

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 1

**Оптимизация
предоперационной подготовки
перед реконструктивно-пластическими
операциями в гинекологии**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА У БЕРЕМЕННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: в работе представлен клинический случай развившегося лекарственного гепатита, описана тактика ведения пациентки с применением гепатопротекторов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, беременность, лекарственный гепатит.

Поражение печени, возникающее в результате приема лекарственных препаратов, является одной из наиболее актуальных проблем фармакотерапии. К препаратам с потенциальной гепатотоксичностью относят многие антибактериальные (амоксиклав, эритромицин), противотуберкулезные, антипротозойные, противогрибковые средства, препараты натуральных и синтетических половых стероидов, парацетамол и многие другие. Диагностика лекарственных поражений печени вызывает множество трудностей, так как их клиническая картина может имитировать заболевания печени вирусной или иной этиологии. Для точной диагностики необходимо иметь определенную настороженность и тщательно собирать анамнез с уточнением всех принимаемых препаратов и биодобавок. Кроме того, необходимо учитывать, что действие некоторых антибиотиков (амоксиклав, эритромицин) может быть отсрочено, а латентный период составлять до 6 недель. Препаратами, наиболее часто вызывающими поражение печени, являются нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, статины, противовирусные препараты, а также цитостатики. В настоящее время все большее значение придается поражениям печени, вызванным приемом лекарственных трав, но гепатотоксичность многих из них требует дополнительных исследований [1,7,8,9].

О лекарственном или токсическом поражении печени свидетельствует увеличение уровня печеночных трансаминаз при сохранном уровне билирубина и ГГТП. Наиболее частой причиной повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) является токсичность лекарственных средств. Длительное использование

препарата, повреждающего печень, часто приводит к повышению уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Однако повышение уровня печеночных трансаминаз отмечается и при развитии неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), которая включает стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени. При избыточной массе тела различные формы НЖБП выявляют у 58-74%, а при морбидном ожирении – у 95% больных [1,2]. Установлено, что в основе формирования НЖБП лежит патологическое внутри- или внеклеточное отложение жира. Клинические проявления НЖБП скудны и неспецифичны, поэтому для постановки диагноза наиболее информативным является проведение биохимического исследования крови и УЗИ печени [3,4,5].

Биохимическое исследование при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) выявляет повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и соотношения АСТ/АЛТ \geq 1. Обычно повышение уровня сывороточных трансаминаз не превышает норму более чем в 3-5 раз.

УЗИ признаками НЖБП являются диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы (эхогенность печени выше, чем почек и селезенки), нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. Если содержание жира в печени превышает 30%, точность эхографической диагностики повышается. Ее специфичность достигает 89%, чувствительность – 93% [2].

Согласно законодательным требованиям разрешение на широкое применение лекарственных средств (ЛС) в медицинской практике дается на основании достоверных данных, полученных при доклинических и клинических исследованиях, подтверждающих их эффективность и безопасность, а также доказательств того, что польза от их использования превышает риски. Утвержденный в 2010 г. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» определил требования к доклиническим и клиническим испытаниям ЛС, во время которых устанавливаются оптимальный режим дозирования ЛС, показания и противопоказания, особенности применения, фармакокине-

тики и фармакодинамики, лекарственные взаимодействия. Однако в реальной медицинской практике лекарственные препараты нередко назначают с нарушениями предписаний инструкции.

Нарушения предписаний инструкций могут касаться дозировок ЛС, показаний и противопоказаний к их назначению, совместного их применения с другими ЛС, возраста больных. Наиболее частыми являются нарушения, касающиеся показаний к применению лекарственного средства. Согласно ст. 43 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан применение лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкций разрешается в отдельных случаях только в отношении тех лекарственных средств, показания к применению которых проходят процедуру официальной регистрации (в рамках регистрации нового лекарственного препарата на территории Российской Федерации или внесения изменений в инструкцию на ранее зарегистрированный лекарственный препарат) и только после получения добровольного письменного согласия пациента. При этом согласно законодательству Министерство здравоохранения и РФ может отклонить регистрацию по новому показанию и в этом случае применять ЛС по этому показанию не разрешается.

По данным ряда исследований, наиболее часто с нарушениями предписаний инструкций назначаются препараты детям, беременным женщинам и пациентам с онкологическими заболеваниями. Это связано с тем, что клинические исследования у данных групп больных не проводились в связи с этическими проблемами.

Случай лекарственного гепатита, развившегося на фоне беременности

В родильный дом поступила первобеременная 35 лет с ожирением и диагнозом: «Беременность 21-22 недели. Первичное бесплодие – 7 лет. Индуцированная беременность. Ожирение 2-й степени. Гестоз (?)».

Объективно отмечалась незначительная иктеричность склер, отеки отсутствовали, АД было в пределах 110-120/70-75 мм рт. ст. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на утомляемость, незначительную тяжесть в правом подреберье, изжогу.

При лабораторном обследовании выявлено: уровень общего билирубина превышал норму в 1,2 раза, за счет преимущественно прямого билирубина, уровень аминотрансфераз превышал норму в 2 раза, а щелочной фосфатазы – в 1,3 раза. Уровень глутамат-дегидрогеназы (ГГТП) находился в пределах нормы. В общем анализе мочи – протеинурия отсутствовала.

До момента госпитализации пациентке были исключены вирусные гепатиты А, В и С, маркеры CMV, герпеса 1.2 типа (HSV) и антинуклеарные антитела в сыворотке крови.

При осмотре отмечалась незначительная желтушная окраска склер, при пальпации увеличения печени не было.

Было проведено УЗИ печени и желчного пузыря, при котором выявлены признаки калькулезного холецистита и стеатоза печени. Ультразвуковая фетометрия и доплерометрия не выявили отклонений от гестационного срока.

Из анамнеза известно: данная беременность первая, наступила на фоне проведения стимуляции овуляции пурегоном (в 3-м цикле). С момента наступления беременности и до 16 недель пациентка получала терапию: микронизированный прогестерон 400 мг в сут. во влагалище, дидрогестерон 20 мг в сут. внутрь, дипиридамол 75 мг в сут., дротаверин 80 мг в сут., свечи с папаверином ректально (до 8 недель), поливитамины для беременных, фолиевая кислота 400 мкг в сут., омега-3 жирные кислоты 300 мг в сут. С 16 недель беременности в течение 4 недель пациентка получала следующие лекарственные препараты: поливитамины для беременных, фолиевая кислота 400 мкг в сут., омега-3 жирные кислоты 300 мг в сут., дротаверин 80 мг в сут., дипиридамол 50 мг в сут., хофитол по 2 таб. 3 раза в сут., канефрон по 1 таб. 3 раза в сут.

В условиях стационара беременной были отменены все лекарственные средства, в связи с доказанным холеретическим, холекинетическим, антиапоптотическим, антихолестатическим и цитопротективным эффектами, назначен адеметионин в дозе 800 мг в/в капельно в течение 10 дней. Через 10 дней терапии отмечалось значительное субъективное улучшение самочувствия пациентки, иктеричность склер прошла, уровень билирубина снизился до нормы, а также нормализовались показатели аминотрансфераз.

Заключение

У наблюдаемой пациентки на фоне длительного применения большого количества лекарственных средств развился лекарственный гепатит. Данный диагноз на фоне беременности поставить непросто, что связано с высокой врачебной настороженностью в отношении гиперферментемии беременных и развития острого гепатоза беременных. Однако при исключении явных признаков гестоза и непосредственных причин развития гепатита (вирусной этиологии), а также с учетом данных анамнеза и общеклинического обследования вполне возможно заподозрить данный диагноз.

Кроме того, у данной пациентки имелся предрасполагающий фактор развития поражения печени – стеатоз, сформировавшийся на фоне ожирения. Основными направлениями терапии у пациенток с НЖБП являются полный отказ от приема алкоголя, снижение массы тела при ожирении, применение диеты с ограничением жиров и углеводов, адекватные физические нагрузки и нормализация показателей углеводного, липидного и пуринового обмена. При этом наиболее важным является нормализация массы тела, что автоматически приведет к уменьшению выраженности инсулинорезистентности и позволит разорвать порочный круг болезни. Однако на фоне беременности не

столько важно снизить вес, сколько контролировать его набор. Для женщин с ожирением прибавка массы тела за беременность не должна превышать 7-9 кг.

При подозрении на лекарственный гепатит целесообразно отменить все применяемые лекарственные препараты, включая витаминные комплексы и травяные сборы, и незамедлительно провести терапию с применением гепатопротекторов. Для коррекции лекарственных поражений рекомендовано использовать адеметионин (обладает антитоксическими и гепатопротективными свойствами и официально разрешен для применения во время беременности). Лечебный эффект адеметионина заключается во внутриклеточной реакции синтеза глутатиона. А, как известно, глутатион предупреждает повреждения печени. При достаточном количестве глутатиона гепатоцит наименее подвержен токсическому действию метаболитов

лекарственных препаратов, а при определенных условиях может происходить даже их детоксикация. Синтез глутатиона при введении адеметионина в суточной дозе 800 мг в течение 7-14 дней внутривенно, с переходом к приему в таблетированной форме по 400-800 мг (1-2 табл.) 14 дней приводит к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных признаков лекарственных повреждений. Таким образом, в диагностике лекарственного гепатита имеются значительные трудности, поэтому этот диагноз устанавливается достаточно редко. Вследствие этого статистика лекарственных гепатитов изучена недостаточно. Отсутствует единая классификация лекарственных гепатитов. Практически выявление медикаментозных поражений печени осуществляется на стадии развернутой клинической картины, сопровождающейся желтухой и гепатомегалией.

Литература:

1. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 4: 21-25.
2. Мухин Н., Абдурахманов Д., Лопаткина Т. Неалкогольный стеатогепатит у молодой женщины с метаболическим синдромом. Врач. 2010; 2: 30-36.
3. Рыбчинский С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с избыточной массой тела: оптимизация диагностики. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2009; 26 с.
4. Brunt E., Tiniakos D. Pathological features of NASH. *Front Biosci.* 2005; 10 (4): 1221-1231.
5. Fan J., Peng Y. Metabolicsyndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; 6 (6): 572-578.
6. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143 (2): 722-728.
7. Hofmann M.A., Gabriel V., Milling A., Kiecker F., Sterry W., Trefzer U. High-dose platinum combination therapy in pretreated patients with disseminated melanoma. *Chemotherapy.* 2007; 53 (6): 422-8. Epub. 2007 Oct 19.
8. Nahum Mendez-Sanchez, Arresse M. Current concept in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Intern.* 2007; 27 (4): 423-433.
9. O'Grady J. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J. Hepatol.* 1997; 26 (1): 41-6.

A CLINICAL CASE OF DRUG HEPATITIS A WOMAN WHO IS PREGNANT WITH OBESITY

Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D.

GBOU VPO "First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov" of Ministry of Healthcare of Russia

Abstract: in the paper, we present a clinical case developed medicinal hepatitis described the tactics of management of the patient with the use of hepatic protectors.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, pregnancy, drug hepatitis.