

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ.

Борисова Е.В., Войтенков В.Б., Тесля О.В., Киссин М.Я., Ларина И.В.

ГУ НИИЭМ РАМН

Эпилепсия является тяжелым системным заболеванием, требующим применения в своей терапии специфических противосудорожных препаратов. Их прием проходит длительно, нередко пожизненно и зачастую с использованием весьма высоких доз. Все применяемые сегодня в клинической практике противоэпилептические препараты обладают теми или иными побочными эффектами. Возникновение их связано со строением и, соответственно, биохимическим действием таких противоэпилептических средств.

Биохимические изменения, вызываемые антиконвульсантами в части случаев ведут к развитию как острой, так и хронической патологии внутренних органов и систем. В литературе представлены сведения о возникновении острого панкреатита [1], острых кожных реакций [2], нефропатии [4], патологии системы крови [3] при приеме различных антиконвульсантов. Также отмечены осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы, протекающие в форме как острой, так и хронической энцефало- и полиневропатии [5, 6].

При приеме антиконвульсантов одними из самых потенциально опасных и тяжело текущих, а также относительно легко диагностируемых патологических изменений, являются поражения печени.

Имеется ряд исследований, посвященных острым осложнениям, возникающим при приеме различных антиконвульсантов со стороны печени. Большая часть из этих работ описывает нарушения со стороны печени на фоне постоянного приема карбамазепина [7-10].

Количество работ, посвященных побочному действию на печень других противосудорожных препаратов, немногочисленно, однако практически по каждому из этих препаратов в литературе имеются соответствующие данные.

О гепатотоксичности, возникшей вследствие приема депакина, сообщается в ряде статей [11-13], причем приводятся данные о развитии острого токсического некроза печени, приведшего к летальному исходу.

Об остром гепатите, возникшем при приеме фенитоина, сообщается в работе [14], описан острый гепатит в структуре синдрома гиперчувствительности на применение

нового антиконвульсанта – окскарбазепина [15]. Побочные реакции и осложнения со стороны печени обнаружены и в случаях назначения другого современного антиконвульсанта ламотриджина [16, 17].

Как можно видеть, в настоящее время накоплено уже достаточное количество наблюдений случаев развития острых осложнений со стороны печени на применение антиконвульсантов как старого, так и нового поколения.

Что касается хронических осложнений при лечении антиконвульсантами со стороны печени, то количество работ по этой теме ограничено. Можно упомянуть лишь одно наблюдение синдрома обратимого исчезновения междолевых протоков печени [18].

Помимо измерения активности трансаминаз и биопсии, естественно, весьма информативным методом определения состояния печени является ее ультразвуковое исследование. В изученной нами литературе нам удалось найти одну публикацию [19], авторы которой исследовали состояние печени с помощью УЗИ у пациентов с эпилепсией, длительно получавших терапию вальпроатами и карбамазепином. При этом авторы использовали термин «неалкогольная жировая болезнь печени», имея в виду ее стеатоз и нарушение функции. При ультразвуковом исследовании брюшной полости авторы обнаружили признаки этого патологического состояния у 61% пациентов, получавших монотерапию вальпроатами и 23% обследованных, лечившихся карбамазепином.

Суммируя литературные данные, можно подчеркнуть, что прием антиконвульсантов всех основных групп может вызывать как острые, так и хронические поражения печени. Поражения эти могут протекать по типу острого панкреонекроза, и в том числе прогрессирующего, стеатоза или жирового перерождения. Признаками вышеуказанных патологических состояний можно считать изменение активности печеночных ферментов (трансаминаз), ультразвуковой структуры печени, а также обнаруживаемые при ее биопсии патологические изменения.

Однако в настоящее время особенности хронических поражений печени при назначении антиконвульсантов еще недостаточно хорошо изучены. Особенно в случае приема таких препаратов в виде политерапии, включающей в себя как индукторы, так и ингибиторы микросомальных ферментов печени.

Проведенное нами исследование имело своей целью выявить наличие или отсутствие у пациентов с эпилепсией, длительно принимающих противоэпилептические препараты основных групп, появления изменений печени, и прежде всего по типу хронического гепатита.

Проведено обследование группы из 40 неврологических больных. У всех пациентов диагностированы различные формы эпилепсии: симптоматическая (24 человека),

идиопатическая (12), криптогенная (4). Длительность заболевания варьировала от 2 до 25 лет, а возраст начала заболевания менялся от 12 до 35 лет. Средний возраст пациентов составлял 26,2 года (от 16 до 40 лет). В 60% случаев применялась монотерапия: бензоналом (13%), депакином (21%), финлепсином (23%), ламикталом (3%). У 40% пациентов применялась политерапия: бензонал и финлепсин (20%), депакин и финлепсин (10%), гексамидин и суксилеп (3%), депакин, клоназепам и ламиктал (2%), бензонал, финлепсин и дифенин(5%). Длительность приема антиконвульсантов у пациентов составляла не менее 2 лет (в среднем – 8 лет).

У всех обследованных в анамнезе не отмечались: хроническая алкогольная интоксикация, курение, длительный прием других лекарственных препаратов, эндокринологические заболевания, заболевания системы крови, заболевания, сопровождающиеся выраженными электролитными сдвигами, а также профессиональные вредности.

Всем пациентам проведено стандартное УЗ-исследование органов брюшной полости, в котором исследование печени включало в себя определение размеров, структуры органа, состояние портальной системы, печеночных вен.

По мнению большинства исследователей, структура неизменной печеночной паренхимы представлена мелкозернистым изображением, состоящим из множества мелких точечных и линейных структур, равномерно распределенных по всей площади полученного среза.

Иногда вариантом строения может быть более крупнозернистое изображение при условии сохранения однородности. В норме эхогенность печени равна эхогенности почечной паренхимы, которая является эталоном при отсутствии патологии этого органа. Еще одним важным признаком является звукопроводимость, которая в норме позволяет визуализировать глубокие отделы печени и диафрагму.

Чем больше изменения в ткани печени (жировые, фиброзные, и т.п.), тем хуже звукопроводимость и, соответственно, менее видны глубокие отделы.

Особенностью поражения печени при приеме лекарств является разнообразие ультразвуковых изменений печени, характерных для эхографической картины острого гепатита, хронического гепатита и жирового гепатоза разной степени выраженности [20].

Чаще всего при длительном приеме гепатотоксичных препаратов встречаются изменения характерные для хронического гепатита и жирового гепатоза. Для хронического гепатита характерно изменение размеров печени (преимущественно правой или левой доли), ослабление эхосигнала в глубоких отделах и плохая визуализация диафрагмы, эхогенность печеночной паренхимы неравномерно повышена. Происходит

постепенное обеднение сосудистого рисунка, вначале это касается печеночных вен, затем мелких ветвей воротной вены.

Отличительным признаком хронического гепатита является уплотнение стенок печеночных вен (они становятся гиперэхогенными, в то время как в норме не видны). Для жирового гепатоза характерно увеличение размеров печени (правой и левой долей), появление закругления края печени, повышения эхогенности, снижения звукопроводимости, обеднения сосудистого рисунка.

При формировании УЗ-заключения в данном исследовании нами использовались следующие понятия:

1. УЗ-признаки хронического гепатита: выявляется увеличение печени (даже одного из размеров), уплотнение стенок печеночных вен, обеднение сосудистого рисунка, неоднородность и/или уплотнение печеночной паренхимы.

2. УЗ-признаки диффузных изменений печени: при этом не выявляется изменение стенок печеночных вен, может не быть изменения размеров печени, имеется обеднение сосудистого рисунка и изменения паренхимы.

3. УЗ-признаки умеренных диффузных изменений: изменения касаются только печеночной паренхимы и не затрагивают сосудистые системы печени, нет увеличения печени.

Кроме ультразвукового исследования всем больным проводилось измерение уровней АЛТ, АСТ и билирубина в плазме крови.

У 26% обследованных не выявлено патологических УЗ-изменений печени. У 20% пациентов наблюдались умеренные диффузные изменения печени, у 18% больных имелись диффузные изменения печени. У 36% изученных регистрировались УЗ - признаки хронического гепатита. Уровень активности печеночных ферментов практически не отличался от показателей медицинской нормы у 90% обследованных. Средний уровень АЛТ составлял 27 Ед/л, АСТ – 30, билирубина – 18 ммоль/л.

По нашим наблюдениям, в 74% случаев при длительном применении антиконвульсантов определялись различные изменения печени, которые в 36% наблюдений достигали степени нарушений структуры печеночной паренхимы по типу хронического гепатита. При этом следует отметить, что в группу для исследования отбирались пациенты моложе 40 лет, у которых исключалось появление патологических изменений печени возрастного генеза.

Несколько чаще изменения печени по типу хронического гепатита наблюдались в случаях политерапии (21% наблюдений). Отсутствие изменений при ультразвуковом

обследовании было зарегистрировано в 18% наблюдений, при приеме финлепсина или депакина в виде монотерапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности развития у больных эпилепсией на фоне длительного приема противоэпилептических препаратов хронических изменений печени различной степени тяжести. В нашем исследовании, более чем у трети обследованных эти изменения носили выраженный характер и соответствовали ультразвуковым характеристикам хронического гепатита.

Чаше эти нарушения наблюдались у пациентов на фоне политерапии, без значительного повышения уровня печеночных ферментов и общего билирубина в плазме крови. С учетом полученных данных, считаем целесообразным рекомендовать проведение планового ультразвукового обследования печени всем больным эпилепсией, получающим противоэпилептические препараты более одного года, для раннего выявления субклинических изменений структуры печени и своевременного проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Авторы благодарят д.м.н., проф. Яцука С.Л. и д.м.н. Никуличеву Н.Г. за помощь в подготовке данной работы.

Liver ultrasonography changes during the long anticonvulsant therapy.

Borisova E., Voitenkov V. Institute of Experimental Medicine, neurology clinic, Saint-Petersburg, Russia.

We did an investigation that was going to prove the idea that long anticonvulsant therapy could lead to the pathological changes of liver structure.

40 patients were studied, all diagnosed with different forms of epilepsy. All of them received anticonvulsants longer than 2 years; average duration of therapy was 8 years. Average age of patients was 26,2 years.

We excluded patients with smoking, chronic alcohol intoxication, prolonged usage of any pharmacological medicaments, endocrinological pathology, hematological diseases, diseases with any metabolism shift, occupational diseases.

Design of experiment included standard ultrasonography study of liver, its size, structure, portal system's vessels and liver veins; also we measured the activity of alaninaminotranspherase and aspartataminotransferase.

26% of patients had no pathological changes of liver. 38% had moderate pathological changes, including changing of liver's size and structure without involving of portal vein system and other liver vessels. 36% of patients had ultrasonography symptoms of chronic hepatitis.

ALT and AST activities were close to normal parameters in 90% of cases.

Thus we did the conclusion that long anticonvulsant therapy could have side effects on liver, chronic hepatitis can develop in 36% of cases.

Список литературы:

- 1) Sinclair DB, Berg M, Breault R Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *Child Neurol.* 2004 Jul;19(7):498-502.
- 2) . Huang YL, Hong HS, Wang ZW, Kuo TT. Fatal sodium valproate-induced hypersensitivity syndrome with lichenoid dermatitis and fulminant hepatitis.
- 3). Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment 4) Bin-Nakhi HA, Sadeq S, Pinto RG, Habeeb Y. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: report of 2 cases from Kuwait.
- 4) Duran-Ferreras E, Mir-Mercader J, Morales-Martinez MD, Martinez-Parra C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with severe repercussions in the skin and kidneys due to carbamazepine. *Rev Neurol.* 2004 Jun 16-30;38(12):11.
- 5) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia.* 2003 Feb;44(2):268.
- 6) Stefan H. Side effects of anticonvulsants on the peripheral nervous system and vestibulo-ocular functions. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1985 Jan;53(1):29-32.
- 7) Duran-Ferreras E, Mir-Mercader J, Morales-Martinez MD, Martinez-Parra C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with severe repercussions in the skin and kidneys due to carbamazepine.
- 8) Bin-Nakhi HA, Sadeq S, Pinto RG, Habeeb Y. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: report of 2 cases from Kuwait.
- 9) Muller P, Dubreil P, Mahieu A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population.
- 10) Kalapos MP. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug Reaction Toxicology Review.* 2002; 21(3): 123-41.
- 11) Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment.
- 12) Huang YL, Hong HS, Wang ZW, Kuo TT. Fatal sodium valproate-induced hypersensitivity syndrome with lichenoid dermatitis and fulminant hepatitis.
- 13) Zurh W, Rengeling M, Hackenberg K. Acute liver necrosis caused by valproate. *Dtsch Med Wochenschr.* 1985 Jun 14;110(24):956-9.
- 14) Altuntaş Y, Öztürk B, Erdem L, Gökneş G, Karul S, Uğrak S, Sengül A. Phenytoin-induced toxic cholestatic hepatitis in a patient with skin lesions: case report.
- 15) Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, Sarles J. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure.

- 16) Veyrac G, Marcade G, Chiffolleau A, Bourin M, Jolliet P. Characteristics of hypersensitivity syndrome to lamotrigine: review of one case reported in the Regional Center of Pharmacovigilance of Nantes.
- 17) Veyrac G, Marcade G, Chiffolleau A, Bourin M, Jolliet P. Characteristics of hypersensitivity syndrome to lamotrigine: review of one case reported in the Regional Center of Pharmacovigilance of Nantes.
- 18) Ramos AM, Gayotto LC, Clemente CM, Mello ES, Luz KG, Freitas ML. Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine.
- 19) Luef G.J, Waldmann M., Sturm W, Naser A., Trinka E. et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Neurology*. 2004 May; 55(5): 729-32.
- 20) Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. В V томах. Под. ред. Митькова В.В. Том I, стр. 27-94.