

УДК 616.36-02:615

Лекарственные поражения печени

(Часть 1-я)

С.Ф. Галимова

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Drug-induced liver injuries (Part 1)

S.F. Galimova

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель обзора. Осветить современные представления о механизмах лекарственного поражения печени (ЛПП), дать их классификацию, представить подходы к диагностике заболевания.

Основные положения. ЛПП могут протекать под маской всех известных острых и хронических заболеваний печени. Лекарства выступают одной из ведущих причин развития fulminantной печеночной недостаточности во многих странах мира. Ранняя диагностика и своевременная отмена препарата, вызывающего повреждение печени, позволяют предотвратить прогрессирование заболевания. В основе диагностики ЛПП лежит тщательный сбор лекарственного анамнеза, исключение других возможных причин поражения печени и применение диагностических шкал (CIOMS/RUCAM).

Заключение. Лекарственные поражения занимают значительное место в большом спектре заболеваний печени, своевременная диагностика этих поражений дает возможность исключить прием соответствующих препаратов

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, диагностика, лечение.

The aim of review. To present modern concepts on mechanisms of *drug-induced liver injury* (DILI), to give their classification, to present approaches to disease diagnostics.

Original positions. DILI can progress under the mask of all known acute and chronic liver diseases. Pharmaceuticals act as one of the leading causes of development of fulminant liver failure in many countries of the world. Early diagnostics and well-timed cancellation of the drug causing liver damage, allow to prevent disease progression. Careful collection of medicinal past history, ruling out of other possible causes of liver injury and application of diagnostic scales (CIOMS/RUCAM) lays in a basis of DILI diagnostics.

Conclusion. Drug-induced lesions occupies significant place in major spectrum of liver diseases, well-timed diagnostics of these lesions enables to exclude intake of the respective agents.

Key words: drug-induced liver injuries, diagnostics, treatment.

Галимова Саида Фаритовна — кандидат медицинских наук, врач клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1
Galimova Saida F. — MD, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow State Medical University» Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: 119991, Moscow, str. Pogodinskaya, 1, bld 1

Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой повреждение, вызванное приемом лекарственного препарата или иной субстанции неинфекционного происхождения, развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [25, 26]. Клиническое течение лекарственных поражений печени может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) с летальным исходом [1, 25, 26, 31]. ЛПП представляют собой, с одной стороны, проблему для производителей лекарств, так как служат одной из частых причин отзыва медикаментов с фармацевтического рынка, и с другой — для практикующих врачей, которые всегда должны исключать лекарственный фактор у пациента с острым или хроническим заболеванием печени.

Частота лекарственных поражений печени составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения [26]. В структуре больных, госпитализируемых в отделения гепатологии в различных странах мира, от 2 до 5% — это пациенты с лекарственной желтухой, 10% — с лекарственным гепатитом [26]. По данным отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова за 2008–2009 гг., пациенты с лекарственными поражениями печени составили 1,2% в год.

Анализ базы данных *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества лекарственных поражений печени начиная с 1990-х годов [5]. Наиболее частыми причинами летальных исходов у этих пациентов были прием ацетаминофена (парацетамол), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазона, антиконвульсантов (вальпроат), анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств [5, 25]. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. Например, в Испании за последнее десятилетие наиболее часто случаи ЛПП ($n=461$) были связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, бентазепамы, аторвастатина и каптоприла [3]. Согласно другим исследованиям, ЛПП возникали вследствие антиретровирусной терапии, применения ацетаминофена, антибиотиков, гиполипидемических средств и антиконвульсантов [11, 14, 15, 28]. Особого внимания заслуживает существенный за последнее десятилетие рост, преимущественно в странах Азии, количества лекарственных поражений печени в результате приема средств для похудения и препаратов нетрадиционной медицины [29].

Помимо базы данных ВОЗ, регистрация ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в

США с 2003 г. учет токсичности лекарственных препаратов осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛПП фиксирует специально созданная база данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичная база данных существует в Испании и других странах Европы. В России за последние годы также проводится подобная регистрация.

Таким образом, актуальность проблемы лекарственных поражений печени определяют следующие факторы.

1. Известно более тысячи лекарственных средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, а с учетом ежегодного пополнения фармацевтического рынка этот список продолжает расти. Очевидно, что запомнить полный перечень этих препаратов сложно, но для повседневной практики важно иметь представление о типах лекарственного поражения печени, механизмах гепатотоксичности и основных группах лекарственных средств, обладающих указанными свойствами.

2. Среди причин фульминантной печеночной недостаточности лекарства занимают первое место во многих странах мира, в том числе в США и Великобритании, где эта цифра достигает 30–50% (за счет применения парацетамола как средства суицида) [21]. На рис. 1 представлены причины 1321 случая фульминантной печеночной недостаточности, зарегистрированного в США в 2009 г.: у 46% пациентов она была вызвана приемом только парацетамола, у 12% — лекарственных средств из разных фармакологических групп [20]. Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что лекарственные поражения печени существенно чаще выступают в качестве причин ФПН в сравнении с другими факторами. Аналогичный показатель во Франции составляет 10–15%, в России (по данным Московского городского центра трансплантации печени НИИ им. Н.В. Склифосовского) — 11,1% [1]. Помимо этого обращает внимание высокая летальность среди рассматриваемой категории пациентов (75–90%) [27].

3. Третий фактор — необходимость ранней диагностики ЛПП, так как они могут протекать под маской всех возможных острых или хронических заболеваний печени, в том числе сосудистых поражений и различных новообразований. Ранняя диагностика и лечение снижают риск прогрессирования заболевания в случае своевременной отмены препарата.

Для понимания механизмов лекарственного поражения печени необходимо иметь представление о путях метаболизма лекарственных препаратов (рис. 2). Большинство лекарств проникают вследствие диффузии из синусоидов через клеточную мембрану гепатоцитов. После связывания со специфическими внутриклеточными белками происходит перенос в эндоплазматический ретикулум,

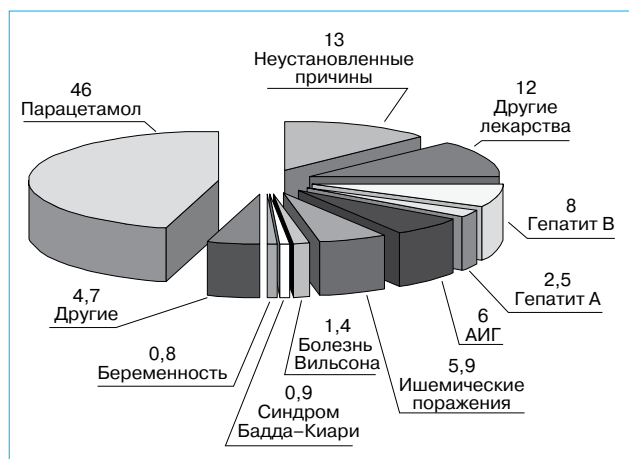


Рис. 1. Причины случаев фульминантной печеночной недостаточности, зарегистрированных в США в 2009 г., % [31]

где протекают основные процессы метаболизма, т. е. биотрансформации.

Первая фаза биотрансформации включает опосредованные (преимущественно цитохромами Р450) реакции окисления и гидроксилирования, которые приводят к образованию активных промежуточных метаболитов. Некоторые из них обладают гепатотоксическими свойствами.

Во *второй фазе* биотрансформации происходит конъюгация метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуроном с образованием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся в кровь или желчь. Активный транспорт метаболитов осуществляется на билиарном полюсе гепатоцита с потреблением энергии и

зависит от степени насыщения транспортируемым веществом.

Кроме нетоксичных гидрофильных соединений возможно также образование токсичных метаболитов, химически нестабильных соединений, обладающих прямым токсическим действием посредством расщепления связей между белками, повреждения микрофиламентов, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и деления клетки, фрагментации ДНК путем активации каспаз, главным образом по внутреннему пути и как результат апоптозу клетки [2, 12, 32].

Классический пример образования токсического продукта метаболизма в первой фазе биотрансформации – синтез N-ацетил-парабензохинонимина из парацетамола при участии цитохрома Р450 2Е1. В основе механизма токсического воздействия данного метаболита лежит истощение запасов внутриклеточного глутатиона и нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях. Учитывая повышенную активность цитохрома Р450 2Е1 у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, применение парацетамола даже в терапевтических дозах может повлечь за собой лекарственное поражение печени за счет ускоренного метаболизма препарата [2].

Помимо прямого токсического действия возможны другие механизмы лекарственного повреждения печени (рис. 3, А). Из-за расстройства внутриклеточного гомеостаза кальция происходит нарушение сборки фибрилл актина на поверхности гепатоцита, что сопровождается образованием пузырьков воздуха в клеточной мембране, нарушением ее целостности и последующим лизисом

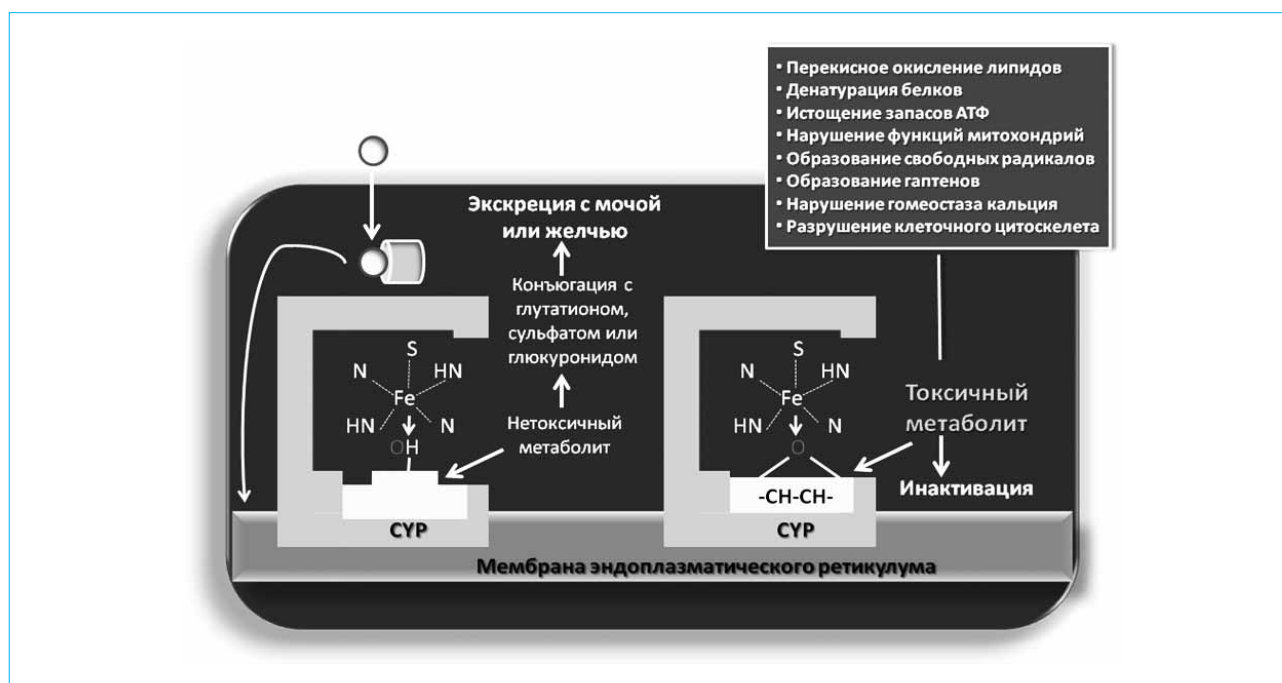


Рис. 2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств [4]

клетки (В). При холестатическом лекарственном поражении печени разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, расстройство функций транспортных помп, в частности протеина мультилекарственной резистентности, приводят к нарушению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью (С). Токсичные метаболиты, образующиеся при участии ферментов системы цитохрома Р450, обладают способностью к миграции на клеточную поверхность гепатоцита (D), где могут выступать в качестве антигенных мишеней для Т-лимфоцитов (Е). Активация апоптоза с помощью рецептора фактора некроза опухоли α (ФНО- α) или Fas может запускать каскад внутриклеточных каспаз, что приводит к программированной смерти клетки (F). Некоторые лекарственные препараты могут нарушать функции митохондрий посредством блокады ферментов дыхательной цепи и снижения продукции аденозинтрифосфата. Изменение метаболизма *свободных жирных кислот* (СЖК) и недостаток аэробного окисления приводят к накоплению лактата и свободных радикалов, повреждающих митохондриальную ДНК [32].

Выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций лекарств. Первый тип (тип А) представ-

ляют дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от его дозы и экспозиции. Типичный пример — отравление суррогатами алкоголя или парацетамолом при применении последнего в дозах, значительно превышающих терапевтические (более 10 г в сутки) [2, 10, 26].

Большинство случаев лекарственных поражений печени принадлежит ко второму типу реакций — дозозависимых, непредсказуемых (тип В). Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии, т. е. вследствие врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма, приводящих к нарушению метаболизма лекарств (метаболическая идиосинкразия), или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия). В пользу идиосинкразии свидетельствует развитие лекарственной реакции после первой экспозиции вещества. Непредсказуемые реакции могут проявляться в период от 1–8 нед до 12 мес от начала приема препарата. Средняя продолжительность латентного периода (от 1 до 8 нед) характерна для реакций гиперчувствительности, но также может встречаться и при метаболической идиосинкразии. Реакции гиперчувствительности ассоциируются с

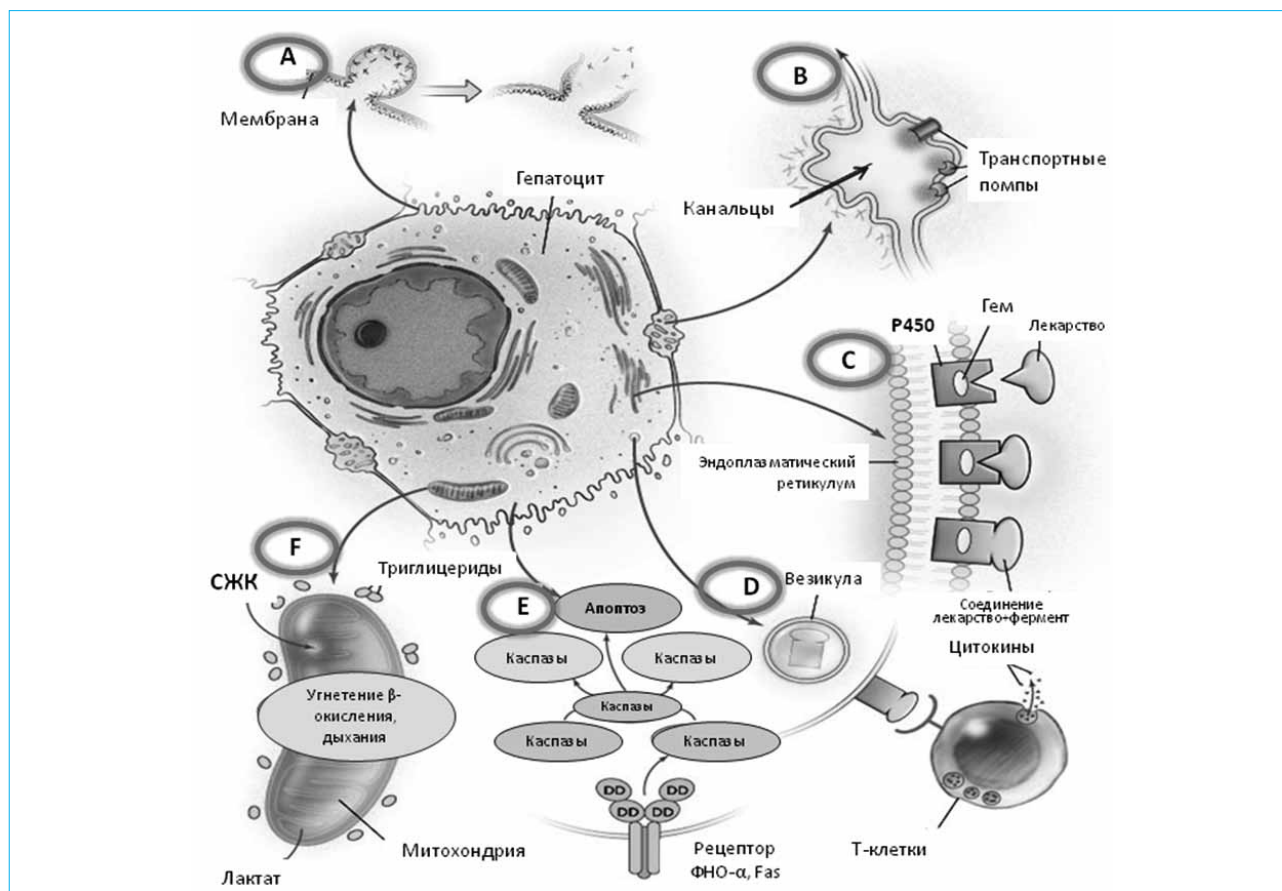


Рис. 3. Механизмы действия токсичных метаболитов [32]

желтухой, сыпью и эозинофилией. Типичные примеры — холестатическое поражение печени и хронический лекарственный гепатит в результате применения амоксициллин/клавулановой кислоты. Реакции с продолжительным латентным периодом (до 1 года) отличает отсутствие признаков гиперчувствительности и улучшения состояния после отмены препарата. Необходимо помнить, что один и тот же препарат, например диклофенак, может вызывать как аллергические, так и неаллергические реакции [2, 10, 26].

Морфологическим выражением лекарственных поражений печени могут выступать некроз, стеатоз, холестаз и опухолевый рост. Для реакций типа А, т. е. для реакций прямой токсичности, характерно развитие некроза, стеатоза и холестаза. Реакции типа В, протекающие по механизму идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза и некроза. Однако нередко не удается выделить какой-либо один механизм повреждения, так как чаще встречаются комбинированные формы ЛПП [2, 9, 23, 25].

Классификация лекарственных поражений печени

Существует несколько классификаций ЛПП. В повседневной клинической практике наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г. CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences), в основе которой заложен принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа лекарственных поражений печени: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [4, 9]. **Гепатоцеллюлярное** характеризуется повышением активности АлАТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением $\text{АлАТ}/\text{ЩФ} > 5$. Данную форму отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. При сочетании гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характерны тяжелое повреждение печени и высокая смертность (0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов). Для **холестатического** лекарственного поражения печени типично повышение активности ЩФ более 2N или соотношение $\text{АлАТ}/\text{ЩФ} < 2$. Для **смешанного типа** свойственно повышение активности $\text{АлАТ} > 2N$ и соотношение $2 < \text{АлАТ}/\text{ЩФ} < 5$. У пациентов с холестатическим или смешанным типами ЛПП чаще встречается хроническое течение заболевания, с гепатоцеллюлярным вариантом — острое течение.

В основе классификации, предложенной в 2007 г. Dominique Pessayre and Dominique Larrey, лежит характер гистологических изменений в

печени (табл. 1), так как ее авторы рассматривают пункционную биопсию в качестве «золотого» стандарта диагностики, позволяющего наиболее точно определить степень выраженности и особенности морфологических изменений в печени при ЛПП [26].

Согласно данной классификации, наиболее часто встречающаяся форма ЛПП — острый гепатит. Гистологически в печени определяется воспалительный инфильтрат из мононуклеарных клеток, который может содержать также нейтрофилы, эозинофилы и нередко гранулемы. Воспаление обнаруживают в портальных трактах, часто в дольках. Сочетание воспалительной инфильтрации с некрозом гепатоцитов свидетельствует о цитолитическом гепатите, с холестазом — о холестатическом гепатите, с некрозом и холестазом — о смешанном варианте. При некоторых формах холестатического гепатита возможно повреждение мелких желчных протоков (холангиолит) и междольковых желчных протоков (холангит). Важно помнить, что один и тот же препарат обладает способностью вызывать разные клинические варианты лекарственного поражения печени.

При следующей форме лекарственного поражения — изолированном холестазе — в печени гистологически обнаруживают только признаки внутрипеченочного холестаза в отсутствие некроза и воспалительной инфильтрации. Данная форма чаще встречается у женщин, принимающих оральные контрацептивы. Клиническое течение сопровождается кожным зудом и/или желтухой и может напоминать проявления первичного билиарного цирроза печени.

Третья форма — накопление липидов в гепатоцитах (триглицеридов при стеатозе или триглицеридов и фосфолипидов при стеатозе и фосфолипидозе). В зависимости от размера и количества жировых капель различают:

- **макроевезикулярный стеатоз**, при котором в гепатоцитах единичные крупные липидные вакуоли оттесняют ядро клетки к периферии;
- **микроевезикулярный стеатоз**, характеризующийся накоплением в гепатоцитах множественных мелких липидных вакуолей, напоминающих пену;
- при **фосфолипидозе** отмечается накопление фосфолипидов внутри лизосом, что приводит к увеличению размеров последних;
- при **стеатогепатите**, представляющем собой сочетание стеатоза, некроза и воспалительной инфильтрации, возможно обнаружение телец Маллори и фиброза;
- липидоз звездчатых клеток печени встречается у пациентов, в течение длительного времени принимающих высокие дозы витамина А; морфологически он выражается в виде гиперплазии звездчатых клеток печени в сочетании с перисинусоидальным фиброзом.

Таблица 1

Классификация лекарственных поражений печени
по Dominique Pessayre and Dominique Larrey, 2007 [26]

Классификация	Гистологические изменения	Лекарственное средство
<i>Острый гепатит</i>		
Цитолитический гепатит	Лобулярный некроз гепатоцитов + дольковое и портальное воспаление	Парацетамол, сульфонамиды, дигидразазин, тиениловая кислота, изониазид, индометацин
Холестатический гепатит	Холестаз + портальное воспаление	Амоксициллин-клавулановая кислота, амитриптиллин, хлопромазин, азатиоприн, сулиндак, диазепам, эстрогены
Холестатический гепатит + холангит	Холестаз + портальное воспаление + поражение внутрипеченочных желчных протоков	Хлопропамид, сулиндак, метимазол, фенилбутазон, диклоксациллин
Смешанный гепатит	Некроз + холестаз + лобулярное и портальное воспаление	Макролиды, диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Гранулематозное воспаление	Аллопуринол, амиодарон, аспирин, изониазид, кетоконазол, сульфаниламиды, хинидин
Изолированный холестаз	Холестаз в отсутствие иных изменений в печени	Оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды, циклоспорин А
<i>Накопление липидов</i>		
Макровезикулярный стеатоз	Единичные крупные липидные вакуоли	Глюкокортикоиды, метотрексат
Микровезикулярный стеатоз	Множественные мелкие липидные вакуоли	Амиодарон, аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, тетрациклин
Фосфолипидоз	Увеличенные лизосомы, заполненные фосфолипидами	Амиодарон, нифедипин, дилтиазем
Стеатогепатит	Стеатоз, некроз, воспалительный инфильтрат, тельца Мэллори, фиброз	Амиодарон, дилтиазем, глюкокортикоиды, нифедипин
Липидоз звездчатых клеток печени	Гиперплазия клеток, содержащих витамин А (звездчатых клеток печени) + перисинусоидальный фиброз	Витамин А
<i>Хронические поражения печени</i>		
Хронический гепатит	Перипортальный некроз + портальное воспаление + фиброз портальных трактов	Диклофенак, метилдофа, изониазид, нитрофурантоин, папаверин
Цирроз печени	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации	Изониазид, метотрексат, метилдофа, ипрониазид, папаверин
Синдром исчезающих желчных протоков	Разреженность внутрипеченочных желчных протоков	Аминазин, галоперидол, амоксициллин-клавулановая кислота, росиглитазон, триметоприм-сульфаметоксазол
Склерозирующий холангит	Стриктуры крупных желчных протоков	Флоксуридин
<i>Сосудистые поражения печени</i>		
Поражение воротной вены	Тромбоз воротной вены	Оральные контрацептивы
Поражение печеночной артерии	Гиперплазия интимы или ангиит	Оральные контрацептивы
Пелиоз	Хаотично расположенные полости, заполненные кровью	Анаболические -андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Веноокклюзионная болезнь	Нетромботическая обструкция центральных вен	Азатиоприн, циклофосфамид, даунорубин, винкристин, 6-меркаптопурин
Синдром Бадда—Киари	Тромбоз крупных подпеченочных вен	Оральные контрацептивы, дакарбазин

Продолжение табл. 1.

Узловая гиперплазия печени	Узлы без формирования фиброза	Азатиоприн, эстрогены, оральные контрацептивы, кортикостероиды
<i>Опухолевые поражения печени</i>		
Гепатоцеллюлярная аденома	Доброкачественная опухоль без рубца в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Фокальная узловая гиперплазия	Доброкачественная опухоль с рубцом в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Злокачественная опухоль из паренхиматозных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Ангиосаркома	Злокачественная опухоль из эндотелиальных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, торотраст

Хронические ЛПП объединяют хронический гепатит, цирроз печени, синдром исчезающих желчных протоков и склерозирующий холангит.

Термин «хронический лекарственный гепатит» указывает на формирование фиброза печени и не подразумевает длительность патологического процесса (как, например, 6 мес и более при хроническом вирусном гепатите). Морфологически данная форма характеризуется сочетанием перипортального некроза, портального воспаления и фиброза портальных трактов.

При циррозе выявляют признаки нарушения архитектоники печени, тяжелый фиброз и узлы регенерации гепатоцитов.

Синдром исчезающих желчных протоков развивается в результате исчезновения внутридольковых желчных протоков, что приводит к их разреженности, возможно также обнаружение полиморфной воспалительной инфильтрации и пролиферации желчных протоков. При длительном течении заболевания существует вероятность вторичного билиарного цирроза печени.

Для склерозирующего холангита свойственно формирование стриктур во внутри- и внепеченочных желчных протоках.

Другая большая группа ЛПП объединяет следующие сосудистые поражения: тромбоз воротной вены, пелиоз (образование полостей в печени, заполненных кровью), веноокклюзионную болезнь, патологию печеночной артерии, синдром Бадда—Киари и узловую гиперплазию печени. Последняя представляет собой узлы гиперплазии гепатоцитов без фиброза и отнесена к категории сосудистых поражений, так как по современным представлениям в основе ее формирования лежит неоднородность васкуляризации различных зон печени. Основными причинами сосудистых катастроф выступают оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды и глюкокортикоиды, цитостатики и противоопухолевые препараты.

Последнюю группу составляют опухолевые лекарственные поражения печени. Причинами их наиболее часто выступают половые гормоны —

оральные контрацептивы и анаболические-андрогенные стероиды.

Гепатоцеллюлярная аденома — доброкачественная опухоль — состоит из почти неизменных слоев гепатоцитов, не содержит портальных трактов, центральных вен и желчных протоков, не имеет центрально расположенного рубца. Фокальная узловая гиперплазия — доброкачественная опухоль, состоящая из неизменных гепатоцитов и клеток Купфера — имеет центрально расположенный звездчатый рубец, содержащий артерию. Гепатоцеллюлярная карцинома и ангиосаркома — злокачественные новообразования печени, произрастающие из гепатоцитов и клеток эндотелия синусоидов соответственно.

Диагностика лекарственных поражений печени

Своевременное распознавание лекарственных поражений печени представляет неотъемлемую часть повседневной практики клинициста. Первый этап диагностики — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе приема *биологически активных добавок* (БАД) и/или средств нетрадиционной медицины, средств для похудения. Необходимо уточнить весь перечень принимаемых пациентом медикаментов в хронологическом порядке. Нередко больные пожилого возраста, а также лица, в течение длительного времени получающие последовательно несколько препаратов, затрудняются назвать все лекарственные назначения. В таких случаях дополнительную информацию можно получить из медицинской документации. Многие пациенты не придают значения применению БАД, препаратов на основе трав, контрацептивов, психотропных средств, которые также могут служить причиной развития ЛПП.

После уточнения перечня принимавшихся лекарственных средств необходимо сопоставить с ним динамику состояния пациента и лабораторных изменений. Наибольшего внимания заслуживают те препараты, которые принимались в течение последних нескольких месяцев [2, 25,

Таблица 2

Обследования при подозрении на лекарственное поражение печени [3]

Тесты	Необходимо
Клинический анализ крови	• Оценить тип повреждения печени — гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный • Исключить другие причины: аутоиммунный гепатит (например, эозинофилия, смешанный тип повреждения печени без признаков поражения билиарного дерева по данным методов визуализации, $\uparrow$ IgG >2 г/дл), вирусы гепатита (маркеры вирусов гепатита могут быть ложно негативными, особенно в ранней стадии инфицирования). Несмотря на в целом невысокую частоту CMV и EBV у пациентов молодого возраста, необходимо исключать инфицирование данными вирусами • Определить тяжесть поражения. Признаки: выраженный лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня холинэстеразы или холестерина, уменьшение соотношения прямой билирубин/общий билирубин ($<0,67$), удлинение PT-INR (протромбиновое время-МНО)
Биохимические показатели крови: АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, холинэстераза, общий холестерин	
Коагуляционные тесты: протромбиновое время-МНО	
Серологические тесты: иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG аутоантитела — антинуклеарные (ANA), антимитохондриальные (AMA или M2)	
Вирусные маркеры: <i>IgM anti-HAV</i> <i>HBsAg, IgM-HBc</i> , IgG-anti-HBc, HBV-DNA <i>HCV-Ab</i> , HCV-RNA HDV-Ab, HDV-RNA HEV-Ab, HEV-RNA IgM-EBV IgM-CMV	
Методы визуализации: <i>УЗИ органов брюшной полости</i>	

Примечание. Жирным курсивом выделены обследования, которые рекомендуется выполнять в первую очередь.

26]. Следует оценить потенциальное влияние и других препаратов из указанного списка, в том числе тех из них, которые были отменены до начала манифестации заболевания печени. Нельзя недооценивать роль «новых» препаратов, недавно поступивших на фармацевтический рынок, гепатотоксические эффекты которых могут быть еще не известны и не указываться в инструкции к препарату. При сборе анамнеза обращают внимание на побочные реакции на данный препарат или его аналоги (ятрогенный фактор) в прошлом [25, 26].

Следующий этап диагностики — исключение других возможных причин поражения печени (табл. 2): 1) вирусный гепатит (А, В, С, Е, EBV, CMV, *herpes virus*-6, парвовирус В19); 2) холестатические заболевания печени; 3) алкогольная болезнь печени; 4) неалкогольная жировая болезнь печени; 5) аутоиммунный гепатит; 6) врожденные метаболические заболевания печени (гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, болезнь Вильсона) [2, 25, 26].

Выявление факторов риска развития ЛПП также играет важную роль в диагностике лекарственных поражений печени.

Возраст. По данным статистики, с возрастом отмечается рост частоты лекарственного поражения печени — от единичных случаев в первые два десятилетия жизни до 45 на 1 млн населения на восьмом десятке жизни [26]. Так, в клинических исследованиях установлено, что у взрослых возраст в наибольшей степени влияет на развитие гепатотоксического эффекта амоксициллина/кла-

вуланата, что может быть обусловлено замедлением элиминации препарата у пациентов старшего возраста [17]. У детей лекарственные поражения печени практически не встречаются — исключение составляют препараты, вмешивающиеся в функции митохондрий (вальпроевая кислота) [18]. Замечена также зависимость между тяжестью лекарственных реакций и возрастом. Прежде всего это связано с полиморбидностью и соответственно с большим количеством назначений у лиц старшего возраста [18].

Пол. В ретроспективных исследованиях более половины среди пациентов, которым выполнена трансплантация печени по поводу острой печеночной недостаточности в результате приема лекарственных препаратов, были женщины [22]. Однако, по данным М.А. Shapiro и J.Н. Lewis, применявшим для анализа больных шкалу CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), возраст старше 55 лет, женский пол и прием алкоголя не были специфичны для лекарственных поражений печени [24]. По сообщениям разных авторов, женщины в большей степени подвержены риску ЛПП при приеме α -метилдофы, нитрофурантоина, эритромицина, а мужчины — азатиоприна [26].

Сопутствующие заболевания. Лекарственные поражения печени при применении туберкулостатических препаратов в 5 раз чаще встречаются у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, в 4 раза чаще — у ВИЧ-инфицированных и в 14

Таблица 3

Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations
of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Исследуемые показатели	Тип повреждения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
Начало проявлений	Первичный прием	Повторный прием	Первичный прием	Повторный прием	—
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	От 5 до 90 дней	От 1 до 15 дней	От 5 до 90 дней	От 1 до 90 дней	+2
	<5 или >90 дней	>15 дней	<5 или >90 дней	>90 дней	+1
Длительность интервала от момента отмены препарата до начала реакции	≤15 дней	≤15 дней	≤30 дней	≤30 дней	+1
Факторы риска	Алкоголь		Алкоголь или беременность		+1
	Возраст ≥55 лет		Возраст ≥55 лет		+1
Течение	Улучшение >50% на 8-е сутки		—		+3
	Улучшение >50% на 30-е сутки		Улучшение >50% через 180 дней		+2
	—		Улучшение <50% через 180 дней		+1
	Отсутствие информации или отсутствие улучшения		Отсутствие информации или отсутствие улучшения		+0
	Ухудшение или улучшение <50% на 30-е сутки		—		—1
Сопутствующая терапия:					
• Время начала несовместимости препаратов					+0
• Время начала совместимости, но с неизвестной реакцией					—1
• Время начала совместимости, но с известной реакцией					—2
• Роль в данном случае доказана					—3
• Отсутствие информации либо информация недоступна					+0
Исключение причин, не связанных с приемом лекарственного препарата:					
• Исключены					+2
• «Возможны» или «не исследованы»					—2 до +1
• Вероятны					—3
Информация о гепатотоксичности препарата:					
• Реакция не известна					+0
• Реакция опубликована, но не обозначена в инструкции					+1
• Реакция указана в инструкции к препарату					+2
Ответ на повторное назначение препарата:					
• Положительный					+3
• Совместимый					+1
• Отрицательный					—2
• Не известен или не интерпретирован					+0
• Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная					+3
• Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью и предсказательной значимостью:					
— положительный					+3
— негативный					—3
— не интерпретируется или не доступен					+0
Подсчет баллов					
• 0 или менее — взаимосвязь с препаратом исключена					
• 1–2 — маловероятна					
• 3–5 — возможна					
• 6–8 — вероятна					
• >8 — вероятность высокая					

раз — у лиц с HCV- и ВИЧ коинфекцией [2, 16]. Больные, инфицированные вирусом гепатита В или цитомегаловирусом, имеют повышенный риск ЛПП при приеме азатиоприна [26]. Почечная недостаточность может быть фактором риска гепатотоксичности некоторых лекарственных препаратов. Так, известны фатальные случаи микро-везикулярного стеатоза у женщин с почечной недостаточностью на фоне приема тетрациклина [19]. Ожирение и стеатогепатит у пациентов, страдающих сахарным диабетом, могут способствовать развитию ЛПП вследствие нарушения функций митохондрий. Цирроз печени, как показали исследования, не относится к числу факторов риска ЛПП. Вместе с тем присоединение лекарственного поражения печени у таких пациентов может существенно ухудшать жизненный прогноз [4, 8, 26].

Алкоголь. Роль алкоголя в патогенезе лекарственных поражений печени остается недостаточно изученной. Тем не менее, употребление алкоголя учитывается в шкале RUCAM. Комбинированное воздействие ацетаминофена и алкоголя повышает вероятность тяжелой токсической реакции [2, 26].

К числу факторов риска относят также беременность и генетические особенности пациента, такие как полиморфизм цитохрома P450 или дефицит N-ацетилтрансфераз [2, 13, 26].

О значимости факторов риска в диагностике свидетельствует их включение в шкалы, предлагаемые при подозрении на лекарственное поражение печени. Например, наиболее часто применяемая шкала CIOMS/RUCAM, предложенная в начале 1990-х годов исследователями из Франции G. Danan и C. Benichou исключительно для диагностики лекарственных поражений печени, включает следующие критерии: временной интервал от начала приема или отмены препарата до начала проявлений ЛПП, факторы риска, динамику состояния пациента после отмены препарата, факторы риска, прием других лекарственных средств, исключение иных этиологических факторов повреждения печени, вероятность лекарственной реакции с учетом указаний в инструкции к препарату и ответ на повторное назначение (табл. 3) [9]. Принцип применения таблицы заключается в суммировании баллов по указанным выше критериям.

Существуют и другие диагностические шкалы, такие как NADRRPS (Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale) и M&V (Maria and Victorino), однако по своей чувствительности и специфичности они уступают шкале CIOMS/RUCAM. В Японии с 2004 г. применяется модификация шкалы CIOMS/RUCAM, включающая тест стимуляции лимфоцитов с использованием «подозреваемого» препарата [25, 30]. Это позволило повысить чувствительность последней с 77,8 до 93,8%, но, несмотря на очевидные преимущества, данный тест не исследован за пределами страны.

Некоторые авторы [7, 25] для ранней диагностики рекомендуют применять следующие критерии, указывающие на лекарственный характер повреждения печени: 1) начало приема нового препарата за 3 мес до появления признаков поражения печени; 2) кожные высыпания и/или эозинофилия; 3) смешанный тип повреждения (гепатоцеллюлярный + холестатический); 4) холестаз в отсутствие изменений билиарного дерева по данным методов визуализации; 5) острый или хронический гепатит в отсутствие спектра аутоантител и гипергаммаглобулинемии.

Трудности диагностики лекарственных поражений печени и интерпретации результатов, полученных с помощью диагностических шкал, обусловлены приемом пациентом одновременно нескольких препаратов, а также сопутствующими заболеваниями, которые могут протекать с изменениями биохимических тестов крови. Вместе с тем отсутствие стандартных критериев диагностики лекарственных поражений печени диктует необходимость комплексной оценки — тщательный сбор анамнеза, анализ клинических данных и применение диагностических шкал, предпочтительно шкалы CIOMS/RUCAM.

Заключение

Таким образом, лекарственные поражения занимают значительное место в большом спектре заболеваний печени. Своевременная диагностика этих поражений позволяет исключить прием соответствующих препаратов и провести при необходимости лечение. Вопросы лечения будут отражены во второй части этой статьи.

Список литературы

1. Андрейцева ОИ, Журавель СВ, и др. Ведение пациентов в Листе ожидания трансплантации печени (потенциальных реципиентов). Consil Medic. 2007; Прил 2:66–70.
1. Andreytseva O.I., Zhuravel S.V., et al. Patient management in the waiting list for liver transplantation (potential recipients). Consil Medic. 2007; Suppl 2:66–70.
2. Ивашкин ВТ. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005:217–23.
2. Ivashkin V.T. Liver disease and biliary tracts. M., 2005: 217–23.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005; 129:512–21.
4. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990; 11:272–6.
5. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis. 2006; 38:33–8.

6. *Blei AT, Larsen FS*. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1999; 31:771–6.
7. *Chitturi S, Farrell GC*. Drug-induced liver disease. In: *Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC*, eds. *Schiff's diseases of the liver*. 9th ed. Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1059–127.
8. *Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P*. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2000; 118:1131–9.
9. *Danan G, Benichou C*. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:1323–30.
10. *Davies D*. Textbook of adverse drug reactions. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press, 1985:18–45.
11. *De Valle MB, Klinteberg AV, Alem N*, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:1187–95.
12. *Guengerich FP*. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14:611.
13. *Huang YS, Chern HD, Su WJ*, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:924–30.
14. *Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR*. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19:15–20.
15. *Jinjuvadia K, Kwan W, Fontana RJ*. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2437–43.
16. *Lee BH, Koh WJ, Choi MS*, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005; 127:1304–11.
17. *Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC*, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006; 44:850–6.
18. *Maddrey WC*. Drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:83–9.
19. *Navasa M, Garcia-Pagan JC, Bosch J*, et al. Portal hypertension in acute liver failure. *Gut*. 1992; 33, 965–8.
20. *Polson J, Lee WM*. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005; 41:1179–97.
21. *Riordan SM, Williams R*. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003; 23, 203–15.
22. *Russo MW, Galanko JA, Shrestha R*, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004; 10:1018–23.
23. *Scheuer PJ, Lefkowitz JH*. Drug and toxins. In: *Scheuer PJ, Lefkowitz JH*, eds. *Liver biopsy interpretation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:125–44.
24. *Shapiro MA, Lewis JH*. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007; 11:477–505.
25. *Tajiri K, Shimizu Y*. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (44):6774–85.
26. Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice. Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Dominique Larrey:1211–77.
27. *Vaquero J, Polson J, Chung C*, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003; 125, 755–64.
28. *Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N*. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:558–62; quiz 693.
29. *Wai CT, Tan BH, Chan CL*, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007; 27:465–74.
30. *Watanabe M, Shibuya A*. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res*. 2004; 30:148–54.
31. *William M, Lee MD*. Acetaminophen-Related Acute Liver Failure: ALFSG Update 2010. Acetaminophen Scientific Meeting, 2010 November 10.
32. *William M, Lee MD*. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349:474–85.