

Z II Kliniki Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie.
Kierownik: prof. dr med. Alfred Roman Tuszkiewicz

Maria DANIŁOŚ

Wyniki leczenia hormonem adrenokortikotropowym ciężkich przypadków zakaźnego zapalenia wątroby

Результаты лечения тяжелых случаев инфекционного воспаления печени адrenoкартикотропным гормоном

Results of Adrenocorticotropic Hormone Treatment of Severe Cases of Infectious Hepatitis

Leczenie żółtaczkii mięsaszowej hormonem adrenokortikotropowym jest w ostatnim czasie tematem licznych publikacji. Poglądy na ten temat są dosyć rozbieżne. Niektórzy autorzy uważają, że kortison i ACTH nie dają dobrych wyników leczenia, inni obserwowali ich korzystne działanie w przypadkach ciężkich zapaleń wątroby.

Elmer i wsp. analizując wyniki własne oraz innych autorów dochodzą do wniosku, że ACTH daje bardzo nikiłe lub żadne wyniki w leczeniu zapalenia zakaźnego i wszczepionego wątroby. Według nich, zapalenie wątroby jest schorzeniem na ogół lekkim, a działanie uboczne ACTH może wywołać powikłania bardziej niebezpieczne dla życia chorego od zasadniczej choroby. Ich zdaniem, w pierwszym okresie leczenia hormonalnego stwierdza się szybką poprawę stanu ogólnego, nie można jednak wykazać późniejszego skutecznego jego działania.

Rissel podając ACTH, nie tylko nie uzyskał wyników leczniczych, lecz w niektórych przypadkach stwierdził znaczne pogorszenie się stanu chorobowego.

Evans otrzymał wprawdzie w kilku przypadkach poprawę stanu chorych, wyrażającą się skróceniem czasu trwania choroby i szybkim spadkiem poziomu bilirubiny w surowicy krwi, jednak podaje dość wysoki odsetek nawrotów choroby (4 na 10 leczonych chorych), oraz częste objawy uboczne. Większość jednak autorów wypowiada się za stosowaniem ACTH, szczególnie w przypadkach ciężkich zapaleń wątroby, a zwłaszcza w stanach przed- i śpiączkowych, jak również w momentach krytycznych choroby, wtedy, kiedy inne sposoby leczenia zawodzą, a proces chorobowy postępuje naprzód. O korzystnym działaniu ACTH w schorzeniach zapalnych wątroby doniósł już jako pierwszy Colbert (cyt. wg Łabendzińskiego i Mackiewicza). Po podaniu ACTH stwierdził on wyraźny efekt leczniczy, charakteryzujący się szybkim powrotem apetytu i energii życiowej, oraz ustąpieniem świądu i żółtaczkii.

Rifkin i wsp. podają, że próby wątrobowe (tymolowa, kefalinowa) u chorych na wszczępione zapalenie mięszu wątrobowego po leczeniu ACTH i kortyzonem szybko powracały do normy, że następowała szybka poprawa stanu ogólnego chorych, poprawa łaknienia i zmniejszenie się poziomu bilirubiny w surowicy krwi.

Ducci i Katz w roku 1952 opisują dwóch chorych z zapaleniem wątroby o piorunującym przebiegu, którzy znajdowali się w stanie śpiączki ponad 2 dni, a po leczeniu ACTH i aureomycyną odzyskali całkowicie zdrowie. Podkreślają oni, że uzyskane wyniki tym bardziej są godne uwagi, że dotychczas na obserwowanych ponad 1000 przypadków zapalenia mięszowego wątroby nie widzieli ani jednego wyzdrowienia chorych ze śpiączki wątrobowej. Lecznicze działanie ACTH w tych dwóch wyleczonych przypadkach autorzy wiążą z możliwym, hamującym jego działaniem na odczyn zapalny w wątrobie i stworzeniem lepszych warunków do procesów odnowy.

Bondar analizując dane z piśmiennictwa światowego dochodzi do wniosku, że leczenie ACTH i kortyzonem przewlekłych schorzeń wątroby ma u niektórych chorych wyższość nad innymi sposobami leczenia. Szybkie obniżenie się poziomu bilirubiny w surowicy krwi, podwyższenie się poziomu protrombiny i poprawa innych prób czynnościowych wątroby, uzasadnia stosowanie ACTH i kortyzonu w leczeniu cięższych form zapalenia i marskości wątroby, szczególnie wtedy, kiedy wszystkie inne ogólnie przyjęte sposoby leczenia zawodzą.

Sborov i wsp. leczyli hormonem adrenokortikotropowym 49 żołnierzy chorych na ostre wirusowe zapalenie wątroby i uzyskali efekty lecznicze szybsze niż u chorych leczonych innymi sposobami.

Z polskich autorów Gibiński podaje swoje spostrzeżenia nad 55 chorymi leczonymi ACTH. Wśród tych chorych było 48 przypadków zakaźnego lub toksycznego zapalenia wątroby, o różnym nasileniu choroby, lekkim i ciężkim. Działanie korzystne ACTH autor obserwował już w drugim- trzecim dniu leczenia. Charakteryzowało się ono poprawą stanu ogólnego chorych i łaknienia oraz polepszaniem się wyników prób czynnościowych wątroby. W 4 z 5 przypadków marskości wątroby działanie lecznicze ACTH było słabe, a jeden zakończył się zejściem śmiertelnym. W dwóch przypadkach śpiączki wątrobowej uzyskano wyleczenie, w dwóch przypadkach ostrego zaniku wątroby próby leczenia ich ACTH nie powiodły się i obaj chorzy zmarli. Na podstawie tych wyników autor dochodzi do wniosku, że jakkolwiek hormon adrenokortikotropowy nie działa przeciwko czynnikom etiologicznym zapalenia mięszu wątroby, może on jednak spowodować szybką poprawę zdrowia chorego przez wniknięcie w mechanizm odczynów chorobowych. Zastosowanie ACTH ma szczególnie ważne znaczenie w przypadkach ciężkich, w śpiączce wątrobowej lub stanach przedśpiączkowych, w których może być decydującym czynnikiem, ratującym życie chorego. W przypadkach marskości wątroby i ostrego żółtego zaniku wątroby wynik leczenia tym hormonem jest ujemny lub bardzo nieznaczny.

Łabędziński i Mackiewicz na podstawie wyników leczenia hormonem adrenokortikotropowym 11 chorych ze schorzeniami mięszu wątroby dochodzą do wniosku, że w odpowiednio dobranych przypadkach schorzeń mięszu wątroby jest ono bardzo skuteczne. Dlatego powinno ono być stosowane przede wszystkim w ciężkich przypadkach tej choroby. Można również według nich próbować leczenia tym hormonem w zagrażającym zaniku wątroby.

Taszycka na podstawie obserwacji przeprowadzonych w Klinice Chorób Dziecięcych w Poznaniu podaje, że po zastosowaniu ACTH w kroplówce dożylniej

u chorych na zakaźne zapalenie wątroby szybciej następowała poprawa kliniczna i zniknięcie żółtaczki niż po podaniu ACTH domięśniowo.

W klinice naszej leczenie hormonem adrenokortikotropowym stosowaliśmy tylko w ciężkich przypadkach zapalenia wątroby, w stanach przedśpiączkowych i śpiączkowych. Wprawdzie materiał nasz jest niewielki, bo obejmuje zaledwie obserwacje 5 chorych, jednak zasługuje na przedstawienie ze względu na szczególnie ciężki przebieg choroby i użycie w trzech przypadkach wyników pomyślnych.

MATERIAŁ WŁASNY:

Przypadek I: chora S. K. Nr. hist. chor. 160/54, prac. fizyczny, lat 27.

Rozp.: *Hepatitis epidemica. Atrophia hepatis flava.*

Chora przed czterema laty przechodziła żółtaczkę, trwającą około 2 tygodni. W marcu 1954 r. wystąpiły dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, odbijania, brak łaknienia). Po 7 dniach wystąpiła żółtaczka. Badaniem fizykalnym stwierdzało się powiększoną wątrobę, wystającą spod łuku żebrowego na 4 palce, oraz śledzionę na 2 palce. Ciepłota ciała utrzymywała się w granicach normy. Wykonane w tym czasie badania czynnościowe wątroby wykazały: bilirubina w surowicy krwi 9,4 mg⁰/o, tymol — 8 j. ML, kadm +++ , Hanger ++ , białka całkowite 8,42 mg⁰/o, albuminy — 5,38 mg⁰/o, globuliny 3,03 mg⁰/o. W leczeniu chora otrzymywała: dietę wysokowęglowodanową, wysokobiałkową, z ograniczeniem tłuszczów, preparaty wątrobowe, witaminy C, B-complex, K, 20% glukozę dożylnie.

W drugim tygodniu pobytu w klinice stwierdzono objawy zagrażającego ostrego zaniku wątroby (nasilenie żółtaczki, zmniejszenie się wątroby, podwyższenie ciepłoty ciała do 37,8°, przyspieszenie akcji serca, uporczywe bóle głowy, senność, zaburzenia pamięci), po kilkunastu godzinach wystąpiła śpiączka. Przez następne dwie doby chora spała. Badaniem fizykalnym stwierdzało się w tym czasie szybkie zmniejszanie się wątroby, która stała się ledwie macalna pod łukiem żebrowym. Skazy krwotocznej nie stwierdzało się.

Badania dodatkowe wykazały zwyczaję poziomu bilirubiny w surowicy krwi do 17,25 mg⁰/o, obecność kryształów leucyny i tyrozyny w moczu. Chorej podano ACTH 80 mg/dobę (4 × 20 mg domięśniowo), aureomycynę 2,0 g dziennie, kroplówki dożylne z 5% glukozy z witaminami.

W trzeciej dobie od czasu wystąpienia śpiączki, chora odzyskała przytomność. W dniach następnych obserwowano stałą poprawę (polepszenie się samopoczucia chorej, zwiększenie łaknienia, powiększenie się wątroby, szybkie obniżenie bilirubiny w surowicy krwi, oraz zwiększoną diurezę). Chora w dalszym ciągu otrzymywała ACTH w dawkach zmniejszanych — w sumie otrzymała 930 mg tego leku. Wypisana do domu w stanie dobrym, w 6 tyg. od chwili wystąpienia stanu śpiączkowego. Bilirubina we krwi 1,13 mg⁰/o, tymol 4,2 j. ML, kadm + , białka całkowite 6,6 mg⁰/o, w tym albuminy 2,84 mg⁰/o, globuliny 3,26 mg⁰/o, bilirubina w moczu nieobecna, urobilinogen — norma.

Badanie kontrolne chorej po upływie dwóch lat: chora w pełni zdrowia, wątroba i śledziona niepowiększone, próby czynnościowe wątroby bez odchyień od normy.

Przypadek II. Chory J. M. Nr hist. chor. 637/54, rolnik, lat 30.

Rozp.: *Hepatitis epidemica. Atrophia hepatis acuta flava.*

Od dwóch tygodni nasilająca się żółtaczka, stany gorączkowe do 38°, pobożenia w okolicy podżebrza prawego, osłabienie. Przywieziony ze szpitala powiatowego w stanie przedśpiączkowym. Badaniem fizykalnym wątroby i śledziony nie wyczuwało się. Na całym tułowiu widoczna skaza krwotoczna. Poziom bilirubiny w surowicy krwi 8,55 mg⁰/₀, albuminy 4,0 mg⁰/₀, globuliny 2,48 mg⁰/₀, odczyn białkowe silnie dodatnie. Czas krwawienia i krzepnięcia po 6 min. Bilirubina w moczu obecna, urobilinogen wzmożony. Tętno 120/min, RR-160/100. Choremu podano ACTH 80 mg/dobę (4 × 20 mg domięśniowo), penicylinę 600000 j. dobowo, glukozę, witaminy. W 24 godz. od chwili przybycia do kliniki chory stracił przytomność. W trzecim dniu leczenia zmarł wśród objawów śpiączki.

Rozpoznanie anatomopatologiczne: *Atrophia hepatis ac. flava. Icterus.*

Przypadek III: Chora **W. A.** Nr hist. chor. 549/55, gospodyni domowa, lat 59.

Rozp.: *Hepatitis inoculata. Atrophia hepatis flava in decursu morbi.*

Chora poprzednio nie leczona. Przyjęta do kliniki w 30 dniu od chwili wystąpienia żółtaczki. Na pierwszy plan wysuwały się znaczne stopnia osłabienia, senność i foetor hepaticus. Skóra oraz spojówki i śluzówka jamy ustnej intensywnie żółto zabarwione z licznymi wybroczynami, podbiegnięciami krwawymi i zasinieniami. Wątroba jeden palec niżej łuku żebrowego, śledziona niemacalna. W okolicy kości krzyżowej i na podudziach niewielkie obrzęki. W dniu przybycia chorej do kliniki stwierdzono obecność kryształów leucyny i tyrozyny w moczu, a wykonane próby czynnościowe wątroby wykazały znaczne uszkodzenie mięszu wątrobowego: kadm ++++, tymol — 12,76 j. ML, bilirubina w surowicy krwi 9,56 mg⁰/₀, estry cholesterolu 31,08 mg⁰/₀, albuminy 3,75 mg⁰/₀, globuliny 2,50 mg⁰/₀, Mocznik w krwi 34,74 mg⁰/₀. Leukocytoza 21600. Zastosowano powszechnie przyjęte leczenie zapalenia mięszu wątrobowego, poza tym ACTH 100 mg/dobę (4 × 25 mg) w inj. domięśniowych, w dawkach stopniowo zmniejszanych. Kilkakrotnie obserwowaliśmy nagle pogorszenie się stanu chorej. Żółtaczka nasilała się, ciepłota ciała w granicach 36,8°—37,6°, chora stawała się senna, występowały zaburzenia pamięci, nudności, uporczywe bóle głowy, a wreszcie wystąpiła śpiączka. Badaniem fizykalnym stwierdziliśmy ledwie macalną wątrobę, a wykonane badania dodatkowe wykazały odwrócenie stosunku albumin do globulin, bardzo silnie dodatnie odczyn białkowe, poziom mocznika 30,88 mg⁰/₀. Zmniejszone poprzednio dawki ACTH podniesiono po wystąpieniu śpiączki do 40 mg (4 × 10 mg domięśniowo) i 25 mg w kroplówce dożylniej na dobę, uzyskując po upływie 24 godz. ustąpienie śpiączki. W 3 tygodniu pobytu chorej w klinice wystąpiły objawy obustronnych nacieków w płucach opornych na leczenie antybiotykami. W 7 tygodniu pobytu w klinice zejście śmiertelne.

Rozpoznanie anatomopatologiczne: wykazało: — gruźlicę prosówkową i jamistą obu płuc i prosówkową śledziony. Zmiany zapalne wątroby przy kamicy woreczka żółciowego.

Przypadek IV: Chora **R. B.**, felczer, Nr. hist. chor. 434/54, lat 21.

Rozp.: *Hepatitis epidemica. Status praecomatosus.*

Od 9 dni żółtaczka (poprzedzona dolegliwościami dyspeptycznymi), osłabienie, stany podgorączkowe. Skóra żółto zabarwiona, wątroba półtora palca poniżej łuku żebrowego, śledziona niemacalna. Poziom bilirubiny w surowicy krwi 2,72 mg⁰/₀, tymol 9,2 j. ML, kadm + + +, Hanger + +, mocznik 17,01 mg⁰/₀, bilirubina w moczu obecna, urobilinogen wzmożony. Zastosowano dietę węglowodanowo-białkowo-witaminową, wyciąg wątrobowy, multivitaminę. W drugim tygodniu pobytu w klinice

nastąpiło nasilenie żółtaczki, poziom bilirubiny w surowicy krwi wzrósł do 5,84 mg⁰%, jak również wartości prób białkowych. Tętno 104/min., RR-120/60, chora stała się apatyczna, senna, bardzo osłabiona. Zmniejszenia wątroby nie stwierdzono. Podano w ciągu 11 dni 500 mg ACTH, począwszy od 80 mg/dobę, zmniejszając dawki co dwa dni. Po kilku dniach nastąpiło znaczne zmniejszenie żółtaczki i ogólna poprawa stanu chorej. Poziom bilirubiny we krwi obniżył się do 1,0 mg⁰%, nastąpiła poprawa prób białkowych, moczu nie wykazywał obecności bilirubiny.

Badanie kontrolne chorej po upływie dwóch lat: chora w pełni zdrowia, wątroba i śledziona nie powiększone, próby czynnościowe wątroby bez odchyień od normy.

P r z y p a d e k V: Chora **T. M.**, Nr hist. chor. 43/56, lat 77.

Rozp.: Hepatitis inoculata. Infiltr. lobii infer. pulm. utriusque in decursu morbi.

Chora przybyła do kliniki w 6 dniu trwania żółtaczki (przed miesiącem wróciła ze szpitala, gdzie była leczona dożylnymi wstrzykiwaniami). W chwili przybycia do kliniki wątroba macalna półtora palca poniżej łuku żebrowego, śledziona niemacalna. Poziom bilirubiny w surowicy krwi 4,30 mg⁰%, próba tymolowa 15,40 j. ML, albuminy 3,50 mg⁰%, globuliny 3,75 mg⁰%. Ze względu na ciężki ogólny stan chorej i podeszły wiek (77 lat), podano ACTH 50 mg (2 × 25 mg) domięśniowo, w ilości ogólnej 787,5 mg. terramycynę 2,0 g dziennie, w sumie 18,0 g i witaminy.

Pod wpływem leczenia szybko nastąpiła poprawa podmiotowa i przedmiotowa, równoległa do ustępowania żółtaczki. W 5 dniu leczenia bilirubina w surowicy krwi 2,46 mg⁰%, moczu dobowy od 800 ml do 1500 ml. W 7 dniu pobytu w klinice wystąpiły objawy obustronnego zapalenia płuc, z leukocytozą 18000. Zastosowano penicylinę i streptomycynę, po których uzyskano ustąpienie ostrych objawów zapalnych w płucach.

Po 26 dniach leczenia stan chorej uległ bardzo wyraźnej poprawie. Próby laboratoryjne: kadm +, tymol — 10,12 j. ML, bilirubina w surowicy krwi 1,46 mg⁰%. Chora wypisana do domu w dobrym stanie.

Jak już poprzednio zaznaczyliśmy, stosowaliśmy ACTH w leczeniu tylko ciężkich przypadków zakaźnego zapalenia wątroby, kiedy powszechnie przyjętym leczeniem nie uzyskaliśmy wyników, a stan chorych się pogarszał (przyp. I i IV), lub też w stanach śpiączkowych i przedśpiączkowych, przy występującym ostrym żółtym zaniku wątroby (przy. II i III). W jednym przypadku rozpoczęto leczenie od podawania ACTH ze względu na ciężki przebieg choroby u kobiety w wieku 77 lat (przyp. V). Należy zaznaczyć, że w leczeniu nie ograniczano się tylko do podawania ACTH, ale jednocześnie stosowano preparaty wątrobowe, witaminy, metioninę oraz duże ilości 5% glukozy w kroplówkach dożylnych lub doodbytniczych. W czasie podawania ACTH stosowano osłonę antybiotykami, przede wszystkim penicyliną. U wszystkich chorych zastosowano dietę bezsolną, bogatą w węglowodany i białka, ograniczono tłuszcze.

W wyniku leczenia hormonem adrenokortikotropowym uzyskaliśmy w trzech przypadkach (Nr I, IV, V) całkowite wyleczenie, mimo że w przyp. I mieliśmy do czynienia ze śpiączką i rozpoczynającym się ostrym żółtym zanikiem wątroby. Uzyskano także bardzo szybką poprawę

wę stanu ogólnego i wyleczenie u chorej w stanie przedśpiączkowym (przyp. IV), leczonej tym hormonem. W przyp. V podano ACTH z uwagi na ciężki ogólny stan chorej, uzyskując szybką poprawę tak podmiotową jak i przedmiotową.

W dwóch przyp. (II, III) nastąpiło zejście śmiertelne. U chorych tych rozpoczęto leczenie późno (w przyp. II w 14 dniu choroby, w przyp. III — w 30 dniu choroby). Przyczyną zejścia w przyp. III było powikłanie leczenia ACTH — gruźlicą prosówkową, w przyp. II ostry żółty zanik wątroby.

U chorych leczonych hormonem adrenokortikotropowym, u których uzyskano wyniki pomyślne, pierwszym wyrazem poprawy było polepszenie stanu klinicznego chorych, ustąpienie objawów, ze strony układu nerwowego już po 48—60 godzinach od chwili jego podania, spadek poziomu bilirubiny w surowicy krwi, poprawa prób wątrobowych. Wątroba wracała do prawidłowych rozmiarów w kilka lub kilkanaście dni od chwili ustąpienia żółtaczk.

Jakkolwiek przedstawiony skąpy materiał nie pozwala na wyciągnięcie wniosków, obserwacje nasze przemawiają za tym, że:

ACTH wpływa korzystnie na przebieg choroby w ciężkich przypadkach zakaźnego zapalenia wątroby, szczególnie w stanach śpiączkowych i przedśpiączkowych, z tym, że leczenie powinno być stosowane jedynie w zakładach leczniczych zamkniętych, ze względu na silne działanie ogólnoustrojowe i możliwości powikłań.

PIŚMIENNICTWO

- 1) Bondar Z. A.: *Klin. Medicina* 1956, t. 34, Nr 8, s. 27,
- 2) Ducci H., Katz R.: *Gastroenterology* 1952, t. 21, s. 357,
- 3) Elmer, Johnson, Bennet: *Gastroenterology*, 1955, t. 28, s. 265,
- 4) Gibiński K.: *P.T.L.* 1954, t. 9, s. 673,
- 5) Łabendziński F., Mackiewicz P.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955, t. 25, s. 353,
- 6) Rifkin H., Marks L., Hammermann D., Blumenthal M., Weiss A., Weingarten B.: *Arch. of Int. Med.* 1952, t. 81, s. 32,
- 7) Rissel E.: *Wiener Klinische Wochenschr.* 1955, t. 67, s. 88,
- 8) Sborov V. M., Giges B., Plough I. C., Mandel W.: *Journal of the Laboratory and Clinical Medicine* 1954, t. 43, s. 48, 9) Taszycka K.: *Pediatrics Polska* 1956, t. 5, s. 559.

Р Е З Ю М Е

Автором представлены результаты лечения аденокортикотропным гормоном пяти случаев инфекционного воспаления печени. Больные находились в состоянии печеночной комы или в *status praecomatosus*.

В трех случаях получено полное выздоровление, в одном случае наступил смертельный исход вследствие острой желтой атрофии печени, а в другом случае — вследствие просивидного туберкулеза легких, возникшего в связи с лечением аденокортикотропным гормоном.

S U M M A R Y

The author presents the results of ACTH treatment of 5 cases of infectious *hepatitis*; the patients were in precomatose or comatose state. Cure was obtained in three cases; two patients died, one of acute yellow atrophy of the liver, the other of miliary tuberculosis which had developed in connection with the ACTH treatment.

