

УДК 612.351.61:615.017

Г.М. ДЖАКУПОВА

Областной консультативно-диагностический медицинский центр, г. Шымкент, Казахстан

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ



*Проблема лекарственных поражений печени в Казахстане не отражена в литературных и статистических данных, однако актуальность данной патологии в клинической практике растёт. В данной статье приведен клинический случай лекарственного поражения печени и отражен ход диагностического поиска.*

**Ключевые слова:** гепатотоксичность, гепатит, симптомы, урсодезоксихолевая кислота.

**Д**ля врача лекарственно-индуцируемые поражения печени (ЛИПП) являются сложной клинической проблемой, в связи с тем, что спектр клинкоморфологических вариантов чрезвычайно широк, диагноз ставится методом исключения, и не разработаны четкие принципы терапии, за исключением отмены лекарственного препарата.

Истинная частота развития лекарственно-индуцируемых поражений печени (ЛИПП) в Казахстане не известна, а в Европе предположительно она составляет 6–3,9 на 100 000 пациентов [1, 2, 3]. Согласно мировой статистике в структуре острых и хронических заболеваний печени ЛИПП составляют от 0,7 до 20% [4]. При этом частота развития ЛИПП существенно возрастает, что связано с увеличением количества производимых лекарств, с одновременным приемом вступающих во взаимодействие нескольких препаратов, ростом популярности не прошедших клинической апробации «натуральных», растительных и других средств альтернативной терапии, включая пищевые добавки, многие из которых оказывают токсическое влияние на печень.

В настоящее время в развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности, требующей пересадки печени [5]. В современных литературных источниках описано более 1000 препаратов, вызывающих гепатотоксические реакции, поражение печени проходит через известные этапы патогенеза: воспаление, некроз гепатоцитов, фиброз, а иногда с исходом в цирроз печени и печеночную недостаточность. Если раньше констатировали отсутствие единой классификации, единого взгляда на патогенез токсического поражения печени (в том числе ЛИПП), то к сегодняшнему дню стали известны универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия [6] – макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаза, центрлобулярные некрозы, центральный и перисинусоидальный фиброз, компенсаторная гиперплазия митохондриального компартамента, гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети и взаимодействие гладкой

и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков.

В качестве иллюстрации приведу краткое описание клинического наблюдения. **Пациентка С., 67 лет**, обратилась 01.02.2016 года с жалобами на постоянную тяжесть в правом подреберье, тошноту после еды, постепенное снижение веса, сладкий вкус во рту, безболезненные афты полости рта, нарастание общей слабости с ноября 2015 года, а с 10 декабря отмечает появление острой крапивницы, в связи с чем самостоятельно отменила прием таблеток метотрексата, после чего самочувствие улучшилось. Из анамнеза выясняется, что пациентка С. состоит на диспансерном учёте с артериальной гипертонией, энцефалопатией, ревматоидным артритом, длительно принимает таблетки метотрексата 2,5 мг 3 раза в неделю, гипотензивные препараты принимает курсами. В 2007 году пациентке проведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. В течение последнего года отмечает аллергию неясной этиологии. Объективные данные: общее состояние легкой степени тяжести за счёт болевого, астенического синдромов и наличия афт полости рта. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые, язык густо обложен желтым налетом. Температура тела 36,2°C. В лёгких везикулярное дыхание ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные с ЧСС 78 в мин, АД 135/80 мм рт.ст. Живот правильной формы, мягкий, не вздут, чувствительный в эпигастральной области без перитонеальных симптомов. Печень и селезенка не пальпируются. Стул раз в 10 дней. Мочиспускание безболезненное, свободное. Имелись на руках результаты предварительных обследований: 12.01.2016 г. УЗИ органов брюшной полости – отсутствие желчного пузыря, 14.01.16 г. ОАК СОЭ 35 мм/ч, ИФА на гелиминты отрицательные, биохимический анализ крови – АЛТ 89 ед/л, АСТ 72 ед/л, билирубин и амилаза в пределах нормы, глюкоза в норме, ХОЛ 6,26 мм/л. ЭФГДС – постязвенная деформация луковицы. 18.01.16 г. Кал на я/г отрицательный. 22.01.16 г. Консультирована аллергологом – диагностирована острая крапивница, даны назначения с положительной динамикой.

**Контакты:** Джakupова Гюзель Маратовна, гастроэнтеролог, гепатолог, Областной консультативно-диагностический медицинский центр, г. Шымкент. Тел.: + 7 702 298 99 72, e-mail: jak.guzelle@mail.ru

**Contacts:** Guzel Maratovna Dzhakupova, gastroenterology, hepatology, Regional Advisory and diagnostic medical center in Shymkent c. Ph.: + 7 702 298 99 72, e-mail: jak.guzelle@mail.ru

Выставлен диагноз: Лекарственное поражение печени, цитолитическая форма, минимальной степени активности.

Назначены уточняющие методы обследования: исследования на наличие маркёров вирусных гепатитов, холестаза (ЩФ, фракции билирубина, ГГТП), исследование функции почек, кал на скрытую кровь (редкая частота стула, возможное новообразование кишечника), консультация ревматолога для коррекции терапии.

В лечении расписаны диетические рекомендации с целью возобновления ежедневного стула, назначен прием урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 15 мг/кг равными приёмами в течение дня на 4 недели, отменён метотрексат. Состояние пациентки улучшилось через 2 недели, исчезли болевой и астенический синдромы и афты полости рта, лабораторные показатели цитолиза нормализовались. Результаты иммуноферментного анализа на все маркёры вирусных гепатитов В и С получены отрицательные, щелочная фосфатаза и фракции билирубина в пределах нормы, креатинин 97 мм/л, кал на скрытую кровь отрицательный, АМА-M2 отрицательны.

### ВЫВОДЫ

Особенность данного наблюдения – цитолитический дебют лекарственного поражения печени обусловил необходимость исключить инфекционные, аутоиммунные, холестатические заболевания печени. Описанные в жалобах характерные для метотрексата системные поражения и отсутствие других причин токсического воздействия на печень подчеркивают уникальность представленного клинического случая.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kovtun A.V., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Obuchovski B.I., Soluyanov I.P., Krasnolubova L.P., Yakovenko E.P. Medicinally-induced defeats of liver. Diagnostics and treatment // *Treating doctor*. – 2011. – No. 2
- 2 Ibanez L., Perez E., Vidal X., Laporte J.R. Prospective surveillance facuteserious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features and exposure to drugs // *J Hepatol*. – 2002. – Vol. 37. – P. 592-600
- 3 Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 451-455
- 4 Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102. – P. 558-562

5 Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug-induced liver injury in the United States // *Liver Transplantation*. – 2004. – Vol. 10. – P. 1018-1233

6 Ivashkin V.T., Nepomnyashih G.I., Aidagulova S.V., Nepomnyashih D.L., Dyubanova G.A., Domnikova N.P., Migiskina E.I. Medicinally-induced defeat of liver : universal structural markers // *RJGGC*. – 2009. – Т.19, №2. – P. 20-29

### REFERENCES

- 1 Kovtun AV, Yakovenko AV, Ivanov AN, Obuchovski BI, Soluyanov IP, Krasnolubova LP, Yakovenko EP. Medicinally-induced defeats of liver. Diagnostics and treatment. *Treating doctor*. 2011;2
- 2 Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance facuteserious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol*. 2002;37:592-600
- 3 Sgro C, Clinard F, Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451-5
- 4 Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:558-62
- 5 Russo MW, Galanko JA, Shrestha R. et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug-induced liver injury in the United States. *Liver Transplantation*. 2004;10:1018-233
- 6 Ivashkin VT, Nepomnyashih GI, Aidagulova SV, Nepomnyashih DL, Dyubanova GA, Domnikova NP, Migiskina EI. Medicinally-induced defeat of liver : universal structural markers. *RJGGC*. 2009;19;2:20-9

### ТҰЖЫРЫМ

#### Г.М. ЖАҚЫПОВА

Облыстық консультативтік-диагностикалық медицина орталығы, Шымкент қ., Қазақстан

#### БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК-ИНДУЦИРЛЕНГЕН ЗАҚЫМДАНУЫ

Проблема бауырдың дәрілік-индуцирленген зақымдануы туралы, сондай-ақ Қазақстанда көрініс тапқан өдеби және статистикалық деректер келтірілген. Мәселенің өзектілігі клиникалық практикада бұл патологияның артып отырғандығында болып отыр. Осы мақалада келтірілген клиникалық жағдай бауырдың дәрілік-индуцирленген зақымдануы барысын талқылайды және диагностика қою жолдарын көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** гепатоциттылық, гепатит белгілері, урсодезоксихолинді қышқыл.

### SUMMARY

#### G.M. DJAKUPOVA

Regional diagnostic medical center, Shymket c., Kazakhstan

#### MEDICALLY INDUCED LIVER DAMAGE

The problem of medicinal defeats of liver in Kazakhstan is not reflected in literary and statistical data, however actuality of this pathology grows in clinical practice. In this article the clinical case of medicinal defeat of liver and motion of diagnostic search are driven.

**Key words:** hepatotoxicity, hepatitis, symptoms, ursodeoxycholic acid.

Для ссылки: Джакупова Г.М. Лекарственно-индуцированные поражения печени // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 11 (173). – P. 105-106

Статья поступила в редакцию 03.11.2016 г.

Статья принята в печать 14.11.2016 г.