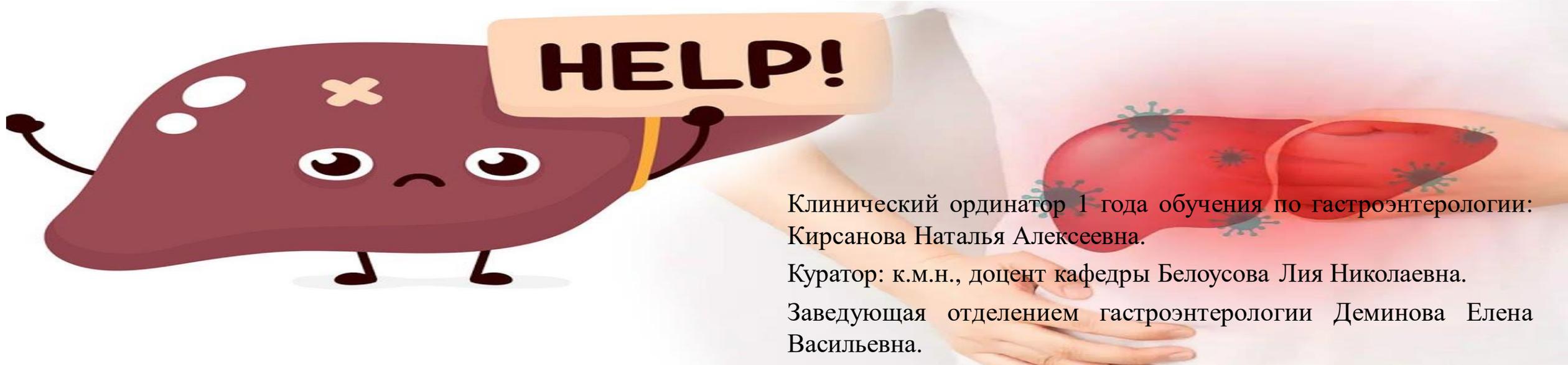




V Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием
«Белые ночи гастроэнтерологии»

«Порочный круг» повреждения печени на фоне химиотерапии.
Клинический случай.



Клинический ординатор 1 года обучения по гастроэнтерологии:
Кирсанова Наталья Алексеевна.

Куратор: к.м.н., доцент кафедры Белоусова Лия Николаевна.

Заведующая отделением гастроэнтерологии Деминова Елена Васильевна.



Санкт-Петербург
09.06.2023-10.06.2023



Anamnesis vitae

- Профессиональные вредности отрицает.
- Аллергический анамнез спокойный.
- Вредные привычки отрицает.
- **Наследственность:** у отца ОГМ (ГС GIV в 2015 г), аденокарцинома ободочной кишки; у дедушки по линии отца рак прямой кишки; у бабушки по линии отца рак молочной железы.
- **Сопутствующие заболевания:** Состояние после операции по поводу глиобластомы от 23.03.2020г; Глиобластома с примитивным нейроэктодермальным компонентом левых лобной и височной долей с отсевом в правой гемисфере мозжечка с распространением на средний и продолговатый мозг. Внемозговое образование ММУ справа.

ПХТ:

- 1-я линия терапии: 14 циклов ХТ темозоломидом с 06.2020 г. по 06.2021 г. с частичным ответом на терапию;
- 2-я линия терапии: бевацизумаб + ломустин(СCNU) с 09.2021 г. по 07.2022 г. (СCNU - 10 циклов всего) и по 11.2022 г. (бевацизумаб - 12,5 циклов).

Объективно: Состояние удовлетворительное. Т 36.5 С. Рост 162 см. Вес 54 кг.

ИМТ=20.6 кг/м². Кожный покров бледноватый, на разгибательной поверхности рук гематомы от инъекции, на нижних конечностях единичные экхимозы. Иктеричность склер. P_s= ЧСС= 64 ритмичный, симметричный. АД 100/70 мм. рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Anamnesis morbi



Ремаксол 400 мг/сут

УДХК 500 мг/сут



Адеметионин
800 мг/сут



Отменила БАДы и самостоятельно начала принимать гептрал с положительным эффектом.

-Боли в правом подреберье
-Иктеричность склер

Для «укрепления» организма решила принимать БАДы.

Закончила очередной курс химиотерапии: ломустин по схеме+бевацизумаб 1 раз в 2 недели.

БАК: АСТ 8 ВГН;
АЛТ 5 ВГН; Бил. общ 2.5 ВГН.

КАК:
WBC $2.3 \cdot 10^9$ /л;
PLT $104 \cdot 10^{12}$ /л;
RBC $3.1 \cdot 10^{12}$ /л;
HGB 119 г/л.

08.2022г.

- **УЗИ ОБП:** Эхо-признаки диффузных изменений и стеатоза печени S1, начальной спленомегалии. Признаков портальной гипертензии не выявлено.
- **ОАМ:** билирубин 2+; уробилиноген 3+; белок+.
- **КАК:** WBC $3.3 \cdot 10^9$ /л; PLT $55 \cdot 10^{12}$ /л; RBC $2.8 \cdot 10^{12}$ /л; HGB 113 г/л.
- **БАК:** АСТ 4 ВГН; АЛТ 4.5 ВГН; Бил. общ. 3.5 ВГН; ЩФ 7.5 ВГН; ГГТП 21 ВГН.

Госпитализирована в клинику им. Петра Великого (24-4)

Отметила появления серовато-белого кала и темной мочи, желтушность кожных покровов.

Самостоятельно нерегулярно при нарастании симптомов гептрал, УДХК

Бевацизумаб каждые три недели, ламотриджин 100 мг/сут *

18.10.-24.10.2022 г. (была выписана по собственному желанию, даны рекомендации)

Госпитализирована в ГМПБ №2



Гепатотоксичность 3 степени*!

Наблюдение у онколога
БАК: АСТ 7 ВГН; АЛТ 14 ВГН; Бил. общ 1.5 ВГН; ЩФ 7.5 ВГН; ГГТП 34 ВГН.

16.03.2023 г.

*Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США, 2003 г.



 Начало терапии


Показатель	Ед. изм.	28.03.2023	10.04.2023
АСТ	ед./л	297 (7 ВГН)	128 (3 ВГН)
АЛТ	ед./л	577 (10.5 ВГН)	215 (4 ВГН)
ГГТ	ед./л	1562 (39 ВГН)	1037(25 ВГН)
Билирубин общий	мкмоль/л	27.5	25.3
Билирубин прямой	мкмоль/л	17.1	17.9
Билирубин непрямой	мкмоль/л	10.4	7.4
Фосфатаза щелочная	ед./л	1058 (7 ВГН)	715 (4.5 ВГН)
Общий белок	г/л	76	75
(PLT)	10*9/л	85.7	66.3
(HGB)	г/л	124	123
(HCT)	%	37.3	37.4
(RBC)	10*12/л	3.53	3.55
(WBC)	10*9/л	5.10	3.65
СОЭ	Мм/ч	32	29
ПТИ	%	108	96
МНО		0.97	0.84

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости от 11.04.2023

Описание: На серии МР-томограмм органов брюшной полости **печень умеренно увеличена, ККР правой доли - 161мм. Левая доля 86мм.** Контуры печени четкие и ровные, структура достаточно однородная. Воротная вена 12мм. Внутривенные желчные протоки не расширены (главный правый до 3,6мм, левый до 2,8мм). Общий печеночный проток шириной до 3мм. Желчный пузырь небольших размеров, имеет изгибы в области тела, содержит неоднородную желчь, на фоне которой конкременты не отмечаются. Стенки пузыря не утолщены. **Холедох шириной до 4-5мм в верхней ?, шириной до 2-3мм в нижней 1/2 , без дефектов наполнения.** **Обращает на себя внимание неравномерность диаметра желчных протоков -** рекомендовано наблюдение в динамике для исключения проявлений склерозирующего холангита. Поджелудочная железа размерами: головка 34мм, тело 27мм, хвост 22мм. Вирсунгов проток визуализируется на всем протяжении, шириной до 1мм. Контуры железы четкие, дольчатость сохранена, структура однородная. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. На ДВИ участков измененного МР-сигнала с признаками рестрикции диффузии не выявлено. **Селезенка обычной формы и расположения, однородной структуры, размерами до 57x120x66мм (умеренно увеличена).** Свободной жидкости и гиперплазированных лимфатических узлов в зоне исследования не визуализируется.

Заключение: Умеренная гепатоспленомегалия. МР-признаки перегиба желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей. Неравномерность диаметра желчных протоков - рекомендовано наблюдение в динамике для исключения проявлений склерозирующего холангита.

Варианты поражения печени	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный	АЛТ > 2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатический	ЩФ > 2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 
Смешанный	АЛТ > 2N и ЩФ > 2N; соотношение АЛТ/ЩФ от 2–5

 АЛТ и ЩФ, R ≤ 2 ; R (R-value) АЛТ/ЩФ = $1.5 \leq 2$

Шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)*

Тип поражения печени	Холестатический	Баллы у пациентки
1. Время появления от начала приёма лекарственного средства/растительного препарата	5–90 дней (повторный приём: 1–90 дней)	2
2. Динамика ЩФ после прекращения приема лекарственного/растительного препарата	Нет информации, персистирование, увеличение или продолжение употребления лекарственного/растительного препарата	0
3. Факторы риска		
- Употребление алкоголя	Текущие дозы алкоголя в день: ≤ 2 порций в день для женщин, ≤ 3 порций в день для мужчин	
- Беременность	Нет	
- Возраст	< 55 лет	0
4. Сопутствующая терапия лекарственными/растительными препаратами	Сопутствующий приём лекарственных/растительных препаратов совпадает с развитием гепатотоксичности или предполагаемым временем начала действия	-1
5. Поиск других причин поражения печени	6 или 5 причин I группы исключены	0
6. Предшествующая информация о гепатотоксичности лекарственного/растительного препарата	Реакция внесена в инструкцию к препарату	2
7. Реакция на непреднамеренное повторное воздействие	Удвоение уровня АЛТ при приеме лекарственных/растительных препаратов на момент первой реакции	1
Всего баллов		4

Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:
 ≤ 0 баллов — исключено;
 1–2 балла — маловероятно;
3–5 баллов — возможно;
 6–8 баллов — вероятно;
 ≥ 9 баллов
 с высокой степенью вероятности.

* Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int J Mol Sci. 2015.

Заключительный диагноз:

Основной: Хронический гепатит, умеренной биохимической активности, возможно лекарственно-индуцированный, 4 балла по шкале CIOMS/RUCAM, холестатический тип. FIB-4= 4.51. APRI= 8.74.

Сопутствующий: Дискинезия желчевыводящих путей. Глиобластома с примитивным нейроэктодермальным компонентом левых лобной и височной долей с отсевом в правой гемисфере мозжечка с распространением на средний и продолговатый мозг. Вне мозговое образование ММУ справа.

Осложнения: Панцитопения.

Проведенное лечение:

- Адеметионин 800мг/сут;
- Реамберин 500 мл/сут;
- L- орнитин –L аспарат 9г/сут;
- УДХК 500 мг/сут;
- Ламотриджин 100 мг/сут.

Рекомендации:

- 1) Наблюдение гастроэнтеролога, онколога.
- 2) Анализ крови на скрининг аутоиммунных заболеваний печени (СПБГМУ им. И.П. Павлова).
- 3) МРТ –холангиопанкреатография.
- 4) Прием лекарственных препаратов:
 - Адеметионин 400 мг по 2 таб. 2 р/д утром и вечером .
 - УДХК 250 мг 1 кап. утром, 2 кап. на ночь.

В настоящее время пациентка остаётся под наблюдением у онколога и продолжает прием бевацизумаб каждые три недели. Запланировано МРТ головного мозга с целью определения дальнейшей тактики лечения.