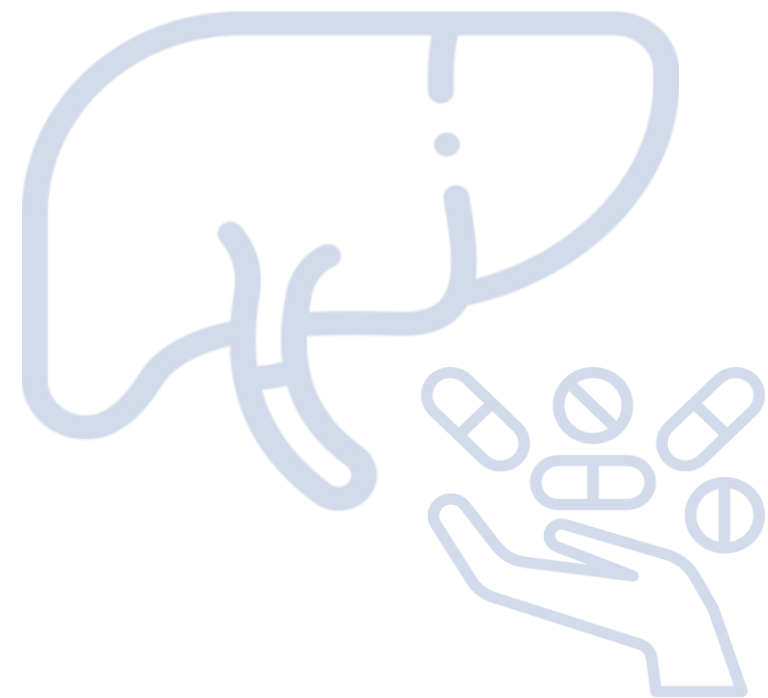


*Кафедра пропедевтики внутренних болезней,
гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*
**VI Всероссийская научно-практическая конференция с
международным участием
«Петербургская весна гепатологии»**



Клинический случай токсического поражения печени у пациента с комбинированной лимфомой

**Стамболцян Венера Шаеновна, ординатор 2 года
Оганезова Инна Андреевна д.м.н., профессор
Мирсаитов Александр Андреевич, врач-гематолог
(клиника им. Э.Э.Эйхвальда)**

**Санкт-Петербург
18 апреля 2023 г.**



Жалобы:

- Общая слабость (5-6 баллов по ВАШ*);
- Повышенная ночная потливость.

Anamnesis vitae

Вредные привычки: Курение в течение 50 лет (ИК=25).

Интоксикации: Крепкий алкоголь (~300-400 мл водки 1 раз в неделю.

Наследственность: не отягощена по онкопатологии.

Объективно:

Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Т 36,7°C.
АД 135/80 мм рт.ст. Ps=ЧСС=80 ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В легких дыхание жёсткое. Хрипы не выслушиваются. ЧДД 15/минуту Живот мягкий, б/болезненный. Отеков нет. Печень и селезенка не пальпируются. Диурез в норме. Стул 1 р/с оформленный, без примесей. Рост 170 см, вес 60 кг (ИМТ 20,8 кг/м²).

✓ Опросник CAGE

2 балла (эпизодическое потребление спиртных напитков)

✓ Опросник AUDIT

9 баллов (угрожающее здоровью потребление)

Тест «CAGE» (Скрининговая методика оценки хронической алкогольной интоксикации)

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе обведите кружком «Да», при отрицательном ответе обведите кружком «Нет». В случаях затруднения с ответом не обводите ничего.

1. Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	Да	Нет
2. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	Да	Нет
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	Да	Нет
4. Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	Да	Нет



AUDIT – тест для оценки потребления алкоголя

Anamnesis morbi

Октябрь
2022 г.

- Общая слабость (4-5 баллов по ВАШ*);
- Появление безболезненного образования в левой паховой области;
- Повышенная ночная потливость;
- Потеря массы тела (5 кг за 3 месяца).



УЗИ мягких тканей

Гипоэхогенные лимфоузлы округлой формы передней поверхности правого бедра, с нарушением дифференцировки, контуры ровные (57x47мм, 49x42мм, 18x9мм).

ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ

Признаки метаболически активной **лимфаденопатии выше и ниже уровня диафрагмы**. Печень увеличена в размерах (КВР правой доли 204 мм), очагов патологического накопления РФП не выявлено.

Биопсия лимфоузла

Многочисленные многоядерные **клетки типа Березовского-Штернберга-Рид и клетки Ходжкина**. Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

Лабораторно:
АЛТ, АСТ в пределах референса.

Ds: Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант (биопсия от 10.10.2022, ИГХ от 20.10.2022) III B ст. с поражением шейных, надключичных, внутригрудных, внутрибрюшных, паховых лимфатических узлов, IPS 4 балла. Осложнение: Синдром опухолевой интоксикации. Постцитостатическая цитопения (анемия средней степени, тромбоцитопения легкой степени, нейтропения средней степени тяжести)

Курс ПХТ по схеме «PVAG» №1(12.11.2022-16.11.2022
гемцитабин 1790 мг/сут, доксорубицин 89 мг/сут,
винкристин 2 мг/сут, преднизолон 70 мг/сут

- Антибиотики (сульфаметоксазол+ триметоприм 960 мг/сут, ципрофлоксацин 1000 мг/сут)
- Противовирусные препараты (ацикловир 200 мг/сут)
- Противогрибковые препараты (флуконазол 150 мг/сут)
- Колонистимулирующий фактор (лейкостим 300 мкг/сут)
- Симптоматическая терапия

Anamnesis morbi

Декабрь
2022 г.

- ✓ Разная степень накопления радиофармпрепарата в различных лимфатических узлах по данным ПЭТ-КТ
- ✓ Данные трепанобиопсии (лимфома из клеток зоны мантии)
- ✓ Данные ИГХ биопсии лимфоузла (смешано-клеточный вариант лимфомы)

Ds: Классическая лимфома Ходжкина, смешано-клеточный вариант (биопсия от 10.10.2022, ИГХ от 20.10.2022) III B ст. с поражением шейных, надключичных, внутригрудных, внутрибрюшных, паховых лимфатических узлов, IPS 4 балла.



Ds: Композитная лимфома: Классическая лимфома Ходжкина, смешано-клеточный вариант (биопсия от 10.10.2022, ИГХ от 20.10.2022) IPS 4 балла, А,С, D факторы риска по GHSg + Лимфома из клеток зоны мантии, MIPI – 6.5 баллов (высокий риск) III B ст.

Лабораторно:

печеночные маркеры
в пределах
референса

Подбор индивидуальной схемы ПХТ (с целью воздействия на оба лимфопролиферативных заболевания)

Курс ПХТ по схеме «R-BAC-N» №2 (06.12.2022-13.12.2022 г.): ритуксимаб 627 мг/сут, ниволумаб 100 мг/сут, бендамустин 125 мг/сут, цитарабин 894 мг/сут; сульфаметоксазол+ триметоприм 960 мг/сут, ципрофлоксацин 1000 мг/сут, ацикловир 200 мг/сут, флуконазол 150 мг/сут, лейкостим 300 мкг/сут, симптоматическая терапия.

Январь-
февраль
2023 г.

Курс ПХТ по схеме «R-BAC-N» №3 (10.01.2023-08.02.2023): ритуксимаб 627 мг/сут, ниволумаб 100 мг/сут, бендамустин 125 мг/сут, цитарабин 894 мг/сут; сульфаметоксазол+ триметоприм 960 мг/сут, ацикловир 200 мг/сут, флуконазол 150 мг/сут, дексаметазон 12мг/сут, лейкостим 300 мкг/сут, ципрофлоксацин 1000 мг/сут, гемотрансфузия.

Лабораторно:
синдром цитолиза,
холестаза;
общий белок 38,9 г/л,
альбумин 24,6 г/л

23.01.2023 г. Эпизод лихорадки 39.5 °С. БАЛ: Staphylococcus haemolyticus. Высеv Aspergillus sydowii -> к терапии: цефепим 6 г/сут, амоксициллин+ клавулановая кислота 4,8 г/сут, меропенем 3 г/сут, вориконозол 400 мг/сут.
03.02.2023 г. Повторный эпизод лихорадки -> к терапии: ванкомицин 2 г/сут.

Консультация гастроэнтеролога:

Ds: Токсическое поражение печени (алиментарный+ лекарственно-индуцированный генез), высокая биохимическая активность, 8 баллов по шкале CIOMS/RUCAM, смешанный тип.*

Рекомендовано:

- Скрининг вирусных гепатитов (отрицательно)
- Скрининг аутоиммунных заболеваний печени (ANA референс)
- МРХПГ (убедительных данных за наличие патологических изменений желчевыводящих путей не выявлено)

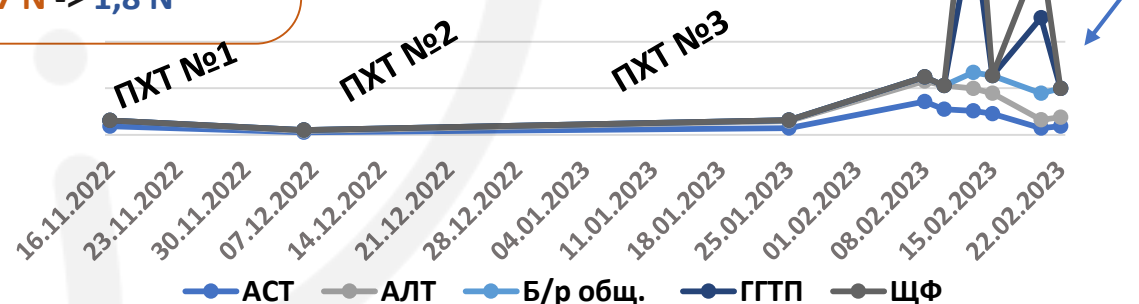
Терапия:

- Детоксикационная терапия (раствор натрия хлорида 0,9% - 1000 мл, изотонический раствор глюкозы 5% -1000 мл);
- Раствор реамберин 1,5 %- 500 мл;
- УДХК 500 мг/сутки, курс 1 месяц;
- Адеметионин 800 мг/сут, курс 1 месяц;
- Раствор альбумина 20% - 50 мл (№6).

На фоне терапии: снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, сохраняется уровень повышенного билирубина.

Динамика печеночных показателей

Б/р общ. 20 N -> 14 N
 ГГТП 24 N -> 12 N
 ЩФ 4 N -> 2,6 N
 АЛТ 6 N -> 1,8 N
 АСТ 7 N -> 1,8 N



RUCAM Causality Assessment

Drug: _____ Initial ALT: _____ Initial Alk P: _____ R ratio = [ALT/ULN] ÷ [Alk P/ULN] = _____ ÷ _____ = _____					
The R ratio determines whether the injury is hepatocellular (R > 5.0), cholestatic (R < 2.0), or mixed (R = 2.0 - 5.0)					
	Hepatocellular Type		Cholestatic or Mixed Type		Assessment
1. Time to onset					
	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Score (check one only)
o From the beginning of the drug:					
• Suggestive	5 – 90 days	1 – 15 days	5 – 90 days	1 – 90 days	<input type="checkbox"/> +2
• Compatible	< 5 or > 90 days	> 15 days	< 5 or > 90 days	> 90 days	<input type="checkbox"/> +1
o From cessation of the drug:					
• Compatible	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	<input type="checkbox"/> +1
Note: If reaction begins before starting the medication or >15 days after stopping (hepatocellular), or >30 days after stopping (cholestatic), the injury should be considered unrelated and the RUCAM cannot be calculated.					
2. Course					
	Change in ALT between peak value and ULN	Change in Alk P (or total bilirubin) between peak value and ULN		Score (check one only)	
After stopping the drug:					
• Highly suggestive	Decrease ≥ 50% within 8 days				
• Suggestive	Decrease ≥ 50% within 30 days				
• Compatible	Not applicable				
• Inconclusive	No information or decrease ≥ 50%				
• Against the role of the drug	Decrease < 50% after 30 days OR Recurrent increase				
o If the drug is continued:					
• Inconclusive	All situations				

Оценка связи с приемом препарата по количеству баллов:

- 0 баллов- исключена
- 1-2 балла- маловероятна
- 3-5 балла-возможна
- 6-8 баллов- вероятно
- ≥ 8 определенная или высоко вероятна

Актуальность лекарственно-индуцированных поражений печени

Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств, является гепатотоксичность

К настоящему времени подтверждена роль более 1300 ЛС, пищевых добавок и растительных продуктов в развитии ЛИПП

ЛИПП составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов

Тяжесть ЛИПП варьирует от легкой до крайне тяжелой: 11% случаев острой печеночной недостаточности обусловлены приемом ЛС

По данным проспективных исследований, летальность / потребность в трансплантации печени развивается в 3,7–11% зарегистрированных случаев ЛИПП

Хронические поражения печени и цирроз печени, ассоциированные с приемом ЛС, составляют 2% и являются причиной 40 000 смертей в год

Прогноз ЛИПП

- Хронизация ЛИПП развивается в 7–14 % случаев, преимущественно при холестатическом типе повреждения
- Гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение: массивный некроз, микровезикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаза, портальная венопатия
- При долговременном наблюдении через 10 лет у 1,8 % пациентов диагностируется цирроз печени
- Для оценки риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛИПП служит закон Хая (Hу's Law): сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин > 2 ВГН) в отсутствие других причин гипербилирубинемии в 10 % случаев приводит к развитию острой печеночной недостаточности и смерти больного, в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50 %

Прогноз для пациента В.

