблюдаться и в условиях усугубления деструктивных процессов. Гипокоагуляция вплоть до полной несвертываемости крови у пациентов с отравлением аманитальными грибами на 3-5 сутки заболевания вероятнее всего обусловлена временным угнетением синтеза прокоагулянтов вследствие переключения энергоресурсов клетки на активацию детоксикационной функции гепатоцитов. В связи с недостаточностью синтеза факторов свертывающей системы возникает дефицит короткоживущих (в течение нескольких часов) прокоагулянтов, как внешнего, так и внутреннего механизма. Развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания становится возможным лишь тогда, когда для образования сгустка фибрина имеется достаточное количество факторов коагуляции. Поэтому классические лабораторные и морфологические признаки ДВС-синдрома наблюдали лишь во втором случае, когда восстановилась способность крови к коагуляции. Вторичное истощение антикоагулянтной системы на фоне выброса большого количества тромбопластина вследствие массивной деструкции гепатоцитов явилось вторым обязательным условием для формирования гемокоагуляционных осложнений позднего периода болезни.

Проведенное морфологическое исследование обнаружило ряд особенностей, позволяющих объяснить многие клинические аспекты, которые необходимо учитывать при лечении таких больных: позднее начало развития репаративных процессов в паренхиме печени, слабая выраженность стромальной клеточной реакции в печени при развитии прогрессирующего массивного некроза ее паренхимы, свидетельствующая о нарушении стромально-паренхиматозных взаимоотношений [2], угнетение иммунитета, проявляющееся атрофией костного мозга, лимфоидной ткани, и способствующее развитию оппортунистических инфекций и септических осложнений.

Таким образом, проведенный анализ клинико-биохимических и морфологических изменений у больных с ФПН вследствие отравления аманитальными

грибами показал, что:

резервные возможности гепатоцитов, несмотря на глубокие деструктивные изменения, чрезвычайно высокие, так как позволяют сохранять функциональную активность органа даже в условиях субтотальной гибели клеток;

летальный исход вероятен на различных этапах болезни при относительно сохранной морфологической структуре печени и невыработанных функциональных резервах этого органа в результате отека мозга, быстрое развитие которого может быть обусловлено рядом причин: гипераммониемией, гипогликемией, гипоксией, инсультом;

глубокие депрессивные изменения в иммунокомпетентных органах, формирующиеся с первых дней болезни, препятствуют своевременному началу репаративных процессов в печени и способствуют развитию септических осложнений;

учитывая возможность обратимости отека мозга при ФПН на фоне сохранения достаточного количества функционально активных гепатоцитов, целесообразно дополнительно назначать противоотечные средства: маннитол и L-лизина эсцинат.

Литература:

1. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: «Ньюдиамед-АО», 1999.- 224 с.
2. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии // Пат.физиол. и эксп. терапия.- 1988.- №4.- С.79-83.
3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. - Д.: Папакица Е.К., 2006. - 214с.
4. Морган Дж.Эдвард, Михаил М.С. Клиническая анестезиология. Кн. 3 / Дж. Эдвард Морган, М.С. Михаил; пер. с англ.- М.; СПб.: Издательство БИНОМ; Невский Диалект, 2003.- с.38-42.
5. Мусселиус С.Г. Отравление грибами / С.Г.Мусселиус, А.А.Рык.- М.:изд-во Демидурт-АРТ, 2002.- 323 с.
6. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. - М.: Медицина, 1993.- 512 с.
7. Саркисов Д.С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2001.- №1.- С.5-10.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.- 864 с.

Сведения об авторах:

Кузнецова Ирина Вадимовна, к.мед.н., доцент каф.анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ДонНМУ.

Латарцева Любовь Николаевна, к.мед.н., зав. отделением судебно-медицинской гистологии Донецкого областного бюро судебно-медицинской экспертизы.

Тюменцева Светлана Григорьевна, к.мед.н., доцент каф.анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ДонНМУ.

Адрес для переписки:

Кузнецова И.В., каф.анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, пр.Ильича, 16, г.Донецк, 83003. Украина.

Тел.: (0622)97-66-33.

E-mail: kiv@mail.ru