

УДК 616.155.194 – 002.1 – 099 – 053.37

¹Похилько В. І., ¹Артюмова Н. С., ¹Цвіренко С. М., ¹Ковальова О. М., ²Вернигора С. І.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НАБУТОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ГОСТРОЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ У ДИТИНИ, ВНАСЛІДОК ПРИЙОМУ ІБУПРОФЕНУ («НУРОФЕН»)

¹Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

²Дитяча міська клінічна лікарня (м. Полтава)

umsakafped@mail.ru

Відсутність культури оздоровлення населення, низький рівень довіри до медичних працівників та лікарів, що пропагується засобами масової інформації, широкий доступ населення до інформації медичного призначення (інтернет-інформаційні мережі, реклама медичних препаратів), неконтрольований прийом медикаментозних препаратів (антибактеріальних засобів, антипіретиків, нестероїдних протизапальних засобів) призводить до несприятливих наслідків для здоров'я у дорослого та дитячого населення.

На сьогодні існує достатньо широкий перелік нерецептурних препаратів, які використовуються в якості засобів первинної, «домедичної» допомоги в педіатрії – антипіретики, протизапальні засоби, протівірусні препарати, тощо, але даний факт не означає, що зазначені препарати мають низьку токсичність та мінімальну кількість побічних ефектів. Найвживанішими препаратами в педіатричній практиці, беззаперечно, є нестероїдні протизапальні засоби з вираженим антипіретичним ефектом. Ряд рандомізованих багатоцентрових досліджень, які проводилися протягом останніх років [4,5,7,8] доводить про безпечний терапевтичний профіль ібупрофену в дозуванні 5-10 мг/кг, так, в країнах Європи безрецептурне використання ібупрофену в дозуванні 7,5-10 мг/кг до 4 прийомів за добу, з максимальною добовою дозою 30 мг/кг/добу дозволяється тільки по досягненні дитиною 2-річного віку (до цього періоду – під суворим наглядом лікаря). Проте зустрічаються випадки несприятливих побічних реакцій, індукованих прийомом даного препарату. Найбільш частими з них є: системні реакції гіперчутливості, гастропатії з розвитком ерозивного гастродуоденіту, ентеропатії, гостра ниркова недостатність, обумовлена тубулярним некрозом у дітей до 5 років [9], гепатотоксичність [10,11], проте, більшість випадків виникнення несприятливих реакцій (вплив на нервову систему з розвитком психомоторного збудження, токсичний вплив на шлунково-кишкову систему, порушення кровотворення, гемоліз еритроцитів) пов'язані з використанням батьками надвисоких доз (передозуванням) ібупрофену [4,6,9].

Гемолітична анемія, індукована прийомом медикаментів, згідно класифікації ВООЗ, відноситься до несприятливих побічних реакцій неалергічного походження, тип А (токсичність, внаслідок передозування, надлишковий дозозалежний ефект). Патогенез медикамент-індукованого гемолізу може відбуватися декількома механізмами: гаптенний тип –пряма

фіксація до мембрани еритроцита, що надалі, в присутності відповідного медикаментозного препарату призведе до гострого гемолізу (внутрішньо- та/або позасудинного) та комбінований тип – внаслідок якого відбувається індукція утворення антигенів на поверхні еритроцитів, що призводить до утворення аутоантитіл та медикамент-залежних антитіл одночасно. Як в першому, так і в другому випадку, під час клінічного та лабораторного обстеження відмічаються клінічні та гематологічні ознаки гемолітичної анемії (жовтяниця, гепатоспленомегалія, анемія, ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія). Прямий тест Кумбса позитивний на початку епізоду гемолізу.

Враховуючи небагаточисельність спостережень, що стосуються перебігу побічних реакцій після прийому антипіретиків у дітей, наводимо наступний клінічний випадок.

Дитина К., 1 р. 8 міс. (маса тіла – 12 кг, зріст – 81 см), надійшла до приймального відділення ДМКЛ м. Полтави в ургентному порядку 08.03.17 р. о 19.45 зі скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних цифр (39,1°C), гіперемію та слизові виділення у помірній кількості з лівого ока, малопродуктивний кашель, зниження апетиту, неспокій, зменшення об'єму сечовипускань. З анамнезу захворювання: захворіла гостро, ввечері 05.03.17 р. Захворювання розпочалося з підвищення температури до фебрильних цифр, появі малопродуктивного кашлю, вираженої млявості у дитини. Амбулаторно оглянута дільничним педіатром, призначено симптоматичне лікування – антипіретики («Нурофен», парацетамол), «Септефрил». Протягом двох діб стан дитини залишався стабільним, без позитивної динаміки на фоні терапії антипіретиками (протягом останніх 8 годин перед госпіталізацією – трикратний прийом «Нурофену» в дозуванні 100 мг за один прийом). Мати дитини на третю добу від початку захворювання звернулася за медичною допомогою до ДМКЛ м. Полтави.

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан дитини тяжкий за рахунок вираженого гіпертермічного синдрому, дитина в свідомості, мало доступна контакту (негативізм на огляд та медичні маніпуляції), в'яла, сонлива. Температура тіла – 38,9°C, виражена блідість шкіри, гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки, кон'юнктиви лівого ока з наявними серозними виділеннями. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені, піднебінні мигдалики рихлі, без нашарувань та гнійних корків. Носове дихання ускладнене за рахунок набряку слизової обо-

лонки. ЧДР – 32/хв. Перкуторно – в задньобазальних відділах, на рівні ребра по I. scapularis справа визначається притуплення легеневого звуку. Аускультативно – над усією поверхнею легень вислуховується жорстке дихання з ослабленням в задньобазальних відділах справа. За даними лабораторних обстежень на момент госпіталізації: у загально клінічному аналізі крові: HGB – 112 г/л, RBC – $3,6 \times 10^9$ /л, ретикулоцити 2%, WBC — $18,8 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: п/яд — 5%, с/яд – 28%, л/ф – 29%, мон. – 6%, ШОЕ – 45 мм/год. Біохімічне дослідження на момент госпіталізації не проводилось. За даними рентгенограми ОГК в прямій проекції: посилення легеневого малюнка в прикореневих ділянках, вогнищево затемнення в базальних відділах справа.

Лікарем приймального відділення констатована негоспітальна правобічна пневмонія, гострий неускладнений перебіг. Правобічний кон'юнктивіт. Призначено: цефтріаксон 50 мг/кг/добу в 2 введення в/в, амброксол перорально, зрошення зіву розчином хлорофіліпта, місцево – краплі в очі «Флоксал», назальні душі з сольовими розчинами. З антипіретичною метою дитині в умовах приймального відділення введено в/м р-н анальгін 100 мг., р-н димедролу 4 мг.

Протягом 12 годин стан дитини раптово погіршився за рахунок багаторазового блювання, вираженої млявості, сонливості, появи субіктеричного забарвлення шкіри та слизових оболонок м'якого та твердого піднебіння, склер, появи насиченого (темного) кольору сечі. При огляді: стан дитини тяжкий за рахунок вираженого інтоксикаційного синдрому, в свідомості, млява, м'язовий тонус не порушений, менінгеальні ознаки відсутні, вогнищевої симптоматики немає. Температура тіла – 37,4°C, волога. Шкіра бліда з субіктеричним відтінком, виражене іктеричне забарвлення склер, слизової м'якого та твердого піднебіння.

Дихання самостійне, ЧДР – 28/хв., дані перкусії та аускультативної картини – попередні. Пульс ритмічний на обох руках, прискорений, 172/хв., задовільного наповнення. Серцеві тони приглушені, ритмічні, вислуховується систолічний шум на верхівці серця. АТ – 113/57 мм. рт. ст. Язик вологий, чистий. Живіт округлий, симетричний, під час поверхневої та глибокої пальпації м'який, безболісний у всіх відділах. Нижній край печінки +1,5 см від краю реберної дуги, селезінка – 8,0 x 6,5 см (норма 6,0-6,5 x 5,0 см). Дитині встановлено сечовий катетер, на фоні проведення інфузійної терапії та стимуляції діурезу – отримано сечу насичено-темного кольору (швидкість діурезу 4 мл/кг/год).

За даними додаткових досліджень: у загальноклінічному аналізі крові: HGB – 51 г/л, RBC – $1,84 \times 10^9$ /л, ретикулоцити — 78%, Hct – 15,2 (норма 35,0-50,0), WBC — $18,52 \times 10^9$ /л, PLT – 608×10^9 /л, лейкоцитарна формула: п/яд — 5%, с/яд – 28%, л/ф – 29%, мон. – 6%, ШОЕ – 78 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 64 г/л, сечовина – 8,0 ммоль/л, креатинін – 36 мкмоль/л, білірубін загальний – 44,5 мкмоль/л, кон'югований – 20,1 мкмоль/л, некон'югований – 24,4 мкмоль/л. Пряма реакція Кубса – позитивна. Загальний аналіз сечі: колір –

темно-коричневий, каламутна, питома вага – 1018, рН – слабо кисла, білок – 0,185 г/л, глюкоза – відсутня, кетонів тіла – не визначаються, уробіліноїди 3+, еритроцити – відсутні, лейкоцити – 0-1 у п/з, епітелій плоский поодинокі клітини, солі урати в помірній кількості.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка розташована звичайно, форма не змінена, контури чіткі, краї гострі, розміри не збільшені (ПЗР правої долі – 6,6 см, ПЗР лівої долі – 3,9 см). Ехогенність знижена, структура однорідна. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не локуються. Портальна вена, діаметр 0,5 см. Судинна архітектоніка печінки — виражена інфільтрація. Жовчний міхур розташований звичайно, розміри 5,8 x 1,5 см, стінка не змінена, вміст однорідний. Нирки розташовані типово, структура в нормі, не збільшені. Селезінка: 7,5 x 5,5 см – збільшена, ехогенність середня. Ехокардіоскопія: порожнини серця не збільшені, клапани не змінені. Електрокардіографія: виражена синусова тахікардія, 200-194 уд. за хв. Електрична альтернація зубців.

При детальному розслідуванні причин виникнення даного стану виявлено, що мати дитини відмічала повторний епізод лихоманки, внаслідок чого самостійно двократно, з інтервалом в 2 години дала дитині «Нурофен» (100 мг за один прийом). Таким чином, загальнодобова доза ібупрофену становила 500 мг/добу (40 мг/кг).

Дитина оглянута дитячим гематологом, на підставі анамнезу захворювання, клінічних проявів, результатів проведених лабораторних та інструментальних досліджень встановлено діагноз: Гостра набута медикаментозна гемолітична анемія, період гемолітичного кризу. Вторинна анемія тяжкого ступеню. Негоспітальна правобічна бронхопневмонія, середньо тяжка форма, дихальна недостатність 0 ступеню.

Дитині призначено преднізолон 5 мг/кг/добу (протягом доби дозу збільшено до 7 мг/кг/добу до досягнення терапевтичного ефекту), інфузія в/в імуноглобуліну («Біовен-Моно»), гепатопротектори, холекінетики, ентеросорбенти, корекція анемічного синдрому шляхом проведення трансфузії еритроцитарної маси. Стан дитини стабілізувався протягом двох діб, надалі дитина переведена до гематологічного відділення ДМКЛ міста Полтави, де продовжує лікування. Повторних епізодів гемолізу за період спостереження не відмічалось.

Висновок. Наведений клінічний випадок засвідчує про гостру необхідність просвітницької роботи з батьками, спрямованої на попередження неконтрольованого прийому медикаментів, залучення педіатрів первинної ланки до більш тісного контакту з родиною, проведення тренінгів із батьками з метою навчання алгоритму надання допомоги дитині з гіпертермічним синдромом.

Література

1. Марушко Ю.В. Підходи до антипіретичної терапії у дітей з обтяженим алергічним анамнезом / Ю.В. Марушко // *Новости медицины и фармации.* – 2017. – № 2 (602). – С. 37-39.
2. Ушкалова Е.А. Профиль безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии / Е.А. Ушкалова // *Здоровье ребенка.* – 2015. – № 1 (60). – С. 106-111.
3. Choonara I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children / I. Choonara // *Drug Saf.* – 2012. – Vol. 35 (12). – P. 1119-1125.
4. Chung E.Y. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Toxicity in Children A Clinical Review / E.Y. Chung, S.T. Tat // *Pediatric Emergency Care.* – 2016. – Vol. 32 (4). – P. 250-255.
5. Erlewyn-Lajeunesse M.D.S. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever / M.D.S. Erlewyn-Lajeunesse, K. Coppens, L.P. Hunt, P.J. Chinnick, P. Davies, I.M. Higginson, J.R. Bengner // *Arch Dis Child.* – 2006. – Vol. 91 (5). – P. 414-416.
6. Garcia B.C.P. Has the use of antipyretics been modified after the introduction of different concentrations of ibuprofen into the market? / B.C.P. Garcia, P.P. Rodriguez-Canton, C. Morales-Carpi [et al.] // *Anales De Pediatría.* – 2014. – Vol. 81 (6). – P. 383-388.
7. Kanabar D.J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children / D.J. Kanabar // *Inflammo Pharmacology.* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 1-9.
8. Khalil S.N. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients / S.N. Khalil, B.J. Hahn, C.E. Chumpitazi [et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2017. – Vol. 17.
9. Misurac J.M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Are an Important Cause of Acute Kidney Injury in Children / J.M. Misurac, C.A. Knoderer, A.L. Chad, A.D. Jeffrey [et al.] // *Journal Of Pediatrics.* – 2013. – Vol. 162 (6). – P. 1153.
10. Pshenichnyuk S.A. Electron attachment to antipyretics: Possible implications of their metabolic pathways / S.A. Pshenichnyuk, A. Modelli // *Journal Of Chemical Physics.* – 2012. – Vol. 136 (23). – P. 98-101.
11. Rainsford K.D. *Pharmacology and Toxicology of Ibuprofen* / K.D. Rainsford. — Wiley-Blackwell, 2015. – P. 624.
12. Van Den Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children / J.N. Van Den Anker // *International Journal Of Clinical Practice.* – 2013. – Vol. 67 (SI). – App. 178. – P. 26-32.

УДК 616.155.194 – 002.1 – 099 – 053.37

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НАБУТОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ГОСТРОЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ У ДИТИНИ, ВНАСЛІДОК ПРИЙОМУ ІБУПРОФЕНУ («НУРОФЕН»)

Похилько В. І., Артёмова Н. С., Цвиренко С. М., Ковальова О. М., Вернигора С. І.

Резюме. Безпечність застосування медикаментів з антипіретичною активністю в педіатричній практиці є одним з основних питань лікаря практичної медицини. Вивчення фармакологічних ефектів ібупрофену на системи органів та тканин, як і інших антипіретиків, останнім часом доводить про високий профіль безпеки препарату. Проте, зустрічаються повідомлення відносно виникнення небажаних побічних ефектів під час лікування ібупрофеном. В статті наведений клінічний випадок набуті гемолітичної анемії внаслідок прийому ібупрофену («Нурофен»).

Дитина К., 1 рік 8 міс., доставлена в приймальне відділення Дитячої міської лікарні м. Полтави з клінічними ознаками негоспітальної правобічної пневмонії. З анамнезу з'ясовано, що дитина за останню добу отримала 500 мг (40 мг/кг) ібупрофену («Нурофен»). Протягом 12 годин констатовано погіршення стану пацієнта за рахунок появи клінічних та лабораторних ознак гострої гемолітичної анемії (синдром жовтяниці, гепатоспленомегалія, гостра надважка анемія, еритропенія з вираженим ретикулоцитозом, гіпербілірубінемія).

В умовах реанімаційного відділення була надана невідкладна допомога з метою припинення гострого гемолітичного кризу, шляхом проведення комбінованої терапії (глюкокортикоїди, внутрішньовенні інфузії неспецифічного імуноглобуліну, гепатопротектори, ентеросорбенти), проведена корекція анемічного синдрому. Після стабілізації стану пацієнт переведений в гематологічне відділення для подальшого лікування.

Наведений випадок засвідчує необхідність проведення контролю за призначенням та дотриманням призначеного лікування батьками дітей, а також контролю за розповсюдженням інформації медичного призначення серед населення.

Ключові слова: гемолітична анемія, медикаментозний гемоліз, ібупрофен.

УДК 616.155.194 – 002.1 – 099 – 053.37

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ОСТРОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У РЕБЕНКА, ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА ИБУПРОФЕНА («НУРОФЕН»)

Похилько В. И., Артемова Н. С., Цвиренко С. Н., Ковалева Е. М., Вернигора С. И.

Резюме. Безопасность применения медикаментов с антипиретической активностью в педиатрической практике является одним из основных вопросов для практического врача. Изучение фармакологических эффектов ибупрофена на системы органов и тканей, как и других антипиретиков, в последнее время говорит о высоком профиле безопасности препарата. Тем не менее, встречаются сообщения относительно возникновения нежелательных побочных эффектов во время проведения терапии ибупрофеном. В статье приведен клинический случай приобретенной гемолитической анемии, вследствие приема ибупрофена («Нурофен»).

Ребенок К., 1 год 8 мес., доставлен в приемное отделение Детской городской больницы г. Полтавы с клиническими признаками негоспитальной правосторонней пневмонии. Из анамнеза выяснено, что ребенок за последние сутки получил 500 мг (40 мг/кг) ибупрофена («Нурофен»). В течении 12 часов констатировано ухудшение состояния пациента за счет появления клинических и лабораторных признаков острой гемолитической анемии (синдром желтухи, гепатоспленомегалия, острая сверхтяжелая анемия, эритропения с выраженным ретикулоцитозом, гипербилирубинемия).

В условиях реанимационного отделения был купирован острый гемолитический криз, путем проведения комбинированной терапии (глюкокортикостероиды, внутривенные инфузии неспецифического иммуноглобулина, гепатопротекторы, энтеросорбенты), проведена коррекция анемического синдрома. После стабилизации состояния пациент переведен в гематологическое отделение для дальнейшего лечения.

Указанный случай подтверждает необходимость проведения контроля за назначением и выполнением назначенного лечения родителями детей, а также контроля за распространением информации медицинского содержания среди населения.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, медикаментозный гемолиз, ибупрофен.

UDC 616.155.194 – 002.1 – 099 – 053.37

CLINICAL CASES OF THE ACQUIRED MEDICAMENTAL ACUTE HEMOLITIC ANEMIA IN A CHILD INDUCED BY THE ACQUISITION OF IBUPROFEN («NUROFEN»)

Pohylko V. I., Artyomova N. S., Tsvyrenko S. M., Kovalyova O. M., Vernygora S. I.

Abstract. The safety of medicines with antipyretic activity in pediatric practice is one of the main issues for a practical doctor. The study of pharmacological ibuprofen on systems of organs and tissues, as well as other antipyretics, recently speaks of a high profile of drug safety. Nevertheless, there are reports of undesirable side effects during ibuprofen therapy, the most frequent of which are: systemic hypersensitivity reactions, gastropathies and enteropathies, acute renal failure and tubular necrosis in children under 5 years of age, toxic hepatitis. At the same time, more and more messages appear about the occurrence of undesirable side reactions, which are associated with an overdose of ibuprofen. This article presents the clinical case of acquired hemolytic anemia, due to ingestion of ibuprofen («Nurofen»).

Child K., 1 year 8 months old, was taken to the admissions department of the Children's Municipal Clinical Hospital with clinical signs of non-hospital right-sided pneumonia. From the anamnesis it was found out, that the reflex for the last day has received 500 mg (40 mg/kg) of ibuprofen («Nurofen»). Within 12 hours, the patient deteriorated due to the appearance of clinical and laboratory signs of acute hemolytic anemia (jaundice, hepatosplenomegaly, acute superheavy anemia, erythropenia with reticulocytosis, and hyperbilirubinemia).

In the intensive care unit, an acute hemolytic crisis was stopped, by combining therapy (glucocorticosteroids, intravenous infusions of nonspecific immunoglobulin, hepatoprotectors, enterosorbents), correction of anemic syndrome was performed. After stabilizing the patient, the patient was transferred to the hematology unit for further treatment.

This case confirms the need to monitor the appointment and performance of prescribed treatment by parents of children, as well as control over dissemination of medical information to the public.

Keywords: hemolytic anemia, medicinal hemolysis, ibuprofen.

*Рецензент — проф. Крючко Т. О.
Стаття надійшла 16.03.2017 року*