



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-83-88

Лекарственно-индуцированное поражение печени у девочки 11 лет на фоне приема альбендазола

Борзакова С. Н.¹, Харитонов Л. А.¹, Ермакова М. Н.², Османов И. М.², Рудикова Е. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия), 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия), 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев 28

Albendazole-induced liver injury of a 11-year-old girl

S. N. Borzakova¹, L. A. Kharitonova¹, M. N. Ermakova², I. M. Osmanov², E. V. Rudikova²

¹ Russian National Research Medical University N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 1 Ostrovityanova st. Moscow 117997

² Children's City Clinical Hospital Z. A. Bashlyayevoy, 28 Heroes of Panfilov st Moscow 125373

Для цитирования: Борзакова С. Н., Харитонов Л. А., Ермакова М. Н., Османов И. М., Рудикова Е. В. Лекарственно-индуцированное поражение печени у девочки 11 лет на фоне приема альбендазола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 83–88. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-83-88

For citation: Borzakova S. N., Kharitonova L. A., Ermakova M. N., Osmanov I. M., Rudikova E. V. Albendazole-induced liver injury of a 11-year-old girl. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11): 83–88. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-83-88

Борзакова Светлана Николаевна, доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования, к.м.н.

Харитонов Любовь Алексеевна, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования, профессор, д.м.н.

Ермакова Марина Николаевна, заведующая 1 инфекционным отделением

Османов Исмаил Магомедович, главный врач, профессор

Рудикова Елена Викторовна, врач 1 инфекционного отделения

Svetlana N. Borzakova, Associate Professor of the Pediatrics Department with infectious diseases in children of the Faculty of Additional Professional Education, Candidate of Medical Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Lubov A. Kharitonova, Head of the Pediatrics Department with infectious diseases in children of the Faculty of Additional Professional Education, Professor, Doctor of Medical Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2298-7427>

Marina N. Ermakova, Physician from the 1st Department of infectious diseases

Ismail M. Osmanov, Chief Physician, Professor

Elena V. Rudikova, Physician from the 1st Department of infectious diseases

✉ **Corresponding author:**

Борзакова

Светлана Николаевна

Svetlana N. Borzakova

abbsnb@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Резюме

Представлен случай развития лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) на фоне самолечения противопаразитарным лекарственным средством Альбендазол у девочки 11 лет с наличием целого ряда факторов риска развития лекарственного поражения печени (реакция на препарат в анамнезе, нарушение углеводного и жирового обмена, женский пол, подростковый возраст). Диагноз был установлен благодаря применению шкалы CIOMS/RUCAM. На фоне отмены препарата-виновника и проведения патогенетической терапии (инфузионная терапия, гепатопротекторы) произошло разрешение лекарственного гепатита.

Ключевые слова: Альбендазол, лекарственно-индуцированное поражение печени, печень, лекарственные средства, дети

Summary

A case of the drug-induced liver injury (DILI) development is presented on the background of the self-treatment with an antiparasitic drug Albendazole in an 11 years-old girl with several risk factors for the drug-induced liver injury (history of a drug reaction, carbohydrate and fat metabolism disturbance, female gender, and adolescence). The disease was diagnosed using the the CIOMS/RUCAM scale. The drug was withdrawn and the pathogenetic therapy was established (fluids, hepatoprotective drugs) with the resolution of the drug-induced hepatitis.

Keywords: Albendazole, drug- induced liver injury, liver, drug, children

Введение

Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) – это заболевания печени, связанные с неблагоприятным влиянием лекарственных средств на структуру и функции печени.

Более 1000 лекарственных препаратов, БАД и растительных продуктов зарегистрированы как потенциально гепатотоксичные. Лекарственные средства (ЛС) являлись причиной 2–5% случаев желтухи, 10% случаев острого гепатита, 2% случаев хронических заболеваний печени и 11% случаев развития острой печеночной недостаточность, которая у каждого третьего пациента может закончиться летально при отсутствии экстренной трансплантации печени [1–5]

Выделяют внешние и внутренние факторы риска развития лекарственно-индуцированных поражений печени у детей. К внешним факторам относятся:

гепатотоксичность лекарственного средства (по данным инструкции, публикаций), одновременный прием нескольких препаратов, передозировка, длительный прием лекарственных средств, иммуногенность лекарственного средства, экологическое неблагополучие района проживания, прием алкоголя. К внутренним факторам риска относят реакции на препарат в анамнезе, хронические заболевания печени, аномалии развития желчевыводящих путей, отягощенный аллергоанамнез, генетический полиморфизм ферментных систем биотрансформации, женский пол, возраст – дети до 3х лет, подростки, ожирение, кахексия, хронические заболевания других органов (почек, сердца) [5]

Единых критериев диагностики ЛИПП не разработано. По мнению многих исследователей для постановки диагноза ЛИПП важны:

- тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания пациента (возраст, наличие сопутствующей патологии, в том числе – аллергических заболеваний, предшествующее лечение, оценка временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов с приемом лекарственного препарата, информация о потенциальной гепатотоксичности лекарственного средства),
- мониторинг биохимических показателей работы печени, так как клиническая картина ЛИПП не имеет патогномоничных признаков и в 50% случаев протекает клинически бессимптомно,
- регресс клинико-лабораторных признаков ЛИПП после отмены лечения; при повторном применении лекарства, ранее уже вызвавшего поражение печени, рецидив повреждения печени рассматривается как результат действия данного лекарства,
- исключение других причин поражения печени, в первую очередь, вирусных, аутоиммунных, метаболических [3–5]

Все вышеперечисленные факторы максимально учтены при составлении шкалы CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), активно применяемой во взрослой гепатологии [6]

Тактика терапии ЛИПП предусматривает отмену препарата-виновника и создание условий для восстановления структуры печени (диета, гепатопротекторы, инфузионная терапия), применение антидота лекарственного средства при его наличии (например, ацетилцистеин при отравлении парацетамолом). Показаны тщательное наблюдение и лабораторный контроль за дальнейшим течением возникших расстройств [7]

Таблица 1.
Биохимические и временные критерии диагностики лекарственно-индуцированных поражений печени [2, 3]

Примечание:
АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ-щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ПБ – прямой билирубин

Table 1.
Blood chemistry and temporal criteria for diagnosis of drug-induced liver disease [2, 3]

Note:
ALT – alanine aminotransferase, ALP – alkaline phosphatase, GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase, DBil – direct bilirubin

Название	Критерии у взрослых пациентов (критерии консенсуса CIOMS, 1993)	Критерии у детей [2]
Гепатоцеллюлярные поражения	↑ АЛТ>2 норм или АЛТ/ЩФ> 5	↑ АЛТ> нормы
Холестатические поражения	↑ ЩФ>2 норм или АЛТ/ЩФ<или =2	↑ ПБ > нормы ↑ ГГТП > нормы
Смешанные поражения	↑АЛТ и ↑ ЩФ и 2<АЛТ/ЩФ<5	↑ АЛТ> нормы ↑ ПБ > нормы ↑ ГГТП > нормы
Острые поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение <3 мес	Изменения АЛТ, ПБ, ГГТП в течение <3 мес
Хронические поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение >3 мес	Изменения АЛТ, ПБ, ГГТП в течение >3 мес
	Рекомендуется гистологическое исследование печени	

Исследуемые показатели	Тип повреждения печени				Баллы
	Гепатоцеллюлярный		Холестатический/смешанный		
Начало появления	Первичный прием	Повторный прием	Первичный прием	Повторный прием	
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	От 5 до 90 дней	От 1 до 15 дней	От 5 до 90 дней	От 1 до 90 дней	+2
	<5 или > 90 дней	>15 дней	<5 или > 90 дней	>90 дней	+1
Длительность ин- тервала от момента отмены препарата до начала реакции	≤15 дней	≤15 дней	≤30 дней	≤30 дней	+1
Факторы риска	Алкоголь (у детей рекомендуем ис- пользовать – наличие отяго- щенного аллергоанамнеза)		Алкоголь (у детей рекомендуем использовать – на- личие отягощенного аллергоанамнеза)		+1
Течение	Улучшение > 50% на 8 сутки		—		+3
	Улучшение > 50% на 30 сутки		Улучшение > 50% через 180 дней		+2
	—		Улучшение < 50% через 180 дней		+1
	Отсутствие информации или отсутствие улучшения		Отсутствие информации или отсутствие улучшения		0
	Ухудшение или улучшение < 50% на 30е сутки		—		-1
Сопутствующая терапия					
Оценка несовместимости препаратов				От 0 до -3	
Исключение причин, не связанных с приемом лекарственных препаратов					
Исключены				+2	
Возможны или не исследованы				-2 до +1	
Вероятны				-3	
Информация о гепатотоксичности препарата					
Реакция неизвестна				0	
Реакция опубликована, но не обозначена в инструкции				+1	
Реакция указана в инструкции				+2	
Ответ на повторное назначение препарата					
Положительный				+3	
Совместимый				+1	
Отрицательный				-2	
Не известен или не интерпретирован				0	
Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная				+3	
Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью и предсказательной значимостью:					
Положительный				+3	
Негативный				-3	
Не интерпретируется или недоступен				0	
Подсчет баллов					
0 или менее – взаимосвязь с препаратом исключена					
1–2 – маловероятна					
3–5 – возможна					
6–8 – вероятна					
>8 – вероятность высокая					

Таблица 2. Шкала CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Table 2. CIOMS / RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences / Roussel Uclaf Causality Assessment Method) scale

Клинический случай

Девочка 11 лет поступила в инфекционное отделение ДГКБ им. З. А. Башляевой с жалобами на желтушность склер, кожи, потемнение мочи, тошноту.

Из анамнеза известно, что 20.09.18 девочка получила впервые противогельминтное средство Альбендазол в дозе 0,4 г. Лекарственное средство (ЛС) назначил отец самостоятельно по поводу

обнаружения единичных точечных образований белого цвета на десне, что было расценено как признак паразитарной инвазии. Через 2 часа после приема ЛС отмечалось повышение температура тела до 39С, тошнота, повторная рвота, боли в животе. Жалобы отмечались в течение 1 суток. К врачу не обращались. Состояние трактовалось как пищевое отравление.

При повторном приеме Альбендазола 0,4 г 29.09.18 отмечалось повышение температуры до 40С, озноб, снижение аппетита.

11.10.18 у девочки появилась желтушность кожи и склер.

13.10.18 госпитализирована в КИБ № 1 с подозрением на острый вирусный гепатит.

Из эпиданамнеза известно, что с 15.06.18 по 20.08.18 находилась в Азербайджане. Прививочный анамнез согласно возрасту. В течение последних 3 месяцев контакт с инфекционными больными отрицает. Употребление подозрительных продуктов питания отрицает. Укусы насекомых, членистоногих, получение травм, ожогов, ран за последние 6

месяцев отрицает. За последние 6 месяцев медицинские манипуляции (инъекции, стоматологические, гинекологические, хирургические вмешательства) не проводились. Живет в отдельной квартире с родителями, сестрой 6 лет, братом 9 лет. Все здоровы. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Лекарственную непереносимость отрицает. Наследственность: у бабушки по отцу – ЖКБ.

Состояние при поступлении в 1 КИБ тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации (слабость, позывы на рвоту, отсутствие аппетита), желтухи. Отмечалась умеренная гепатомегалия. Моча насыщенного желтого цвета. Стул светлый.

Таблица 3.
Динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии

Table 3.
Blood chemistry parameters changes on the background of the therapy

Дата	14.10	19.10	22.10	29.10	02.11	норма
Общий белок		76	87	77	77	54–87 г/л
Альбумин		39	-	-	-	35–50 г/л
Билирубин общий	204	204	102	40	31	0–21 мкмоль/л
Билирубин прямой		181	87	33		1–5 мкмоль/л
Холестерин		-	4,6	-	-	2,1–5,2 ммоль/л
Триглицериды		2,4	-	-	-	0–2,3 ммоль/л
АЛТ	1353	679	297	63	40	0–41 Е/л
АСТ	1119	567	133	41	31	0–37 Е/л
ГГТП	74	40	63	36	31	0–32 Е/л
Щелочная фосфатаза		-	273	351	-	0–727 Е/л
Ферритин		-	48,5	-	-	30–140 мкг/л
Альфа-фетопроtein		66,17			15,23	<7,29 МЕ/мл
Церрулоплазмин		23,8				20–60 мг/дл
HbA1c				4,4		4–6%
Коагулограмма						
Протромбин по Квику		53,9	73,2			70–130%
МНО	1,8	1,4	1,14			0,7–1,3
Фибриноген		1,08	1,8			1,8–3,5 г/л
АЧТВ		49,4	42,3			24–32 сек
Тромбиновое время		20,1	17,8			14–21 сек

По данным биохимического анализа крови обращает на себя внимание выраженный цитолитический синдром – АЛТ, АСТ 30 ВПН, умеренно выраженный холестатический компонент, что свидетельствует о смешанном типе поражения печени. Повышение МНО расценено как нарушение белковосинтетической функции печени.

Исключены инфекционные причины гепатита – вирусные гепатиты А, В, С, ВИЧ, лептоспироз, малярия.

По данным УЗИ органов брюшной полости от 15.10.18 выявлено увеличение размеров печени с диффузным изменением ее структуры, увеличение размеров селезенки. Реактивные изменений стенки желчного пузыря и перипузырной клетчатки.

На фоне проводимой терапии (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, панкреатин, церукал) без существенной положительной динамики. После исключения инфекционных гепатитов девочка была переведена в ДГКБ им. З. А. Башияевой 18.10.2018 для дальнейшего обследования и лечения с диагнозом: Острый токсический гепатит.

Данные осмотра при поступлении: Т-36,3С, ЧДД 16, ЧСС-80 в 1 мин. Вес 54 кг, Рост 157 см. ИМТ=21.91 кг/м² SDS=+1.57.

Предъявляла жалобы на желтушность склер, кожи, потемнение мочи, тошноту.

Состояние средней степени тяжести. Симптомы интоксикации выражены умеренно – вялость, сниженный аппетит. Правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы иктеричные, влажные, чистые от сыпи. Склеры иктеричные. Периферические лимфоузлы единичные, безболезненные, эластической консистенции. Носовое дыхание не затруднено.

Зев умеренно гиперемирован, миндалины увеличены до II степени, налетов нет. В легких везикулярное дыхание, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, без примесей светло-коричневого цвета. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурические явления отсутствуют. Отеков нет. Моча светлая.

Сознание ясное, менингеальных и очаговых симптомов нет.

Данные лабораторно-инструментального исследования:

Анализ крови общий, КЩС, анализ мочи общий – в пределах нормы

Данные биохимического анализа крови представлены в таблице 3.

Проведено исследование гликемического профиля пациентки, выявлена гипергликемия до 10 ммоль/л натощак однократно. Обнаружено

повышение показателей инсулина и С-пептида при нормальном уровне гликозилированного гемоглобина, что расценено эндокринологом как нарушения углеводного обмена у девочки с избыточной массой тела (табл. 4)

Показатель	Результат	Референсные значения
Инсулин	149,02	1,9–23,0 мкЕд/мл
С-пептид	4,340	0,3–2,4 пмоль/мл

Таблица 4.
Гормональный профиль
(31.10.18)

Table 4.
Hormonal profile (October
31, 2018)

УЗИ органов брюшной полости от 20.10.18:
Печень: контуры ровные, размеры увеличены, передне-задний размер правой доли 139 мм, левой доли 67 мм, 1 сегмента 18 мм. Паренхима средней эхогенности, структура однородная. Сосудистый рисунок усилен. Воротная вена не изменена. Желчный пузырь частично сокращен. Стенки отечны, в просвете взвесь толщиной до 1 мм. Поджелудочная железа: 17×11×18 мм, не увеличена, структура средней эхогенности, неоднородная. Селезенка: 122×58 мм, умеренно увеличена, однородная.

Патологических объемных образований, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.
Заключение: Гепатомегалия. Дисхолия. Пристеночный отек желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы.
Проведена дополнительная дифференциальная диагностика гепатита. Исключены вирусные гепатиты, в том числе, гепатит Е, аутоиммунные заболевания печени, болезнь Вильсона-Коновалова, паразитарные инвазии печени, неалкогольная жировая болезнь печени, гемохроматоз (табл. 5).

Заболевание	Маркеры
Вирусные гепатиты	HbsAg, ДНК вируса гепатита В (кач), Anti-HCV суммарные, Anti-HAV IgM, Anti HEV IgG, Anti HEV IgM – не обнаружено
Аутоиммунные заболевания печени	ANA, AMA, LKM не обнаружены
Болезнь Вильсона-Коновалова	Церулоплазмин сыворотки крови в пределах нормы Суточная экскреция меди с мочой в пределах нормы
Паразитарные инвазии печени и желчных путей	IgG к антигенам описторхов и IgG к антигенам эхинококка не обнаружены
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	Гипертриглицеридемия незначительная, общий холестерин в пределах нормы
Гемохроматоз	Содержание ферритина-48.5мкг/л в пределах нормы

Таблица 5.
Дифференциальная диагностика гепатита неуточненного генеза

Table 5.
Differential diagnosis of hepatitis of undefined origin

Таким образом, были выявлены следующие критерии диагностики ЛИПП: поражение печени развилось в течение 2 дней после повторного приема Альбендазола у девочки с признаками непереносимости препарата в анамнезе; быстрый ответ на отмену препарата-виновника, исключены другие причины поражения печени; согласно инструкции и публикациям на фоне приема Альбендазола возможно развитие гепатита; суммарная оценка по шкале CIOMS/RUCAM 12 баллов (очень вероятное лекарственное поражение печени) [8]
Итак, основной диагноз: Лекарственно-индуцированное поражение печени по смешанному типу

на прием Альбендазола. Сопутствующий диагноз: Избыточная масса тела. Нарушение углеводного обмена. Билиарный сладж.
В отделении была проведена терапия: диета № 5, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами № 10, Адеметионин в/в № 10 с переходом на пероральный прием 400 мг 2 раза в день с оформлением документации off-label, препарат УДХК из расчета 15 мг/кг/сут.
На фоне проводимой терапии отмечена выраженная положительная как клиническая динамика – купирование желтухи, интоксикации, так и биохимическая – разрешение синдрома цитолиза и холестаза (табл. 3)

Заключение

На данном примере показана возможность развития ЛИПП на фоне самолечения у ребенка с несколькими факторами риска развития ЛИПП, а именно, сильная реакция на препарат в анамнезе, нарушение жирового и углеводного обмена, женский пол, подростковый возраст. Диагноз ЛИПП был поставлен с применением шкале CIOMS/RUCAM,

что доказывает эффективность ее применения не только во взрослой, но и педиатрической практике.
На фоне отмены препарата-виновника и патогенетической терапии с использованием инфузионной терапии, гепатопротекторов (гептрал, урсодезоксихолевая кислота) удавалось нормализовать печеночные пробы.

Литература | References

1. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. – М.: Форте Принт, 2012. – 23 с.
Homeriki S. G., Homeriki N. M. Drug-induced liver injury. Training manual for physicians. Moscow: Forte-Print 2012; 23. (in Russ)
2. Борзакова С. Н., Аксенова В. А., Рейзис А. Р. Обзор литературы: Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулёзом. Туберкулёз и болезни органов дыхания, 2010, № 8, С. 3–12
Borzakova S. N., Aksjonova V. A., Rejzis A. R. Literature Review: Drug-induced hepatic injury in children with tuberculosis. Tuberkulyoz i bolezni legkih. 2010; 8: 3–12. (in Russ)
3. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / К. Л. Райхельсон, Л. К. Пальгова, Э. А. Кондрашина и соавт. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 80 с.
Drug-induced liver damage. Clinical practice guidelines for doctors / KL Raykhelson, LK Palgova, EA Kondrashin et al. – Moscow, MEDpress-Inform, 2018. – 80 p.
4. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению: [пособие] / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков и соавт. – М.: Прима Принт, 2018. – 36 с.: ил.
Gubergrits, NV Belyaeva, AE Klochkov, et al. Drug-induced liver disease: from pathogenesis to treatment: manual. M.: Prima Print, 2018. – 36 p.
5. Молочкова О. В., Ковалев О. Б., Учайкин В. Ф. и соавт. Лекарственный гепатит у детей. Детские инфекции, 2017, стр. 42–51
Molochkova OV, Kovalev OB, Uchaikin VF, et al. Drug-induced hepatitis in children. Childhood infections, 2017, pp. 42–51
6. Danan GI, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? / *Drug Saf.* 2018 Aug;41(8): 735–743. doi: 10.1007/s40264-018-0654-2.
7. Борзакова С. Н., Аксёнова В. А., Рейзис А. Р. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени при туберкулёзе у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2013, № 6, С. 74–79
Borzakova S. N., Aksjonova V. A., Rejzis A. R. Pathogenetic approaches to the treatment of drug-induced hepatic injury in tuberculosis in children. Ros vestn perinatol i pediater. 2013; 58 (6): 74–79. (in Russ)
8. Bilgic Y, Yilmaz C, Cagin YF, Atayan Y, Karadag N, Harputluoglu MM. Albendazole Induced Recurrent Acute Toxic Hepatitis: A Case Report / *Acta Gastroenterol Belg.* 2017 Apr-Jun; 80(2): 309–311.