

УДК 616.36-002.1-02:615.211

Случай острого лекарственного гепатита после фторотанового наркоза

И.Ю. Пирогова³, Е.В. Берестова¹, О.Ю. Бастриков³, Е.Б. Ковалева²,
Т.П. Петухова², М.В. Гусева¹, И.А. Губина¹, И.В. Резепин², С.П. Синицын³

¹ МУЗ ГКБ № 8, Челябинск

² МУЗ ГКБ № 3, Челябинск

³ ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

Case of acute drug-induced hepatitis after halothane anesthesia

I.Yu. Pirogova³, Ye.V. Berestova¹, O.Yu. Bastrov³, Ye.B. Kovaleva², T.P. Petukhova²,
M.V. Guseva¹, I.A. Gubina¹, I.V. Rezepin², S.P. Sinitsyn³

¹ Municipal healthcare institution, city clinical hospital N 8, Chelyabinsk;

² Municipal healthcare institution, city clinical hospital N 3, Chelyabinsk;

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy»

Цель публикации. Представить случай тяжелого острого лекарственного гепатита после фторотанового наркоза в контексте важности сбора аллергологического анамнеза до проведения оперативного лечения и определения лечебной тактики ведения пациентов, используя современные прогностические шкалы.

Основные положения. Биотрансформация летучих анестетиков может приводить к появлению в организме токсических метаболитов и промежуточных продуктов, приводящих к повреждению печени и почек. Нарушения функции печени проявляются двойко: ранние (преходящее повышение активности трансаминаз) и поздние (гепатонекроз). Смертность при последних достигает 50–80%. В приведенном клиническом наблюдении описаны оба варианта, разнесенные по времени у одной и той же больной. Несмотря на развитие острого лекарственного гепатита с тяжелой печеночной недостаточностью, комплексная терапия привела к благоприятному исходу, включая отдаленный результат.

Заключение. Наиболее важными факторами, определяющими благоприятный прогноз при лекарственном поражении печени, представляются терапия глюкокортикостероидами в адекватных дозах, применение МАРС-терапии и отсутствие у пациентки фонового заболевания печени. Применение схем

The aim of publication. To present the case of severe acute drug-induced hepatitis after halothane anesthesia in relation to significance of allergies history preoperative inquiry and assessment of medical management of patients, using modern prognostic scales.

Key points. Biotransformation of volatile anesthetics can result in production of toxic metabolites and metabolic by-products, resulting in damage of the liver and kidneys. Disorders of liver function can be of two types: early – transient elevation of transaminase activity and late – liver necrosis. Mortality rate at the latter reaches 50–80%. In presented clinical case both variants developed in the same patient in different terms are described. Despite of acute drug-induced hepatitis with severe liver failure, complex treatment resulted in favorable outcome, including the remote-terms result.

Conclusion. The most important factors determining favorable prognosis at drug-induced liver disease, include adequate doses of glucocorticosteroids, application of MARS-therapy and absence of background liver disease. Application of differential diagnostics algorithms and prognostic scales at drug-induced liver disease helps clinician to choose proper treatment approach at specific stage.

Key words: acute drug-induced hepatitis, halothane anesthesia.

Пирогова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия». Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Pirogova Irina Yu. – MD, PhD, Chair of internal diseases faculty course, Chelyabinsk state medical academy. Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 454092, Chelyabinsk, Vоровского str., 64

дифференциальной диагностики и прогностических шкал при лекарственном поражении печени помогает клиницисту выбрать соответствующую лечебную тактику на конкретном этапе лечения больного.

Ключевые слова: острый лекарственный гепатит, фторотановый наркоз.

Летучие анестетики — группа химических веществ, применяемых для проведения наркоза. В настоящее время данная группа препаратов и соответственно наркоз с их применением занимают ведущее место в современной анестезиологической практике. Основные причины — это легкая управляемость наркозом и невысокая стоимость. С другой стороны, токсичность летучих анестетиков ограничивает их использование [3].

Токсичность указанных препаратов — очень актуальная тема, особенно принимая во внимание тот факт, что именно летучие анестетики являются «сердцевинной» анестезиологического арсенала в большинстве стран мира. Попытки заменить их внутривенными анестетиками достаточно результативны, но на пути повсеместного внедрения тотальной внутривенной анестезии встает «всего» одно препятствие — стоимость.

Летучие анестетики, в частности фторотан, представляют сегодня наиболее дешевый, надежный способ обеспечения анестезии для почти всех видов хирургических вмешательств. До середины 60-х годов прошлого столетия считалось, что они практически не подвергаются метаболизму в организме человека. Между тем при более тщательном изучении это не нашло подтверждения, что сыграло важную роль в решении вопросов токсичности рассматриваемых веществ. Биотрансформация летучих анестетиков может приводить к появлению в организме токсических метаболитов и промежуточных продуктов, приводящих к повреждению печени и почек. Пути такой биотрансформации до некоторой степени зависят от наличия кислорода в тканях печени.

Основным ферментом, связанным с метаболизмом анестетиков, является система цитохромов P-450, обеспечивающих окислительный метаболизм многих лекарств. Однако существует альтернативный (восстановительный) путь метаболизма. Так, в обычных условиях практически не происходит дефлюоринизации фторотана; в условиях гипоксии печени в результате метаболизма появляется довольно значительное количество ионов фтора.

Фторотан (2-бromo-2-хлоро-1.1.1-трифторэтан) — один из нескольких галогенсодержащих анестетиков, синтезированных в 1950–1955 гг. В настоящее время это один из наиболее широко применяемых во всем мире анестетиков, но в последнее

десятилетие его применение существенно снизилось в развитых странах в связи с проблемой гепатотоксичности и появлением новых, более современных препаратов.

Значительное количество фторотана подвергается метаболизму (20–45%) и окисляется до трифторацетиловой кислоты и ионов хлора и брома. В противоположность окислительному восстановительный метаболизм фторотана в норме присутствует в очень небольших количествах, хотя именно этот путь заметно усиливается при гипоксии печени и приводит к образованию ионов фтора и галогенизированных двухкарбонных соединений, наличие которых связывают с гепатотоксичностью фторотана.

Одно из первых (и далеко не единственных) сообщений о послеоперационной желтухе и смерти больных после применения фторотана появилось в 1958 г. Для выяснения причин был проведен ряд исследований, наиболее известным из которых было национальное исследование фторотана в США в 1963 г. В ходе этого исследования проверены данные нескольких десятков тысяч анестезий с применением фторотана в ряде крупных хирургических центров США. В результате проведенной работы сделан вывод, что фторотан является безопасным анестетиком, хотя были выявлены факторы риска, связанные с развитием нарушений функции печени, которые более вероятны при множественных анестезиях, у больных среднего и старшего возраста, с ожирением, чаще у пациентов женского пола.

С клинической точки зрения, расстройства функции печени проявляются двояко. Особенно частая реакция, наблюдающаяся у 8–40% больных через 1–3 дня после фторотанового наркоза, заключается в преходящем повышении уровня аминотрансфераз при полном отсутствии клинических симптомов. Второй тип реакций обнаруживается в виде гепатонекроза, проявляется через 5 дней после наркоза и сопровождается резким подъемом активности аминотрансфераз. Длительность анестезии при этом не имеет большого значения; были описаны фатальные реакции после коротких операций. Реакции данного типа встречаются редко, средняя частота варьирует по разным источникам, но общее мнение склоняется к цифре 1:35 000, т. е. одна реакция на 35 000 наркозов. Летальность при таком осложнении составляет от 50 до 80%.

Для объяснения механизма подобных реакций было предпринято огромное число исследований. Наиболее принятой моделью в настоящее время считается иммунологическая. Один из метаболитов фторотана — трифторацетат — связывается с белками мембран клеток печени, включая цитохром Р-450. Указанная комбинация из белка и трифторацетата у ряда пациентов вызывает выработку антител к белкам печени, что и приводит к последующему ее некрозу.

В результате применения фторотана наличие антител удалось продемонстрировать у 70% больных с печеночным некрозом. Почему такая реакция возникает именно у этих больных, остается невыясненным до сих пор. Некоторое время была популярна гипотеза, объясняющая некроз печени избытком ионов фтора. Однако с внедрением в практику севофлюрана, метаболизм которого может вызывать повышение концентрации ионов фтора выше принятых норм безопасности, и в связи с отсутствием каких-либо нарушений со стороны печеночных проб эта гипотеза подвергается основательным сомнениям.

В 1986 г. Комитет по безопасности медикаментов издал рекомендации, в которых предписывается назначать фторотан с интервалом по меньшей мере в 3 месяца. Кроме того, наличие в анамнезе необъясненной желтухи и гипертермии после применения фторотана являются противопоказанием к его использованию. Справедливости ради следует отметить, что если гепатотоксичность фторотана действительно реализуется через иммунологические механизмы, то само понятие безопасного интервала теряет всякий смысл.

За прошедший период произошли существенные изменения в арсенале летучих анестетиков, что позволяет избежать серьезных токсических реакций. Однако это не означает, что новые летучие анестетики абсолютно безопасны. Были опубликованы случаи токсических реакций на изофлюран, десфлюран. Реакции эти носят сугубо единичный характер, тем не менее они описаны. Поэтому авторам статьи представляется, что приведенное клиническое наблюдение будет интересным для практикующих врачей.

Больной Т. 43 лет в ноябре 2008 г. под фторотановым наркозом была выполнена плановая операция — левосторонняя аднексэктомия по поводу цистаденомы яичника. Через 5 дней поднялась температура до 39 °С, пропал аппетит, появились желтуха, тошнота, носовые кровотечения. Осмотрена инфекционистом, исключен острый вирусный гепатит. Устранена также вероятность острой хирургической патологии (по данным УЗИ органов брюшной полости и при осмотре абдоминальным хирургом).

Больная была направлена в терапевтический стационар. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное эндогенной интоксикацией, пече-

ночной недостаточностью, печеночной энцефалопатией.

По результатам биохимических проб выявлены синдромы цитолиза и холестаза — уровень общего билирубина 516 мкмоль/л, прямого билирубина до 306 мкмоль/л, *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) 984 ЕД/л, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) 450 ЕД/л, *щелочной фосфатазы* (ЩФ) 565 ЕД/л, *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) 321 ЕД/л, обнаружены нарушения синтетической функции печени — альбумин 40 г/л, *протромбиновый индекс* (ПТИ) 41%, холестерин 2,4 ммоль/л, мочевины 2,6 ммоль/л. На фоне аноксии, диспепсии, фебрилитета отмечались синдром системного воспалительного ответа — лейкоциты крови 25×10^9 с нейтрофильным сдвигом, диспротеинемия — γ -глобулины 40%, повышение уровня α -фетопротеина, раково- и карциноэмбрионального антигенов, эозинофилия.

В ходе дальнейшего обследования исключена вирусная, аутоиммунная, алкогольная этиология заболевания. При прицельном расспросе выяснено также, что в анамнезе имеется эпизод желтухи после холецистэктомии, проведенной 10 лет назад.

Состояние больной расценено как лекарственное поражение печени анестетиком фторотаном — для дифференциальной диагностики и прогноза применялись известные алгоритмы [1] (рис. 1). В частности, по шкале SIOMS (Councils for International Organization of Medical Sciences) пациентка набрала 13 баллов, что однозначно свидетельствует о лекарственном поражении печени (рис. 2). При определении коэффициента R для разграничения гепатоцеллюлярного и холестатического поражения получено значение 4,1, что говорит о сочетанном поражении. При определении прогноза заболевания по Ну's law результат составил 24–25 норм, сочетание гепатоцеллюлярного поражения и желтухи ассоциировано с плохим прогнозом (летальность более 10%). Учитывая это, основными компонентами комплексного лечения были глюкокортикостероиды (внутривенно 2,5 мг на 1 кг массы тела больной), гепатопротекторы (гептрал, урсосан), дезинтоксикационные и гемостатические средства, терапия печеночной энцефалопатии [2]. Динамика лабораторных данных на фоне лечения приведена на рис. 3 и 4.

Через 2 нед от начала терапии состояние больной клинически стабилизировалось, при полном отсутствии жалоб сохранялись гипербилирубинемия до 17 норм, синдромы цитолиза (преимущественно за счет активности АлАТ) до 8 норм, холестаза (уровни ГГТП до 5 норм, ЩФ до 3 норм), признаки гепатодепрессии. Для оценки прогноза на этом этапе применена шкала MELD: $MELD = 11,2 \times \ln(MHO) + 9,6 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,4$, где \ln — натуральный логарифм, МНО — международное нормализованное отношение.

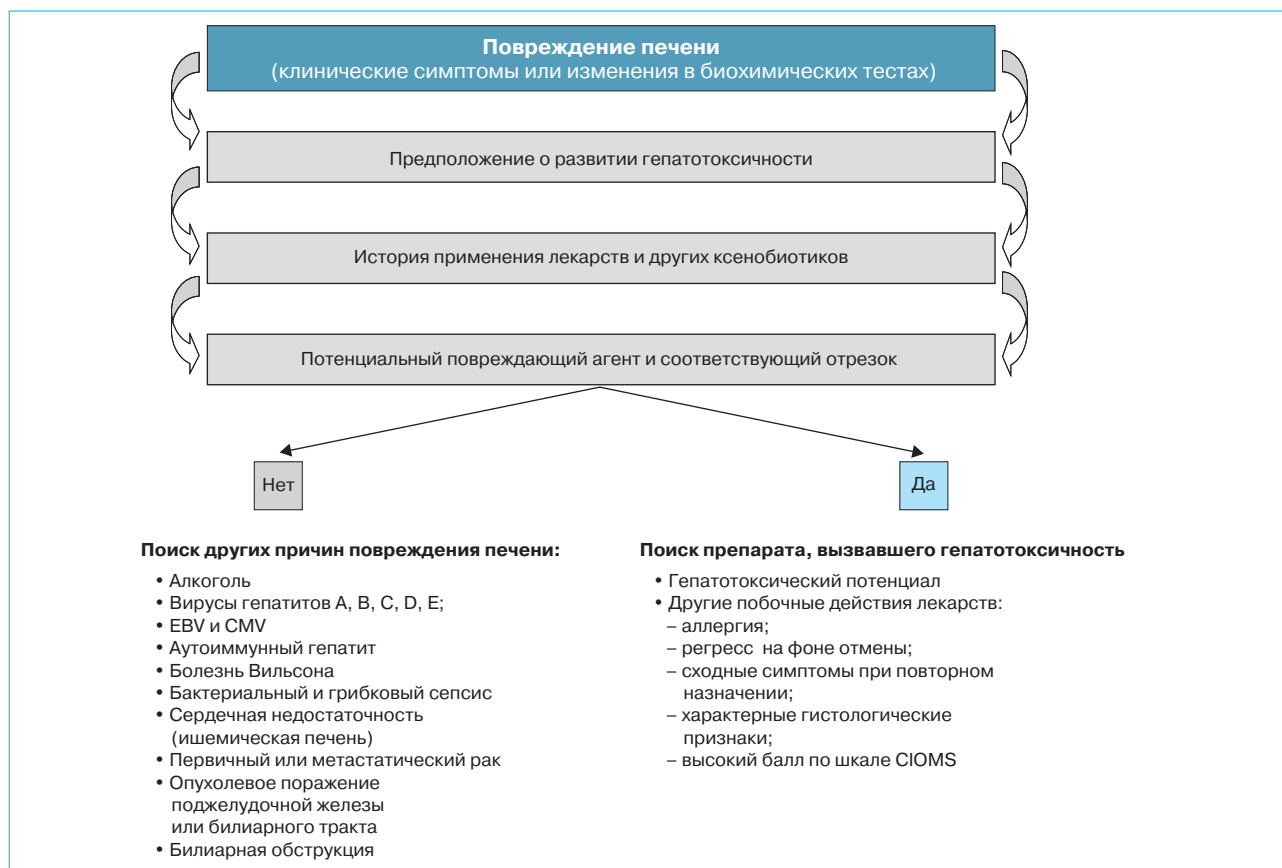


Рис. 1. Действия врача при подозрении на лекарственное поражение печени (M. Garscia-Cortes et. al. J Hepatology, 2011; 55:683-91)

Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD более 18 баллов.

Принимая во внимание недостаточную эффективность медикаментозной терапии, принято решение о необходимости применения *молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы* (МАРС). Как известно, острый лекарственный гепатит является одним из показаний к проведению МАРС-терапии. После трех стандартных сеансов отмечены значительный регресс синдрома холестаза по клиническим и лабораторным данным (см.

рис. 3), тенденция к нормализации стигм, отражающих синтетическую функцию печени (см. рис. 4). Эти показатели были достигнуты в течение месяца стационарного лечения, затем пациентка продолжила терапию гепатопротекторами амбулаторно.

Отдаленные результаты прослежены спустя 4 года. Активных жалоб нет, пациентка прибавила в весе 8 кг (ИМТ 28 кг/м²). При осмотре и обследовании патологические изменения гепатобилиарной зоны отсутствуют. По лабораторным данным: уровень ГГТП 1,3 нормы, ЩФ

Параметры	Баллы
Хронологические критерии	
Время от начала приема препарата до появления симптомов токсичности	+1 – +2
Время от момента отмены препарата до появления симптомов токсичности	0 – +1
Тип реакции	–2 – +3
Факторы риска	0 – +2
Сопутствующая терапия	–3 – 0
Исключение других причин	–3 – +2
Информация из анамнеза	0 – +2
Реакция на повторное назначение препарата	–2 – +3

Рис. 2. Шкала CIOMS – диагностика лекарственного поражения печени (M. Garscia-Cortes et. al. J Hepatology, 2011; 55:683-91)

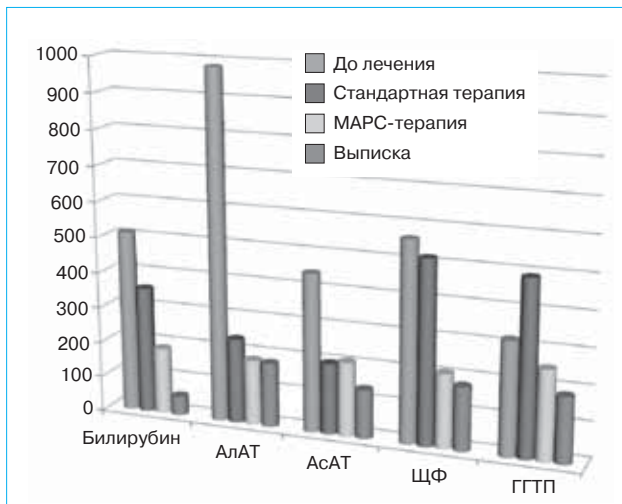


Рис. 3. Динамика стигм синдрома цитолиза и холестаза у больной Т. на фоне терапии

1,2 нормы. При УЗИ органов брюшной полости отмечаются диффузные изменения печени, размеры в норме. Эластометрия не выявила наличия фиброза, результат 4,7 кПа.

Заключение

Комментируя приведенное клиническое наблюдение, следует подчеркнуть важность сбора аллергологического анамнеза при проведении хирургического лечения. Несмотря на развитие у больной тяжелого острого лекарственного гепатита,

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В. и др.* Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона // *Рос. мед. вести.* – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 1–7.
1. *Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., et al.* The case of severe drug-induced hepatitis, caused by long-term cordarone intake // *Ros.Med vesti* – 2009. – Vol. 14, N 2. – P. 1–7.

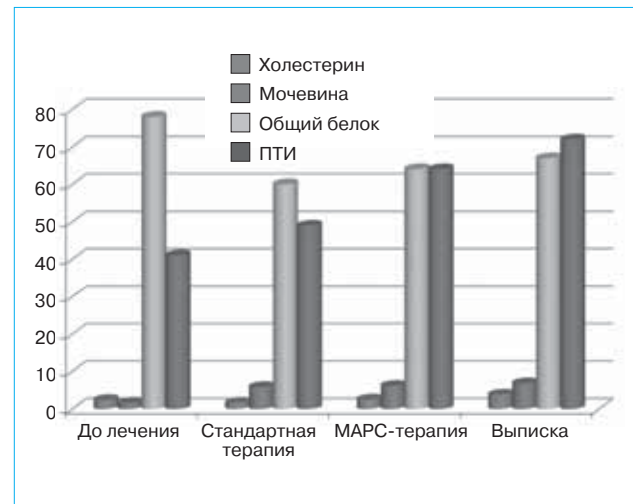


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей синтетической функции печени у больной Т. на фоне терапии

комплексная терапия привела к благоприятному исходу, включая отдаленный результат.

Наиболее важными факторами, определившими благоприятный прогноз, представляются: применение глюкокортикостероидов в адекватных дозах, МАРС-терапия и отсутствие у пациентки фонового хронического заболевания печени.

Использование рассмотренных схем дифференциальной диагностики и прогностических шкал при лекарственном поражении печени помогает клиницисту выбрать необходимую лечебную тактику на конкретном этапе ведения больного.

2. *Рациональная фармакотерапия в гепатологии* / Под ред. *В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова.* – М.: Литтерра, 2009. – 304 с.
2. *Rational pharmacotherapy in hepatology* / ed.: *V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov.* – М.: Litterra, 2009. – 304 p.
3. *Burnell R. et al.* Biodegradation and organ toxicity of new volatile anesthetics // *Current Opinion in Anaesthesiology.* – 1993. – Vol. 6. – P. 644–647.