

УДК 616.36-004.36-88

Клинические особенности острых лекарственных гепатитов

А.И. Хазанов³, С.В. Плюснин², А.П. Васильев¹, О.Н. Румянцев¹,
А.С. Ивлев¹, А.И. Павлов², О.В. Паринов¹

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,

³ Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Clinical features of acute drug-induced hepatites

A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasiliev, O.N. Rummyantsev, A.S. Ivlev,
A.I. Pavlov, O.V. Parinov

Цель исследования. Выявить клинические особенности *острых лекарственных гепатитов* (ОЛГ) у стационарных больных. Оценить изменение основных клинических характеристик ОЛГ на протяжении 1966–2005 гг.

Материал и методы. Проведено исследование острых гепатитов, развившихся в результате непреднамеренных лекарственных интоксикаций. Без какого-либо отбора изучено 211 больных ОЛГ (1984–2005 гг.), составивших основную группу. В качестве дополнительной группы с целью сравнения использованы наши наблюдения над 103 больными ОЛГ, лечившимися в 1966–1979 гг. Обследование проведено с помощью общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов. В частности, визуализация печени с помощью радионуклидной скintiграфии в 1966–1979 гг. выполнена у 43 (41,7%) пациентов, а в 1984–2005 гг. с помощью УЗИ и КТ – у 193 (91,4%).

Результаты. В основной группе ОЛГ чаще вызывались антибактериальными (32,1%) и сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (20,2%). В расшифровке этиологии наибольшие сложности возникали у больных лекарственно-вирусными и особенно лекарственно-алкогольными острыми гепатитами. В структуре ОЛГ преобладали легкие (163 человек – 79,9%) и безжелтушные (145 человек – 74%) формы. К легким формам отнесены заболевания, протекавшие без заметного нарушения общего состояния, но с гиперферментемией (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ). Среднетяжелое и тяжелое течение болезни наблюдалось у 56,5% пациентов с желтушными и у 4,2% с безжелтушными ОЛГ. Все 4 случая комы и единственный летальный исход развились у больных с желтушными формами. Затяжное течение острого гепатита выявлено у большинства пациен-

Aim of investigation. To reveal clinical features of *acute drug-induced hepatites* (ADH) at inpatients. To estimate change of basic clinical characteristics of ADH for the period of 1966–2005.

Materials and methods. Acute hepatites developed as a result of indeliberate drug poisoning were studied. Overall 211ADH patients without precious selection (for the period of 1984–2005) made a basic group. Data of 103 patients with ADH treated in 1966–1979 for comparison purpose were utilised as additional group. Investigation was carried out by the standard clinical, laboratory and instrumental methods. In particular, visualization of liver by radionuclide scintigraphy in 1966–1979 was done for 43 (41,7%) patients, and in 1984–2005 – with the help of US and CT – for 193 (91,4%).

Results. In the basic group ADH was caused by antibacterial (32,1%) and cardio-vascular pharmaceuticals (20,2%) most often. Proving of etiology was associated with greatest complexities at patients with combined drug and viral and especially drug-induced and alcoholic acute hepatites. In the spectrum of ADH mild (163 patients – 79,9%) and nonicteric (145 person – 74%) forms prevailed. Cases without apparent disorders of general state, but with liver enzyme elevation (AST, ALT, GGT, AP) were assessed as mild forms. Moderate and severe course of disease was observed at 56,5 % of patients with icteric and at 4,2 % with nonicteric ADH. All 4 cases of coma and single lethal outcome developed at patients with icteric forms. Lingering course of acute hepatitis is revealed in the majority of patients (87,5 %) with immune intrahepatic cholestatic disease. In main group in comparison to additional group the percentage of cholestatic forms decreased 1,6 times, moderate and severe forms – in 1,5 times, lethal outcomes – in 5,8 times.

тов (87,5%) с иммунной внутрипеченочной холестатической болезнью. В основной по сравнению с дополнительной группой больных процент холестатических форм уменьшился в 1,6 раза, среднетяжелых и тяжелых форм – в 1,5 раза, летальных исходов – в 5,8 раза.

Выводы. Наиболее часто наблюдались безжелтушные формы, но более тяжело протекали желтушные, особенно холестатические, формы ОЛГ. В 1984–2005 гг. по сравнению с 1966–1979 гг. уменьшились доли среднетяжелых и тяжелых, а также холестатических форм и летальных исходов. Благоприятные изменения течения и исходов ОЛГ связаны в значительной степени с улучшением диагностики заболеваний печени до начала применения гепатотоксического лекарства, сокращением использования средств выраженного гепатотоксического действия (фторотан, парацетамол, фенотиазин), а также со своевременной отменой гепатотоксического препарата при возникновении ОЛГ.

Ключевые слова: непреднамеренные лекарственные интоксикации, острые лекарственные гепатиты, молниеносные гепатиты, иммунная внутрипеченочная холестатическая болезнь, летальные исходы, визуализация печени.

Особенности лекарственных повреждений печени в последнее десятилетие вырастают в важную медицинскую проблему [1, 2, 4, 9, 12, 18, 27, 30]. В США, Англии и Германии увеличивается число больных с острой печеночной недостаточностью лекарственного происхождения, прежде всего за счет приема **парацетамола (ацетаминофена)** с суицидальными попытками [25–27]. В отдельных исследованиях (А. Canbey и соавт., 2008) эти формы по частоте стали превышать острую печеночную недостаточность вирусного происхождения.

При непреднамеренных лекарственных интоксикациях привлекают внимание холестатические формы внутрипеченочных желтух, особенно у пожилых. С одной стороны, первоначально эти формы трудно отличить от подпеченочных, с другой, при них сравнительно нередко наблюдаются тяжелые формы заболевания и неблагоприятные исходы [13, 20, 21, 25–27]. Участились или стали лучше выявляться лекарственно-вирусные и лекарственно-алкогольные острые гепатиты [6, 9, 16, 21].

Возросло число относительно нетяжелых лекарственных повреждений печени, в первую очередь у лиц пожилого возраста. Они нередко являются причиной первоначально трудно объяснимых подъемов активности аминотрансфераз и/или небольших повышений содержания билирубина сыворотки крови, иногда преимущественно неконъюгированной его фракции [15, 28].

Изучение проблемы **острых лекарственных гепатитов** (ОЛГ) несколько затруднено отсут-

Conclusions. Most nonicteric forms were frequently observed, but icteric, especially cholestatic, ADH forms were more severe. In 1984–2005 in comparison with 1966–1979 the proportion of moderate and severe, and also cholestatic forms and lethal outcomes decreased. The favourable changes of course and outcomes of ADH were related to improvement of diagnostics of liver diseases prior to application of hepatotoxic drugs, decrease of use of agents with potent hepatotoxic action (fторотан, парацетамол, фенотиазин), and also with rapid cessation of hepatotoxic drugs at development of ADH.

Key words: indeliberate medicinal poisoning, acute drug-induced hepatitis, fulminant hepatitis, immune intrahepatic cholestatic disease, lethal outcomes, visualization of the liver.

ствием четких эпидемиологических данных по этому вопросу. Для этой цели часто используются сведения по летальным исходам заболевания. При безусловной важности подобных материалов они не охватывают проблемы в целом. В какой-то мере этот пробел мог быть восполнен данными крупных многопрофильных стационаров. Но такие публикации крайне редки. Однако они все же свидетельствуют о достаточно широком распространении ОЛГ.

В 1980 г. мы суммировали все случаи острых гепатитов в крупном многопрофильном стационаре (при наличии инфекционного отделения). Соотношение острых вирусных, алкогольных и лекарственных гепатитов составило 4:1:1. При этом приходится подчеркнуть, что для распознавания вирусных гепатитов имеются специфические маркеры. В отношении же лекарственных и алкогольных гепатитов диагностических маркеров аналогичной ценности пока нет. Следовательно, можно предполагать, что существенная доля острых лекарственных и алкогольных гепатитов в этиологическом плане не учитывается. Кроме того, значительная часть доказанных ОЛГ относится к сопутствующим заболеваниям, и они обычно ускользают от статистической регистрации. Возможно поэтому во многих сообщениях отмечается явное преобладание среднетяжелых и тяжелых форм ОЛГ [3, 7, 11, 20, 21, 24].

Следует добавить, что основная масса пациентов с острой печеночной недостаточностью лекарственного происхождения поступает в токсикологические отделения специализированных

Таблица 1
Лекарственные препараты,
вызвавшие гепатоцеллюлярные ОЛГ

Лекарственные средства	Больные ОЛГ	
	<i>n</i>	%
Антибактериальные	59	32,1
Сердечно-сосудистые	37	20,1
Нейротропные	13	7,1
Нестероидные противовоспалительные	11	6,0
Гипогликемизирующие	11	6,0
Антитиреоидные	9	4,9
Половые гормоны и их антагонисты	8	4,3
Противоопухолевые	8	4,3
Обезболивающие	5	2,7
Прочие	23	12,5
В с е г о ...	184	100,0

медицинских стационаров. У большинства из них эти отравления связаны с суицидальными попытками, т. е. относятся к преднамеренным лекарственным интоксикациям. В настоящем сообщении исследовались только непреднамеренные интоксикации, приведшие к развитию ОЛГ. Также не обсуждаются лекарственные повреждения печени при ее трансплантации и пересадке костного мозга.

Материал и методы исследования

В период 1984–2005 гг. без какого-либо отбора изучены 211 больных ОЛГ в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого. Они составили *основную группу*. Для сравнения использованы наши данные по изучению 103 пациентов с ОЛГ, лечившихся в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 1966–1979 гг. (*дополнительная группа*).

В основной группе были выделены две подгруппы: гепатоцеллюлярные ОЛГ – 184 человек (87,2%) и холестатические формы ОЛГ – 27 человек (13,2%). Лекарственные средства, вызвавшие развитие гепатоцеллюлярных ОЛГ приведены в табл. 1.

К наиболее часто встречающимся лекарственным препаратам, вызывавшим острые поражения печени, относились: **тубазид** (8 человек), **сульфонамиды** и **мерказолил** (по 7 человек), **бенздиазепины** (6 человек), **левомицетин**, **статины** и **тетрациклин** (по 5 человек), **амоксиклав**, **гентамицин**, **допегит**, **индерал**, **суммамед** и **фурадонин** (по 4 человека). Общеизвестные **фторотановые (галотановые)** повреждения печени [5, 8] мы не наблюдали. Возможно, потому, что в госпиталях этот вид наркоза не применяется у людей старше 50 лет, а также не было лиц, подвергавшихся фторотановому наркозу на протяжении последних 2 лет. Не отмечен также ОЛГ в результате приема заведомо токсических доз **парацетамола** [26].

Холестатические формы острых лекарственных гепатитов вызваны рядом лекарственных препаратов (табл. 2).

В представленных наблюдениях отсутствуют известные своими холестатическими свойствами **фенотиазины**. По-видимому, осведомленность врачей об отрицательных свойствах этих лекарственных препаратов резко ограничило их применение, особенно в больших разовых и курсовых дозах.

Все большее значение приобретают содружественные острые лекарственно-вирусно-алкогольные гепатиты.

Лекарственно-вирусные острые гепатиты

В этой группе (111 больных) исследованы как минимум HBsAg и анти-HCV. Маркеры вирусов обнаружены у 21 (18,9%) человека, в том числе маркеры репликации – у 7 (33,3%). Но у 4 из 7 пациентов картина острого гепатита развивалась только с момента получения гепатотоксического лекарства. Следовательно, их все-таки справедливее отнести к лекарственно-вирусным гепатитам. В очень небольшой группе (3 человека) вирусно-лекарственных острых гепатитов каких-либо клинических особенностей заболевания мы не установили. Приводим клиническое наблюдение.

У больной Г., 1935 года рождения, с 2001 г. диагностирован сахарный диабет II типа. Гипергликемия в основном корригировалась диетой. В ноябре–декабре 2003 г. лечилась в ста-

Таблица 2
Лекарственные препараты, вызвавшие развитие холестатических форм ОЛГ

Препарат	Число больных
Аймалин, рифампицин, тестостерон	У трех человек каждый
Амоксициллин-клавулат, меркаптопурин, мерказолил, фансидар, ханван (фосфэстерол)	У двух человек каждый
Анаболические гормоны, аспирин, гентамицин, беламет, бициллин, гликобай, делагил, манинил, сулиндак	По одному человеку каждый
В с е г о ...	27

Таблица 3

Результаты лабораторного исследования у больной Г.

Показатель*	2004 г.					2005 г.
	14.01	27.01	9.02	10.03	16.09	31.10
АлАТ (5–40 ЕД/л)	461	441	111	18	11	9
АсАТ (5–40 ЕД/л)	579	552	69	27	23	16
Общий билирубин (4–20 ммоль/л)	36,2	27,2	19,2	14,0	12,3	11,3
Холестерин (3,3–6,2 ммоль/л)	4,7	4,8	—	—	—	6,9
ГГТП (12–61 ЕД/л)	109	149	76	40	21	—
ЩФ (36–279 ЕД/л)	270	250	218	133	122	—
Протромбиновый индекс (70–110%)	56	61	—	—	—	—
HBsAg	+	+	+	+	—	—

* В скобках указаны нормальные значения исследуемого показателя.

ционаре по поводу желтушной формы острого вирусного гепатита В средней степени тяжести. Для долечивания переведена в реабилитационный центр, где в числе прочего проводились внутривенные вливания глюкозы. Гликемия повысилась до 15 ммоль/л. Начато лечение **гликобаем** (150 мг/день). Вновь появилась желтуха, значительно повысилась активность аминотрансфераз. Развилась выраженная энцефалопатия, протекавшая с резкой общей слабостью, неадекватностью поведения, явной заторможенностью. Периодически контакт с больной был затруднен.

13.01.2004 г. в тяжелом состоянии поступила в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого.

Данные *компьютерной томографии* (КТ) от 15.01.2004 г.: печень не увеличена, участков патологической плотности в ее паренхиме не обнаружено, селезенка не увеличена.

Отменен **гликобай**, проведено лечение **гептралом** (внутривенно) и **гепамерц** внутрь. Через неделю зафиксировано обратное развитие энцефалопатии, спустя 2 нед нормализовался уровень билирубина и в 4–8 раз снизилась активность аминотрансфераз. 10.02.2004 г. пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, как было установлено, у больной с недолеченным острым вирусным гепатитом В проводилось лечение **гликобаем** по поводу возросшей гликемии. Вновь появилась желтуха, развилась энцефалопатия. Отмечена сравнительная легкость развития последней, как это наблюдается у части больных с сочетанными заболеваниями печени и сахарным диабетом [15]. **Гликобай** был отменен, проведено успешное лечение острого лекарственно-вирусного гепатита. К середине марта 2004 г. нормализовались ферменты. В сентябре 2004 г. перестал определяться HBsAg (табл.3). С осени 2005 г. в связи с необходимостью возобновлен прием сахароснижающих препаратов (**глюкофаж**, **диабетон**). Каких-либо патологических реакций со стороны печени не выявлено. Наблюдение проводилось до 2008 г.

Значительно сложнее диагностика лекарственно-алкогольных форм. Тщательный опрос больного, его родственников и прежде всего контакт с врачами, проводившими лечение ранее, нередко приносили конструктивную информацию. При этом приходится учитывать, что многие лабораторные тесты, характерные для алкогольной интоксикации, оказываются измененными и при «чистых» лекарственных гепатитах. Особенно убедительно, в смысле вероятной алкогольной интоксикации, выглядели «необъяснимые» подъемы активности аминотрансфераз на фоне явного стихания лекарственного гепатита.

Вышеуказанное полноценное обследование мы смогли провести у 47 больных. У 21 (47%) пациента обнаружены признаки острой и хронической интоксикации алкоголем. В 7 (14,9%) случаях острого алкогольного гепатита и лекарственного повреждения печени первостепенное значение имела алкогольная интоксикация, и заболевания рассматривались как алкогольно-лекарственные.

Приводим наблюдение **аугментин**-алкогольного острого гепатита.

Больная Н., 55 лет, поступила в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 31 августа 2005 г. Из анамнеза: 14 августа появились мучительный кашель, резкая общая слабость, необычайная потливость — предполагалось развитие ОРЗ. 22 августа отмечена припухлость в области правой околоушной железы, расцененная как проявление правостороннего сиалоаденита. В связи со стабильностью симптоматики 28 августа был назначен **аугментин** (850 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) по 2 таблетки в день. Лечение продолжалось 4 сут. 29 августа появилась тошнота, потемнела моча, явно усилилась общая слабость. В связи с резким повышением активности АлАТ заподозрен острый гепатит.

При поступлении в стационар общее состояние относительно удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки нормальной окраски, печеночных знаков нет. Припухлость в области правой около-

Таблица 4

Биохимические показатели больной острым аугментин-алкогольным гепатитом

Показатель*	Дата и результат исследования					
	31.08	02.09	05.09	12.09	19.09	25.09
АлАТ (5–40 ЕД/л)	1160	647	255	74	177	84
АсАТ (5–40 ЕД/л)	170	96	33	33	66	35
Билирубин (4–20 ммоль/л)	19,8	12,6	—	6,7	—	—
ЩФ (36–279 ЕД/л)	—	473	433	306	422	377
ГГТП (12–61 ЕД/л)	—	315	—	172	199	148

* То же, что и в табл. 3.

Таблица 5

Снижение содержания IgA сыворотки крови в популяции и у больных ОЛГ

Характер заболевания	Количество больных		В том числе со сниженным IgA	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Острый лекарственный гепатоцеллюлярный гепатит	59	100,0	8	13,6
Острый лекарственный холестатический гепатит	10	100,0	4	40,0
Иммунная холестатическая болезнь (лекарственный вариант)	8	100,0	8	100,0
В популяции	—	—	—	0,2

ушной железы перестала определяться. Размеры печени и селезенки по данным УЗИ в пределах нормы, но отмечалась гиперэхогенность печени. Маркеры вирусов А, В, С, Е, ТТ не обнаружены.

В стационаре **аугментин** был сразу отменен. Уже на следующий день моча приобрела нормальную окраску, быстро снижалась гипераминотрансфераземия (табл. 4). На 17–18 сентября пациентка была отпущена домой, 19 сентября вернулась в стационар. Состояние заметно не нарушалось, но отмечено более чем двукратное повышение уровня аминотрансфераз. Выяснилось, что дома с мужем по случаю «выздоровления» выпили бутылку вина. 26 сентября в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Уже при первом поступлении у больной предполагалась возможность дополнительного повреждения печени алкоголем. Подозрительными в этом отношении были правосторонний сиалоаденит и пятикратное повышение ГГТП. Больная также нечетко излагала алкогольный анамнез («не злоупотребляю, но и не игнорирую алкоголь»). Отмеченное выше нарушение абстиненции с подъемом уровня аминотрансфераз дало нам основание расценивать острый гепатит как аугментин-алкогольный.

Привлекает внимание своеобразие развития части острых лекарственных холестатических гепатитов на фоне дефицита **иммуноглобулина А** (IgA). Известно, что иммуноглобулин А («секреторный» иммуноглобулин) играет определенную роль в нормальном функционировании мельчайших желчных протоков. Нарушения в этом локальном звене иммунной системы делают последние особенно чувствительными к воздей-

стви повреждающих агентов, в частности лекарств: возникают своеобразные затяжные холестаза. Данные по исследованию IgA представлены в табл. 5.

Учитывая, что в популяции снижение уровня IgA наблюдается в среднем у одного человека из 500 (0,2%), приведенные в табл. 5 данные позволяют говорить, что снижение этого показателя сыворотки крови достаточно нередки у больных ОЛГ, особенно при холестатических формах.

Кратко остановимся на одном из вариантов острого холестатического гепатита при иммунной внутривнутрипеченочной холестатической болезни. Под наблюдением находились 8 человек. Характерными у них были: мучительный кожный зуд, анорексия, потеря массы тела за период острого гепатита на 4–7 кг. У всех отмечалась гепатомегалия, у двоих значительная (+ 6,0 см). У 7 желтуха была интенсивной – повышение содержания билирубина достигало 7–10-кратного по сравнению с нормой. Из других биохимических параметров: у 7 из 8 пациентов уровень ГГТП был нормальным, тогда как у больных с «обычным» холестазом он часто (75–85%) оказывается повышенным. У 5 проведена биопсия печени. Результаты достаточно однотипны: признаки холестаза и белковой дистрофии, инфильтрация портальных трактов, преимущественно лимфоцитами. Продолжительность желтухи составляла от 1 до 4 мес. Применение **преднизолона** эффекта не имело. В период наблюдения **урсодезоксихолевая кислота** была нам недоступна. Отмена всех лекарств давала отчетливый эффект по уменьшению кожного зуда в течение 2–4 нед, снижению гипербилирубинемии в течение 3–

Таблица 6

Клинические формы и особенности острых лекарственных гепатитов, абс. число (%)

Клинические формы	Больные	Течение заболевания		
		легкое	среднетяжелое	тяжелое
1.0. Гепатоцеллюлярные	184 (87,2)	157 (85,3)	20 (10,9)	7 (3,8)
В том числе:				
1.1. Безжелтушные	142	136 (95,8)	5 (3,5)	1 (0,7)
1.2. Желтушные	42	21 (50,0)	15 (35,7)	6 (14,3)*
2.0. Холестатические	27 (12,8)	9 (33,3)	14 (51,9)	4 (14,8)
Всего ...	211 (100,0)	166 (78,7)	34 (16,1)	11 (5,2)

*Один больной с желтушной формой ОЛГ умер: среди пациентов с желтушными ОЛГ это составило 0,7%, среди всех больных ОЛГ – 0,5%.

6 нед. Ближайшие исходы ОЛГ были благоприятными. В дальнейшем больные находились под нашим наблюдением в среднем на протяжении 5,5 года. У 4 из 8 пациентов при употреблении лекарств или больших доз алкоголя наблюдались рецидивы холестатической желтухи. У других четырех рецидивов желтухи не было. Лица трудоспособного возраста полностью сохраняли работоспособность. Ни в одном из 8 случаев не отмечено выраженного прогрессирования заболевания печени, в частности ни у кого при длительном наблюдении не выявлено признаков развития портальной гипертензии [14, 22].

Клинические формы и некоторые особенности течения ОЛГ у больных основной группы ($n=211$) изложены в табл. 6.

Рассмотрим отдельные варианты течения ОЛГ.

В группу больных с **легким течением ОЛГ** вошли 166 (78,7%) человек. К ним отнесены пациенты, которые не отмечали сколько-нибудь заметного нарушения самочувствия и у большинства отсутствовала общеклиническая симптоматика. Характерными в этой группе были повышенные показатели активности ферментов сыворотки крови: аминотрансфераз – у 88,3%, ГГТП – у 66,5%, ЩФ – у 58,9%. Увеличение содержания билирубина у 47,8% одинаково часто происходило за счет конъюгированной и неконъюгированной фракций. Но неявная кратковременная желтуха наблюдалась только у 18,1% больных. При УЗИ печени у 33,7% выявлена умеренная гепатомегалия, кроме того, у 43,6% – умеренная гиперэхогенность.

ОЛГ среднетяжелого течения наблюдался у 30 (14,7%) пациентов. У всех самочувствие было нарушено – отмечалась общеклиническая симптоматика. На момент начала приема гепатотоксического лекарства 2 человека страдали малоактивным *циррозом печени* (ЦП), у 2 определялись остаточные явления после острого вирусного или алкогольного гепатита. У 4 больных лекарственное поражение печени развилось на фоне заболеваний системы крови.

У всех пациентов отмечалась общая слабость, у большинства – значительная. Половину больных беспокоили тупые боли в правом подреберье, у четверых из них они были достаточно выраженные. Четверть пациентов жаловалась на сниженный аппетит, в единичных наблюдениях доходивший до анорексии. В половине случаев отмечалась явная желтуха. У 82,3% обследованных имело место увеличение печени, нижний край которой у некоторых был болезненным.

У 19 больных была прослежена динамика гиперминотрансфераземии до развития общеклинической симптоматики. Она продолжалась в среднем 18 дней (от 6 до 37). В целом, активность аминотрансфераз была повышена у 94,1%, ГГТП – у 73,2%, ЩФ – у 66,7% пациентов. Гипербилирубинемия выявлена у 88,2%, но только у 50% повышение пигмента превысило норму в 3 и более раз. Протромбиновый индекс в 53% определялся у нижней границы нормы или был незначительно снижен. У 47% обследованных этот показатель оказался сниженным до 60%.

Из числа сравнительно редких клинических форм ОЛГ у 3 больных наблюдались выраженные явления перигепатита. Двое из них в амбулаторных условиях принимали *парацетамол* – 6 г за 4 дня по поводу ОРЗ, третий, страдавший болезнью Жильбера, в течение 11 дней получал в стационаре средние дозы *беломета*. У всех троих усилилась общая слабость, отмечались снижение аппетита, настойчивые тупые боли в правом подреберье, увеличение печени (край ее был резко болезненным). Выявлен лейкоцитоз ($11,9-13,0 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг (12–18%), содержание билирубина было повышено в 5–8 раз, активность аминотрансфераз – в 3–4 раза, протромбин снижен (60–66%). Двум больным проведена лапароскопия с биопсией печени. Обнаружено: печень увеличена, красноватого оттенка, капсула ее утолщена, местами покрыта белым фибринозным налетом. Желчный пузырь не изменен. Биопсия печени: выраженная белковая дистрофия с мелкофокусными некрозами в центре долек. Проявления болезни начали умень-

Таблица 7

Клинические особенности при различном течении острых лекарственных гепатитов,
абс. число (%)

Характеристики	Течение заболевания			Итого, n=211
	легкое, n=166	среднетяжелое, n=34	тяжелое, n=11	
1.0. До приема гепатотоксического лекарства имели место:				
1.1. Цирроз печени	1 (0,6)	2 (5,9)	3 (27,3)	6 (2,8)
1.2. Остаточные явления острых гепатитов (HBV, алкоголь)	—	2 (5,9)	4 (36,7)	6 (2,8)
1.3. Всего с выраженными заболеваниями печени	1 (0,6)	4 (11,8)	7 (63,6)	12 (5,7)
2.0. Патологические изменения печени в период ОЛГ:				
2.1. Стабильная (более 5 дней) яркая желтуха	—	29 (93,5)	10 (91,0)	37 (17,5)
2.2. Выраженные геморрагический или ДВС синдромы	—	—	9 (81,8)	9 (4,3)
2.3. Кома	—	—	4 (36,7)*	4 (1,9)
2.4. Гипертрансаминаземия	147 (86,7)	30 (88,2)	10 (91,0)	187 (88,6)
2.5. Выраженная (более 15%) гипопротромбинемия	—	16 (47,0)	10 (91,0)	26 (12,3)
3.0. Летальность	—	—	1 (9,1)	1 (0,47)

*Кома I стадии наблюдалась у 2 человек после курса бензодиазепина и гликобая, кома II стадии — у одного больного (тубазид) и кома III стадии — также у одного (сульфонамид).

шаться через 10 дней после отмены **парацетамола** и через 5 дней после отмены **беломета**.

Тяжелое течение ОЛГ наблюдалось у 11 (5,2%) человек. Их общее состояние расценивалось как тяжелое. На момент начала приема гепатотоксического лекарства 2 пациента страдали малоактивным ЦП и у 4 имелись остаточные явления острого гепатита (вирусного или алкогольного). В отличие от ОЛГ средней степени тяжести у 7 больных наблюдались проявления геморрагического синдрома и у 2 — синдрома *диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС). У всех пациентов определялись признаки энцефалопатии, в том числе у 4 развилась кома. Яркая желтуха зарегистрирована у 10

(91%). Также в 10 случаях отмечено снижение протромбинового индекса до 50–45%, в том числе у 4 больных в момент коматозного состояния протромбиновый индекс снижался до 35–30%. По клинической картине варианты тяжелого течения ОЛГ могут быть отнесены к молниеносным гепатитам.

У 6 человек прослежена динамика повышения активности аминотрансфераз до развития общеклинической симптоматики. Период гиперферментемии продолжался в среднем 7 дней (от 4 до 15).

В табл. 7 представлен ряд характеристик при различном течении ОЛГ.

Полученные суммарные материалы по обследованию стационарных больных ОЛГ в 1984–

Таблица 8

Изменения в частоте клинических характеристик ОЛГ
на протяжении 1966–2005 гг., абс. число (%)

Основные клинические характеристики	Больные ОЛГ		Достоверность различий
	1984–2005 гг.	1966–1979 гг.	
Всего больных	211 (100,0)	103 (100,0)	
Диагностические сложности	22 (10,4)	41 (37,2)	p<0,01
Среднетяжелое и тяжелое течение ОЛГ	45 (20,3)	34 (33,0)	p<0,01
В том числе:			
с развитием комы	4 (1,9)	6 (5,8)*	p<0,01
летальный исход	1 (0,47)	3 (2,9)**	p<0,01

*В 1966–1979 гг. кома развилась у 6 больных: I стадии — у 2 (бензодиазепин, ханван), II стадии — у одного (тубазид), III стадии — у 3 (1 — циклофосфан, 2 — левомецетин).

**Летальные исходы в этот период развились у 3 (2,9%) больных: в результате интоксикации циклофосфаном — у 1 и левомецетином — у 2. У всех трех человек на момент проведения гепатотоксического медикаментозного лечения не был распознан давний ЦП.

2005 г. были подвергнуты сравнению с аналогичными материалами 1966–1979 г. Главное отличие дополнительной группы в диагностическом плане заключалось в более редком использовании визуализации печени – радионуклидная скintiграфия проведена в 41,7% случаев, тогда как в основной группе диагностически более эффективные методы (УЗИ и/или КТ) применены у 91,4% пациентов. В табл. 8 приведены основные клинические характеристики ОЛГ по периодам 1984–2005 г. и 1966–1979 г.

В обеих группах суммарно у 9 человек ОЛГ развился в терминальном периоде заболеваний других органов. Возможно, и у них лекарственные повреждения печени играли определенную роль в танатогенезе.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании с участием 314 стационарных больных ОЛГ сравнивались клинические характеристики 211 пациентов основной группы (1984–2005 г.) и 103 пациентов дополнительной группы (1966–1979 г.).

В литературе приводятся разные данные по летальности при ОЛГ. В отдельных сообщениях она достигает 20% [27], чаще констатируются показатели в 1–3% [9, 12, 17, 23]. Большая разница, по-видимому, была связана с различной частотой двух основных форм лекарственных интоксикаций – *непреднамеренных* и *преднамеренных (суицидальных)*. В настоящем сообщении приводятся результаты наблюдений только за непреднамеренными лекарственными интоксикациями.

Среди различных групп лекарств, вызвавших ОЛГ, на первое место по частоте (32,1%) вышли антибактериальные средства. У части пациентов обнаружен дефицит IgA [14] – реже при гепатоцеллюлярных формах заболевания, чаще – при холестатических. Наибольшим упорством отличались холестаза у больных иммунной внутрипеченочной холестатической болезнью. Особенности этих форм: редкое повышение активности ГГТП, необычайно стойкое проявление кожного зуда и нередкое завершение ОЛГ при прекращении всякой медикаментозной терапии.

По данным литературы, в последнее десятилетие отмечен рост холестатических форм ОЛГ [17, 21, 26]. Мы наблюдали их уменьшение.

По степени тяжести течения заболевания ОЛГ были разделены на легкие, средней тяжести и тяжелые.

В целом преобладала легкая степень тяжести (78,7%). Неоднократно приходилось наблюдать, как у больных с изолированной гиперферментемией спустя 7–20 дней появлялась общеклиническая симптоматика, снижались показатели гепатодепрессии, и заболевание переходило в раз-

ряд среднетяжелых или даже тяжелых. Другая «опасность» легких форм: как правило, они не попадают в окончательный диагноз и другой врач, знакомясь с выпиской из истории болезни, не узнает о перенесенном ОЛГ, которое является как бы сигналом тревоги в отношении возможного возникновения новой атаки лекарственной болезни.

Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания выявлено у 4,2% больных при гепатоцеллюлярных безжелтушных формах, у 56,5% – при желтушных формах и у 66,7% – при холестатических. Но единственный летальный исход в основной группе имел место у больного с гепатоцеллюлярной желтушной формой ОЛГ. Тяжелые варианты ОЛГ соответствуют картине молниеносного гепатита.

Большое значение в развитии и течении ОЛГ приобретали выраженные предшествующие заболевания печени, в первую очередь циррозы, а также незаконченные острые вирусные и алкогольные гепатиты. В сумме эти заболевания были обнаружены в 0,6% при легком течении ОЛГ, в 11,8% – при среднетяжелом и в 63,6% – при тяжелом.

Клиническая практика позволила уточнить тактику отмены гепатотоксического лекарства при разных формах ОЛГ. При легком течении болезни отмена лекарства являлась целесообразной. Но рост числа больных с тяжелыми внепеченочными заболеваниями вынуждал в последние годы в случае назначения жизненно важного лекарства с умеренным гепатотоксическим действием продолжать эту рискованную терапию под строгим контролем за состоянием печени (исследование аминотрансфераз, ГГТП и билирубина раз в неделю в течение 4 нед). Замена гепатотоксического препарата возможна только после консультации со специалистами, которые проводят лечение основного заболевания. При ОЛГ средней степени тяжести необходима отмена гепатотоксического лекарства. В случае крайней важности препарата он должен быть заменен на менее токсичный той же группы. При тяжелых ОЛГ требуется немедленная отмена гепатотоксического средства. Эту отмену можно приравнять к оказанию неотложной помощи.

Разделение по времени на основную и дополнительную группы проведено, в первую очередь, на основании значительного прогресса в диагностике заболеваний печени. Визуализация печени и селезенки в дополнительной группе (1966–1979 г.) была осуществлена у 43 (42,7%) больных с помощью радионуклидной скintiграфии, а в основной группе (1984–2005 г.) визуализация печени, селезенки и воротной вены проведена у 193 (91,4%) больных с помощью УЗИ и КТ. В расшифровке холестазов решающее значение имела визуализация внепеченочных желчных путей. В дополнительной группе начато использование эндоскопической ретроградной панкреатохолан-

гиографии. В основной группе к ним добавлены неинвазивные методы — эндоУЗИ и магнитно-резонансная панкреатохолангиография.

Проблема вирусно-лекарственных поражений существенно продвинулась за счет использования полимеразной цепной реакции. Сохраняются трудности по выявлению лекарственно-алкогольных гепатитов.

Таким образом, диагностические возможности в 1984–2005 гг. (основная группа) значительно превосходили возможности 1966–1979 гг. (дополнительная группа). Намного уменьшилось использование таких гепатотоксических препаратов, как **фторотан**, **фенотиазины**, строже стали подходить к назначению небольших доз **парацетамола**.

В период 1984–2005 гг. по сравнению с 1966–1979 гг. произошли следующие изменения:

- диагностические сложности в уточнении характера ОЛГ уменьшились в 3,5 раза (10,4 и 37,2% соответственно);

- процент заболеваний со среднетяжелым и тяжелым течением в сумме сократился в 1,5 раза, причем число молниеносных уменьшилось в 1,8 раза (5,2 и 9,7%);

- развитие коматозных состояний снизилось в 3 раза (1,9 и 5,8%);

- число летальных исходов уменьшилось в 5,8 раза (0,47 и 2,9%); из четырех умерших (1,3%) в одном случае наблюдалась острая форма, в трех других — острая/хроническая форма большой печеночной недостаточности.

Сложности диагностической ситуации в период 1966–1979 гг. особенно заметны в группе летальных исходов. У всех трех умерших до начала гепатотоксической терапии не был диагностирован ЦП. Двум больным (20 лет и 21 года) были проведены курсы **левомицетина**: одному по поводу флегмоны правой голени, другому в связи с обострением хронического простатита. К концу антибактериальной терапии основные в тот период заболевания подверглись обратному развитию. Но спустя 5–7 дней состояние больных начало ухудшаться: появилась нарастающая слабость, ухудшился аппетит, отмечено увеличение печени. С диагнозом «хронический гепатит» оба поступили в стационар. Состояние быстро ухудшалось: последовательно появились желтуха, асцит, затем кома. Летальный исход наступил спустя 35 и 47 дней после окончания лечения **левомицетином**. Диагноз ЦП был установлен прижизненно в стационаре и подтвержден при секционном исследовании.

Третье наблюдение касалось пациентки 54 лет, у которой год назад была удалена молочная железа по поводу карциномы. Госпитализирована в связи с развившейся желтухой. Было высказано подозрение на метастазы карциномы в печень, что «подтверждалось» при проведении радионук-

лидной сцинтиграфии печени. Начато лечение **циклофосфаном**. Состояние больной быстро ухудшалось. На 8-й день лечения развилась кома, на 12-й день наступил летальный исход. При секционном исследовании выявлена картина активного ЦП. Метастазов опухоли в ней не обнаружено.

Левомецетин и **циклофосфан** относятся к умеренно гепатотоксическим лекарствам. Токсические свойства этих препаратов нередко не учитываются в ежедневной практике. У больных ЦП и незавершенными острыми вирусными и алкогольными гепатитами они могут применяться только в виде исключения при прямых жизненных показаниях.

У отдельных больных наблюдалось развитие ОЛГ средней и тяжелой степени тяжести после приема умеренно гепатотоксических средств, но начатого на фоне выраженных обострений гепатита другой этиологии. Через 6–12 мес после стихания обострения, при нормальных показателях функциональных проб печени, возобновление необходимого дозозависимого умеренно гепатотоксического лекарства больные перенесли удовлетворительно.

Выводы

Наиболее часто у больных ОЛГ наблюдались безжелтушные формы, более тяжело протекали — желтушные и особенно холестатические. В 1984–2005 гг. по сравнению с 1966–1979 гг. уменьшилась доля со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также число холестатических форм и летальных исходов.

Благоприятные изменения в течении ОЛГ связаны с рядом факторов:

- улучшалась диагностика заболеваний печени, особенно до начала применения гепатотоксических средств;

- выработан различный подход к использованию гепатотоксических препаратов у больных циррозами печени, а также с подострыми и острыми формами гепатитов иной этиологии, все гепатотоксические средства противопоказаны к применению;

- при исходно неповрежденной печени использование лекарств с умеренным гепатотоксическим действием допустимо, но требует постоянного контроля за состоянием печени;

- у лиц с исходно неповрежденной печенью значительно уменьшено употребление препаратов с выраженными гепатотоксическими свойствами (**парацетамол**, **фторотан**, **фенотиазины**);

- уточнен подход к отмене гепатотоксического препарата при развитии ОЛГ: отмена целесообразна у больных с легким течением заболевания, необходима — при среднетяжелом и экстренно необходима — при тяжелом течении.

Список литературы

1. Васильев А.П., Ивлев А.С., Румянцев О.Н. и др. Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1993 – Т. 3, № 2. – С. 56–62.
2. Глушенков Д.В., Маевская М.В., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. Смешанный тип лекарственного поражения печени на фоне приема монурала // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007 – Т. 17, № 1 (прил. 29). – С. 63.
3. Ивлев А.С., Хазанов А.И., Румянцев О.Н. и др. К клинике и неотложной терапии острых лекарственных гепатитов // Неотложная медицинская помощь. – М., 1987. – С. 190–193.
4. Калачнюк Т.Н. Этиология лекарственных поражений печени и оценка терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1 (прил. 27). – С. 69.
5. Кареткина Г.М., Чешик Д.С. Фторотановый гепатит // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1 (прил. 27). – С. 70.
6. Коллакова Т.А., Медведева И.В., Баширова Ю.В., Коллаков М.А. Гепатотоксические реакции у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 5 (прил. 32). – С. 90.
7. Королева И.А., Казюлин А.Н., Козлов С.В., Кучерявый С.В. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противоопухолевой терапии по поводу рака молочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1 (прил. 29). – С. 66.
8. Манеров Ф.К., Халина И.Г., Андриянова О.И., Котович Н.М. Фульминантная печеночная недостаточность, обусловленная повторным воздействием галотана у ребенка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1 (прил. 29). – С. 66.
9. Никитин И.Г., Сторажаков Г.И., Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – С. 217–223.
10. Садовникова И.В., Садовникова В.В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1 (прил. 29). – С. 69.
11. Хазанов А.И. Клинические аспекты лабораторной диагностики острых повреждений печени // Лаб. дело. – 1987. – № 10. – С. 736–738.
12. Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2007. – С. 416–420.
13. Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит // Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Медицина, 1988. – С. 197–199.
14. Хазанов А.И., Ивлев А.С., Васильев А.П. и др. Значение дефицита иммуноглобулина А в развитии лекарственных поражений печени и иммунной холестаической болезни // Воен.-мед. журн. – 1991. – № 12. – С. 23–24.
15. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Калинин А.В. и др. Своеобразная редкая форма большой печеночной недостаточности – затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 1 (прил. 31). – С. 6.
16. Хазанов А.И., Румянцев О.Н., Калинин А.В. и др. Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени // Кремлевская медицина. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
17. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injury analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
18. Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1581–1588.
19. Beninchoi C. et al. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting // J. Hepatol. – 1990. – Vol. 9. – P. 272–276.
20. Berendi M.A.M., Snoek J., van de Kerkhof P.C. Liver injury in long-term metotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 251.
21. Bjornson E., Olsen R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 481–489.
22. Chasanov A.I., Ivlev A.S., Ivashkin V.T. et al. The specific lingering intrahepatic cholestasis against the background of serum IgA deficiency // First United European Gastroenterology Week Athen. – 1992. – P. 44.
23. Garcia-Cortes M., Pachkoria K., Lucena M. et al. Comparison of two clinical scale in the causality assessment of drug induced liver disease // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 253.
24. Garcia-Munos B., Lopez-Ortega S., Borraz Y. et al. The natural history of idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI): follow-up in a cohort of patients identified in a single tertiary care centre // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 336.
25. Jepsen P., Vastrup H., Sorensen H. et al. A registry-based studio of the incident of liver disease in Denmark, 1996–2001 // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 254.
26. Kaplowitz N. Drug induced hepatitis // Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / Eds. M. Diel, N. Hayashi, M.P. Manns, T. Samerbruth. – Dordrecht. Springer, 2007. – P. 32–42.
27. Larrey D. Drug – induced liver disease // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32 (suppl. 1). – P. 77–88.
28. Morisko F., Mele A., Talianu G. et al. Risk factors of aminotransferase elevation in a population of virus-free blood donors. A multicentre study // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 357.
29. Wai C.T., Tan B.H., Low M. et al. Drug induced liver injury in Asia: the importance of adulterated substances in herbs // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 266.
30. Zimmerman H., Yeviqah J.H. Drug induced cholestasis // Baillieres Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 2. – P. 423–452.