

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.279.03:616-099-036.11-02:615.918-06

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕМАКСОЛА В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ

В.В. Шилов³, С.А. Васильев^{1,2}, О.А. Кузнецов^{1,2}, А.Ю. Андрианов¹, И.А. Шикалова¹, Р.Л. Колпаков¹, И.В. Неженцева¹

¹ГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, 199106 Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015 Санкт-Петербург

Представлено клиническое наблюдение крайне тяжелого отравления ядом растительного происхождения (грибами). На фоне традиционной гепатопротекторной терапии (адеметионин, орнитина аспарат, эссенциальные фосфолипиды) не отмечено положительной динамики как функционального состояния печени, так и состояния больного. Более того, печеночная недостаточность осложнилась явлениями отека-набухания головного мозга, двусторонней пневмонии, острой дыхательной недостаточности смешанного генеза. Включение в программу интенсивной терапии ремаксолола в сочетании с орнитина аспаратом оказало положительное влияние на течение острой печеночной недостаточности, что проявилось в улучшении состояния больного и благоприятном исходе потенциально смертельного отравления.

Ключевые слова: острое отравление; аманитин; бледная поганка; ремаксол.

THE USE OF REMAXOL IN COMBINED INTENSIVE THERAPY OF ACUTE MUSHROOM POISONING

V.V. Shilov³, S.A. Vasil'tsev^{1,2}, O.A. Kuznetsov^{1,2}, A.Yu. Andrianov¹, I.A. Shikalova¹, R.L. Kolpakov¹, I.V. Nezhentseva¹

¹Sankt-Peterburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; ²Sankt-Peterburg State University; ³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Sankt-Peterburg, Russia

A case of very severe mushroom poisoning is reported. Traditional hepatoprotective therapy with ademethionine, ornithine-aspartate, and essential phospholipids failed to ensure positive dynamics of the hepatic and general functional state. Hepatic insufficiency was complicated by cerebral oedema and swelling, bilateral pneumonia, and acute respiratory distress of mixed genesis. Combined therapy with remaxol and ornithine aspartate produced beneficial effect, resulted in the improvement of the patient's condition and favorable outcome of the life-threatening intoxication.

Key words: acute poisoning; amanitin; death cap mushroom; remaxol.

Отравления ядами растительного происхождения, в частности грибами, относятся к потенциально опасным видам отравлений, которые часто имеют неблагоприятный исход [1, 2]. Летальность при указанных видах отравлений, даже на фоне своевременного лечения колеблется от 10 до 40% и зависит от вида гриба, дозы принятого яда и времени, прошедшего с момента отравления до начала оказания медицинской помощи. Наибольшую опасность представляет ошибочное употребление в пищу бледной поганки (*Amanita phalloides*), содержащей аматоксины и фаллотоксины [3], органом-мишенью для которых является печень [4]. Диагностика, лечение и прогноз при отравлениях бледной поганкой осложняются тем, что появление симптомов в среднем отсрочено на 10—14 ч. К основным симптомам отравления относятся боль в животе, тошнота, рвота, понос продолжительностью не менее 1 сут, короткая ремиссия, затем рецидивирование боли. При прогрессировании заболевания присоединяются токсическая гепатопатия с развитием желтухи и печеночной недостаточности, токсическая нефропатия с развитием острой почечной недостаточности, развитие коматозного состояния, отек-набухание головного мозга, часто с судорожным синдромом;

смерть наступает в течение 7—10 дней после употребления гриба в пищу.

Токсичные вещества, содержащиеся в бледной поганке, представляют собой термостабильные олигопептиды, которые не разрушаются при нагревании, устойчивы к высушиванию и протеолитическому действию протеаз желудочно-кишечного тракта. В 100 г свежих грибов содержится 10 мг фаллоидина, 8 мг α -аманитина (смертельная доза 0,1 мг на 1 кг массы тела). Практически достаточно употребить в пищу один гриб, чтобы наступила смерть. Летальность при отравлении бледной поганкой может достигать 50% и более. Аманитотоксины оказывают ингибирующее действие на ядерные субстанции, в частности нарушают процессы репликации ДНК и РНК, тормозят синтез белка. В наибольшей степени это проявляется для клеток, участвующих в ферментативных реакциях синтеза и метаболизма, что проявляется аутолизом энтероцитов и гепатоцитов с грубой дискоординацией обменных процессов и распространенных, порой необратимых некрозов. Таким образом, формируется печеночная недостаточность, морфологическим субстратом которой служат жировая дистрофия и центрлобулярный некроз гепатоцитов. Острый гастроэнтерит приводит к обез-

воживанию, централизации кровообращения, нарушениям микроциркуляции. Фаллотоксины вызывают повреждения мембран митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом, что сопровождается выходом протеолитических ферментов в цитоплазму, «ферментативным перевариванием» цитоструктур и гибелью клеток [5].

В тяжелых случаях развивается печеночная энцефалопатия, часто являющаяся признаком тяжелого токсического поражения печени и неблагоприятного прогноза.

Лечение больших с тяжелыми формами острого отравления грибами должно быть комплексным и направленным как на максимально быстрое и эффективное удаление яда из организма, так и на терапию развившихся осложнений [6]. Эффективность этого подхода доказана неоднократно. Например, в литературе описан случай, когда при проведении ранней гемосорбции у больного через сутки после употребления 50 г грибов наступил благоприятный исход [7].

Особое внимание в интенсивной терапии при таких отравлениях отводят гепатотропной терапии, эффективность которой во многом определяет успех лечения [8, 9].

Приведенное в настоящей статье клиническое наблюдение интересно с тех позиций, что у больного на фоне длительной экспозиции яда отравление протекало с явлениями выраженной печеночной недостаточности с развитием полиорганных нарушений (печеночной энцефалопатии с развитием отека головного мозга, двусторонней пневмонии, острой дыхательной недостаточности смешанного генеза).

Больной Д., 21 года, масса тела 75 кг, поступил 27.08.10 переводом из инфекционной больницы, куда был доставлен 26.08.10 с клинической картиной острого гастроэнтерита (тошнота, рвота, понос). После проведенного в инфекционной больнице исследования инфекционная патология была исключена. Также было выявлено, что за сутки до поступления в стационар больной употреблял неизвестные грибы, которые собирал сам в черте города.

На 3-и сутки после отравления больной был доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 отдела клинической токсикологии СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Общее состояние больного на момент поступления расценивалось как тяжелое стабильное. Отмечались иктеричность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, незначительные явления энцефалопатии в виде заторможенности, оцениваемой в 12 баллов по шкале комы Глазго. Гемодинамических нарушений не было. Отмечалось изменение цвета мочи до темно-желтого. При исследовании кислотно-основного состояния выявлены выраженные метаболические изменения в виде развития декомпенсированного метаболического ацидоза с респираторной компенсацией и умеренными явлениями гипоксемии: рН 7,122, парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови 20,2 мм рт. ст., алкалоз 1,9, парциальное напряжение кислорода в артериальной крови 85 мм рт. ст. После начала интенсивной терапии (зондовое промывание желудка с введением энтеросорбента, очистительная клизма, инфузионная терапия, ощелачивающая терапия раствором трометамола) метаболические нарушения были купированы и состояние больного стабилизировалось. Сознание ясное. По рентгенологическим данным при поступлении в легких патологических изменений не выявлено. Общий анализ крови: Нб 183 г/л, эр. $6,16 \times 10^{12}/л$, тр. $279,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцитоз (до $15,0 \times 10^9/л$) с нейтрофильным сдвигом влево. Биохимический анализ крови: общий билирубин 33,8 мкмоль/л (норма 0—17 мкмоль/л), актив-

ность аспаратаминотрансферазы (АСТ) 412 Ед/л (норма до 31 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) 337,1 Ед/л (норма до 31 Ед/л), общий белок 72 г/л (норма 64—83 г/л), умеренная гиперкалиемия (до 5,72 ммоль/л), гипонатриемия (до 126 ммоль/л), креатинин 0,240 мкмоль/л, мочевины 8,1 ммоль/л. Общий анализ мочи: плотность 1024, эритроциты 4—6 в поле зрения, белок 0,2 г/л. При токсико-химическом исследовании аманитин не обнаружен. С учетом имеющихся данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного исследования был установлен диагноз: Острое отравление ядом растительного происхождения (грибами, вероятно бледной поганкой) тяжелой степени. Острая печеночная недостаточность. Нефропатия средней степени тяжести. Токсическая энцефалопатия. При поступлении был проведен сеанс обменного плазмафереза.

С гепатопротективной целью на фоне базовой инфузионной терапии (до 3,5 л/сут) и обильного питья назначен препарат эссенциальных фосфолипидов в дозе 5,0 г внутривенно струйно в разведении аутокровью 1 раз в сутки и орнитина аспарат в дозе 10 мл в разведении 400 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 3 дней.

На фоне проводимой терапии, однако, отмечалось ухудшение состояния больного, что проявлялось на 4-е сутки лечения повышением уровня АЛТ до 2335,3 Ед/л, АСТ до 1021 Ед/л, уровня общего билирубина до 106,6 мкмоль/л, снижении уровня общего белка до 47 г/л. Тяжесть состояния также проявлялась выраженной коагулопатией: снижением уровня фибриногена до 0,6 г/л (норма 2—4 г/л), протромбинового индекса (ПТИ) до 20% (норма 93—107%), повышение МНО до 6,0 (норма 0,8—1,2). В связи с этим интенсивную терапию с 4-х суток лечения было решено дополнить включением адеметионина в дозе 400 мг в разведении 400 мл физиологического раствора 2 раза в сутки с периодичностью 12 ч. На фоне проводимого лечения, однако, отмечено нарастание явлений печеночной недостаточности. На 7-е сутки лечения у больного обнаружена резкая отрицательная динамика заболевания, проявившаяся в угнетении сознания до уровня комы I степени (6 баллов по шкале ком Глазго), ухудшении показателей, отражающих функциональное состояние печени. Наблюдалось резкое повышение уровня цитолитических ферментов и общего билирубина: повышение активности АЛТ до 3881,6 Ед/л, АСТ до 892 Ед/л, уровня билирубина до 193,2 мкмоль/л. Положение усугублялось присоединением явлений двусторонней пневмонии, подтвержденной данными рентгенологического исследования.

Ухудшение состояния было обусловлено также присоединением явлений острой дыхательной недостаточности смешанного генеза ввиду как развития отека-набухания головного мозга, так и прогрессирования явлений двусторонней пневмонии. В связи с этим больному было начато проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме Assistant Control под контролем показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови. В связи с неэффективностью гепатопротективная терапия была изменена: в интенсивную терапию с 7-х суток был включен ремаксол в дозе 400 мл 3 раза в сутки через 8 ч и продолжено введение орнитина аспарата в дозе 10 мл в разведении 400 мл физиологического раствора. Проведен повторный сеанс мембранного плазмафереза с плазмообменом. С целью коррекции нарушений белкового обмена и коагулопатии проводили инфузии свежезамороженной плазмы и альбумина с 7-х по 19-е сутки лечения. С момента начала ИВЛ больному назначено зондовое энтеральное питание (нутриэн гепа). С 9-х суток лечения отмечены положительные сдвиги, что проявлялось в снижении активности АЛТ

Динамика изменений показателей функций печени на фоне проводимой интенсивной терапии

Сутки	Билирубин общий, мкмоль/л	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	Общий белок, г/л
1-е	33,8	412	337,1	72
4-е	106,6	1021	2335,3	47
7-е	193,2	892	3881,6	61
8-е	204,7	243	2338,2	64
9-е	171,6	91	1031	58
10-е	191,9	83	574,5	61
11-е	183,3	62	421,7	65
12-е	191,6	91	340,1	57,2
13-е	243,9	69	238,7	59
14-е	224,4	86	188	53
16-е	140,1	36	86,7	63
18-е	52,8	35	65,6	59
19-е	58,8	44	58,5	55
20-е	100,3	58	59,5	56
21-е	66,7	34	47,7	57
22-е	53,2	28	45,8	61
23-и	47,7	27	53,5	65
25-е	34,4	25	47,3	62
26-е	34,6	31	47,1	64
27-е	31,4	28	38,8	66
28-е	34,7	23	33,6	67
29-е	29,8	18	29	67

до 1031 Ед/л, АСТ до 91 Ед/л, уровня общего билирубина до 171,6 мкмоль/л (см. таблицу). Улучшались показатели коагулограммы, что проявлялось в повышении уровня фибриногена до 2,5 г/л, ПТИ до 63% и снижении МНО до 1,72. Вероятно, при присоединении поли-

органных нарушений у больных с тяжелой печеночной недостаточностью имеется необходимость включения в интенсивную терапию гепатопротекторных препаратов с комплексными механизмами, включающими антигипоксантные и антиоксидантные эффекты.

Дальнейшее состояние больного характеризовалось положительной динамикой, отражающей восстановление функционального состояния печени (см. таблицу), уменьшение явлений коагулопатии на 14-е сутки (фибриноген 2,5 г/л, ПТИ 76%, МНО 1,37), хотя в улучшении этих показателей нельзя не учитывать роли трансфузии свежемороженой плазмы.

На 16-е сутки лечения у больного отмечено уменьшение явлений дыхательной недостаточности и энцефалопатии, в связи с чем больной был переведен на вспомогательные режимы ИВЛ. На 17-е сутки больной был переведен на самостоятельное дыхание, однако, по данным рентгенологического исследования, сохранялась массивная инфильтрация в нижней доле справа. В связи с этим продолжена антибактериальная и детоксикационная терапия. На 22-е сутки отмечена положительная рентгенологическая картина (регистрировались остаточные явления инфильтрации), и на 27-е сутки лечения явления пневмонии были купированы.

На 32-е сутки лечения больной был выписан домой в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения. Через 30 дней после выписки жалоб нет, состояние больного удовлетворительное.

Таким образом, острое отравление ядом растительного происхождения (грибами) характеризуется выраженными токсическими поражениями печени с декомпенсацией систем жизнеобеспечения (центральная нервная система, система дыхания), что требует включения комплекса мероприятий, направленных на максимально быстрое и эффективное удаление токсического агента, раннюю коррекцию метаболических расстройств, профилактику развития осложнений. Выбор гепатопротекторной терапии во многом определяет течение заболевания и его исход. Включение комплексного инфузионного гепатопротектора с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами ремаксола позволило наряду с гепатотропными эффектами снизить степень метаболических расстройств и улучшить состояние больного.

Сведения об авторах:

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Шилов Виктор Васильевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. токсикологии и экстремальной медицины.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Васильев Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, рук. отд. клинической токсикологии, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии мед. фак-та Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: sergey.a.vasilyev@gmail.com.

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 (токсикология)

Кузнецов Олег Анатольевич — врач анестезиолог-реаниматолог; преподаватель каф. анестезиологии и реаниматологии мед. фак-та Санкт-Петербургского государственного университета.

Андрианов Андрей Юрьевич — врач анестезиолог-реаниматолог.

Шикалова Ирина Анатольевна — врач анестезиолог-реаниматолог.

Колпаков Руслан Леонидович — врач анестезиолог-реаниматолог.

Неженцева Ирина Валентиновна — врач анестезиолог-реаниматолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. Элленохорн М.Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. М.; 2003; т. 2.
2. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.; 2008.
3. Jaeger A., Jehl F., Flesch F., Sauder P. et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning. Clin. Toxicol. 1993; 31: 63—80.
4. Koppel K. Clinical Symptomatology and management of mushroom poisoning. Toxicol. 1993; 31: 1513—40.
5. Шилов В.В., Мартинсон Т.Г., Лукин В.А. Острые отравления ядовитыми грибами: Пособие для врачей. СПб.; 2010.
6. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М.; 2009.
7. Feinfeld D.A., Mofenson H.C., Carraccio T. et al. Poisoning by amatoxin-containing mushroom in suburban. Clin. Toxicol. 1994; 31 (6): 715—21.
8. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека. 2007; 13: 14—8.
9. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотерапия. 2011; 56 (1—2): 13—7.

Поступила 08.02.13