

ОСТРАЯ ТОКСИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ КАК НЕПРЕДСКАЗУЕМАЯ ДОЗОНЕЗАВИСИМАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Р. Зюзя, М.В. Тощевилов, Р.В. Мальцев

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

ACUTE MASSIVE HEPATIC NECROSIS AS UNPREDICTABLE DOSE- INDEPENDENT ADVERSE EVENT OF THE ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Yu. R. Zyuzya, M.V. Toshevnikov, R.V. Maltzev

Рассмотрены клинические случаи развития острой токсической дистрофии печени, развившейся как проявление идиосинкразической дозозависимой непредсказуемой реакции на фоне проведения стандартной противотуберкулезной терапии по поводу очагового туберкулеза легких у пациенток 78 и 58 лет. Процесс поражения печени протекал фульминантно с массивными диффузными центролобулярными некрозами, лимфоидно-эозинофильной инфильтрацией портальных трактов, развитием ДВС-синдрома и печеночной недостаточности. Отмечены особенности построения патологоанатомического диагноза при лекарственном поражении печени.

Ключевые слова: острая токсическая дистрофия печени, противотуберкулезная терапия, идиосинкразия

Two cases (female 76 and 58 years old) of acute massive hepatic necrosis, due to standard treatment of non-extended sputum smear-negative pulmonary TB, are considered. These adverse events were unpredictable and dose-independent, therefore definite as idiosyncrasy. The course of the hepatic impairment was fulminate, with massive diffuse centrilobular necrosis, limpho-eosinophilic infiltration of portal tract and acute hepatic failure. The pathologist's report structure in cases of medicament liver injury is described.

Keywords: acute massive hepatic necrosis, treatment of tuberculosis, idiosyncrasy.

Токсические эффекты лекарственной терапии были известны уже в XV-XVI веках Парацельсу, однако научные данные о токсическом действии лекарственных препаратов начали формироваться в XX столетии, сопровождая развитие медицины и фармакологии. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от побочных реакций лекарственных препаратов, вызывают 2-5% всех случаев желтух и до 25% случаев молниеносного некроза печени. Частота развития ЛПП зависит от пола, возраста, генетической предрасположенности, активности метаболических процессов в организме, от приема других лекарственных препаратов или алкоголя, сопутствующих заболеваний печени. При наличии высокой связи лекарственного препарата с белками плазмы, усилению токсического эффекта способствует дефицит белков в пище и гипоальбуминемия [2, 5, 12].

Медикаментозные поражения печени могут быть различными по тяжести течения, проявляться острыми гепатитами (вплоть до острого массивного некроза печени) и гепатозами, причем одно и то же вещество может вызывать у разных больных как гепатит, так и гепатоз. Исходами этих состояний являются хронические гепатиты, цирроз печени, гепатобилиарные злокачественные опухоли. Лекарственный гепатит не-

сет опасность фульминантной печеночной недостаточности, причем при развитии печеночной комы смертность достигает 70% и более [1, 2, 4, 5].

Наиболее частой причиной лекарственных гепатитов являются противотуберкулезные лекарственные препараты (до 60-70% всех ЛПП непарацетамоловой этиологии) и особенно их сочетания (в первую очередь пиразинамида, изониазида и рифампицина), лежащие в основе противотуберкулезной полихимиотерапии [1, 4, 6, 8, 12]. Патогенетические механизмы гепатотоксического действия препаратов включают дозозависимое поражение и идиосинкразию по метаболическому и/или иммунному типу.

Идиосинкразическая реакция (ИСР) – это крайне редкий непредсказуемый ответ макроорганизма, независимый от дозы и химической структуры препарата или его метаболитов, практически невозпроизводимый в эксперименте, с неустановленными патогенетическими механизмами и, вероятно, генетически обусловленный. ИСР печени развивается после латентного периода, в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев после воздействия лекарственного вещества. Идиосинкразия является следствием генетического полиморфизма структур (ферментов, транспортеров), участвующих

в биотрансформации и выведении лекарственного средства. В результате в клетках печени накапливается избыток реактивных метаболитов, повреждающих важные клеточные структуры; это ведет к нарушению основных процессов жизнеобеспечения клетки и ее гибели. В генезе ИСР имеют значение химические свойства метаболитов, темпы их образования и нейтрализации внутри гепатоцита, степень нарушений выведения, а также состояние защитных антиоксидантных механизмов клетки. Иммуный механизм идиосинкразии подразумевает высокую вероятность развития иммунного ответа на неоантигены, образующиеся в результате взаимодействия лекарственных метаболитов и компонентов клетки [1, 2, 4, 12].

Поскольку ИСР констатируют редко, подавляющее большинство клиницистов не встречается с этими реакциями или сталкивается с ними у единичных пациентов, к тому же бывает трудно проследить причинно-следственные связи в развитии этого патологического состояния. Недопонимание патогенетических механизмов развития ИСР затрудняет его прогноз и предупреждение.

Предлагаем вниманию коллег случаи острой токсической дистрофии печени, развившейся как проявление ИСР на фоне противотуберкулезной терапии.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 75 лет, имела контакт с сыном, умершим от туберкулеза, госпитализирована в стационар филиала Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) по СВАО в связи с выявленными очагами в С₂ правого легкого (*M. tuberculosis* в мокроте не обнаружены). С 20 декабря 2012 г. начат курс противотуберкулезной терапии изониазидом (0,6 в сутки) и рифампицином (0,45 в сутки). После получения 40 доз, 28 января 2013 г. отмечена иктеричность кожных покровов, при этом в биохимическом анализе крови выявлена гипербилирубинемия (билирубин общий – 312,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 169,2 мкмоль/л) и выраженное (в несколько десятков раз) повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до 1602 ед/л и аспаргинаминотрансферазы (АСТ) – до 1148 ед/л; маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Противотуберкулезные препараты были отменены, начата дезинтоксикационная терапия. На шестые сутки после отмены противотуберкулезных препаратов (2 февраля 2013 г.) в экстренном порядке переведена в хирургическое отделение клиники № 2 МНПЦБТ с симптомами массивного желудочно-кишечного кровотечения. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки состоявшегося кровотечения, но источник кровотечения не был найден, поскольку исследование было прекращено по причине тяжести состояния пациентки и развившейся брадикардии. Выявлена анемия (содержание эритроцитов в периферической крови – $2,9 \times 10^{12}$ /л, млн., гемоглобина – 77 г/л, гематокрит – 20%), биохимическое исследование крови показало по-прежнему

высокий уровень билирубина при резком снижении уровня трансаминаз (АСТ 30 ед/л, АЛТ 220 ед/л). Несмотря на проводимую интенсивную дезинтоксикационную, гепатотропную, гемостатическую терапию, больная скончалась через 14 часов после госпитализации в хирургическую клинику. Клинический диагноз сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Токсический лекарственный гепатит, острая дистрофия печени.

Осложнения: Печеночно-почечная, сердечно-сосудистая недостаточность. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Язвенная болезнь желудка, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение.

Сопутствующее заболевание: Очаговый туберкулез С₂ правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ-методами люминесцентной микроскопии и посева.

При патологоанатомическом исследовании подтвержден факт развития острой токсической дистрофии печени с явлениями тяжелой печеночной недостаточности. Макроскопически – иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек; печень массой 900 г, дряблая, пестроватого вида, коричнево-желтоватая; микроскопически – массивные центроlobулярные сливные некрозы, эозинофильная инфильтрация портальных трактов. В строме прочих органов также выявлена плазмоцитарно-эозинофильная инфильтрация. Причиной кишечного кровотечения явился геморрагический синдром, развившийся при массивной гибели гепатоцитов, как проявление печеночной недостаточности с глубоким нарушением свертывающей системы крови. Кроме того, при морфологическом исследовании установлены признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Больная З., 58 лет, диагноз туберкулеза установлен на основании данных анамнеза (туберкулез в роду и семейный контакт с больным отцом), сохранявшихся в течение месяца респираторных и интоксикационных жалоб на фоне двух курсов антибактериальной терапии (клацид и аугментин в амбулаторных условиях по назначению врача поликлиники и самостоятельный прием бисептола), снижения веса на 6,0 кг за один месяц, наличия в ткани правого легкого группы полиморфных очагов в С₃.

Находилась на лечении в противотуберкулезном диспансере № 17 г. Москвы (с ноября 2012 г. – филиал МНПЦБТ по ВАО) с 7 августа 2012 г. по 14 сентября 2012 г. по поводу впервые выявленного очагового туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации, без бактериовыделения.

Пациентка получала комплексное лечение, включая химиотерапию в соответствии с модифицированным стандартным режимом III (интенсивная фаза): вследствие патологии глаз (катаракта) вместо этамбутола в качестве четвертого препарата был назначен офлоксацин; назначение аминогликозидов было нежелательно из-за профессии больной (музыкальный

работник), а протионамид не показан в связи с указаниями в анамнезе на дискинезию желчевыводящих путей и хронический гастрит [7, 9, 11].

В конце августа 2012 г. появились снижение аппетита, затем тошнота, рвота, повысилась температура тела, появились опоясывающие боли в эпигастрии, жидкий стул до четырех раз в сутки, без патологических примесей. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня АЛТ и АСТ в 6,5 раз по сравнению с нормальными значениями и более чем десятикратное повышение гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

С 3 сентября 2012 г. противотуберкулезные препараты были отменены; всего получила 25 суточных доз противотуберкулезных препаратов в дозировках, соответствующих весу (53,0 кг): изониазид – 0,6 в сутки, рифампицин – 0,45, пирразинамид – 1,5, офлоксацин – 0,8. На фоне дезинтоксикационной и гепатотропной терапии клиническая симптоматика сохранялась и с подозрением на острый панкреатит 14 сентября 2012 г. больная была переведена в Туберкулезную клиническую больницу № 7 Департамента здравоохранения города Москвы (с ноября 2012 г. – Клиника № 2 МНПЦБТ).

При поступлении в хирургическое отделение маркеры вирусных гепатитов не обнаружены, билирубин общий – 33,95 мкмоль/л (двукратное превышение нормального уровня), АЛТ повышена более чем в 10 раз (446 ед/л) при небольшом (в 1,65 раза) повышении АСТ (66 ед/л).

Пациентка была расценена как страдающая обострением хронического панкреатита на фоне токсического гепатита, в соответствии с этим была определена лечебная тактика: диета, дезинтоксикационная, гепатотропная, спазмолитическая терапия, контроль биохимических показателей.

На фоне проводимых мероприятий наступило временное клиническое улучшение и стабилизация состояния, при этом сохранялись нормальными показатели амилазы, на фоне нормализации уровня трансаминаз сохранялись умеренная гипербилирубинемия (67,5 мкмоль/л от 17 сентября 2012 г.) и гипопропротеинемия (на уровне 55 г/л) с выраженной гипоальбуминемией (22 г/л).

Резкое ухудшение состояния наступило 21 сентября 2012 г.: появилась желтуха, общий билирубин повысился до 240,0 мкмоль/л (прямой – 180,0 мкмоль/л – более чем в 40 раз выше нормы), причем уровень АЛТ снизился до 10 ед/л, АСТ – до 9 ед/л. При УЗИ выявлено уменьшение печени в размерах, чередование зон повышенной и сниженной эхогенности, утолщение стенок желчного пузыря с наличием в просвете эхогенных структур, поджелудочная железа была нормальных размеров, повышенной эхогенности с нечеткими контурами. Выявленные изменения в сочетании с быстрым нарастанием билирубинемии при отсутствии признаков цитолиза гепатоцитов заставили заподозрить опухолевое поражение гепатопанкреатобилиарной системы.



Рис. 1. Больная 3. Острая токсическая дистрофия печени. Нефиксированный макропрепарат.

В связи с нарушением уровня сознания 22 сентября 2012 г. пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где отмечено резкое повышение амилазы (до 300 ед/л, а затем до 971 ед/л) при дальнейшем повышении билирубина (296 мкмоль/л от 22 сентября 2012 г.)

Состояние расценено как острый панкреатит, развившийся на фоне быстро нарастающей печеночной недостаточности.

Несмотря на комплексное интенсивное лечение, включавшее инфузионно-дезинтоксикационную терапию, октреотид, спазмолитические и анальгетические средства, ингибиторы протонной помпы, антибактериальные препараты (цефазолин), состояние больной неуклонно ухудшалось. Появились и быстро прогрессировали явления энцефалопатии, коагулопатии с развитием геморрагического синдрома (протромбиновое время – до 70 сек). 22 сентября 2012 г. в 14 часов была начата искусственная вентиляция легких, а в 16 часов 20 минут 23 сентября 2012 г. была констатирована смерть больной.

Клинический диагноз

Основное заболевание: Опухоль гепатопанкреобилиарной зоны.

Осложнения: Желтуха, реактивный панкреатит. Интоксикация. Печеночная кома. Асцит.

Сопутствующие заболевания: Очаговый туберкулез правого легкого в фазе рассасывания, МБТ-методом люминесцентной микроскопии.

При патологоанатомическом исследовании констатированы желтуха, асцит, гидроторакс с желтушным прокрашиванием транссудата. При макроскопическом исследовании – значительное уменьшение размеров печени (масса 740 г), ее дряблая консистенция, характерный вид паренхимы (пестрая, красновато-коричневатого цвета с желтоватым оттенком, рис. 1). При микроскопии обнаружены обширные центролобулярные некрозы, с сохранением единичных дистрофически

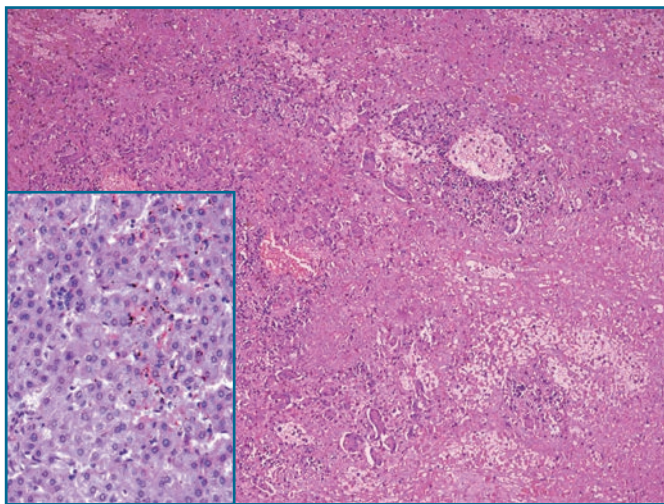


Рис. 2. Больная 3. Острая токсическая дистрофия печени. Массивные центролобулярные некрозы, единичные сохранившиеся гепатоциты в состоянии тяжелой дистрофии, обнажение стромы (на врезке показано нормальное гистологическое строение печени); окраска гематоксилином и эозином (× 200).

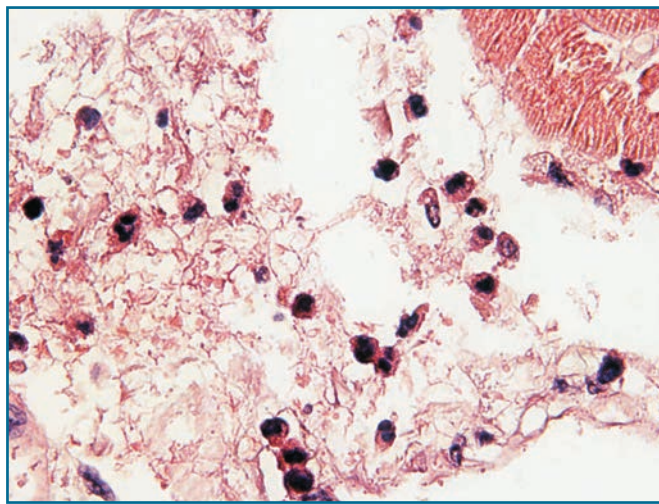


Рис. 3. Больная 3. Эозинофильная инфильтрация стромы миокарда; окраска гематоксилином и эозином (× 200).

измененных гепатоцитов по периферии деструктивных фокусов (рис. 2). Ретикулярная строма печени обнажена, сосуды полнокровные, в портальных трактах умеренная лимфоидно-эозинофильная инфильтрация. В строме внутренних органов эозинофильная инфильтрация с примесью плазматических и лимфоидных клеток (рис. 3). Констатированы морфологические признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с массивными кровоизлияниями и развитием асептического некроза поджелудочной железы, формированием ишемического очага размягчения в головном мозге, некрозом эпителия канальцев почек и клеток коркового слоя надпочечников. При изучении легких подтвержден очаговый туберкулез верхней доли правого легкого в фазе организации.

Патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Острая токсическая дистрофия печени.

Фоновое заболевание: Очаговый туберкулез верхней доли правого легкого в фазе организации на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии.

Осложнения: Паренхиматозная желтуха. Асцит (2000 мл). Реактивный плеврит (слева 800 мл, справа 500 мл жидкости). Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – множественные кровоизлияния в кожу, внутренних органах, фибриново-эритроцитарные тромбы в мелких сосудах легких, почках, селезенки, головного мозга, некроз эпителия канальцев почек, коркового слоя надпочечников, очаг размягчения вещества головного мозга базальных отделов лобной доли левого полушария, асептический панкреонекроз (с очаговыми стеатонекрозами в парапанкреатической клетчат-

ке, паранефральной клетчатке слева). Острые эрозии слизистой оболочки пищевода и желудка. Отек легких. Набухание и отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Узловой коллоидный зоб. Фибромиомы тела матки. Фиброаденома правой молочной железы. Артериально-венозная мальформация сосудов головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии (рацемозная форма).

Согласно структуре построения патологоанатомического диагноза во фтизиатрической практике, малые формы туберкулеза выставляются в рубрике «Сопутствующие заболевания» [3, 10]. Однако, учитывая, что в данных случаях именно стандартная противотуберкулезная терапия спровоцировала тяжелейшее поражение печени, небольшой по объему туберкулезный процесс был вынесен в качестве фонового заболевания.

Процесс поражения печени протекал fulminantly, с массивными диффузными центролобулярными некрозами, лимфоидно-эозинофильной инфильтрацией портальных трактов и стромы различных органов. Таким образом, клинко-морфологическая картина свидетельствовала о лекарственном поражении печени (острой токсической дистрофии), развивавшемся по типу идиосинкразической дозозависимой реакции.

Лекарственные поражения печени в настоящее время могут считаться рутинной проблемой при лечении больных туберкулезом. Тем не менее, описанные случаи представляют собой пример нетипичного для большинства больных течения ЛПП, пример ИСР в ее классическом понимании — fulminantная динамика клинко-лабораторных показателей, несмотря на отмену препаратов, быстрое развитие тяжелейших осложнений у первоначально вполне «благополучных» пациенток с минимальной распространенностью туберкулезного процесса. Эти случаи заставляют с вниманием относиться к любым начальным проявлениям ЛПП у больных туберкулезом,

задумываться о возможности прогнозирования и предупреждения подобных осложнений.

К сожалению, ИСР по определению является непредсказуемой. Перспективными, но недоступными в широком масштабе являются фармакогенетические методы, позволяющие прогнозировать развитие ИСР до начала химиотерапии (определение генотипа ацетилирования, изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в биотрансформации противотуберкулезных препаратов). В реальной клинической практике можно лишь частично опираться на известные факторы риска ЛПП (например, пожилой возраст, женский пол в представленных случаях) и, исходя из их наличия, решать вопрос о том, какие препараты и в каких дозах назначать, как часто направлять пациента на лабораторный скрининг печеночных тестов, стоит ли использовать гепатопротекторы.

Важно отметить, что диагностика ЛПП (в том числе по механизму ИСР) в настоящее время базируется преимущественно на клинико-лабораторных данных. Биопсия печени, несомненно, позволяет установить наличие острого гепатита, вплоть до некротического. Тем не менее, патогномоничных морфологических признаков для лекарственных поражений печени нет

(крайне трудно, например, дифференцировать идиосинкразические поражения с острым вирусным гепатитом [1, 12]). Проведение биопсии часто вообще не рассматривается в связи с риском осложнений (в контексте фульминантного течения ИСР) и отсутствием технической возможности.

При появлении клинико-лабораторных симптомов ЛПП прогнозировать их дальнейшую динамику весьма сложно. Важно вовремя прекращать противотуберкулезную химиотерапию. Указанием на тяжелое, прогностически неблагоприятное течение, аналогично описанным случаям ИСР, служит появление желтухи у пациента с ранее выявленным повышением трансаминаз. Этот факт является показанием для интенсификации лечебных мероприятий, наблюдения больного в условиях отделения интенсивной терапии.

Перспективными стратегиями в плане предупреждения случаев ИСР, аналогичных представленным в данной статье, будут являться разработка методик по оценке риска ЛПП перед началом химиотерапии (возможно — внедрение фармакогенетического тестирования), рекомендаций по схемам мониторинга в группах риска и доказательной базы для медикаментозной профилактики и лечения ЛПП.

Литература

1. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. – Рига, 1975. – 469 с.
2. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. – М., 2010. – 72 с.
3. Ерохин В.В., Земскова З.С., Шилова М.В. Патологическая анатомия туберкулеза. – М., 2000. – 149 с.
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 25-31.
5. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1258 с.
6. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 538 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
8. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. – М.: Медицина, 1976. – 328 с.
9. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – 516 с.
10. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 232 с.
11. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
12. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу: алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: Пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина и др. – М.: Гэотар-Мед, 2011. – 480 с.

Сведения об авторах

Зюзя Юлия Рашидовна – заведующая централизованным патологоанатомическим отделением ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: 8 (499) 268-25-30, 8 (916) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru

Тоцевиков Михаил Васильевич – заведующий отделением торакальной хирургии клиники № 2 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. 8 (499) 268-28-30

e-mail: 2682830@mail.ru

Мальцев Роман Владимирович – заведующий хирургическим отделением клиники № 2 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. 8 (499) 268-66-00

e-mail: 4992686600@bk.ru