

УДК: 616.36-091-092+615.015.26

Зайцева О.Е.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Зайцева О.Е. Патолофизиологические и патоморфологические аспекты лекарственно-индуцированных повреждений печени // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 180-186.

В настоящем обзоре литературы представлены данные о патофизиологических механизмах лекарственно-индуцированных повреждений печени, характеристика различных клинических вариантов лекарственных повреждений печени. Обсуждаются также подходы, направленные на коррекцию развивающихся лекарственно-индуцированных печеночных дисфункций.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные повреждения печени, патофизиологические механизмы, диагностические критерии, лечебные подходы

Зайцева О.С. Патолофізіологічні та патоморфологічні аспекти лікарських уражень печінки // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 180-186.

В наведеному огляді літератури представлені дані про механізми розвитку і діагностичні критерії гепатотоксичності, обумовленої впливом лікарських препаратів, характеристика різних клінічних варіантів лікарських уражень печінки. Обговорюються також підходи, спрямовані на корекцію індукованих ліками печінкових дисфункцій.

Ключові слова: лікарськи-індуковані ураження печінки, патофізіологічні механізми, діагностичні критерії, прогноз, лікувальні підходи

Zaytseva O.E. Pathophysiological and pathomorphological aspects of drug-induced hepatic injury // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 180-186.

The given survey presents contemporary views on drug-induced liver injury's pathophysiological aspects, diagnostic criteria, clinical characteristic of different variants. Therapeutic approaches possibilities in patients with drug-induced hepatic damage are discussed.

Key words: drug-induced hepatic damage, pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, prognosis, therapeutic approaches

Актуальность. В настоящее время проблема лекарственно-индуцированных повреждений печени (ЛИПП) приобретает все большую актуальность из-за существенно возросшей их частоты. Последнее связывают с несколькими причинами: 1) увеличением количества производимых лекарств, 2) одновременным назначением нескольких лекарственных препаратов, вступающих во взаимодействие; 3) ростом популярности не прошедших клинической апробации растительных и других «натуральных» препаратов, включая пищевые добавки, многие из которых, несомненно, оказывают токсическое влияние на печень. [1] Кроме того, большинство лекарственных препаратов отпускаются без рецепта, а в выборе медикаментов пациенты руководствуются не назначениями врача, а советами знакомых, рекламной информацией, агрессивно поступающей с телевизионных экранов. [2] При этом адекватная информация о возможных побочных эффектах лекарственных средств отсутствует.

Эпидемиология. Медикаментозные поражения печени считают одной из важнейших проблем гепатологии. По данным литературы, частота ЛИПП составляет от 1 до 28% (в среднем составляет 4,2–5,3%) всех побочных эффектов медикаментозной терапии. Лекарственная гепатотоксичность является одной из

причин прекращения дальнейшей разработки лекарств и изъятия «виновного» препарата с рынка [3]. Примерно у 2% больных, госпитализируемых по поводу желтухи, причиной ее оказываются лекарства. В США 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлены лекарствами. В европейских странах и США острые ЛИПП являются основной причиной трансплантации печени [4]. ЛИПП описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов. В группу лекарственных препаратов, прием которых сопровождается развитием ЛИПП более чем у 40% пациентов, входят антимикробные и противогрибковые средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анестетики, а также противосудорожные и другие психотропные средства.

У женщин ЛИПП встречается в 4 раза чаще по сравнению с мужчинами. Пожилой возраст также является фактором риска развития ЛИПП.

При алкогольном повреждении печени, хроническом активном гепатите различной этиологии, а тем более циррозе печени, сопровождающемся снижением белковосинтетической функции, метаболизм фармпрепаратов нарушается значительно. При гепатитах с внутрипеченочным холестазом, первичном билиарном циррозе утилизация лекарственных

средств нарушается в меньшей степени, однако существенно замедляется выведение с желчью фармпрепаратов и их метаболитов (именно последние часто проявляют гепатотоксические свойства) [5].

Метаболизм лекарственных веществ в печени. Печень активно участвует в метаболизме лекарств, особенно принимаемых внутрь. Для проникновения через стенку кишечника, лекарственный препарат (ЛП) должен иметь жирорастворимую форму. В печени происходит биотрансформация ЛП в водорастворимую форму, т.е. подвергается метаболизму [6].

Метаболизм лекарственных веществ в печени рассматривают с учетом выделения в этом процессе трех основных фаз. *Первая фаза* представлена реакциями окисления, восстановления и гидролиза, которые проходят с участием системы микросомальных ферментов: цитохрома P450, монооксигеназ, цитохрома С-редуктазы. *Во второй фазе* метаболиты ЛП подвергаются конъюгации с эндогенными молекулами — глутатионом, глюкуронидами, сульфатами (эти реакции направлены на снижение токсичности метаболитов с образованием водорастворимых соединений, которые легко выводятся с желчью или мочой). *Третья фаза* заключается в элиминации лекарственного препарата из печени [7].

Нарушения на любом из этапов метаболизма могут привести к лекарственному повреждению печени, но наиболее чувствительной является первая фаза. Молекулы лекарственных препаратов, как правило, менее токсичны, чем их метаболиты (например, парацетамол). При средней скорости метаболизирования количество образующихся токсичных метаболитов обычно невелико и они успевают подвергнуться конъюгации и выведению. Если же на системы ферментов цитохрома P 450 оказывают влияние индукторы (наиболее мощными из распространенных индукторов считают этанол, кофе, зеленый чай), количество токсичных метаболитов может резко возрастать, конъюгация и выведение не успевают за этим процессом. Токсичные метаболиты повреждают печеночные клетки. Эффекты гепатотоксичности определяются также и исходным состоянием микросомальных систем гепатоцитов, а также количеством (дозой) ЛП и длительностью его экспозиции. При возрастании дозы лекарств все внутриклеточные (микросомальные) системы компенсаторно увеличивают свою активность, однако при фоновых заболеваниях печени, даже компенсированных исходно, активность метаболизирующих реакций снижена и, метаболизирующий потенциал гепатоцитов таким образом существенно нарушается.

Факторы риска гепатотоксичности. Факторы риска развития ЛИПП подразделяются на две категории: генетические и связан-

ные с воздействием внешней среды. Генетическая вариабельность ферментов цитохрома P450 и приобретенный в результате действия факторов внешней среды полиморфизм состава и активности конъюгационных систем гепатоцита лежит в основе индивидуальной восприимчивости к токсическим и идиосинкразическим реакциям и объясняет широкую вариабельность клинических вариантов ЛИПП, индуцированных одним и тем же препаратом. Кроме того, развитию повреждения печени чрезвычайно способствуют гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени, нарушение функции почек, асцит и хроническая шунтовая и паренхиматозная (печеночно-клеточная) печеночная недостаточность [8].

Патофизиологические механизмы ЛИПП. Потенциально гепатотоксичными (способными с большей частотой вызывать ЛИПП) считают примерно 1000 препаратов, включая широко используемые НПВП, амидарон, лабеталол, метилдопа, статины и фибраты, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат и азатиоприн, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, и др.

Повреждение гепатоцитов проявляется в трех патоморфологических вариантах: некроз, жировая дистрофия и нарушение функции печеночной клетки при отсутствии ее структурных нарушений.

Разнообразие клинико-морфологических вариантов ЛИПП обусловлено вовлечением в патологический процесс гепатоцитов, холангиоцитов, stellatных (клетки Ито) и эндотелиальных клеток [9].

Формирование некрозов гепатоцитов может быть связано как с прямым токсическим эффектом препарата, так и носить иммуноопосредованный характер. Прямое токсическое повреждение гепатоцитов обусловлено образованием с участием энзиматической системы цитохрома P450 большого количества токсических субстанций и высокореактивных молекул, усиливающих перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах, сопровождающееся повышением их проницаемости, дисбалансом клеточных ионов, снижением уровня АТФ, нарушением жизненно важных функций и развитием некроза клеток. Данный механизм цитолиза гепатоцитов лежит в основе большинства как острых, так и хронических повреждений печени, в частности стеатогепатитов различного генеза [10].

Иммуноопосредованная гепатотоксичность обусловлена способностью лекарственных метаболитов приобретать свойства гаптенов,

связываться с протеинами гепатоцитов и выступать в качестве нео-аутоантигенов, презентация которых на наружных клеточных мембранах активизирует Т-клетки и индуцирует продукцию аутоантител. Последние связываются с фиксированными на клеточных мембранах гепатоцитов аутоантигенами, и образованные иммунные комплексы являются пусковым механизмом аутоантителозависимых цитолитических и воспалительных реакций. Иммуноопосредованные острые ЛИПП встречаются редко, однако подобный механизм лекарственно-индуцированной гепатотоксичности часто результируется в хронический гепатит с возможным исходом в цирроз печени [11].

В механизмах аккумуляции триглицеридов в гепатоците ведущая роль принадлежит повреждению митохондрий. Лекарство и его метаболиты могут ингибировать митохондриальное бета-окисление и/или дыхательные цепи с развитием оксидативного стресса и переводом процессов метаболизма клетки на анаэробный путь. При этом в условиях лактоацидоза и избыточного количества свободных радикалов нарушается синтез липопротеинов очень низкой плотности и происходит накопление в клетке триглицеридов. Таким образом, у больных формируется неалкогольная жировая болезнь печени, включающая стеатоз (когда при гистологическом исследовании имеет место микровезикулярная жировая дистрофия, а функциональные пробы печени не изменены) или стеатогепатит (с развитием в печеночных дольках некрозов и инфильтративных реакций различной степени, повышением уровня аминотрансфераз, а возможно и других отклонений).

Блокада ферментов, участвующих в экскреции компонентов желчи, повреждение лекарственными метаболитами билиарного полюса гепатоцитов, а также холангиоцитов внутри- и внедольковых желчных протоков лежит в основе формирования холестаза. Внутривнутрипеченочный холестаз подразделяется на интрадольбулярный (гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный) и экстрадольбулярный с поражением эпителия желчных протоков портальных трактов. Лекарственно-индуцированный холестаз может быть самостоятельным процессом или одним из синдромов других ЛИПП.

Прогрессирующий фиброз печени формируется или в результате раздражения stellate-клеток лекарствами и их метаболитами, или вследствие некрозов гепатоцитов, что сопровождается накоплением компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и капилляризацией синусоидов, с последующим формированием септального фиброза и цирроза печени.

Другие лекарственные поражения печени, включая поражения сосудов печени, гранулематозный гепатит, доброкачественные опухоли, встречаются редко, механизмы их развития изучены недостаточно.

Патоморфология. Считают, что лекарственные поражения печени не имеют прямых морфологических маркеров, однако изменения, возникающие при воздействии медикаментов могут быть представлены такими изменениями, как: 1) жировая дистрофия гепатоцитов; 2) очаговый колликовационный некроз вокруг центральных вен; 3) воспалительные преимущественно эозинофильные инфильтраты; 4) гранулемы, не имеющие специфического строения; 5) дистрофические изменения эпителия желчных ходов; 6) холестаз в перипортальных отделах долек; 7) перестройка структуры печени с образованием ложных долек преимущественно монолобулярного типа, разделенных фиброзными септами

Поскольку мишенями токсического воздействия лекарственных препаратов могут быть различные структурные компоненты печеночной паренхимы, в зависимости от особенностей повреждающего воздействия ЛП выделяют 3 основных механизма повреждения при ЛИПП: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Так, лекарственные вещества, вызывающие нарушение синтеза белка в гепатоцитах (тетрациклин, олеандомицин, кортизон, метотрексат), способствуют набуханию митохондрий, разрушению ядер, быстрому развитию жировой дистрофии и гибели (некрозу) гепатоцитов. Для медикаментов - индукторов микросомальных ферментов (фенобарбитал, рифампицин, диазепам и др.) характерна выраженная пролиферация и вакуолизация гладкой цитоплазматической сети гепатоцитов, приводящих в конечном итоге к некрозу или апоптозу. Гепатотоксическими эффектами считают формирование стеатоза (в виде острых жировых изменений или стеатогепатита), холестаза, гранулематозные изменения в печеночных дольках; расширение синусоидных капилляров, «пурпурный» гепатит, формирование нецирротической портальной гипертензии, обструкции венозного оттока из печени (веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда-Киари), узелковой регенераторной гиперплазии, а также опухолей печени (аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемаангиосаркома и др [12].

Воздействие гормональных препаратов (эстрадиола) считают главной причиной развития пелиоза печени (токсического расширения синусоидов с образованием каверн).

Характеристика часто встречаемых ЛИПП. Использование НПВП сопряжено с разнообразными клиническими вариантами ЛИПП – от транзиторного повышения уровня печеночных ферментов до тяжелого гепатонекроза с быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью. Так, *салицилаты* в дозе 2 г/сут могут вызывать фокальный гепатоцеллюлярный некроз [13].

Диклофенак – одно из наиболее часто назначаемых НПВП во всем мире. Значимая гепа-

тотоксичность возникает приблизительно у 5 на 100 тыс. пациентов, получающих препарат. В литературе описано около 30 случаев гепатита, вызванного диклофенаком, 4 случая со смертельным исходом и 1 случай трансплантации печени. Риск развития гепатита повышен у женщин и лиц пожилого возраста. Симптомы гепатита появляются в сроки от 1 до 11 месяцев после начала приема препарата: за продромальным периодом и симптомами гепатита развивается желтуха и печеночная недостаточность. В 25% случаев наблюдается лихорадка и разнообразные кожные высыпания. При гистологическом исследовании могут быть обнаружены признаки острого гепатита или хронического поражения печени. Следует также иметь в виду, что возможны перекрестные реакции с другими НПВП, например с ибупрофеном. Ввиду частого применения препарата диклофенак в терапевтической практике рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с учетом возможности развития у них как острого, так и хронического ЛИПП [14].

Несмотря на широко представленные в литературе сведения об отличном профиле переносимости *парацетамола*, препарат является одной из основных причин фульминантной печеночной недостаточности. Использование парацетамола в высоких дозах (взрослыми в разовой дозе 10–15 г или в суточной дозе более 4 г в течение нескольких дней) приводит к истощению запасов глутатиона в гепатоцитах и накоплению в них токсичного метаболита. Кроме того, токсичность парацетамола значительно увеличивается при хроническом злоупотреблении алкоголем, недостаточном питании, ожирении, плохо контролируемом сахарном диабете. В связи с этим при вышеуказанных состояниях, а также лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций, детям и пациентам пожилого возраста препарат следует назначать с осторожностью [15].

Гиполипидемические препараты. Повышение активности ферментов более чем в 3 раза от исходного уровня наблюдается примерно у 1–2% пациентов, получающих статины, но серьезные ЛИПП при их применении развиваются редко. После отмены статинов повреждения печени саморазрешаются, однако в случае одновременного их употребления с другими гепатотоксическими веществами, в том числе с алкоголем, или средствами, угнетающими ферменты цитохрома P450, повреждения гепатоцитов могут прогрессировать. Гепатотоксические реакции наблюдаются также при применении ниацина и фибратов (гемфиброзила и, в меньшей степени, фенофибрата), особенно в комбинации с статинами [16,17].

Выраженным гепатотоксическим действием обладают антибиотики (в частности, пенициллиназоустойчивые пенициллины: оксациллин — особенно при применении в высоких

дозах), противотуберкулезные препараты (прежде всего — рифампицин, изониазид), антимикотические средства (кетоконазол), а также противовирусные (ламивудин, нуклеозидные аналоги) [18,19,20].

Изониазид вызывает повышение активности аминотрансфераз примерно у каждого пятого пациента, истинный гепатит встречается у 1–2% больных и может приводить к летальным исходам. В случае продолжения применения изониазида хронический гепатит прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени.

Большие дозы *тетрациклина* вызывают развитие острой жировой дистрофии с центральными и промежуточными некрозами и жировыми депозитами в гепатоцитах. Острый гепатит зарегистрирован при лечении новым фторхинолоном гатифлоксацином.

Препараты цитотоксического действия: 6-меркаптопурин, метотрексат приводят к повышению активности щелочной фосфатазы и аминотрансфераз сыворотки крови иногда к гипербилирубинемии, а при хроническом длительном приеме к формированию фиброза.

Гепатотоксическое действие выявляется у новых *антигипертензивных препаратов*, появляющихся на рынке. Так, недавно зарегистрирован первый случай ЛИПП при применении антагониста ангиотензиновых рецепторов кандесартана. Хроническое повреждение печени (мембранный фосфолипидоз), гистологически неотличимое от алкогольного поражения, способен вызывать антиаритмический препарат амиодарон [21].

Галотан-индуцированный гепатит наблюдается в клинической практике достаточно редко, обычно при повторном назначении анестетика через короткий промежуток времени после первого применения. Гепатит развивается в интервале от нескольких дней до двух недель после хирургической операции, сопровождается лихорадкой, в некоторых случаях — кожной сыпью и эозинофилией. Аналогичные изменения могут вызывать другие анестетики — метоксифлуран и энфлуран.

Смешанное (холестатически-цитолитическое) поражение печени описано на фоне применения амиазиона, рифампицина, тубазида, мисклерона, сульфаниламидов, папаверина, циметидина, никотиновой кислоты, лейкерана, амитриптилина, элениума, седуксена, оксациллина, пенициллина, мерказолила и др.

Многие вещества растительного происхождения, входящие в состав пищевых добавок и препаратов восточной медицины, активно рекламируемых как «натуральные, не имеющие противопоказаний», могут в ряде случаев оказывать гепатотоксическое действие. К таким средствам относятся дубровник обыкновенный, большой чистотел, солодка, чапарель, китайские травы Jin Bu Huan и Ma-Huang. Ввиду того, что эти вещества не регистрирую-

тся как лекарства, статистический контроль за их побочными эффектами значительно затруднен. Достоверно установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к развитию веноокклюзионной болезни.

Клиническая картина ЛИПП. ЛИПП могут проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Латентный период, от начала приема лекарств до проявления гепатотоксичности, зависит от механизма влияния лекарственного препарата на печень. Гепатотоксичные дозозависимые реакции представляют обычно острые ЛИПП, которые могут проявляться уже со второго дня приема медикамента, но чаще на 3–10 день. Продолжительность латентного периода при использовании препаратов, оказывающих иммуноопосредованные эффекты, составляет недели и месяцы, с формированием (обычно спустя 3 месяца) хронического ЛИПП. Острое ЛИПП в ряде случаев остается нераспознанным и со временем приобретает хроническое течение, особенно в том случае, если пациент продолжает прием лекарственного средства.

Клинико-лабораторные проявления ЛИПП чрезвычайно разнообразны и представлены различными комбинациями синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности. В случаях острого ЛИПП могут наблюдаться фебрильная лихорадка, озноб, полиморфная кожная сыпь, зуд кожи, артралгии, анорексия и тошнота. В более поздний период может появляться желтушность кожи и слизистых оболочек с потемнением мочи, увеличиваются размеры печени и появляется ее болезненность. Часто поражаются почки, что может выражаться различного рода нарушениями их функции, вплоть до развития острой почечной недостаточности (острое повреждение почек).

Хроническое ЛИПП клинически может проявляться несколькими вариантами. Чаще имеют место неспецифичные симптомы в виде тошноты, потери аппетита, абдоминального дискомфорта с незначительными изменениями результатов лабораторных тестов [22].

Поражение печени констатируют при повышении показателя АЛТ более чем в три раза, показателя ЩФ – более чем в два раза или общего билирубина более чем в два раза в сочетании с любым повышением показателя АЛТ или ЩФ [23].

Прогностически важным считают выделение следующих типов ЛИПП: гепатоцеллюлярный (преобладание цитолиза), холестатический (преобладание холестаза) и смешанный. При гепатоцеллюлярном типе поражения отмечается значительное увеличение показателя АЛТ ≥ 3 норм, АЛТ/ЩФ ≥ 5 , при этом ЩФ в пределах нормы. Холестатический тип АЛТ/ЩФ ≤ 2 , увеличен показатель ЩФ \geq

2 норм, активность АЛТ в пределах нормы. Часто регистрируется смешанное поражение печени: АЛТ > 3 норм, ЩФ > 2 норм, АЛТ/ЩФ > 2 , но < 5 [24].

Холестатический вариант ЛИПП характеризуется кожным зудом и умеренными диспептическими расстройствами при наличии маркеров холестатического синдрома – повышения щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), в меньшей степени – холестерина и прямой фракции билирубина. При интралобулярном холестазе может отмечаться как изолированное повышение уровня ГГТП (*гепатоцеллюлярный холестаз*), так и повышение уровня ГГТП в сочетании с умеренным увеличением (не более чем в 2 раза) содержания ЩФ, (*каналикулярный холестаз*). Для *экстралобулярного (дуктулярного) холестаза* характерно повышение уровня ГГТП и содержания ЩФ, более чем в 2 раза превышающее норму.

Нередко ЛИПП напоминает аутоиммунный гепатит. Для него характерно наличие телеангиэктазий, гепатомегалии, спленомегалии, развитие печеночной недостаточности, лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, эозинофилия. Часто развиваются асцит, геморрагический синдром, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия. Характерно повышение СОЭ, С-реактивного протеина, гамма-глобулинов, антинуклеарных антигладкомышечных и антимитохондриальных антител, которые отражают *мезенхимально-воспалительный синдром*. Однако в отличие от идиопатического аутоиммунного гепатита, при ЛИПП отсутствуют указания на наличие других аутоиммунных заболеваний и генетической предрасположенности (HLA-B8, DRw3)[25].

Диагностика ЛИПП. Несмотря на то, что прижизненное гистологическое исследование печени является «золотым стандартом» диагностики повреждения печени, в широкой клинической практике к данному методу верификации диагноза обращаются редко. Более важное значение, имеет тщательный сбор информации о принимаемых лекарственных препаратах, их дозировке и продолжительности приема. Для исключения вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других форм патологии печени необходимо выполнить комплекс лабораторных и инструментальных исследований. К косвенным доказательствам ЛИПП относят констатацию быстрого улучшения биохимических показателей после отмены лекарственной терапии (особенно при отсутствии предшествовавшей полипрагмазии). Хотя рецидив повреждения печени после повторного назначения препарата-«виновника» также может быть доказательством ЛИПП, указанный шаг считают этически не приемлемым.

Нам представляются адекватными крите-

рии диагностики ЛИПП, предложенные [26], которые учитываю:

1) *временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции* (этиологическая связь считается: предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной — 90 дней и более); 2) *скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата* (этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предположительной — в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения печени; 3) данные об исключении других причин поражений печени; 4) развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата, если это допустимо. Развитие ЛИПП считают возможным при наличии 1-3 критериев или 2 из первых трех и 4-го критерия.

Согласно рекомендациям большинства клиницистов, диагноз ЛИПП помимо указаний в анамнезе о приеме любого лекарственного препарата или альтернативного средства (фитопрепараты, пищевые добавки), требует исключения вирусных гепатитов (гепатит А, В, С, цитомегаловирусный, Эпштейна-Барр и др.), системных заболеваний соединительной ткани, метаболических гепатопатий (синдром Коновалова-Вильсона), сахарного диабета 2 типа (стеатогепатит) и холестатических заболеваний билиарной системы (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный холангит).

Течение, прогноз. Исход ЛИПП определяется клинико-лабораторным типом ЛИПП: гепатоцеллюлярный тип характеризуется наиболее серьезным прогнозом, смертность при холестатических ЛИПП составляет около 3%. Более 30 лет назад Нуман Zimmerman показал, что сочетание тяжелого гепатоцеллюлярного повреждения (АЛТ ≥ 3) с клинически значимой желтухой (общий билирубин > 42 ммоль/л) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, летальностью около 10%. С этого времени в качестве индикатора тяжелого лекарственного повреждения печени было введено «правило Гая» («Нью's Rule» или «Нью's law»), которое используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии обструкции билиарных путей или синдрома Жильбера [27].

В зависимости от варианта ЛИПП обратное развитие клинической симптоматики, нормализация уровня аминотрансфераз и маркеров холестаза может происходить в различные сроки — от нескольких недель до 2–3 месяцев и более.

Лечение. При развитии ЛИПП необходима, прежде всего, максимально быстрая отмена препарата, явившегося причиной поражения печени.

При выраженном интоксикационном синдроме проводится активная дезинтоксикационная терапия (глюкоза 5%, реосорбилакт и т.д.) и коррекция водно-электролитных нарушений.

Мнения по поводу целесообразности экстренного введения специфических антидотов противоречивы, однако при остром отравлении парацетамолом показан прием N-ацетилцистеина. Антидот вводят внутрь (140 мг/кг, затем по 70 мг/кг каждые 4 часа в течение 3 дней) или внутривенно (инфузия в дозе 300 мг/кг в течение 20 часов, причем 50% дозы вводится в первые 15 минут).

Для предотвращения прогрессирования цитолиза или холестаза используют глюкокортикостероиды — преднизолон в дозе 60–120 мг/сут внутривенно или 60 мг внутрь (или метилпреднизолон внутрь в дозе 24–28 мг/сут) до нормализации биохимических показателей и обратного развития клинической симптоматики с последующим еженедельным снижением дозы на 4 мг.

При холестатическом поражении рекомендовано применение адеметионина в дозе 800 мг/сут внутривенно в течение 14 дней и/или урсодезоксихолевой кислоты в дозе 250 мг/сут длительно — течение 4–6 недель после нормализации биохимических показателей и клинической картины. Однозначного мнения относительно целесообразности использования для лечения ЛИПП гепатопротекторов других классов в современной литературе не представлено [28].

При легком течении аутоиммунного (иммуноопосредованного) варианта ЛИПП большинством авторов иммуносупрессивная терапия не рекомендуется, клиническое выздоровление возможно и после отмены лекарственного средства. Однако в тяжелых случаях может быть показано применение глюкокортикостероидов [29].

Выводы: ЛИПП представляют собой паренхиматозные повреждения печени, характеризующиеся разнообразными клинико-лабораторными вариантами и неоднозначным прогнозом.

Верификация ЛИПП значительно затруднена, что связано с отсутствием стандартных подходов к классификации ЛИПП, а также их морфологическому типированию. Перспективным направлением считают разработку и внедрение в широкую клиническую практику унифицированного алгоритма дифференциальной диагностики и ведения острых и хронических паренхиматозных поражений печени.

Реальным подходом, позволяющим существенно снизить частоту ЛИПП, является оптимизация медикаментозной терапии с учетом

фармакологічних особливостей лікарських препаратів, їх гепатотоксичного поте-

ціала і вихідного функціонального статусу гепатобіліарної системи пацієнта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

- Durazo F.A., Lassman C., Han S.H.** / Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss // *Am J Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 99. - P. 950-952.
- Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И.** Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ. - 2011.
- Polson J.P., Lee W.M.** / AASLD position paper: The management of acute liver failure // *Hepatology.* - 2005. - Vol. 41. - P. 1179-1197.
- Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., et al.** / Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct // *Drug Saf.* - 2009. - Vol. 32. - P. 55-64.
- Au J.S., Navarro V.J., Rossi S.** / Review article: Drug-induced liver injury-its pathophysiology and evolving diagnostic tools // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2011. - Vol. 34. - P. 11-20.
- Watkins P.B.** / Drug-induced liver injury network // *Am J Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 103. - P. 1574-1575.
- Daly A.K.** / Drug-induced liver injury: past, present and future // *Pharmacogenomics.* - 2010. - Vol. 11. - P. 607-611.
- Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., et al.** / Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex // *Hepatology.* - 2009. - Vol. 49. - P. 2001-2009.
- Russmann S., Kullak-Ublick G.A., Grattagliano I.** / Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity // *Curr Med Chem.* - 2009. - Vol. 16. - P. 3041-3053.
- Russmann S., Jetter A., Kullak-Ublick G.A.** / Pharmacogenetics of drug-induced liver injury // *Hepatology.* - 2010. - Vol. 52. - P. 748-761.
- Kaplowitz N.** / Idiosyncratic drug hepatotoxicity // *Nat Rev Drug Discov.* - 2005. - Vol. 4. - P. 489-499.
- Kaplowitz N., Than T.A., Shinohara M., Ji C.** / Endoplasmic reticulum stress and liver injury // *Semin Liver Dis.* - 2007. - Vol. 27. - P. 367-377.
- Lee W.M.** / Drug-induced hepatotoxicity // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 474-485.
- Gupta N.K., Lewis J.H.** / Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28. - P. 1021-1041.
- James L.P., Letzig L., Simpson P.M. et al.** / Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos.* - 2009. - Vol. 37. - P. 1779-1784.
- Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al.** / Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // *Gastroenterology.* - 2008. - Vol. 135. - P. 1924-1934.
- Guyton J.R.** / Benefit versus risk in statin treatment // *Am J Cardiol.* - 2006. - Vol. 97. - P. 96.
- Kumar R., Bhatia V., Khanal S. et al.** / Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome // *Hepatology.* - 2010. - Vol. 51. - P. 1665-1674.
- Kumar M., Satapathy S., Monga R., et al.** / A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. // *Hepatology.* - 2007. - Vol. 45. - P. 97-101.
- Seremba E., Sanders C., Jain M., et al.** / Use of nucleoside analogues in HBV related acute liver failure. // *Hepatology.* - 2007. - Vol. 46.
- Zimmerman H.J., Maddrey W.C.** / Acetaminophen hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure // *Hepatology.* - 1995. - Vol. 22. - P. 767-773.
- Шерлок Ш., Дули Дж.** Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: Пер с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 882 с.
- Reuben A.** / Hy's law. // *Hepatology.* - 2004. - Vol. 39. - P. 574-578.
- Temple R.** / Hy's law: predicting serious hepatotoxicity // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2006. - Vol. 15. - P. 241-243.
- Aithal P.G., Day C.P.** / The natural history of histologically proved drug induced liver disease // *Gut.* - 1999. - Vol. 44. - P. 731-735.
- Benichou C.** / Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting // *J Hepatol.* - 1990. - Vol. 11. - P. 272-276.
- Temple R.** / Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2006. - Vol. 15. - P. 241-243.
- Kuntz E., Kuntz H.-D.** / *Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy* // Berlin Heidelberg New York Springer — Verlag. - 2000. - 825 p.
- Chang C. Y., Schiano T. D.** / Drug hepatotoxicity // *Aliment Pharmacol Ther* 2012. - Vol. 25. - P. 1135-1151.

Надійшла 13.04.2013 р.

Рецензент: проф. Ю.Г. Бурмак