

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГАЛОТАНОВЫМ НАРКОЗОМ

И. Г. Хамин¹, О. И. Андриянова^{1,2}, Ю. Ю. Меркулов¹,
А. В. Глушков¹, А. А. Локтионов¹, Ф. К. Манеров^{1,2}

¹ МЛПУ Городская детская клиническая больница №4, Новокузнецк,

² ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Новокузнецк

Fulminant Hepatic Failure Caused by Halothane Narcosis

I. G. Khamin¹, O. I. Andriyanova^{1,2}, Yu. Yu. Merkulov¹,
A. V. Glushkov¹, A. A. Loktionov¹, F. K. Manerov^{1,2}

¹ City Children's Clinical Hospital One, Novokuznetsk

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education of Physicians,
Federal Agency for Health Care and Social Development, Novokuznetsk

Приводится описание случая фульминантной печеночной недостаточности (ФПН), обусловленной неоднократным воздействием фторотана, у ребенка 11 лет. Описаны основные клинические и лабораторные симптомы, позволяющие оптимизировать диагностику ФПН в послеоперационном периоде. Представлены литературные данные о частоте, механизмах патогенеза и исходах данного анестезиологического осложнения. **Ключевые слова:** фульминантная печеночная недостаточность, фторотан.

A case of fulminant hepatic failure (FHF) caused by multiple exposure to halothane hepatitis is described in an 11-year-old child. The major clinical and laboratory symptoms that can optimize the postoperative diagnosis of FHF are depicted. The data available in the literature on the incidence, mechanisms of pathogenesis and outcomes of this anesthetic complication are given. **Key words:** fulminant hepatic failure, halothane.

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) характеризуется внезапным развитием и является отражением острого некроза клеток печени. ФПН сопровождается клиническими признаками печеночной энцефалопатии, выраженной коагулопатией, тяжелыми метаболическими расстройствами и может быть проявлением болезни Вильсона, аутоиммунного хронического гепатита, однако в большинстве случаев она возникает вследствие острого вирусного или лекарственного повреждения печени [1–3]. При этом лекарственные препараты составляют в структуре ФПН примерно 20% [1]. На первом месте по частоте гепатотоксических осложнений среди медикаментов находится парацетамол, на втором — галотан (фторотан), используемый для проведения ингаляционной анестезии. При этом выживаемость больных с ФПН, обусловленной парацетамолом составляет 50%, а галотаном — лишь 12,5% (в сравнении с ФПН при гепатите А — 66%, гепатите В — 38,9%) [1, 2].

Фторотан, как наиболее активно метаболизируемый ингаляционный анестетик, вызывает нарушение печеночных функций в связи с трифлюороацетилизацией мембраны гепатоцита и образованием ацилхлорида, который действует как гаптен [4]. Мембраногаптенный комплекс вызывает иммунный ответ, заканчивающийся некрозом гепатоцитов. Поскольку

это иммунологически обусловленная реакция, то до появления признаков печеночной патологии обычно проходит 7–28 дней [4].

Фторотановая анестезия приводит к транзиторному повышению ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) примерно у 30% больных [4]. При этом у 1 из 30 000–35 000 больных, испытавших воздействие фторотана, развивается тяжелая печеночная недостаточность с летальным исходом [4]. Дети подросткового возраста более устойчивы к этому осложнению, частота которого у них варьирует от 1:80 000 до 1:200 000. Из других «находок» имеются указания на лихорадку, артралгии, сыпь, появление эозинофилии, аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов [4, 5].

Среди факторов риска развития фторотанового гепатита отмечают гипоксемию, ожирение, женский пол, семейные факторы и предшествующие наркозы [4]. Частота легких форм фторотанового гепатита у взрослых после второй экспозиции фторотана достигает 20%. При развитии желтухи летальность существенно возрастает. По данным исследования [1] из 310 больных галотановым гепатитом умерли 139 (46%). При развитии комы и значительном увеличении протромбинового времени (ПВ) шансы на выздоровление вне проведения

Динамика биохимических показателей крови у больного Р, 11 лет

Показатель	Значение показателей в динамике							
	29.10.06	30.10.06	31.10.06	01.11.06	02.11.06	03.11.06	04.11.06	06.11.06
Общий белок, г/л	55,4	46,8	58,3	64	64,2		63,6	46,8
Альбумин, г/л	32,6		30	29,5	24	23		19
Креатинин, мкмоль/л	64		68,3		64,3	42,3	69,9	48,6
АЛТ, Е/л	2850	1350	600	411	127	214	270	208,5
АСТ, Е/л	2300	430,7	212,5	169	319	302	363	200,7
Билирубин, мкмоль/л	300,9	260,9	300	509	507	440	502,3	520
Прямой	134,4	85,8	92	73,7	228	230	259,7	290
Непрямой	166,5	178,1	208		279	210	242	230
ПТИ, %	40	12,1	43,3	39,4	37,5	28,9	32	27,7
ФГ, г/л	1,55	0,88	1,33	1,75	0,66	0,44	1,33	

операции трансплантации печени по экстренным показаниям практически отсутствуют.

Специфических маркеров фторотанового гепатита не существует. В его диагностике может помочь тщательный анализ анамнеза, лабораторных данных в периоперационном периоде, а также исключение других возможных причин гепатита.

Приводим случай ФПН, обусловленной фторотаном, у ребенка Р, 11 лет.

Из анамнеза болезни: в результате травмы 06.10.2006 у ребенка произошел закрытый перелом костей правого предплечья в нижней трети со смещением. Под масочным фторотановым наркозом (длительность 20 мин, концентрация фторотана 3,0–2,5–2,0 об.%, без подачи закиси азота) выполнена репозиция, наложена гипсовая повязка. Однако на контрольной рентгенограмме сохранялось смещение костных отломков, в связи с чем 09.10.06 ребенок был госпитализирован в травматологическое отделение больницы одного из городов юга Кузбасса. В биохимическом анализе крови при поступлении патологии печени не выявлено (общий белок – 85 г/л, билирубин – 11 мкмоль/л). Повторная закрытая репозиция под масочным фторотановым наркозом (длительность 30 мин, концентрация фторотана 3,0–2,5–2,0 об.%, без подачи закиси азота) была выполнена 12.10.06 без эффекта. Дальнейшее оперативное вмешательство отложено, так как 18–19.10.2006 (6–7-е сутки после второго фторотанового наркоза) отмечено повышение температуры до фебрильных цифр (38,0–39,5), умеренная гиперемия зева, сухой кашель. Описанная симптоматика была расценена как проявление респираторной аллергии, назначены антигистаминные и муколитические препараты. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Общий и биохимический анализы крови: Л – $5,5 \times 10^9$ /л, э – 4%, п/я – 12%, с/я – 52%, СОЭ – 3 мм, билирубин – 16 мкмоль/л, АЛТ – 45 Е/л, АСТ – 25 Е/л. К 20.10.06 температура нормализовалась и 24.10.2006 было проведено оперативное лечение (фиксация места перелома гвоздем Богданова) под масочным фторотановым наркозом продолжительностью 60 минут. Через 3-е суток после анестезии (27.10.06) у ребенка появились субфебрильная температура, многократная рвота, иктеричность склер и кожи с документированным повышением билирубина до 180 мкмоль/л (прямой –

141 мкмоль/л); другие показатели функционального состояния печени не исследовали. Проводили инфузионную терапию (гемодез 10 мл/кг, растворы 10% глюкозы 20 мл/кг). Однако в течение последующих 48 часов у больного отмечено угнетение сознания до сопора, двигательное беспокойство, гипербилирубинемия 267 мкмоль/л, и 29.10.06 пациент был транспортирован в реанимационное отделение МЛПУ «ГДКБ №4» г. Новокузнецка.

При поступлении тяжесть состояния обусловлена печеночной комой, оценка по шкале ком Глазго (ШКГ) составила 7 баллов, по шкале АРАСНЕ II – 12 баллов. Температура 36,5°C, дыхание поверхностное, при аускультации – необильные влажные хрипы с обеих сторон, АД – 127/71 мм рт. ст., ЧСС – 78 в мин. Кожные покровы и слизистые интенсивно желтого цвета, единичные сосудистые «звездочки» на лице и передней брюшной стенке, изо рта «печеночный запах», живот мягкий, печень не пальпируется (симптом «пустого подреберья»), селезенка не увеличена. По мочевоому катетеру – моча коричневого цвета.

Лабораторные показатели: билирубин – 300 мкмоль/л (прямая фракция – 134,4 мкмоль/л, непрямая – 166,5 мкмоль/л), гиперферментемия (АЛТ – 2850 Е/л, АСТ – 2300 Е/л), гипопротромбинемия (ПТИ – 40%), снижение фибриногена до 1,5 г/л, гипокалиемия (2,59 ммоль/л), умеренный лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9$ /л).

Маркеры гепатита В (HBsAg, антитела к HBsAg, HBcoreAg IgM, HBcoreAg IgG, HBeAg IgG) не обнаружены.

Анамнез заболевания, быстрый темп развития отека мозга и энцефалопатии на фоне желтухи, наличие симптома «пустого подреберья», «печеночного запаха» позволили предположить развитие у ребенка ФПН токсического (фторотанового) генеза.

С момента поступления ребенку проводили ИВЛ аппаратом «Maquet Servo-S» в режиме Pressure Control (Rate – 18 в 1 мин, PC – 16 см вод. ст., PEEP – 4 см вод. ст., FiO₂ – 0,45) с контролем показателей газов артериальной крови и кислотно-щелочного состояния. Инфузионная терапия включала растворы 10% глюкозы в объеме 40 мл/кг/сут, с добавлением 7,5% KCl 1–1,5 ммоль/кг/сут, 10% NaCl 1–1,5 ммоль/кг/сут; антибактериальная терапия (клафоран 100 мг/кг/сут

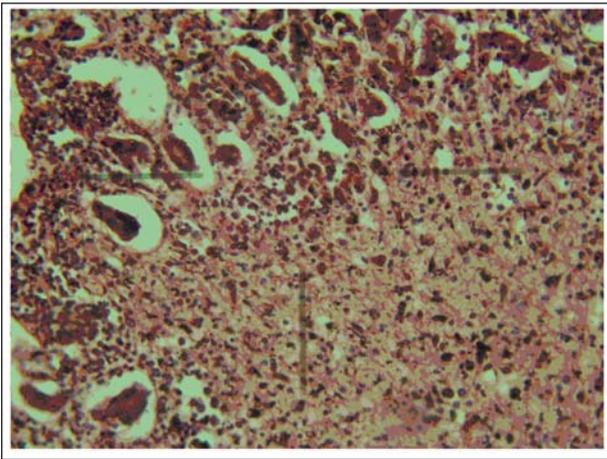


Рис. 1. Тотальный некроз гепатоцитов у больного Р. 11 лет с фульминантной печеночной недостаточностью. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×160.

в/в + ципрофлоксацин 15 мг/кг/сут *per os*), дюфалак через желудочный зонд, витамины. Через 3 часа после поступления был начат плазмаферез с удалением 2 ОЦП в течение 1-х суток и еще 2 ОЦП за 2-е сутки.

Несмотря на проводимые мероприятия, отмечалась отрицательная динамика — прогрессирование печеночной и развитие полиорганной недостаточности, проявляющихся нарастанием желтушности кожи и слизистых, глубины комы (3 балла по ШКГ), сердечно-сосудистой недостаточности на фоне кардиотонической терапии (дофамин 5–10–15 мкг/кг/мин, добутамин 5–10–15 мкг/кг/мин). Данные неврологического осмотра 02.11.06 (атония, арефлексия, гипотермия, отсутствие самостоятельного дыхания), результаты проведенной электроэнцефалографии (при регистрации биоактивности мозга от 8 электродов в течение 30 мин получена изоэлектрическая прямая, без реакции на афференты) позволили предположить смерть мозга, оценка по шкале АРАСНЕ II на этот момент составила 22 балла, что соответствует прогнозируемой летальности >50%. В биохимических анализах наблюдалось дальнейшее нарастание гипербилирубинемии до 500 мкмоль/л, сохранение гипопротромбинемии (27,7%), гипопфибриногенемии (0,44 г/л) и снижение ферментемии (АЛТ — 127 Е/л, АСТ — 319 Е/л). На фоне про-

грессирования полиорганной недостаточности 06.11.06 наступила смерть ребенка.

При патологоанатомическом исследовании печень уменьшена в размерах, масса 670 г (N — 840 г), дряблая, поверхность гладкая, край закруглен. На разрезе ткань пестрого вида из-за множественных мелких серовато-красных очагов. Печеночные вены расширены до 0,9 см. Желчный пузырь напряжен, в просвете 50 мл густой черно-зеленой желчи, слизистая бархатистая, желчные протоки проходимы. Диаметр воротной вены 1,0 см. При гистологическом исследовании печени: тотальный некроз гепатоцитов всех отделов долек. Дольки коллабированы, строма обнажена с большим количеством макрофагов, цитоплазма которых перегружена желчным пигментом. Портальные тракты сближены между собой, в них отмечается пролиферация междольковых желчных протоков с признаками внутрипротокового холестаза, умеренно выраженная очаговая лимфоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов.

Таким образом, у ребенка с переломом костей предплечья через 3 недели нахождения в стационаре развивается клиника острой печеночной недостаточности. Уточнить этиологический фактор фульминантной печеночной недостаточности всегда очень сложно. Данные морфологического исследования (подострый некроз) не позволяют установить этиологический фактор. Маркеры гепатотропных вирусных инфекций могут быть отрицательными более чем у 2/3 больных, однако отсутствие НВs-антител у больного с ФПН позволяет с высокой степенью вероятности исключить вирусный гепатит В [1, 3]. При болезни Вильсона ФПН, как правило, сопровождается массивным внутрисосудистым гемолизом. Отсутствие в анамнезе указаний на прием парацетамола, изониазида, рифампицина исключает другие возможные причины токсического гепатита медикаментозной этиологии. В этих условиях наиболее вероятной причиной ФПН следует рассматривать токсический фторотановый гепатит, так как на протяжении 18 дней ребенку проведено 3 ингаляционных наркоза с использованием фторотана (2 репозиции и операция). Необходимо отметить, что лечение фульминантной печеночной недостаточности не зависит от ее этиологии, за исключением парацетамоловой ФПН [2].

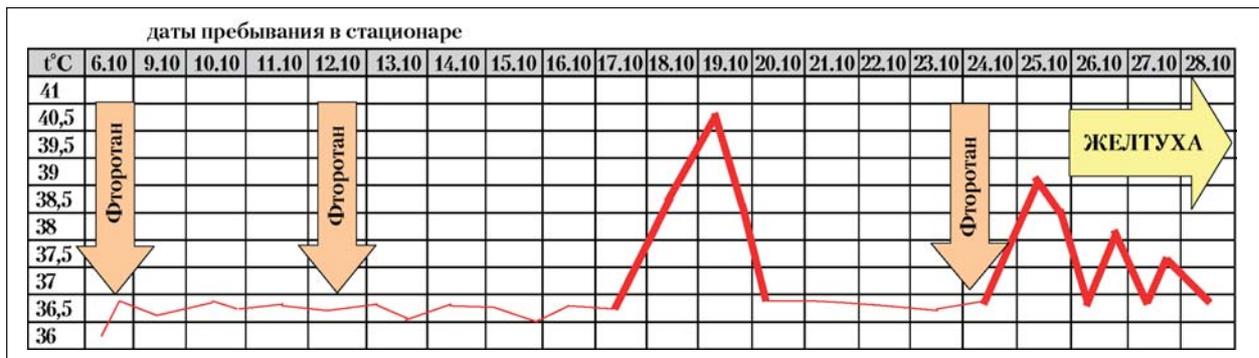


Рис. 2. Динамика развития клинических признаков фторотанового гепатита у больного Р. (появление лихорадки после второй анестезии и желтухи с нарушением сознания — после третьего обезболивания).

В качестве одного из важных диагностических симптомов фторотанового гепатита рассматривается появление лихорадки на 1–11-е сутки после наркоза и появление желтухи (обычно через 10–28 сут после первого фторотанового наркоза и через 3–17 сут в случае повторного) [1]. Промежуток времени между лихорадкой и появлением желтухи, равный, примерно, 1 нед, имеет диагностическое значение и позволяет исключить другие причины послеоперационной желтухи [1]. Подобная симптоматика мо-

жет служить «первым сигналом» развития тяжелого ятрогенного осложнения со стороны печени и это хорошо заметно при ретроспективном анализе истории болезни. При малейших, даже слабовыраженных, указанных признаках (лихорадка, иктеричность кожных покровов, повышение АЛТ, АСТ) после фторотанового обезболивания его повторное применение абсолютно противопоказано. Использование фторотана у этих больных возможно не ранее чем через 6 месяцев [1].

Литература

1. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина; 1999. 403–406.
2. *Линг Л. Д., Кларк Р. Ф., Эрикссон Т. Б.* Секреты токсикологии. М.: Бинном; 2006. 46–59.
3. *Майер К. -П.* Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар Медицина; 2000. 108–120.
4. *Дюк Дж.* Секреты анестезии. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 274–279.
5. *Морган-мл. Дж. Э., Михаил М. С.* Клиническая анестезиология; 3. М.: Бинном; 2003. 19–21.

Поступила 09.04.07

ACCP 2007 – American College of Chest Physicians

From 20/10/2007 to 25/10/2007
In Chicago, Illinois, United States
Phone: +1 847 498-1400
Fax: +1 847 498-5460
Email: accp@chestnet.org
Website: <http://www.chestnet.org>

A.P.I.C.E 2007 International Symposium on Critical Care Medicine 22th Annual Meeting

From 9/11/2007 to 11/11/2007
In Venice, Italy
Phone: +39 040 660352
Fax: +39 040 660353
Email: apice@keycongressi.it
Website: <http://www.keycongressi.it>

SCCM 2008 – Society of Critical Care Medicine – 37th Critical Care Conference

From 2/2/2008 to 6/2/2008
In Honolulu, Hawaii, United States
Phone: +1 847 827 6888
Fax: +1 847 827 6886
Email: registration@sccm.org
Website: <http://www.sccm.org>

ATS 2008 – American Thoracic Society

From 16/5/2008 to 21/5/2008
In San Francisco, California, United States
Phone: +1 212 315-8658
Fax: +1 212 315-8653
Website: <http://www.thoracic.org>

IFFS – International Federation Shock Society

From 28/6/2008 to 2/7/2008
In Cologne, Germany
Phone: +49 (0)221 98957-0
Fax: +49 (0)221 98957-30
Email: sekretariat-neugebauer@uni-koeln.de

Society of Critical Care Medicine: 38th Critical Care Congress

From 31/1/2009 to 4/2/2009
In Nashville, Tennessee, United States
Phone: +1 847 827-6888
Fax: +1 847 827-6886
Email: info@sccm.org
Website: <http://www.sccm.org>