

Литература

1. Шифф Юджин Р., Соррел Майкл Ф., Мэддрей Уиллис С. Введение в гепатологию. Сер. «Болезни печени по Шиффу»: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Harrison S.A. Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency for the Gastroenterologist and Hepatologist. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 12 (5): 331–333.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А., Савостьянов К.В., Степанян М.Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 1–5.
4. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Vanikazemi M, Bialer M, Cederbaum S, Chan A, Dhawan A, Di Rocco M, Domm J, M. Enns G, Finegold D, Gargus JJ, Guardamagna O, Hendriksz C, Mahmoud IG, Raiman J, Selim LA, Whitley CB. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet. Med.* 2016; 18 (5): 452–458.
5. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen II S, Hovingh GK, Lobritto SJ, Malinova V, McLin VA, Raiman J, Di Rocco M, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Whitley CB, Eckert S, Valayannopoulos V, Quinn AG. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 61 (6): 619–625.
6. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, Ramirez C, Kasai Y, Hyatt T, Peter I, Desnick RJ. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E88J mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology*. 2013; 58 (3): 958–965.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-186-190
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-186-190>

О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО ИБУПРОФЕНОМ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
Москва, РФ



Цель: демонстрация диагностического поиска и лечения семейного случая токсического гепатита, индуцированного приемом ибупрофена. **Материалы и методы исследования:** наблюдали родных сестер 9,5 и 4,5 лет с острым лекарственным гепатитом, вызванным ибупрофеном в суточной дозе 32 мг/кг (суммарной 3,2 г) и 25 мг/кг (суммарной 2 г) соответственно. **Результаты:** в обоих случаях выявлялись слабость, тошнота, рвота, желтушность кожи и склер, кожный зуд, многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и некоторые наследственные заболевания печени. Лекарственное поражение печени носило смешанный характер: гепатоцеллюлярное (цитотоксическое) и холестатическое. Своевременное назначение терапии (дезинтоксикация, глюкокортикостероиды, урсодезоксихолевая кислота) привело к регрессу клинических симптомов заболевания и положительной динамике лабораторных показателей.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственный гепатит, токсический гепатит, ибупрофен, дети.

Цит.: О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин. Семейный случай токсического гепатита, вызванного ибупрофеном. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 186–190.

О.В. Molochkova, О.Б. Kovalev, О.В. Shamsheva, V.F. Uchaykin

FAMILY CASE OF TOXIC HEPATITIS CAUSED BY IBUPROFEN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Молочкова Оксана Вадимовна – к.м.н., доц.
каф. инфекционных болезней у детей Российского
национального исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 256-60-26, **E-mail:** ci-journal@mail.ru
Статья поступила 29.03.17,
принята к печати 6.09.17.

Contact Information:

Molochkova Oksana Vadimovna – Ph.D., associate
prof. of Infectious Diseases in Children Department,
Pirogov Russian National Research
Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 256-60-26, **E-mail:** ci-journal@mail.ru
Received on Mar. 29, 2017,
submitted for publication on Sep. 6, 2017.

Objective of the research – demonstration of diagnostic search and treatment of a family case of toxic hepatitis induced by ibuprofen. Study materials and methods: clinical observation of 9,5 and 4,5 year old female siblings with acute drug-induced hepatitis, caused by ibuprofen at a daily dose of 32 mg/kg (total 3,2 g) and 25 mg/kg (total 2 g), respectively. Results: in both cases weakness, nausea, vomiting, skin and sclera jaundice, multiple elevation of serum transaminases and markers of cholestasis were revealed. Viral hepatitis, autoimmune hepatitis and some hereditary liver diseases were excluded. The drug liver lesion had a mixed nature: hepatocellular (cytotoxic) and cholestatic. Timely therapy (detoxification, glucocorticosteroids, ursodeoxycholic acid) led to disease clinical symptoms regression and positive dynamics of laboratory indicators.

Keywords: hepatotoxicity, drug hepatitis, toxic hepatitis, ibuprofen, children.

Quote: O.V. Molochkova, O.B. Kovalev, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin. Family case of toxic hepatitis caused by ibuprofen. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 186–190.

В группе токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам в связи с интенсивным внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств (ЛС).

Зарегистрировано около 1000 ЛС, способных вызвать поражение печени, и с каждым годом список их увеличивается, так как нет ЛС, которое бы не проходило через печень и не перерабатывалось в ней. Лекарственное вещество, попадая в печень, запускает метаболические реакции с участием различных ферментных систем.

Лекарственное поражение следует всегда иметь в виду при установлении этиологии любого острого или хронического заболевания печени из-за схожих клинико-лабораторных проявлений (слабости, кожного зуда, желтушности кожи и склер, повышения уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза). Неблагоприятное воздействие медикаментов может быть связано с наличием у них токсического потенциала (прямое токсическое воздействие препарата и/или метаболитов с последующим исходом в некроз) или с идиосинক্রазией (развитием индивидуальной непереносимости), которая проявляется метаболическими или иммунологическими нарушениями. Диагноз лекарственного гепатита устанавливается на основании совокупности данных – наличия связи между приемом лекарства и появлением клинико-лабораторных признаков, внепеченочных проявлений лекарственной гиперчувствительности, исключения других причин поражения печени, по результатам гистологического исследования [1].

В МКБ10 лекарственный гепатит кодируется как «Токсическое поражение печени (K71)».

Наиболее гепатотоксичны ЛС, интенсивно (>60%) метаболизирующиеся в печени; к таковым относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2], в т.ч. ибупрофен.

Ибупрофен (Ibuprophenum), химическое название (RS)-2-(4-(2-Метилпропил)фенил) пропановая кислота, производное пропионовой кислоты, подвергается пресистемному и постсистемному метаболизму в печени главным образом путем гидроксирования и карбоксилирования изобутиловой группы. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9 [3].

На фоне многолетнего широкого применения НПВС в различных странах стали появляться сообщения о поражениях печени, обусловленных НПВС, и ибупрофеном в том числе [4–7].

R. Bort et al. [6] обобщили экспериментальные данные повреждения гепатоцита НПВС. Основной мишенью НПВС являются митохондрии. В процессе метаболизма НПВС цитохромом P450 образуются производные НПВС, которые, влияя на перенос электронов в дыхательной цепи, приводят к нарушению окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и энергетическому дефициту в клетке. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и микросомальное окисление некоторых НПВС (например, напроксена) приводят к активации свободно-радикального окисления, перекисному окислению липидов мембран, НАДФ и тиоловых групп белков, вызывая дезорганизацию мембран, гибель гепатоцитов и клеток желчных протоков.

Целью исследования является описание собственного клинического наблюдения для демонстрации диагностического поиска и лечения семейного случая лекарственного поражения печени на фоне приема ибупрофена.

Собственное наблюдение. Мы наблюдали двух пациенток – родных сестер, у которых был диагностирован острый гепатит, вызванный приемом ибупрофена (Нурофена). Пациентки А., 9,5 лет и С., 4,5 лет поступили в клинику практически одновременно 19.04.14 и 20.04.14 с диагнозом «Вирусный гепатит?» (получено информированное согласие от родителей).

Старшая сестра А., 9,5 лет, родилась от II беременности доношенной, после рождения отмечалась умеренная конъюгационная желтуха. В возрасте 3 мес у девочки диагностирован атопический дерматит, проявившийся после приема сока цитрусовых. На 2-м году жизни на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) отмечались повторные приступы удушья (ставился диагноз бронхиальная астма?), наблюдалась у аллерголога. В этом же возрасте дважды находилась на лечении в стационаре по поводу пневмонии. Привита против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи и паротита. С 6 лет и по настоящее время редко болела ОРИ, лечилась дома, получала Нурофен в жидком виде в течение 3–4 дней до стихания катаральных явлений. С учета у аллерголога снята в возрасте 6 лет.

В первых числах апреля 2014 г. имела контакт с дядей, большим ОРИ. С 10.04 у девочки появились насморк, кашель. Повысилась температура тела до 38,2 °С. Как и раньше, больная принимала Нурофен, суспензию для приема внутрь в дозе 10 мл (200 мг) 4 раза в день в течение 4 дней, 800 мг в сутки (суммарная доза 3,2 г). На 3-й день от начала ОРИ у девочки улучшилось самочувствие, нормализовалась темпе-

Биохимические результаты исследования пациенток

Показатели	Пациентка 9,5 лет	Пациентка 4,5 лет	Норма
АлАТ, ЕД/л	723	516	до 45
АсАТ, ЕД/л	2276	1481	до 37
Билирубин общий/конъюгационный, мкмоль/л	388/294,6	216/182	8,6–20,5/4
Холестерин, ммоль/л	9,6	12,46	до 5,2
ГГТ, ЕД/л	119	80	до 64
ЛДГ, ЕД/л	378	439	до 450
ЩФ, ЕД/л	651	811	до 600
Амилаза, ЕД/мл	195	–	до 80
Мочевина, ммоль/л	3,4	4,6	3,3–8,3
Креатинин, мкмоль/л	46,4	29,6	34–110
Общий белок, г/л	67,1	62,6	65–85
Альбумины/гамма-глобулины, %	66,7/18,3	66,8/16,8	56–66/12–19
α_1 -антитрипсин, г/л	1,06	1,23	0,09–2
Церулоплазмин, г/л	0,48	0,45	02–0,6
Медь, мкмоль/л	5,06	3,42	13–21

ратура тела, значительно уменьшились катаральные явления. Однако 14.04 у ребенка возникла повторная рвота, был однократно жидкий стул, появилась резкая слабость. Температура тела не повышалась. Был назначен Анаферон 16.04 и 17.04 по 1 табл. 3 раза в день. На фоне плохого самочувствия 18.04 у девочки были отмечены наличие темной мочи и появление желтушности кожи и склер. Как было установлено, в семье и в окружении больных гепатитом не было (дядя был здоров после перенесенной ОРИ). Девочка направлена в клинику с диагнозом: вирусный гепатит, ОРВИ?

При поступлении состояние больной средней тяжести, вялая. Питания пониженного, покашливает, температура тела нормальная. Умеренная иктеричность склер и кожи, слабый зуд кожи. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечалась слабая гиперемия небных миндалин и дужек. Язык обложен беловатым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот безболезненный, мягкий; печень чувствительна при пальпации, выступает из подреберья на 3 см, плотноватая, селезенка – у реберного края. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча темная, кал обесцвеченный, оформленный. В следующие 2 дня желтуха нарастала до интенсивной, была однократная рвота. Печень увеличилась в размерах, была болезненной при пальпации, плотноватой и выступала на 5 см ниже реберного края; селезенка выступала на 0,5 см. В биохимическом анализе крови отмечались гиперферментемия, гипербилирубинемия (табл. 1). Общий анализ мочи: глюкозы нет, белок 1,25 г/л, плотность 1019, билирубин и уробилин положительные; эритроциты 1,26 в п/зр, лейкоциты 1,9 в п/зр. Общий анализ крови: эр. 4,89 млн/мкл, Нб 140 г/л, лейкоциты $3,7 \cdot 10^9$ /л, тромб. $137 \cdot 10^9$ /л, п/я 2%, с/я 43%, эоз. 3%, лимф. 41%, мон. 11%, СОЭ 46 мм/ч.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 21.04.2014: размеры печени увеличены, эхогенность органа не изменена, сосудистый рисунок паренхимы диффузно усилен. Стенки желчного пузыря утолщены до 8 мм, двухконтурные; внепеченочные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа обычной формы, контуры ровные, размеры

в пределах нормы, экзогенность паренхимы не изменена. Селезенка в типичном месте, контуры органа ровные. Эхогенность не нарушена. Мочевой пузырь без особенностей. Заключение: гепатомегалия, утолщение стенок желчного пузыря.

Результаты серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов представлены в табл. 2, из которой видно, что все они были отрицательные.

На основании клинико-биохимических данных и с учетом отрицательных результатов серологических исследований на вирусные гепатиты было сделано предположение о возможной герпесвирусной этиологии гепатита; необходимо было исключить наследственные заболевания печени: дефицит α_1 -антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, тирозинемия, иные вирусные и бактериальные поражения печени, а также аутоиммунный гепатит. В соответствии с намеченной программой проведены дополнительные исследования, были получены отрицательные результаты (табл. 2).

Таким образом, был поставлен диагноз: гепатит с холестатическим компонентом, тяжелая форма. По результатам проведенных исследований были исключены вирусные, аутоиммунные гепатиты, а также наследственные заболевания печени.

Младшая сестра С., 4,5 лет поступила в клинику 20.04.2014. Ребенок от V беременности и III срочных родов; масса тела при рождении 3610 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Отмечалась конъюгационная желтуха I степени. Выписана домой на 9-й день жизни. На 10-й день жизни у новорожденной отмечался подъем температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, госпитализирована в стационар, выписана через 5 дней с диагнозом: ОРИ, дисбактериоз кишечника субкомпенсированный, затянувшаяся конъюгационная гипербилирубинемия. Девочка росла беспокойной, спала днем, ночью бодрствовала. В весе прибавляла удовлетворительно, развивалась по возрасту. В возрасте 11 мес девочка лечилась в стационаре с диагнозом: микроцитарная гипохромная анемия вторичная средней степени тяжести (белковожелезодефицитная). Реактивный тромбоцитоз. Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция. Инфекция мочевыводящих путей. Дисплазия сердца: открытое овальное окно.

Результаты серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов и других инфекций

Маркеры	Пациентка 9,5 лет	Пациентка 4,5 лет
HBsAg	отриц.	отриц.
анти-HCV	отриц.	отриц.
анти-HAV IgM	отриц.	отриц.
РНК HGV	не обнаружена	не обнаружена
РНК HEV	не обнаружена	не обнаружена
анти-CMV IgM		
EBV-VCA IgG	полож. – расценено, как перенесенная ЭБВ-инфекция	полож. – расценено, как перенесенная ЭБВ-инфекция
EBV-VCA IgM	отриц.	отриц.
EBV-EA IgG	отриц.	отриц.
анти-HSV (1, 2) IgM	отриц.	отриц.
анти-TOXO IgM/IgG	отриц.	отриц.
ДНК парвовируса B19	не обнаружена	не обнаружена
ДНК ВГЧ VI типа	не обнаружена	не обнаружена
ДНК токсоплазмы	не обнаружена	не обнаружена
ДНК <i>L. monocytogenes</i>	не обнаружена	не обнаружена
Антитела к иерсиниям, РПГА	отриц.	отриц.
Антитела к хламидиям (трахоматис, пневмония)	отриц.	отриц.
Аутоантитела (ASMA, ANA, anti-LKM1)	отриц.	отриц.
Анализ на тирозинемию (тирозин, N 30–50 мг/дл)	отриц.	отриц.

В возрасте 3,5 лет вместе с семьей переехала в Москву. Детское дошкольное учреждение не посещала, отмечались периодические жалобы на боли в животе. Наблюдалась неврологом (росла беспокойной), в последние 3 мес до заболевания получала пантокальцин, нейромультивит, аминалон. Привита против гепатита В, полиомиелита, краснухи и паротита, получила вакцину АКДС.

У девочки 11.04.2014 повысилась температура тела до 38,3 °С, появились насморк и кашель. Был назначен Нурофен по 5 мл (100 мг) 4 раза в день, 400 мг/сут, который пациентка принимала с 11.04 до 15.04, т.е. в течение 5 дней (суммарная доза 2 г). На этом фоне температура тела нормализовалась, катаральные явления значительно уменьшились. Однако 18.04 состояние девочки резко ухудшилось: появилась повторная рвота, жаловалась на боли в животе, отказывалась от еды. На следующий день вновь отмечались рвота, жалобы на боли в животе. Мать заметила желтушность склер и кожи и появление темной мочи. Госпитализирована в клинику в то же отделение, где находилась старшая сестра. Диагноз при поступлении: гепатит, остаточные явления ОРИ.

В отделении состояние больной расценено как среднетяжелое. В сознании, вялая, подкашливает. Выраженная иктеричность склер и кожи. Периферические узлы не увеличены. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Слизистая оболочка полости рта суховатая, язык обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень уплотнена, чувствительна при пальпации, значительно увеличена в размерах и выступает из подреберья на 5 см. Симптом Ортнера положительный. Моча темная. Результаты лабораторного исследования представлены в табл. 1 и 2.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: размеры печени увеличены, эхоген-

ность органа не изменена. Стенки желчного пузыря резко утолщены, имеются множественные перегибы. Эхогенность паренхимы поджелудочной железы повышена, структура диффузно неоднородна, увеличены размеры селезенки.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок обогащен во внутренних отделах с обеих сторон за счет сосудистого компонента.

Таким образом, результаты проведенных исследований документировали отсутствие вирусных гепатитов и некоторых наследственных заболеваний печени у данных пациенток. Гепатит развился на фоне отчетливой реконвалесценции после ОРИ. Не прослеживалось цикличности событий, характерных для вирусных гепатитов. Заболевание манифестировало резким ухудшением состояния сестер, сопровождавшимся появлением желтухи, быстро набравшей максимума за 2–3 дня. Фактором, который после завершения ОРИ привел к возникновению нового заболевания, но уже с поражением печени, мог явиться лекарственный препарат Нурофен (ибупрофен), который сестры получали по поводу ОРИ в течение 4–5 дней. Старшая сестра А. получала ежедневно 800 мг Нурофена в растворе, что составляло 32 мг/кг массы тела (вес девочки 25 кг). Младшая сестра С. принимала ежедневно 400 мг препарата, что составляло 25 мг/кг массы тела (вес девочки 16 кг). Поэтому логичным было считать, что острое развитие гепатита у пациенток с отягощенным анамнезом (у старшей сестры – аллергический, у младшей – патология со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем) обусловлено Нурофеном. С учетом этого был поставлен клинический диагноз: токсический холестатический гепатит, вызванный Нурофеном (ибупрофеном), тяжелая форма.

Заболевание протекало весьма тяжело у обеих сестер. В течение недели после поступления в клини-

ку девочки оставались вялыми, жаловались на боли в области печени, плохо ели; отмечались позывы на рвоту. Наблюдалась интенсивная желтуха с зеленоватым оттенком, сопровождавшаяся зудом кожи. Температура тела была нормальной. Печень (и правая и левая доли) болезненная, значительно увеличена – выступала на 5 см из подреберья, селезенка пальпировалась на 0,5–1 см ниже реберного края, болезненная. Моча темная, стул ахоличный. В биохимических анализах крови отмечалась гиперферментемия – многократное увеличение активности АлАТ и АсАТ (в 35–50 раз), при этом уровень АсАТ в 3 раза превышал уровень АлАТ. Синдром холестаза проявлялся высоким содержанием билирубина, главным образом, конъюгированной фракции, повышением концентрации ГГТ, холестерина, щелочной фосфатазы.

Обеим пациенткам была назначена дезинтоксикационная терапия с внутривенным введением глюкозосолевых растворов (№ 12), волювена (№ 7), 5% раствора альбумина (№ 3), адemetионина 400 мг (№ 5), преднизолона 25–10 мг, гордокса 10 000 ЕД (№ 3). Кроме того, были назначены препарат урсодезоксихолевой кислоты по 1 капс. (250 мг) на ночь в дозе 10–15 мг/кг и энтеросгель по 10 мг 2 раза в день. Урсодезоксихолевая кислота оказывает защитное действие на мембраны клеток печени, препятствуя их разрушению практически любыми повреждающими факторами, защищая от жирового, алкогольного и токсического повреждения, в т.ч. и от лекарственного [8, 9].

На фоне проведенной терапии на 3-й неделе от начала гепатита отмечалась положительная обратная динамика: состояние сестер улучшилось, появился аппетит, прекратились жалобы на слабость и боли в животе, значительно уменьшились желтуха и кожный зуд. Однако сохранялась увеличенная печень (+3 см из подреберья). Одновременно наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей. В биохимических анализах крови снизился уровень повышенных АлАТ и АсАТ и билирубина. С учетом неуклонной позитивной динамики клинико-лабораторных данных было решено выписать сестер домой с последующим катамнестическим наблюдением. Заключительный диагноз: токсический холестатический гепатит, вызванный Нурофеном (ибупрофеном), тяжелая форма.

Вероятно, у данных больных с гепатитом, обусловленным Нурофеном (ибупрофеном), реализовались патогенетические механизмы токсического повреждения печени, описанные выше. Имел место сме-

шанный тип поражения печени: гепатоцеллюлярный (цитотоксический) и холестатический. Ибупрофен – это препарат с высоким печеночным клиренсом, т.е. интенсивно метаболизирующийся в печени, и поэтому обладающий наибольшим гепатотоксическим потенциалом [2]. Можно предположить метаболическую идиосинкразию вследствие митохондриальной недостаточности, а, учитывая семейный характер, возможна генетическая основа поражения печени. Относительно прогноза течения и исходов ибупрофенового гепатита клиницисты высказываются осторожно. Указывается на длительный – до 7 мес и более – период разрешения данного гепатита [10], а также формирование цирроза печени в исходе такового.

Наблюдаемые нами дети выписаны с обязательным катамнестическим наблюдением, планируется провести поиск генов, отвечающих за сохранность митохондрий.

Заключение

Приведен случай развития острого лекарственного гепатита у родных сестер 9,5 и 4,5 лет жизни, вызванного приемом ибупрофена по поводу ОРВИ в суточной дозе 32 мг/кг (суммарной 3,2 г) и 25 мг/кг (суммарной 2 г) соответственно. Гепатит протекал с типичными клинико-лабораторными симптомами: слабостью, тошнотой, рвотой, иктеричностью кожи и склер, кожным зудом, значительным повышением сыровоточных трансаминаз и маркеров холестаза (ГГТ, холестерина, щелочной фосфатазы). Проведен диагностический поиск: были исключены вирусные гепатиты, герпесвирусные инфекции, аутоиммунный гепатит и некоторые наследственные заболевания печени. В результате диагностирован лекарственный холестатический гепатит в тяжелой форме, с гепатоцеллюлярным и холестатическим поражением печени. Своевременное назначение терапии (дезинтоксикация, глюкокортикостероиды, урсодезоксихолевая кислота) привело к клиническому улучшению и положительной динамике лабораторных показателей.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес, так как описан семейный случай возникновения лекарственного гепатита. Во избежание возникновения тяжелых поражений печени при назначении любых ЛС необходимо учитывать возраст больного, сопутствующие заболевания, аллергические реакции в анамнезе.

Конфликт интересов: отсутствует конфликт интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 731–739.
2. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Татаринов П.А. Лекарственные болезни печени. *Педиатрия.* 2012; 91 (4): 126–131.
3. Инструкция к препарату Нурофен для детей. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_9583.htm
4. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003; 327: 18–22.
5. Borel I, Hedelius F, Baumgartner C, Vial T, Scoazec JY, Dumortier J. Severe acute hepatitis associated with ibuprofen treatment. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001; 25 (4): 430–432.
6. Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 65–72.
7. Bennett WE, Turmelle YP, Shepherd RW. Ibuprofen-induced liver injury in an adolescent athlete. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2009; 48 (1): 84–86.
8. Учайкин В.Ф., Молочкова О.В., Писарев А.Г., Чердынченко Т.В., Чаплыгина Г.В. Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах. *Детские инфекции.* 2014; 13 (3): 51–54.
9. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Учайкин В.Ф., Конев В.А., Снеткова Ю.С. Лекарственный гепатит у детей. *Детские инфекции.* 2017; 16 (1): 42–51.
10. Taghian M, Tran TA, Bresson-Hadni S, Menget A, Felix S, Jacquemin E. Acute vanishing bile duct syndrome after ibuprofen therapy in a child. *J. Pediatr.* 2004; 145 (2): 273–276.