

Випадок із практики

УДК 616.071:616.36:577.11

В.С. Хільчевська, Н.М. Шевчук, І.В. Парфьонова

ОСОБЛИВОСТІ ВЕРИФІКАЦІЇ ГОСТРОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ У ДІТЕЙ (ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті представлені особливості перебігу медикаментозного гепатиту в дитини підліткового віку з метою запобігання помилкам у діагностиці та лікуванні.

Ключові слова: діти, гепатит, діагностика.

До найбільш частих причин ураження печінки неінфекційного характеру в дітей відносять токсичні, медикаментозно-токсичні, автоімунні, а також спадкові порушення обміну речовин. Слід пам'ятати, що частка гепатитів інфекційної етіології становить понад 70 % від усіх випадків, тому для уточнення характеру гепатиту, у першу чергу, необхідно виключити його інфекційну природу [2]. Діагноз криптогенного гепатиту може бути встановлений лише після ретельного обстеження хворого з виключенням інфекційних, токсичних та автоімунних причин розвитку захворювання. До криптогенних (ідіопатичних) гепатитів належать етіологічно неідентифіковані ураження печінки, що пов'язують із недостатньою чутливістю існуючих серологічних тестів, особливо до певних субтипів вірусу гепатиту В, С або D, їх мутацією та з інших причин, або неможливістю в лабораторних умовах виявити інші типи гепатотропних вірусів.

Медикаментозні ураження печінки постають складною клінічною проблемою у зв'язку зі зростанням неконтрольованого вживання різних медикаментів, випадків поліпрагмазії. Спектр їх клінічно-морфологічних варіантів дуже широкий, діагноз встановлюється методом виключення, не розроблені чіткі принципи терапії, за винятком відміни підозрілого лікарського засобу. Потенційна гепатотоксичність можлива при застосуванні будь-яких лікарських засобів, навіть у терапевтичних дозах [1, 5].

Достовірна інформація щодо поширення медикаментозних уражень печінки відсутня [10]. Спектр гепатотоксичної дії лікарських засобів характеризується значною різноманітністю: від субклінічних форм, за яких прийом препарату продовжується, до розвитку фульмінантного гепатиту. Треба відмітити, що прямою токсичною дією на печінку володіє, ймовірно, тільки парацетамол. Його неконтрольоване застосування завжди супроводжується ураженням печінки за умов перевищення токсичної дози препарату. У дітей із захворюваннями печінки, гепатотоксичність парацетамолу може проявитися навіть при застосуванні терапевтичних доз препарату [9].

Можливі прояви гепатотоксичності інших лікарських препаратів пов'язані, насамперед, з індивідуальними особливостями внутрішньоклітинних систем, які беруть участь у біотрансформації певних лікарських засобів. При пероральному застосуванні лікарські засоби всмоктуються з кишечника в кров і по системі ворітної вени потрапляють у печінку, де відбувається, в основному, їх первинна біотрансформація. При цьому метаболіти, що утворюються, часто є більш гепатотоксичними, ніж самі препарати. Медикаменти, які метаболізуються в печінці при першому проходженні, рекомендується вводити в обхід портальної системи, наприклад, парентерально або сублінгвально [7].

Найчастіше розвиток медикаментозних уражень печінки зумовлений прийомом цитостатиків, протитуберкульозних препаратів, антибіотиків, нестероїдних протизапальних препаратів, засобів, які використовуються в лікуванні захворювань серцево-судинної системи, нейро- і психотропних препаратів, тобто, практично всіх сучасних лікарських засобів [4].

Медикаментозні ураження печінки супроводжуються різними клінічними проявами, змінами лабораторних та гістологічних показників. У клінічній картині переважають диспепсичні порушення (нудота, блювання, відсутність апетиту), біль у животі, астеничний синдром, часто спостерігається гепатомегалія з виразною больовою реакцією при пальпації, параклінічно практично завжди визначається підвищення амінотрансферазної активності та рівня білірубину. За клінічно-морфологічними особливостями виділяють цитолітичні, холестатичні або змішані (холестатично-цитолітичні) гострі медикаментозні гепатити [3]. Наприклад, з антибактеріальних препаратів карбеніцилін, оксацилін, амоксицилін/клавуланат можуть бути причиною розвитку внутрішньопечінкового холестази, у той час як для гепатотоксичної дії пеніциліну більш характерним є переважання цитолізу. Еритроміцин та триметопримсульфаметоксазол у деяких випадках викликають тяжкий холестатичний гепатит [8].

Діагностика медикаментозних уражень печінки у дітей вимагає ретельного клінічно-

лабораторного, а іноді і морфологічного виключення інших захворювань печінки, включаючи вірусні гепатити, автоімунне ураження, первинний біліарний цироз, хворобу Вільсона-Коновалова та ін. Крім того, важливо виключити ураження печінки внаслідок важкого інфекційного захворювання, шоку, серцево-судинної недостатності, аномалій розвитку гепатобіліарної системи [2].

З цією метою необхідним є визначення маркерів вірусних гепатитів, TORCH-інфекції, печінкових антинуклеарних і антимитохондріальних антитіл, антитіл до непосмугованої мускулатури. У деяких випадках доцільно дослідження сироваткового заліза, церулоплазміну, α_1 -антитрипсину. Для виключення обструкції позапечінкових жовчних проток проводяться ультразвукове дослідження печінки та біліарної системи, комп'ютерна томографія, за необхідності – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. У тяжких випадках, особливо при розвитку фульмінантного гепатиту, можуть знадобитися біопсія і гістологічне дослідження тканини печінки, хоча специфічних гістологічних ознак, патогномонічних для медикаментозного ураження печінки, не існує [6].

Для діагностики можливого медикаментозного ураження печінки важливо уточнити, які препарати хворий приймав протягом останніх 3-6 місяців. Специфічні діагностичні тести медикаментозних уражень печінки на сьогоднішній день відсутні. Пропонується кілька критеріїв, які дозволяють уточнити діагноз і підтвердити його медикаментозний характер: час появи ускладнень, регрес клінічної симптоматики після відміни лікування, рецидив ускладнень після повторного введення препарату, відсутність іншої можливої етіології, результати лабораторно-інструментальних досліджень. Регрес клінічних проявів ускладнень після відміни лікування є досить чітким діагностичним критерієм, який може бути тривалим, більше місяця, при цьому враховується нормалізація рівня печінкових трансаміназ [1, 8]. При повторному застосуванні препарату, який раніше вже викликав гепатит, рецидив ускладнення розглядається як результат дії даного препарату [9].

Наводимо приклад власного спостереження криптогенного гепатиту в підлітка. У гастроентерологічному відділенні спостерігався хлопець віком 15 років, госпіталізований зі скаргами на загальну слабкість, періодичну нудоту, біль у верхній половині живота, не пов'язану з прийомом їжі, виразну жовтяницю, темну сечу. З анамнезу відомо, що хлопець хворіє впродовж трьох місяців, коли почали турбувати біль у животі, нудота, гіркота в роті, з приводу чого отримував амбулаторне лікування. На фоні наведених вище скарг із боку системи травлення хлопець двічі без перерви отримував антибіотикотерапію з приводу травми м'яких тканин нижньої кінцівки та гострого трахеобронхіту (лінкоміцин перорально та цефтріаксон парентерально), яка разом трива-

ла три тижні. Впродовж тижня після останнього курсу антибіотикотерапії стан різко погіршився, посилювалися диспепсичні явища, розпочалося блювання, з'явилися в'ялість, субіктеричність шкіри та склер, потемніння сечі, знебарвлення випорожнень, і з підозрою на гострий вірусний гепатит А хворого було госпіталізовано до відділення кишкових інфекцій. Враховуючи клінічні дані при надходженні, виразність цитолітичного синдрому (показники АЛАТ, АСАТ збільшені до 10 разів), підвищення рівня загального білірубину до 222,4 мкмоль/л, прямого – до 112,8 мкмоль/л, негативні маркери на вірусні гепатити А, В, С, попередній діагноз був таким: вірусний гепатит неуточненої етіології, жовтянична форма, тяжкий перебіг. Після остаточного виключення вірусної етіології гепатиту, хлопець переведений до гастроентерологічного відділення КМУ «ОДКЛ» для подальшого лікування гепатиту неінфекційної етіології.

Анамнез життя дитини без особливостей: народився від I доношеної вагітності, фізіологічних термінових пологів. Знаходився на грудному вигодовуванні впродовж півтора року. Упродовж 1-го року життя не хворів. Фізичний та нервово-психічний розвиток відповідав віку. Щеплення проводилися за календарним планом. Інфекційний індекс дорівнює 1 (вітряна віспа). Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені.

Загальний стан пацієнта при госпіталізації до гастроентерологічного відділення середньої тяжкості, що зумовлено астено-вегетативним, диспепсичним, жовтяничним, холестатичним синдромами. Хлопець нормостенічної тілобудови, задовільного живлення, шкірні покриви жовтяничного кольору, виявляється іктеричність склер. Зів спокійний, периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не збільшена. Серцеві тони ритмічні, чисті. Над легенями перкуторно легеневий звук, при аускультатії везикулярне дихання. Язик обкладений жовто-сірим нашаруванням. Живіт при огляді не збільшений у розмірах, при пальпації м'який, болючий в епігастрії, правому підребер'ї. Печінка виступає з-під ребрової дуги на 4 см, край заокруглений, рівний, селезінка не пальпується. Сеча темного кольору. Випорожнення ахолічні.

Додаткові методи обстеження. Загальний аналіз крові: еритроцити – 4,0 Т/л, гемоглобін – 120 г/л, кольоровий показник – 0,9, лейкоцити – 6,8 Г/л, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні – 7 %, сегментоядерні – 54 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 4 %, тромбоцити – 236 Г/л, ШОЕ – 4 мм/год. Загальний аналіз сечі: рН=6,0, питома вага – 1024, білок, цукор не виявлені, білірубін - ++, жовчні пігменти - ++, епітелій плоский – 2-4 у п/з, лейкоцити – 4-6 у п/з, оксалати - ++.

Біохімічне дослідження сироватки крові: глюкоза – 4,0 ммоль/л, загальний білірубін – 21-7,5 мкмоль/л, прямий – 110,1 мкмоль/л, АЛАТ – 11,2 мкмоль (год/мл) (норма – до 0,68 мкмоль (год/мл), АСАТ – 5,6 мкмоль (год/мл) (норма – до



Рис. 1. Дрібні конкременти у внутрішньопечінкових жовчних ходах

0,45 мкмоль (год/мл), γ -глутамілтранспептидаза – 2,4 мккат/л (норма – 0,1-1,3 мккат/л), лужна фосфатаза – 3100 нмоль/(с-л) (норма – 278-830 нмоль/(с-л), загальний білок – 57,0 г/л, альбумін – 32,8 ммоль/л, тимолова проба – 6,0 од.

Коагулограма: гематокрит – 62 %, протромбіновий індекс – 35,0 %, протромбіновий час – 47 с, час рекальцифікації – 60 с, фібриноген А – 1,7 г/л.

Імунохімічне дослідження крові: маркери вірусних гепатитів А, В, С, негативні. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на наявність цитомегаловірусної інфекції, вірусів Ебштейн-Барр, герпесу 6-го типу в крові – негативна.

Імунологічне дослідження крові на антитіла до антигенів печінки та антинуклеарні антитіла: результат негативний.

Дослідження на порушення обміну міді в печінці шляхом імунохімічного аналізу сироватки крові: церулоплазмін – 0,41 г/л (норма – 0,16-0,45 г/л).

УЗД органів черевної порожнини та нирок: печінка – вертикальний розмір правої частки – 145 мм, лівої частки – 60 мм, контури не змінені, край заокруглений, ехогенність підвищена, дифузні зміни помірні, рівномірні, ехоструктура однорідна, паренхіма дрібнозерниста, перибілярна інфільтрація помірна, візуалізуються дрібні гіперехогенні включення (рис. 1), судинна сітка не змінена, діаметр портальної вени – 11 мм, нижньої порожнистої вени – 20 мм. Жовчний міхур – розміри 68x28 мм, форма овальна, контур нечіткий, нерівний, стінки ущільнені та потовщені нерівномірно, товщина стінок від 4 до 8 мм, вміст жовчного міхура підвищеної ехогенності, неоднорідної структури, густа жовч дрібними конкрементами діаметром до 3 мм (рис. 2), спільна жовчна протока не розширена. Підшлункова залоза – контур рівний, ехогенність не змінена, структура однорідна, розміри – 20-14-21 мм, контур селезінки рівний, розміри – 130/47 мм, структура однорідна, ехогенність незначно рівномірно підвищена, судинна мережа не змінена. Нирки правильної форми, контури та розміри не змінені, ехогенність паренхіми обох нирок не змінена, кортико-



Рис. 2. Конкременти у жовчному міхурі

медулярна диференціація збережена, кристалів солей немає.

КТ органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах, неоднорідної щільності, жовчні протоки дещо розширені, жовчний міхур овальної форми, у порожнині дрібні конкременти. Селезінка гомогенна, збільшена в розмірах, без патологічних утворень, підшлункова залоза з чіткими контурами, однорідна. Нирки без особливостей. Збільшених лімфовузлів та вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Висновок: КТ-картина дифузних змін печінки, калькульозного холециститу, помірної спленомегалії.

Консультація хірурга: гострої хірургічної патології не виявлено.

Повторні дослідження на маркери вірусів гепатитів, TORCH-інфекції виявилися негативними. Оскільки доступні лабораторні маркери аутоімунного, вірусних гепатитів, окремих спадкових уражень печінки не визначалися, проте з анамнезу виявлено факт тривалого застосування певних медикаментозних препаратів, що можуть надавати негативного впливу на печінку, було сформульовано **клінічний діагноз**: Гострий токсичний гепатит, високий ступінь активності. Гепатоцелюлярна недостатність. Порушення білоксинтезувальної функції печінки. Синдром холестази. Хронічний калькульозний холецистит, період загострення.

Лікування включало дієтичне харчування, дезінтоксикаційну інфузійну терапію, гепатотропну антихолестатичну терапію (урсофальк 10 мг/кг один раз на добу, гептрал у добовій дозі 400 мг), дуфалак, флавін, галстену, симптоматичну терапію (вітамін Е).

Результатом підтримуючої патогенетичної та симптоматичної терапії гепатиту стало повне одужання через два місяці від початку лікування. УЗД-ознаки калькульозного холециститу залишаються, з приводу чого продовжується терапія урсодезоксихолевою кислотою.

Таким чином, гострі медикаментозні гепатити в дітей є актуальною та досить складною в діагностичному плані проблемою, що вимагає потужної діагностичної бази та розуміння кліні-

цистами важливості дотримання принципів раціональної антибіотикотерапії в дитячому віці.

Література

1. Бабак О.Я. Современные подходы к диагностике и лечению неинфекционных хронических гепатитов / О.Я. Бабак // Гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 34-38.
2. Запруднов А.М. Лекарственные поражения органов пищеварения у детей / А. М. Запруднов // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2003. – Т. 48, № 5. – С. 24-29.
3. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
4. Полунина Т.Е. Клиника, диагностика и коррекция острого лекарственного гепатита / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Леч. врач. – 2007. – № 1. – С. 25-28.
5. Скрипник И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени / И.Н. Скрипник // Сучас. гастроентерол. – 2009. – № 4. – С. 22-31.
6. Bjornsson E. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease / E. Bjornsson, R. Olsson // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 481-489.
7. DeLeve L.D. Mechanisms of drug-induced liver disease / L.D. DeLeve, N. Kaplowitz // Gastroenterol Clin. N. Am. – 1995. – Vol. 24. – P. 787-810.
8. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation / N. Kaplowitz // Drug Saf. – 2001. – Vol. 24. – P. 483-490.
9. Mehta N. Drug-induced hepatotoxicity / N. Mehta, L. Ozick, E. Gbadehan // State University of New-York Medical Journal. – 2010. – № 7. – P. 51-57.
10. Teschke R. Drug-induced liver diseases / R. Teschke // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 305-326.

ОСОБЕННОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ОСТРОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ (СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В.С. Хильчевская, Н.М. Шевчук, И.В. Парфёнова

Резюме. В статье представлены особенности течения острого медикаментозного гепатита у ребёнка подросткового возраста с целью предупреждения ошибок в диагностике и лечении.

Ключевые слова: дети, гепатит, диагностика.

FEATURES OF VERIFICATION OF ACUTE DRUG-INDUCED HEPATITIS IN CHILDREN (OUR OWN CLINICAL OBSERVATION)

V.S. Khilchevska, N.M. Shevchuk, I.V. Parfionova

Abstract. The article shows the peculiarities of acute drug-induced hepatitis in an adolescence patient in order to prevent errors in diagnosis and treatment.

Key words: children, hepatitis, diagnostics.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 246-249

Надійшла до редакції 20.01.2016 року