

Д.Ю. Ефимов, А.Е. Щерба, Е.О. Сантоцкий, А.Ф. Минов,
А.М. Дзядзько, О.О. Руммо

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ОТРАВЛЕНИЕМ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ

УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск

Проанализированы эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечения пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью (ФПН), вследствие отравления бледной поганкой. Показано, что экстренная трансплантация печени (ТП) при ФПН, вызванной отравлением бледной поганкой, - высокоэффективный метод лечения, позволяющий спасти жизнь пациента. Своевременная госпитализация его в трансплантационный центр имеет определяющее значение для оказания адекватной медицинской помощи, так как позволяет проследить развитие ФПН в динамике и выявить показания для ТП. Известно, что существующие консервативные методы лечения печеночной недостаточности, в том числе экстракорпоральные методы детоксикации (МАРС, Prometheus), могут использоваться в качестве «моста» перед трансплантацией печени. Принятие решения о ТП должно базироваться на всесторонней оценке как метаболической и синтетической функции печени (уровень МНО, фактора V, мочевины, лактата), так и на степени энцефалопатии пациента.

Ключевые слова: *Amanita phalloides*, фульминантная печеночная недостаточность, трансплантация печени.

D.Yu. Efimov, A.E. Shcherba, E.O. Santotski, A.F. Minou, A.M. Dzyadzko, O.O. Rummo LIVER TRANSPLANTATION IN CASE OF AMANITA-INDUCED FULMINANT HEPATIC FAILURE

In this article we analyze the epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of patients with fulminant hepatic failure (FHF) due to Amanita poisoning. It is shown that emergency liver transplantation (LT) for FHF induced by Amanita phalloides ingestion - a highly effective method of treatment that saves the patient's life. Prompt referral to a transplant center (at least earlier than coma will develop) is essential to the provision of adequate medical care because it allows to trace the development of the FHF in the dynamics and identify indications for LT. Existing methods of conservative treatment of liver failure, including extracorporeal detoxification methods (e.g., MARS, Prometheus), can be used as a "bridge" to liver transplantation. Decision should be based on a comprehensive assessment of both metabolic and synthetic function of the liver (INR level, Factor V, urea, lactate), and on the patient's degree of encephalopathy.

Key words: *Amanita phalloides*, fulminant hepatic failure, liver transplantation.

Ядовитыми для человека являются около 50 видов грибов из более 2000 известных [1,8]. Абсолютное большинство (до 90%) летальных исходов при отравлениях грибами вызвано употреблением в пищу бледной поганки (*Amanita phalloides*) [8,9,10]. Отравление грибами приводит к развитию фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) относительно редко - в 11% случаев, но выживаемость при ФПН, вызванной отравлением *Amanita phalloides*, без трансплантации печени (ТП) составляет лишь 10-30% [4,7,16].

Эпидемиология. За последние тридцать лет в мире зарегистрировано более 2200 случаев отравлений бледной поганкой [8-11, 13-18]. По данным *American Association of Poison Control Centers* за 2011 год было выявлено 6818 случаев отравления грибами (2 летальных), из которых 5560 - неизвестными видами, 633 - галлюциногенными, 50 (9 у детей до 5 лет) - грибами, содержащими аматоксины [3]. В Европе в среднем ежегодно регистрируется около 50-100 летальных случаев от интоксикации *Amanita phalloides*. По данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья в Республике Беларусь ежегодно

регистрируется до 150 случаев отравлений грибами, в 2012 году имели место 13 случаев отравления грибами с летальным исходом [20].

Патогенез. У бледной поганки выделяют две основные группы токсинов: аманитотоксины и фаллоидины. Аманитотоксины, аманитины - это циклопептиды с молекулярной массой до 1000 дальтон. Аманитотоксины нерастворимы в воде и термостабильны (при кулинарной обработке их токсичность не снижается), летальная доза составляет 0,1 мг/кг. Токсическое действие аманитинов связано с ингибированием РНК-полимеразы типа II, фермента, ответственного за синтез внутриклеточного белка. Блокирование синтеза белка приводит к дискоординации внутриклеточных обменных процессов, альтерации клеток с последующими некрозами, особенно, в клетках с высокоинтенсивными синтетическими и метаболическими реакциями, таких как гепатоциты и энтероциты. Вследствие этого, основные органы-мишени при отравлении бледной поганкой - это органы с высоким уровнем клеточного обмена (ЖКТ, в том числе печень, почки). Значительные изменения происходят в ЖКТ вследствие прямого разрушения энтероцитов под



Таблица 1. Степени тяжести печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Снижение памяти и внимания	Не изменено	Повышенное время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация, инверсия сна	Снижение способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, способности к счету	Апатия/агрессия, неадекватная реакция	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	-	-	Атония, арефлексия

действием токсина, а также за счет дисбиоза, возникающего из-за губительного действия аманитотоксинов на сапрофитную кишечную микрофлору. Поврежденная слизистая кишки утрачивает барьерную функцию в отношении грибного токсина – возникает токсемия в системе воротной вены, что еще более усугубляет функциональное состояние печени. Около 60% аманитинов экскретируются с желчью и попадают в систему энтерогепатической рециркуляции, вызывая все более тяжелое поражение печени [1,8,9]. Острое повреждение печеночной паренхимы в виде массивных центральных некрозов является морфологическим субстратом ФПН.

Фаллоидины – также циклопептиды с молекулярной массой 730 дальтон. Показана их токсичность в эксперименте при парентеральном введении. Однако в кислой среде желудка все фаллоидины разрушаются. Поэтому при пероральном употреблении они не являются токсичными.

Клиника. В клинической картине отравления бледной поганкой выделяют три периода. Первый, латентный, бессимптомный, период, длится 8-24 часа после употребления грибов в пищу. Продолжительность данного периода зависит от количества попавшего в организм токсического вещества, от сопутствующей патологии ЖКТ (хронические гастрит, холецистит, панкреатит), вида употребленной с грибами пищи. Длительность бессимптомного периода менее 8 часов говорит о высоком риске летального исхода и требует особенно тщательного наблюдения за пациентами (один из критериев Escudie et al.) [9]. Второй период, острого гастроэнтерита, длится обычно с 12 до 24 часов после употребления бледной поганки, однако может продолжаться и до 6 суток. Для него характерно наличие холероподобной диареи с частотой до 20-25 раз в сутки, тошноты, рвоты, болей в животе, дегидратации. В случае тяжелого отравления бледной поганкой поражение ЖКТ приводит к глубоким расстройствам гомеостаза и жизнеугрожающему нарушению сердечно-сосудистой деятельности, что особенно важно для детей и пожилых людей, у которых компенсаторные возможности ограничены. Затем наступает третий период – период острой (фульминантной) печеночной недостаточности. При отравлениях легкой степени ему может предшествовать период мнимого благополучия, связанный с прекращением болей в животе, диареи, рвоты и длящийся около 1 суток. Однако при тяжелых отравлениях временного улучшения состояния пациентов не наступает. ФПН, вызванная отравлением бледной поганкой, является неотложным

состоянием, которое без трансплантации печени может привести к летальному исходу [1,8]. Клиническим проявлением ФПН является развитие энцефалопатии у пациента с паренхиматозной желтухой (при отсутствии в анамнезе патологии печени). Степени тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven представлены в таблице 1.

Диагностика. Диагностика отравлений грибами, содержащими аманитины, основывается на данных анамнеза, клинической картины, а также лабораторных изменениях (коагулопатия, нарастающая печеночная энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность). Для постановки окончательного диагноза используются микологический, биологический, физико-химические (качественная реакция на аманитотоксин, спектрографический, радиоиммунный, хроматографический) методы. Однако, последние не всегда выполняемы в условиях клиники из-за отсутствия должного оборудования. В связи с этим для оценки степени тяжести отравления неоспоримым остается приоритет клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных [1].

Лечение. Современная терапия отравления бледной поганкой – высокотехнологический комплекс методов дезинтоксикации, направленный на элиминацию токсина из организма, коррекцию гомеостаза, а также профилактику полиорганной недостаточности. Данный комплекс включает в себя раннее промывание желудка и кишечника с использованием энтеросорбентов (для разрыва энтерогепатической рециркуляции токсина), массивную инфузионную терапию, экстракорпоральные методы дезинтоксикации. Специфические антидоты не известны. С этой целью используются силибинин, бензилпенициллин, тиоктовая кислота, гепатопротекторы (ацетилцистеин), однако, их эффективность дискуссионна [1,8,10,17].

В фазу острой печеночной недостаточности применяют методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемофильтрация, гемодиализ и их комбинации), а также поддерживающих функцию печени устройств (молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) или Prometheus). МАРС — это поддержка детоксикационной функции печени за счет комбинированного удаления как альбуминсвязанных (гидрофобных), так и водорастворимых токсинов при помощи механизма транспортировки этих веществ через мембрану без удаления важных и полезных для организма субстанций. Технология Prometheus основана на выделении фракции собственного альбумина из

Клинический обзор

Таблица 2. Оценка различных показаний к экстренной ТП

Группа критериев	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
<i>Clichy</i>	70	100	80
<i>King's College</i>	100	67	90
<i>Ganzert et al</i>	57	100	70
<i>Escudie et al</i>	100	100	100

Таблица 3. Временной интервал между соответствием показателей пациента различным группам критериев и ТП либо смертью

Группа критериев	Средний временной интервал между нахождением данных критериев у пациента и смертью либо экстренной трансплантацией печени, часов
<i>Clichy</i>	43±26
<i>King's College</i>	45±17
<i>Ganzert et al</i>	54±23
<i>Escudie et al</i>	29±17

плазмы пациента, его детоксикации методом прямой адсорбции и одновременном осуществлении процедуры гемодиализа. Данные системы позволяют дополнять детоксикационную функцию печени до тех пор, пока не произойдет регенерация клеток печени или поддержать жизнь пациента в ожидании ортотопической трансплантации печени. Однако в настоящий момент не существует рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность данных методов при отравлении бледной поганкой [8,11,17].

Трансплантация печени при ФПН, вызванной отравлением бледной поганкой. Трансплантация печени при ФПН, вызванной отравлением бледной поганкой, - метод лечения, спасающий пациенту жизнь. Возможны два варианта: ортотопическая трансплантация печени (ОТП) и вспомогательная парциальная трансплантация печени (ВПТП) [8,17]. ОТП является хорошо известной методикой лечения при ФПН. При ВПТП только часть печени реципиента резецируется, часть остается *in situ*, а трансплантат обеспечивает временную поддержку, пока собственная печень реципиента не восстановится. У этих пациентов в послеоперационном периоде возможна отмена иммуносупрессивной терапии.

По данным литературы к 2012 году в мире выполнено 53 таких вмешательства (52 ОТП и лишь одна ВПТП) [5,8,9,15-17,19]. Однако, до сих пор нет четких показаний к экстренной ТП при отравлении бледной поганкой. Сообщения о ТП при отравлении грибами носят характер описания единичного случая или серии таких

случаев, в силу относительно низкой частоты тяжелых отравлений грибами, вызывающих ФПН. Отчасти, это объясняется тем обстоятельством, что в странах с высоким уровнем развития органной трансплантации коренное население не употребляет в пищу дикорастущие грибы. Кроме этого, в странах Западной Европы население информировано о тяжелых последствиях грибных отравлений, особенно у детей (детям до 2-х лет запрещено принимать в пищу грибы) [8].

По данным мировой литературы, при решении вопроса о необходимости ТП при ФПН, вызванной отравлением грибами, содержащими аманитотоксины, авторы использовали 5 различных групп показаний. Это критерии *Klein*, *Ganzert et al*, *Escudie et al*, *King's College* и *Clichy*. [2,6,8,9,13,14,16].

Критерии *Klein*: (i) печеночная энцефалопатия II и более степени, (ii) протромбиновое время (ПВ), двукратно превышающее нормальный показатель (несмотря на переливание плазмы), (iii) гипогликемия, требующая длительной инфузии препаратов глюкозы и (iv) гипербилирубинемия более 425 ммоль/л. Наличие 2х любых критериев является показанием к экстренной ТП [2,13].

Ganzert et al предложили использовать в качестве показания к ТП наличие протромбинового индекса (ПТИ) менее 25% и значения сывороточного креатинина более 106 мкмоль/л с 3х по 10 сутки после поедания бледной поганки (ретроспективно было оценено 198 пациентов, средний возраст 50 лет (диапазон 6-85 лет) [6].

Оценка *King's College* (для непарацетамоловых причин ФПН) включает либо наличие ПВ более 100 с, либо 3 любых параметра из нижеперечисленных: (i) возраст менее 11 или более 40 лет, (ii) ПВ более 50 с, (iii) сывороточный билирубин более 300 мкмоль/л, (iv) интервал между желтухой и энцефалопатией более 7 дней, (v) ни А, ни В, ни лекарственный гепатит [13].

Критерии *Clichy* подразумевают наличие печеночной энцефалопатии III-IV степени, а также снижение фактора V (проакцелерина) ниже 30% (при возрасте старше 30 лет) и ниже 20% (при возрасте младше 30 лет) [9].

Escudie et al рекомендуют использовать в качестве предикторов летального исхода и, как следствие, показаний к экстренной ТП величину ПТИ менее 10% на четвертые сутки или уровень фактора V менее 10% на третьи сутки после употребления бледной поганки, а также интервал между употреблением бледной поганки и диареей менее 8 часов (возраст анализируемых пациентов 48±17 лет) [9].

Обсуждение. В настоящий момент, несмотря на накопленный опыт лечения отравлений бледной поганкой, не существует единых критериев и прогностических тестов для проведения ТП при ФПН, вызванной отравлением аманитотоксинами. Однако, во всех описанных случаях, экстренная трансплантация печени – высокоэффективный метод лечения, который может спасти пациенту жизнь. У детей трансплантация печени при ФПН повышает выживаемость с 10-30% до 87%.

Сравнительную оценку данных групп критериев можно проследить в таблицах 2 и 3. Критерии *Escudie et al* хоть и являются наиболее точными (100%), однако среднее время до трансплантации печени либо летального исхода и соответствие данному критерию составляло 29±17 часов [7,9,16].

Несмотря на наличие описанных критериев, дать четкий ответ о необходимости экстренной трансплантации печени пациенту с ФПН, вызванной отравлением бледной поганкой, достаточно трудно. Каждый случай отравления бледной поганкой является уникальным и требует мультидисциплинарного подхода и всесторонней оценки функции печени, уровня сознания и необратимых изменений со стороны других органов. Целесообразна тактика, которая основана на оценке в динамике показателей как синтетической (МНО, мочевины, лактата, фактор V), так и детоксикационной (степень энцефалопатии) функции печени.

Выводы

1. Экстренная трансплантация печени при ФПН, вызванной отравлением бледной поганкой, - высокоэффективный метод лечения, позволяющий спасти жизнь пациента.

2. Важное значение для оказания адекватной помощи пациенту с ФПН вследствие отравления аманитотоксинами имеет своевременная доставка его в трансплантационный центр (до возникновения комы), так как позволяет проследить развитие ФПН в динамике и выявить показания для ТП.

3. Консервативные методы, в том числе экстракорпоральные методы детоксикации (МАРС), могут использоваться в качестве «моста» перед трансплантацией печени.

4. Принятие решения о ТП должно базироваться на всесторонней оценке как метаболической и синтетической функции печени (уровень МНО, фактора V, мочевины, лактата), так и на степени энцефалопатии пациента.

Литература

1. Мусселиус, С.Г., Рык А.А. Отравление грибами. – М., 2002. – 324 с.
2. Araz C. et al. Successful Treatment of a Child With Fulminant Liver Failure and Coma Due to Amanita phalloides Poisoning Using Urgent Liver Transplantation. // *Transpl. Proc.* 2006; 38: 596–597.
3. Bronstein C. Alvin, MD et al. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. // *Clinical Toxicology* (2012); 50: 911–1164.
4. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in chil-

dren. // *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149–168.

5. Christina, M. Cress et al. Fulminant Hepatic Failure Caused by Amanita phalloides Toxicity. // *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9: xxvi.

6. Ganzert, M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. // *J Hepatol* 2005; 42: 202–209.

7. Garcia de la Fuente I, McLin VA, Rimensberger P, et al. Amanita poisoning and liver transplantation: do we have the right decision criteria? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 459–62.

8. Enjalbert, F, Rapior S, Nouguiere-Soule J, Guillon S. et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. // *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715–757.

9. Escudie, L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R. et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. // *J Hepatol* 2007; 46: 466–473.

10. Krenova, M, Pelclova D, Navratil T. Survey of Amanita phalloides poisoning: clinical findings and follow-up evaluation. // *Hum Exp Toxicol* 2007; 26:955–961.

11. Laurentiu Sorodoc, Catalina Lione, Victorita Sorodoc, Ovidiu Petris et al. Is MARS system enough for A.phalloides-induced liver failure treatment? // *Human and Experimental Toxicology* 2010; 29(10): 823–832.

12. Loren Keith French, Robert G. Hendrickson, B. Zane Horowitz. Amanita phalloides poisoning. // *Clinical Toxicology* 2011; 49: 128–129.

13. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. // *Gastroenterology* 1989; 97:439–445.

14. Ozcay F, Baskin E, Ozdemir N, Karakayali H. et al. Fulminant liver failure secondary to mushroom poisoning in children: Importance of early referral to a liver transplantation unit. // *Pediatr Transplant* 2006; 10: 259–265.

15. Panaro F, Andorno E, Morelli N, Casaccia M. Et al. Liver transplantation represents the optimal treatment for fulminant hepatic failure from Amanita phalloides poisoning. // *Transpl Int* 2006; 19: 344–345.

16. Rosa Ferreira, Jose Manuel Romaozinho, Pedro Amaro, Manuella Ferreira et al. Assessment of emergency liver transplantation criteria in acute liver failure due to Amanita phalloides. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011, 23:1226–1232.

17. Rosenthal P, Roberts JP, Ascher NL, et al. Auxiliary liver transplant in fulminant failure. // *Pediatrics* 1997;100:E10.

18. Rubik J, Pietraszek-Jeziarska E, Kaminęski A, Skarzynska A. et al. Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma caused by Amanita phalloides intoxication with albumin dialysis without liver transplantation. // *Pediatr Transplant* 2004; 8: 295–300.

19. Wei-Chung Chena, M. Kassi, U. Saeeda. et al. A Rare Case of Amatoxin Poisoning in the State of Texas. // *Case Rep Gastroenterol* 2012;6:350–357. <http://www.rspch.by/>, date of access 10.02.2013.

Поступила 7.08.2013 г.