

УДК 615.244:616.36-031.3

Е.Ю. ЕРЕМИНА

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Лекарственные поражения печени

Еремина Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, главный гастроэнтеролог МЗ Республики Мордовия, тел. (8342) 47-68-85, e-mail: eeu61@mail.ru

В статье приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени и ряд клинических наблюдений автора. Указаны факторы риска, основные механизмы и клинические варианты поражения печени, а также принципы диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Описаны особенности лекарственных поражений печени у беременных — малосимптомность или асимптомность, преобладание цитолитического биохимического синдрома и его прогрессирование с увеличением срока беременности, отсутствие строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражений печени и клинической симптоматикой, высокий риск коагулопатии, необходимость длительного многокомпонентного мониторинга показателей функций печени и гемостаза.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, механизмы, клинические варианты, принципы диагностики, лечение.

E.Yu. EREMINA

Mordovia State University named after N.P. Ogarev, 68 Bolshevistskaya St., Saransk, Russian Federation, 430005

Drug-induced liver diseases

Eremina E.Yu. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health Care of Mordovia Republic, tel. (8342) 47-68-85, e-mail: eeu61@mail.ru

The article is devoted to the up-to-date data of the drug-induced liver diseases problem and series of the clinical monitoring accomplished by the author. It contains the drug-induced liver diseases risk factors, the main mechanisms and the clinical variants of the liver injuries and the main principles of drug-induced liver diseases diagnostics and treatment. The article gives data on the special character of the drug-induced liver injuries during pregnancy: oligosymptomatic or symptom-free course of disease, prevalence of cytolytic biochemical syndrome and its progression according to the gestational term, lack of strict correlation between intensity of liver function test results and the metabasis, high risk of coagulopathy, necessity for the long-term multiagent monitoring of liver function and hemostasis.

Key words: drug-induced liver diseases, mechanisms, clinical variants, diagnostics principles, treatment.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается рост числа побочных эффектов и осложнений медикаментозной терапии, среди которых большую часть составляют лекарственные поражения печени (ЛПП) [1]. В значительной степени это обусловлено либерализацией доступа населения к медикаментам, а также агрессивной рекламной деятельностью некоторых фармпроизводителей и их представителей. Следствием этого стало увеличение числа ЛПП у самых разных категорий пациентов и даже у беременных.

Хорошо известно, что любое лекарственное средство (ЛС), растительный препарат или биологически активная добавка (БАД) могут привести к развитию ЛПП. Однако наиболее часто ЛПП вызывают гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты (особенно амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, кларитромицин, азитромицин, тетрациклины, аminosалицилаты и фторхинолоны), нестероидные противовоспалительные препара-

ты (НПВП) (чаще парацетамол и диклофенак), системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты [2-6]. В литературе описаны случаи развития ЛПП при применении большого количества растений, солодки, александрийского листа, дубровника, окопника, мяты болотной, шлемника, алкалоидов пирролизидина, чапарели, китайских трав Jin Bu Huan и Ma-Huang, китайских, индийских и тайских препаратов растительного происхождения для снижения веса и «очистения» организма [6].

Считается, что в медицинской практике ЛПП встречаются с частотой как минимум 1 случай на 1000 пролеченных пациентов, составляя 10% всех побочных реакций ЛС [1, 7]. Однако истинная распространенность ЛПП представляется значительно более высокой. Достаточно упомянуть о том, что 40% всех случаев диагностированного гепатита обусловлены ЛС, а среди пациентов в возрасте старше 40 лет более 50% случаев гепатита являются лекарственно-индуцированными



[8]. Значительная часть не уточненных по этиологии гепатитов и циррозов печени также является проявлением ЛПП.

Факторы риска развития ЛПП чрезвычайно многообразны [9–13]:

- Потенциальная гепатотоксичность ЛС.
- Применяемая доза ЛС.
- Полипрагмазия (например, при приеме 6 ЛС вероятность ЛПП достигает 80%).
- Нерациональные сочетания ЛС, являющиеся причиной 35% ЛПП.
- Генетическая предрасположенность к ЛПП, обусловленная различиями активности ферментов печени, метаболизирующих ЛС.
- Пол и возраст пациента. Более часто ЛПП встречаются у женщин, особенно в период беременности и менструации, а также у лиц старше 50 лет, поскольку у пожилых замедляется выведение ЛС из организма из-за снижения кровотока в печени и активности инактивирующих ЛС ферментов. У детей ЛПП развиваются редко. Имеется определенная специфика развития ЛПП у различных категорий пациентов. В частности у женщин в постменопаузе печень особенно чувствительна к НПВП, у молодых пациентов — к парацетамолу и аспирину, у пожилых — к противотуберкулезным препаратам, нитрофуранам и антибиотикам.

- Патология печени [14]: стеатоз, наследственные гепатозы, поражение печени гепатотропными вирусами (вирусами гепатитов В, С, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна – Барр, простого герпеса и т.д.), наличие печеночной недостаточности или холестаза, способствующего накоплению ЛС и их метаболитов в печени.

- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением функций пораженных органов.

- Перенесенная кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, способствующая ишемизации ткани печени.

- Алкоголь.

- Бедное животными белками питание, особенно сочетающееся с гипоальбуминемией, при которой меняется кинетика ЛС. Этот фактор риска имеет особое значение для пациентов, злоупотребляющих алкоголем, людей придерживающихся всевозможных ограничительных диет (вегетарианство и т.п.) или строго соблюдающих религиозные посты.

В нашей практике имеется наблюдение за пациенткой, длительное время страдающей полиостеоартрозом и получающей в связи с данным заболеванием повторные курсы НПВП. Во время очередного курса лечения (кеторолак, алфлутоп в стандартных дозах) появилось прогрессивно нарастающее желтушное окрашивание склер и кожи, тяжесть в правом подреберье, слабость, субфебрильная температура. При обследовании обнаружено 10-кратное повышение активности в сыворотке крови аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), 5-кратное повышение γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина (прямого и непрямого). По данным УЗИ, — умеренная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени, признаки хронического холецистита. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой активностью. Назначена терапия глюкокортикоидами (преднизолон 90 мг/сут. в/в капельно в первые 5 дней, затем per os 40 мг/сут. с последующим по-

степенным снижением дозы под контролем сывороточных трансаминаз). На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось. К 21-му дню исчезла желтуха, активность трансаминаз нормализовалась спустя 2,5 мес. Особенностью данного случая явилось то, что заболевание развилось в период длительного и строго соблюдаемого религиозного поста.

Наиболее уязвимой группой риска по развитию ЛПП являются беременные, особенно страдающие гестозом, стеатозом печени, внутрипеченочным холестазом беременных, принимающие до наступления беременности пероральные контрацептивы и перенесшие процедуру экстракорпорального оплодотворения [15].

За период 2009–2011 гг. нами были зарегистрированы 22 случая ЛПП (острого лекарственного гепатита) у беременных в возрасте 19–29 лет на сроках беременности от 8 до 32 недель (1 случай в I триместре, 9 — во II и 12 — в III триместре). Из них 4 женщины перенесли процедуру экстракорпорального оплодотворения, в т.ч. у одной беременной была двойней мужского пола. У 20 женщин беременность была первой. В 10 случаях ЛПП развилось на фоне предшествующей беременности гормональной терапии.

Развитие лекарственного гепатита у беременных чаще всего ассоциировалось с витаминно-минеральными комплексами, препаратами железа, кальция с D3, прогестерон-содержащими препаратами, антибиотиками (klarитромицин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин), а также комбинациями различных препаратов. В трех случаях прогрессирующее течение лекарственного гепатита привело к искусственному прерыванию беременности (на сроке 8, 18 и 22 недели) и в одном — к досрочному родоразрешению (на сроке 31 неделя, двойней мужского пола), в основном из-за угрозы развития острой жировой печени беременных. В этой связи следует отметить, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, — острая жировая печень беременных, в 21% случаев ассоциируется именно с приемом ЛС [14].

В ходе проведенного анализа нами был отмечен ряд особенностей лекарственного гепатита у беременных и тактики ведения женщин, с которыми сталкиваются врачи и которые следует учитывать в практической работе [15].

1. Малосимптомность или даже асимптомность клиники ЛПП у беременных с возможной манифестацией лишь на стадии выраженных нарушений функций печени при более чем 10-кратном превышении активности сывороточных трансаминаз. Это настоятельно требует, во-первых, динамического исследования активности сывороточных трансаминаз при любой терапии, проводимой беременной. И, во-вторых, любое превышение активности сывороточных трансаминаз у беременной, принимающей ЛС или БАД, сохраняющееся или прогрессирующее при динамическом наблюдении при отсутствии других очевидных причин (вирусная инфекция, аутоиммунные заболевания, наследственные гепатозы и т.п.), следует расценивать как проявление ЛПП.

2. ЛПП у беременных чаще всего характеризуется преобладанием цитолитического биохимического синдрома с тенденцией к его быстрому прогрессированию. Это требует проведения адекватной интенсивной терапии с использованием глюкокортикоидов и парентеральных гепатопротекторов, не обладающих провоспалительным и холестатиче-



ским эффектом (S-аденозил-L-метионин, урсодеоксихолевая кислота (УДХК) или их сочетание).

3. Развитие ЛПП у беременных характеризуется высоким риском развития коагулопатии (с нарастающим протромбиновым временем и АЧТВ, снижением уровня фибриногена) и острой жировой печени беременных на фоне прогрессирования цитолиза. Это требует ежедневного многокомпонентного мониторинга показателей функций печени и гемостаза.

4. Высокая степень ответственности врача (консилиума) при ведении беременной с ЛПП связана с необходимостью принятия решения, во-первых, о назначении адекватных методов лечения при условии обеспечения его безопасности для беременной, течения беременности и состояния плода; во-вторых, о досрочном родоразрешении или искусственном прерывании беременности при ЛПП и, в-третьих, о способе родоразрешения и анестезиологического пособия (с учетом гепатотоксичности большинства анестетиков и высокой вероятности кровотечений и ДВС-синдрома).

В тех случаях, когда возникает необходимость прерывания беременности из-за тяжелого ЛПП, лечение пациентки после коррекции акушерской ситуации должно продолжаться в условиях гастроэнтерологического или терапевтического стационара с использованием всего спектра адекватных медикаментозных мероприятий, включая глюкокортикоиды до полной нормализации активности трансаминаз и других биохимических показателей поражения печени. Лечение женщины с ЛПП после досрочного родоразрешения продолжается в условиях родильного отделения (обычно в пределах двух недель), а затем при необходимости амбулаторно у гастроэнтеролога или терапевта.

В качестве иллюстрации лекарственного гепатита у беременной приведем краткое описание клинического наблюдения за больной М., 28 лет. Беременность 31-32 недели, первая, двойней мужского пола, после процедуры экстракорпорального оплодотворения. Началу беременности предшествовала терапия дюфастоном, утрожестаном, поливитаминно-минеральными комплексами и др. В течение беременности женщина продолжала принимать значительное количество других препаратов — элевит пронаталь, фенюльс, кальцеин, флебодиа. На сроке 31 неделя беременности появился зуд кожи, преимущественно в ночное время. При биохимическом исследовании крови было выявлено повышение активности АЛТ до 70 ммоль/л, АСТ до 56 ммоль/л, ГГТП — в 2 раза от верхней границы нормы при уровне сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), соответствующем III триместру беременности. Госпитализирована в республиканский перинатальный центр. В ходе проведенного обследования вирусная, аутоиммунная природа гепатита была исключена. По данным УЗИ органов брюшной полости, — умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы, утолщение стенок желчного пузыря до 4 мм, признаки билиарного сладжа. При последующем ежедневном мониторинге показателей печеночных функций отмечался прогрессирующий рост активности сывороточных трансаминаз при стабильных показателях ЩФ, ГГТП и билирубина. Был диагностирован лекарственный гепатит. Начато лечение УДХК 1000 мг/сут., адеметионином 800 мг/сут. в/в, энтеросорбентами, но активность

сывороточных трансаминаз продолжала увеличиваться. На 4-й день терапии отмечено 10-кратное превышение активности сывороточных трансаминаз, в связи с чем был дополнительно назначен преднизолон в/в 90 мг/сут., который также не изменил ситуацию в положительную сторону. К тому же появились признаки коагулопатии в виде снижения протромбинового индекса, фибриногена, повышения АЧТВ. Создавшийся риск развития острой жировой дистрофии печени потребовал проведения досрочного родоразрешения, которое было осуществлено методом кесарева сечения. Операция прошла без осложнений. Масса одного из новорожденных составила 2700 г, другого — 2350 г. Их состояние в настоящее время тревог не вызывает. В послеродовом периоде больная продолжала лечение преднизолоном в снижающихся дозах 12 дней, адеметионином в/в 800 мг/сут, УДХК 1000 мг/сут. Лечение женщины после выписки из перинатального центра (через 2 недели после родов) было продолжено амбулаторно (адеметионином 1600 мг/сут. per os до 1 мес., УДХК 1000 мг/сут. до 1 мес.). В период лечения кормление ребенка грудью не проводилось. Активность сывороточных трансаминаз полностью нормализовалась через 2,5 мес. Наблюдение за женщиной продолжается.

Анализируя эти и другие случаи, имеющиеся в нашей практике, следует еще раз подчеркнуть, что любые, даже самые безобидные, на первый взгляд, ЛС, БАДы, витамины (особенно поливитаминно-минеральные комплексы), препараты железа, кальция, а также растительные средства и т.п. у беременной могут вызвать лекарственный гепатит. Вместе с тем остороженностью врачей в плане развития ЛПП у данной категории пациентов, к сожалению, недостаточна. Об этом свидетельствует многообразие назначаемых схем лечения беременным, порой совершенно не обоснованных. Количество одновременно принимаемых препаратов (ЛС и БАДов) беременными достигает подчас 10 наименований.

Больная Л., 28 лет, консультирована на сроках беременности 20-22 недели. После курсового приема препарата прогестерона утрожестана у нее появилась желтуха, сопровождаемая 10-12-кратным повышением уровня сывороточных АЛТ и АСТ, 3-кратным повышением сывороточного билирубина (обеих фракций), 2-кратным повышением ГГТП. Утрожестан был назначен с целью профилактики угрожающего аборта, но принимался не интравагинально, как было назначено и предписано инструкцией, а per os в течение 1 мес. Беременность у женщины была первой, желаемой, предыдущие 2 беременности закончились абортами. Каких-либо жалоб на момент осмотра пациентка не предъявляла. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой активностью, назначено лечение метилпреднизолоном и адеметионином парентерально. Однако показатели активности трансаминаз продолжали быстро расти. Состояние было расценено как угрожающее по развитию острой жировой печени беременных, и принято решение об искусственном прерывании беременности, которое было выполнено под эпидуральной анестезией. После родоразрешения потребовалось длительное стационарное и амбулаторное лечение по поводу острого лекарственного гепатита, развившегося во время беременности.

Авторы опубликованных в современных периодических изданиях работ [16, 17] выделяют 4 основных механизма патологического действия ЛС на печень:

- Прямое токсическое действие ЛС на гепатоциты.
- Токсическое действие метаболитов ЛС.
- Иммуноаллергическое поражение печени.
- Идиосинক্রазия.

Прямые гепатотоксические эффекты ЛС определяются дозой ЛС, поэтому их негативный эффект обычно предсказуем, и в ряде случаев имеется возможность профилактики ЛПП. Патогенетически прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту с соответствующей клинической манифестацией.

Цитолитическим эффектом обладают НПВП, антиаритмики, статины, цитостатики, антибактериальные препараты (в т.ч. противотуберкулезные). Холестатический эффект чаще всего оказывают пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, цефтриаксон, фибраты, противосудорожные препараты, антидепрессанты. Смешанные формы прямых гепатотоксических реакций наблюдаются при использовании НПВП, аспирина, никотиновой кислоты, аминосалицилатов, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, вальпроевой кислоты и противоопухолевых препаратов.

Для построения адекватной лечебной тактики важно выделение вариантов прямых гепатотоксических эффектов ЛС на основании стандартных биохимических критериев [9]:

- Цитолитический вариант: $АЛТ \geq 5N$, $АЛТ/ЩФ \geq 5$; повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного железа, ферритина и билирубина (преимущественно прямой фракции).
- Холестатический вариант: $ЩФ \geq 2N$, $АЛТ/ЩФ < 2$; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), желчных кислот в крови.
- Смешанный вариант: $АЛТ \geq 2N$, $ЩФ \geq 2N$, $5 \leq АЛТ/ЩФ \leq 2$; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), а также признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (повышение СОЭ, СРБ, γ -глобулинов).

Лекарственные поражения печени, связанные с токсическим действием метаболитов ЛС, обычно не предсказуемы. В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинক্রазии.

Идиосинক্রазия — это индивидуальная генетически детерминированная непереносимость ЛС, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС, либо образованием высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе его биотрансформации [18-20]. Проведенными исследованиями [21, 22] продемонстрировано, что 13-17% случаев острой печеночной недостаточности, развившейся в общей популяции, связаны с идиосинক্রазией на ЛС. В случае тяжелой идиосинক্রазии уровень летальности при невозможности трансплантации печени или применения органозамещающих технологий достигает 80% [23]. Генетическая предрасположенность объясняет воз-

можность повторного развития идиосинক্রазии при применении того же или аналогичного по структуре препарата. В исследовании М. Lucena и соавт. [24] продемонстрирована возможность повторного развития ЛПП при назначении не только ЛС одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов.

Иммуноаллергические ЛПП характеризуются поражением печени за счет аллергических реакций на ЛС по типу гиперчувствительности замедленного типа. Характерно гранулематозное поражение печени в сочетании с системными проявлениями. Обычно развиваются через 2-4 недели лечения НПВП, анти-тиреоидными, противосудорожными средствами, препаратами хинина. Их клиническая симптоматика многообразна: от умеренно активных до высокоактивных форм острого гепатита, с выраженной желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Процесс может приобрести аутоиммунный характер с образованием антиядерных и антимикросомальных антител — это так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита, при котором, в отличие от аутоиммунного гепатита, воспалительный процесс в печени постепенно исчезает после отмены ЛС [25]. В качестве иллюстрации аутоиммунного варианта лекарственного гепатита приводим описание истории болезни больной Л., 1983 г.р. В марте 2011 г. пациентке проводилась НПВП-терапия (диклофенак в/м N10, мовалис в/м N3, затем рег ос) в сочетании с хондропротекторами по поводу остеохондроза грудного отдела позвоночника. На 2-й неделе лечения появились боли в эпигастральной области и диарея. Была выполнена ЭГДС (очаговый атрофический антральный гастрит, косвенные признаки панкреатита). К лечению добавлен омепразол 20 мг 2 раза в сут. за 40 мин. до еды и фосфалюгель 4 пак/сут. через 1 час после еды на фоне продолжающегося перорального приема мовалиса еще в течение 7 дней. В конце лечения больная обратила внимание на появившуюся иктеричность склер и слабость. Обследовалась у инфекциониста, вирусный гепатит был исключен и больная госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом «острый лекарственный гепатит». Из перенесенных заболеваний — хронический гастрит и хронический холецистит. Беременность и роды в 2010 г. протекали без особенностей.

Результаты исследований: КТ органов брюшной полости — незначительная гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Признаки хронического холецистита. Умеренно выраженные диффузные изменения поджелудочной железы. Анализ крови — Ле. — $6,8 \times 10^9/л$, эр. — $4,53 \times 10^{12}/л$, Hb — 121 г/л, тромб. — $320 \times 10^9/л$, лф. — 37%, эоз. — 10%, м. — 7%, сегм. — 44%, пал. — 2%, рет. — 8%, СОЭ — 31 мм/ч. Билирубин общ.(непр.) — 16,4 мкмоль/л, АСТ — 54 Е/л, АЛТ 68 Е/л, ЩФ — 636 Е/л, ГГТП — 143 Е/л, серомукоид — 0,28 ед., СРБ отр., общий белок — 78 г/л, альбумины — 58%, а1 — 5%, а2 — 10%, γ — 16%. Общий холестерин — 3,78 ммоль/л, ЛПНП — 1,75 ммоль/л, ЛПВП — 1,34 ммоль/л, триглицериды — 0,68 ммоль/л, общие липиды — 5,3 г/л, аполипопротеин А — 148 мг/дл, аполипопротеин В — 73 мг/дл, индекс атерогенности — 1,8; α -фетопротеин — 4,0; АМА М2 — 70,0 опт. ед., АНА 68 ед/мл. Иммунограмма (заключение): относительный лимфоцитоз (46%), гипериммуноглобулинемия G (2200) с повышением мелких циркулирующих иммунных комплексов (до 190 усл. ед.).



Выставлен диагноз «лекарственный НПВП-индуцированный гепатит, аутоиммунный вариант, с преобладанием холестатического синдрома». Повышение АМА М2 и АНА требовало исключения аутоиммунного заболевания печени. Было назначено лечение (короткий курс метилпреднизолона *per os*, начиная с 12 мг/сут., урсосан 750 мг/сут., гептрал 800 мг/сут. в/в, затем *per os* 1600 мг/сут., мебеверин, пантопразол 20 мг/сут, фосфалюгель). Спустя 2,5 мес. на фоне проведенного лечения состояние больной улучшилось, иктеричность склер исчезла, показатели активности сывороточных трансаминаз, ЩФ, ГГТП, общего анализа крови, а также АМА М2 и АНА полностью нормализовались. При исследовании через 3 мес. повышения титра АНА, АМА М2, LKM1, SMA и SLA не обнаружено. Наблюдение за пациенткой продолжается.

Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов (гепатопатий) [8]. На сегодняшний день описаны лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаза, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит.

Лекарственный стеатоз печени ассоциирован с амиодароном, синтетическими эстрогенами, антагонистами кальция, противомаларийными препаратами, тетрациклином, НПВП, глюкокортикоидами, вальпроевой кислотой, противоопухолевыми препаратами. Лекарственный стеатоз печени клинически разнороден — от бессимптомного повышения трансаминаз до острой жировой дистрофии печени, которая развивается в 2-6% случаев.

Лекарственный стеатогепатит регистрируется реже. Развивается на фоне длительной (более 6 месяцев) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция, аминохинолоны) предрасположенных лиц (больных диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией) и связан с кумуляцией ЛС. Именно этот эффект обуславливает возможность прогрессирования лекарственного стеатогепатита даже после отмены ЛС [26]. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть цирроз печени, в редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит.

Гепатоцеллюлярный некроз может быть следствием прямого токсического действия ЛС (чаще парацетамола, салицилатов, кокаина, а также препаратов железа при приеме внутрь в больших дозах) или идиосинкразии. Его особенностями являются, во-первых, развитие фульминантной печеночной недостаточности (описана при применении более 40 ЛС, включая парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин), а во-вторых, частое поражение других органов и систем (острый гастрит, энтерит, острая почечная недостаточность и др.).

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа обычно развивается через 2-4 недели лечения, особенно при повторном назначении НПВП, тиреостатиков, препаратов хинина, противосудорожных средств и сульфаниламидов. Аллергические гепа-

титы нередко ассоциируются с лихорадкой, сыпью, артритом, кожным васкулитом, эозинофилией, гемолизом (DRESS-синдром). Может развиваться как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение печени. При этом клинически отмечается большая вариабельность проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности до активного гепатита с разнообразными системными поражениями.

Системностью поражений характеризуются также митохондриальные печеночные цитопатии. Для них характерно развитие гипераммониемии, лактацидоза, гипогликемии, диспепсического синдрома и полинейропатий, что требует дифференцированного лечебного подхода. Описана связь митохондриальной цитопатии с приемом антибиотиков тетрациклинного ряда (доксциклином, метациклином) и аналогов нуклеозидов при лечении вирусных гепатитов [8].

К ЛС, вызывающим развитие фиброза печени относятся цитостатики (метотрексат), витамин А и др. ретиноиды, соединения мышьяка и др. Фиброзная ткань откладывается преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая нарушение кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени нарушение функции гепатоцитов. Клиническим проявлением такого типа ЛПП является так называемая нецирротическая портальная гипертензия, все чаще встречающаяся в клинической практике.

К ЛПП, связанным с поражением сосудов, относятся расширение печеночных синусоидов, пелиоз и веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда – Киари). Расширение синусоидов наблюдается при применении контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна. Пелиоз характеризуется образованием в печени крупных полостей, заполненных кровью. Развитию пелиоза способствуют контрацептивы, андрогены, анаболики, тамоксифен и даназол. Веноокклюзионная болезнь проявляется повреждением и тромбозом печеночных вен. Характеризуется увеличением и болезненностью печени, асцитом, спленомегалией при незначительной выраженности желтухи и цитолиза в начальной стадии (пероральные контрацептивы, азатиоприн, циклофосфан, облучение печени).

Наиболее распространенным (или, скорее, чаще диагностируемым) вариантом ЛПП является лекарственный гепатит. Описаны следующие клинические формы лекарственно-индуцированного гепатита [27]:

- Лекарственный гепатит, характеризующийся изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз (противотуберкулезные препараты, допегит, амиодарон, статины и др.).

- Острый гепатит с желтухой.

- Псевдохирургическая форма острого гепатита (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь с утолщенными отечными стенками) — чаще при применении цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических препаратов. Данная форма требует особенно тщательной дифференциальной диагностики, в т.ч. с острым вирусным гепатитом.

- Тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью.

- Хронический лекарственный гепатит.

Острый лекарственный гепатит составляет до 28% от всех побочных эффектов ЛС [28]. Он может сформироваться при использовании любых ЛС

(противотуберкулезных препаратов, аминогликозидов, андрогенов, системных противогрибковых препаратов (кетоконазол, флуконазол) и др.). Развивается обычно через 5-8 дней от начала приема ЛС, но может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения (отсроченная манифестация). Он не зависит от дозы ЛС, а его клиника неотличима от острого вирусного гепатита. Безжелтушный период неспецифичен, характеризуется астенией, анорексией, тошнотой, адинамией, зудом кожи, артралгиями, повышением температуры. Позже могут возникать желтуха, потемнение мочи, увеличение печени в размерах и ее болезненность. При отмене препарата, вызвавшего гепатит, симптомы обычно постепенно исчезают. Однако при тяжелых реакциях клиника и даже летальные исходы могут наблюдаться после отмены ЛС.

В качестве иллюстрации некоторых особенностей течения острого лекарственного гепатита приводим историю болезни больной К., 1977 г.р., которая находилась на стационарном лечении в октябре-ноябре 2011 г., консультирована 28.10.11 г., 09.11.2011 г. и далее в 2012 г. Из анамнеза выяснено, что в январе-марте 2010 г. принимала препараты против ожирения (ИМТ 35 кг/м²) — меридию, затем ксеникап (без заметного эффекта). В марте-апреле проходила амбулаторное лечение по поводу остеоартроза коленных суставов (диклофенак в/м N10, затем per os 1 мес.). В конце 2010 г. в связи с дисфункциональным маточным кровотечением принимала регулон 5 таб/сут. (!?) до начала марта 2011 г. На этом фоне появились множественные стрии на руках и животе, гипертрофия бицепсов. Препарат был отменен, но исследование функций печени не проводилось. В августе 2011 г. пациентка повторно лечится у ревматолога по поводу остеоартроза коленных суставов (диклофенак в/м и внутрь, кетонал в/м, вольтарен per os, НПВП местно, ГКС внутрисуставно, хондропротекторы в/м). В связи с обнаружением уреазплазмы одновременно была назначена терапия кларитромицином 1000 мг/сут. и (?) «профилактически» флюкостат (приняла 3 таб.). Все это лечение продолжалось до 12.09.2011 г. Через 2 недели после его прекращения у больной появились тошнота, рвота по утрам и после еды. 07.10.2011 г. после употребления алкоголя повысилась температура до 39°C, в связи с чем вводилась литическая смесь. С 08.10.2011 г. появились признаки стоматита, хейлита, глоссита (обрабатывала полость рта раствором Люголя, холисалом). 10.10.2011 г. после повторного употребления алкоголя (150 г водки) на дне рождения рвота усилилась, пропал аппетит, отмечалось потемнение мочи («цвета пива»), температура 37,0-37,5°C, появилась тяжесть в правом подреберье, выраженная слабость. 14.10.2011 г. появилось желтушное окрашивание склер и кожи, зарегистрирована гепатомегалия. С подозрением на вирусный гепатит (в последующем серологически и ПЦР не подтвержден) больная была госпитализирована в инфекционную больницу, где назначались ампициллин, церукал, папаверин, дезинтоксикация. Эффекта от лечения не отмечалось. 19.10.2011 г. ухудшилось, а затем и практически полностью пропало зрение сначала на один, а затем на оба глаза.

В связи с исключением вирусной природы патологии печени больная переведена в гастроэнтерологическое отделение республиканской клинической больницы. Проконсультирована 28.10.2011 г. Объ-

ективно: ожирение 2-3-й ст., умеренная желтушность склер и кожи, гиперемия полости рта. Белые стрии на плечах, боковых поверхностях живота, там же расширенные поверхностные вены. Печень +18 см по правой среднеключичной линии, плотная, гладкая, умеренно болезненная, край закруглен, ровный. Селезенка не пальпируется. Пастозность голеней.

УЗИ: гепато-, спленомегалия (142x62 см), диффузные изменения паренхимы печени, признаки хронического холецистита, хронического панкреатита. ЭГДС: очагово-атрофический антральный гастрит. Окулист: токсический неврит зрительных нервов. МРТ головного мозга: признаки наружной неокклюзионной гидроцефалии, ретробульбарный отек. Анализ крови — ле. — 8,0-9,5x10⁹/л, эр. — 3,01-2,79x10¹²/л, Нв — 110-105 г/л, тромб. — 231-197x10⁹/л, Рет. — 8%, СОЭ — 10-13 мм/ч. Мочевина — 3,0 ммоль/л, креатинин — 59 мкмоль/л, общий белок — 68 г/л, альбумины — 58%, α1 — 4%, α2 — 8%, β — 10%, γ — 20%, холестерин — 6,54 ммоль/л, общие липиды — 5,9; глюкоза крови — 4,98 ммоль/л. Медь крови, медь в суточной моче, сувороточный церулоплазмин (25,9 мг/дл) — в N. Калий (4,2), натрий (144), хлор (102) в N. Амилаза крови — 18-64 ед., билирубин — 57 ммоль/л (прямой — 20, непрямой — 37), ЩФ — 345 (N до 258), ГГТП — 262 (N до 50), серомукоид — 0,76, СРБ ++, тимоловая проба — 2,8 (N), АЛТ — 64, АСТ — 60 ммоль/л, АЧТВ — 37, тромбиновое время — 15 сек. (N), фибриноген — 3552 г/л, РФМК отр. (N), анти-тромбин — 90% (N). ИФА крови: выявлены IgG простого герпеса, ЦМВ, токсоплазма в титре 1:3200 с avidностью 100% при отрицат. IgM. Положительные тесты на вирус Эпштейна — Барр, микоплазму (слабо положит., 1:5), уреазплазму (сильно положит., 1:80). ИФА и ПЦР на вирусные гепатиты В и С повторно отр. Волчаночные антитела — 6 ед/мл (N до 25), антитела к фосфолипидам класса M — 9,0 ед/мл (N до 10), класса G — 9,0 ед/мл (N до 10), антитела к нуклеосомам 19 Е/мл (N до 20), AMA M2 — антитела класса G — 6 опт. Ед (N до 20). СА 19-9, РЭА, АФП — отр.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: Острый лекарственный (НПВП, кларитромицин, флюкостат, регулон и др.) гепатит с отсроченной клинической манифестацией, тяжелое течение, с гепатоспленомегалией, желтухой, печеночной недостаточностью 2-й ст., на фоне хронической поливирусно-бактериальной (токсоплазма, уреазплазма, микоплазма, ЦМВ, вирусы Эпштейна — Барр, простого герпеса) инфекции, стеатоза печени и ожирения 2-3-й ст. Вторичная энцефало- и полинейропатия. Токсический неврит зрительных нервов. Стоматит. Хронический холецистит с дисфункциональным расстройством билиарного тракта, ст. нестойкой клинической ремиссии. Хронический панкреатит, персистирующее течение. Артериальная гипертензия 2-й степ, 1-й стадии, выс. риск». Назначено лечение: метипред 24 мг/сут., урдокса 750 мг/сут, дюфалак 60 мл/сут. в 2 приема, лизиноприл 5 мг/сут., гептрал в/в капельно 800 мг/сут, контролок 20 мг/сут. Контроль функций печени, системы гемостаза, динамическое наблюдение окулиста, невролога.

Повторный осмотр пациентки состоялся спустя 10 дней. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия. Желтуха



значительно уменьшилась, сохранялась субиктеричность склер. Зрение на правый глаз восстановилось полностью, на левый — частично. Размеры печени сократились на 4 см, ее консистенция стала более мягкой. В анализе крови — ле. — $9,0 \times 10^9/\text{л}$, эр. — $3,55 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв — 129 г/л, тромб. — $310 \times 10^9/\text{л}$, рет. — 21%, СОЭ — 9 мм/ч. Билирубин — 36 ммоль/л (прямой — 16, непрямой — 20), ЩФ — 206, ГГТП — 62, АЛТ — 126, АСТ — 119 ммоль/л (рост активности трансаминаз в динамике расценен как показатель восстановления функциональной активности гепатоцитов). Начато постепенное снижение дозы метипреда, доза дюфалака уменьшена до 30 мл/сут., добавлен карсил по 2 др. 3 раза в день. При обследовании в конце декабря отмечается положительная динамика показателей функций печени, но полная нормализация не произошло. Появились признаки билиарного сладжа в желчном пузыре по данным УЗИ, возросло содержание холестерина в крови до 8,3 ммоль/л. При активном обращении в конце февраля 2012 г. — клиника обострения хронического калькулезного холецистита, панкреатита (по данным УЗИ, в желчном пузыре обнаружен камень до 1,0 см в d). Больная госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для проведения консервативного лечения, после которого была проведена холецистэктомия.

Хронический лекарственный гепатит развивается при длительном приеме ЛС, особенно на фоне уже имеющейся печеночной дисфункции. Он напоминает аутоиммунный гепатит, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Это же создает необходимость дифференциального диагноза с аутоиммунным вариантом ЛПП и аутоиммунным гепатитом. Отмена ЛС, предположительно вызвавшего хронический лекарственный гепатит, как правило, сопровождается улучшением состояния больного. К препаратам, способным вызвать данный тип ЛПП относятся длительно принимаемые статины, фибраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина-II, а также ацетилсалициловая кислота, антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, транквилизаторы, антидепрессанты и туберкулостатики [29].

Лекарственно-индуцированный холестаз обычно ассоциируется с эстрогенами, анаболическими стероидами, антибиотиками (цефтриаксон, макролиды, пенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), НПВП (диклофенак, нимесулид, ибупрофен и др.), сартанами, статинами, глюкокортикостероидами, каптоприлом, сульфаниламидами, антисекреторными препаратами, производными сульфаниламочевины и некоторыми фитопрепаратами (большой чистотел, солодка). Он может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех редких случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока».

Различают 3 основных механизма развития лекарственно-индуцированного холестаза:

- Холестаз, обусловленный обструкцией мелких (холангиолит) или междольных (холангит) протоков. Он может протекать остро и саморазрешаться после отмены ЛС или же принимает затяжное течение, приводя к вторичному билиарному циррозу.
- Холестаз, связанный с нарушением гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит).

- Холестаз, вызванный внепеченочной обструкцией (лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит).

В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно-индуцированного холестаза, выделяют также воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный холестаз (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин).

В качестве клинических вариантов описаны «фенотиазинный» и «стероидный» лекарственно-индуцированный холестаз [30]. Холестаз «фенотиазинный» встречается у пациентов, получающих эритромицин и трициклические антидепрессанты. В его основе лежит сочетание реакций идиосинкразии и гиперчувствительности замедленного типа. Характеризуется острым началом с лихорадкой, значительным повышением уровня трансаминаз и ЩФ. При отмене ЛС обычно наступает полное разрешение, но в редких случаях возможно прогрессирование в билиарный цирроз печени.

Холестаз «стероидного» типа не сопровождается выраженным гепатоцеллюлярным воспалением. Для него характерно постепенное развитие с повышением уровня ЩФ, но активность аминотрансфераз обычно не изменяется. После отмены препарата наступает полное излечение. Этот тип холестаза вызывают пероральные контрацептивы и метилтестостерон. Он развивается в среднем у 2% женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Прослеживается связь с внутривеночным холестазом беременных: в случаях, когда холестаз наблюдался при беременности, он может потом возникать при приеме контрацептивов и, напротив, когда холестаз развивался при приеме пероральных контрацептивов, он часто впоследствии встречается в период беременности.

Лекарственно-индуцированный билиарный сладж обычно развивается на фоне применения цефалоспоринов (цефтриаксон, цефтазидим) и НПВП. Протекает бессимптомно, но у некоторых больных может развиваться типичный приступ желчной колики. Цефтриаксон индуцирует обратимый сладж желчи у 25-45% пациентов. У 2% больных, получающих цефтриаксон, развивается холелитиаз, нередко требующий хирургического вмешательства. Есть сообщения о способности циклоспорина, антикоагулянтов, наркотических и антихолинергических средств вызывать желчно-каменную болезнь через стадию билиарного сладжа.

Возможность лекарственно-индуцированного онкогенеза оценивается неоднозначно. В качестве наиболее вероятных триггеров лекарственного онкогенеза в печени (развития аденомы печени, гепатоцеллюлярного рака или ангиосаркомы) рассматриваются эстрогены, андрогены, гестагены, а также антигормональные препараты (даназол, ципротерона ацетат). Считается, что после 5 лет использования пероральных контрацептивов риск возникновения аденомы печени возрастает в 116 раз. Описаны случаи, когда прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов приводит к обратному развитию аденомы, а беременность — к рецидивированию заболевания [8, 29].

К сожалению, специфические методы диагностики ЛПП на сегодняшний день отсутствуют. Клинические симптомы обычно представлены отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой, субфебрилитетом, диареей, слабостью, слезотечением, кожным зудом,



реже — болью в животе, артралгиями, миалгиями, конъюнктивитом, экзантемой, лимфаденопатией. Для диагностики ЛПП особенно большое значение имеют детально изученные данные анамнеза: перенесенные заболевания, перечень всех принимаемых ЛС, изучение их состава, особенностей фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этого и других ЛС в прошлом, наличие факторов риска ЛПП. Тщательно изучается хронология возникновения ЛПП, регресс клинической симптоматики после отмены лечения, рецидив после повторного применения препарата.

Лекарственную этиологию при отсутствии другой возможной причины всегда следует иметь в виду у пациентов старше 50 лет, у беременных, при применении потенциально гепатотоксичных препаратов, особенно если поражение печени возникает в течение 3 месяцев после начала лечения.

К биохимическим критериям диагностики ЛПП с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) могут быть отнесены (при исключении иных причин) следующие [9]:

- АЛТ: 5-кратное и более превышение верхней границы нормы.
- АЛТ: 3-кратное и более превышение верхней границы нормы при одновременном 2- и более кратном повышении концентрации билирубина.
- ЩФ: 2-кратное и более превышение верхней границы нормы (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ).

При наличии фоновой патологии печени, сопровождающейся изменением биохимических показателей, верхняя граница нормы заменяется средним значением показателя, определенным до начала лечения препаратом, вызвавшим ЛПП (исключение составляют хронические поражения печени, связанные с метотрексатом, фиброз печени и узловая регенераторная гиперплазия). От него и осуществляется расчет прироста (5-кратный для изолированного повышения АЛТ, 2-кратный — для ЩФ и 2-кратный для прироста билирубина при его сочетании с 3-кратным приростом АЛТ). Для определения связи ЛС или БАДа с ЛПП используются также валидированные критерии Rousset — Uclaf (RUCAM) [31] (табл. 1).

Лечение ЛПП у всех категорий пациентов включает отмену ЛС, вызвавшего ЛПП, рекомендации по лечебному питанию (содержание белка не менее

60-100 г/сут., ограничения, соответствующие 5-му столу по Певзнеру), и назначение ЛС, позволяющих ограничить ЛПП.

Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния больного и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением тромбоцитов и ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, протеинограмма, протромбин и другие исследования по показаниям).

При бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах 3 N назначенное лечение можно продолжить «под прикрытием» в следующих случаях [16]:

- Если это жизненно необходимо.
- Если при регулярном измерении активность печеночных ферментов превышает верхнюю границу нормы не более чем втрое и не растет.
- Если отсутствуют клинические симптомы гепатотоксического действия ЛС.

Когда эти условия не выполняются, прием препарата следует немедленно прекратить. Однако следует признать, что данные критерии не могут быть применены для беременных, у которых любое повышение активности сывороточных трансаминаз на фоне проводимой лекарственной терапии требует немедленной отмены ЛС.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют рандомизированные данные исследований, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных гепатопатий и корректно оценить эффективность гепатопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени [8, 32]. Он включает в себя использование гепатопротекторов, к которым относятся эссенциальные фосфолипиды (назначаются только при отсутствии цитолиза и холестаза), препараты УДХК, производные аминокислот (S-аденозил-L-метионин) и растительные препараты, содержащие биофлавоноиды (силибинин). К патогенетическим средствам, применяемым для лечения ЛПП, также относятся глюкокортикоиды и препараты дезинтоксикационной терапии (полиионные растворы Рингера, Рингера-лактата, квартасоль, препараты на основе гидролизатов крахмала, янтарной кислоты). При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени показаны энтеросорбция и плазмаферез. В ряде случаев показано введение L-орнитина (при гипераммониемии, печеночной энцефалопатии), а также 20%-го раствора альбумина с дезинтоксикационной целью, поскольку альбумин обладает высокой связывающей способностью [8].

Глюкокортикоиды показаны всем категориям пациентов при среднетяжелых и тяжелых ЛПП, в т.ч. при развитии энцефалопатии, но при отсутствии тяжелой сопутствующей инфекции, сахарного диабета, желудочно-кишечного кровотечения. При высокой активности процесса, когда уровень трансаминаз превышает норму в 5-10 раз и более, отмечается выраженная гипербилирубинемия, лечение начинается с внутривенного введения глюкокортикоидов, которое продолжается 3-5 дней. В последующем переходят на их пероральный прием.

Эффект S-аденозил-L-метионина при ЛПП связывают с повышением синтеза и запасов глутатиона в печени. Глутатион является одной из ферментных систем печеночного метаболизма ЛС, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов ЛС.

Таблица 1.
Критерий Rousset — Uclaf (RUCAM) *

Показатель	Балл
Время начала ЛПП (момент клинической или лабораторной манифестации)	0-2
Длительность ЛПП	- 2-3
Факторы риска	0-2
Ответ на повторное назначение ЛС	- 2-3
Исключение не связанного с ЛС ЛПП	- 3-2
Вероятность связи ЛПП с ЛС	0-2
Применение других препаратов	0-3

* Связь ЛС с поражением печени оценивается как высоко вероятная при сумме баллов >8, как вероятная при сумме баллов 6-8, как возможная — 3-5, маловероятная — 1-2 балла



Поэтому прием S-аденозил-L-метионина для лечения ЛПП, на наш взгляд, наиболее целесообразен в трех случаях: при ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, при первичном или вторичном дефиците глутатиона в организме и, возможно, профилактически при необходимости продолжения приема «патогенного» ЛС. Для обеспечения гепатотропного эффекта S-аденозил-L-метионина при ЛПП лечение необходимо начинать с парентерального применения в дозе не менее 800 мг/сут. в течение 10-14 дней с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут. не менее чем на 4 недели.

Предполагаемый механизм эссенциальных фосфолипидов связан с восполнением их дефицита в клеточной стенке гепатоцитов, стабилизацией их мембран и опосредованным уменьшением цитолиза. Вместе с тем на сегодняшний день научные исследования, подтверждающие эффективность эссенциальных фосфолипидов выше степени доказательности D (мнение экспертов) отсутствуют [33]. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование Veterans Affairs cooperative study (2003) не выявило никаких положительных влияний эссенциальных фосфолипидов на функции печени по сравнению с плацебо [34]. Более того, установлено, что они могут способствовать усилению холестатического синдрома и цитолиза. В этой связи эссенциальные фосфолипиды противопоказаны при острых и хронических вирусных гепатитах (в качестве монотерапии) и нецелесообразны при аутоиммунных заболеваниях печени. Соответственно, эссенциальные фосфолипиды могут применяться для лечения лишь неактивных форм ЛПП (неактивного стеатогепатита и стеатоза) и при отсутствии признаков холестаза [33]. Для лечения ЛПП предпочтение следует отдавать парентеральным формам эссенциальных фосфолипидов, т.к. при приеме внутрь они обладают низкой биодоступностью [33].

Наиболее распространенной группой ЛС, применяемых для лечения больных с ЛПП, являются препараты УДХК, обладающие цитопротективным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами. Препараты УДХК положительно влияют на показатели цитолиза и холестаза, а также уменьшает выражен-

ность стеатоза печени. Благодаря многообразию позитивных механизмов действия, препараты УДХК могут ускорить процесс разрешения ЛПП любого типа (табл. 2). Они применяются при всех клинических формах ЛПП и особенно эффективны при наличии холестаза. Назначение препаратов УДХК оправдано и в качестве гепатопротекторов «прикрытия» при продолжающемся приеме необходимого пациенту ЛС. Эффективность УДХК подтверждена обширной доказательной базой со степенью доказательности А — В. Препараты УДХК могут комбинироваться с любыми другими гепатопротекторами и глюкокортикоидами. При ЛПП препараты УДХК применяются в дозе 13-15 мг/кг массы тела в сутки в 1-3 приема длительно (3-6 месяцев и более).

При адекватном лечении больных с ЛПП нормализация печеночных проб и гистологических изменений наступает, как правило, в течение нескольких недель или месяцев. В редких случаях, например, при применении изониазида, нитрофурантоина, амиодарона, метотрексата, диклофенака или рамиприла отмечается персистенция повышенного уровня печеночных ферментов спустя годы, что трактуется как хронический лекарственный гепатит. Это требует пролонгированной гепатопротекции, для которой используются сменяющие друг друга индивидуально подобранные курсы лечения гепатопротекторами (S-аденозил-L-метионин, УДХК, эссенциальные фосфолипиды, препараты силибинина и др.).

Медикаментозная терапия ЛПП у беременных не имеет каких-либо особенностей и представлена глюкокортикоидами (при высокой активности цитолиза преднизолон в дозе до 20 мг/сут. или метилпреднизолон до 16 мг/сут. во II триместре и в III триместре — преднизолон до 30 мг/сут или метилпреднизолон до 24 мг/сут) и гепатопротекторами, не оказывающими холестатического и провоспалительного эффекта. К таким ЛС относятся прежде всего S-аденозил-L-метионин и препараты УДХК. Силибинин-содержащие гепатопротекторы и эссенциальные фосфолипиды назначаются с ограничениями по срокам беременности, согласно инструкции производителя, при обязательном условии отсутствия холестаза, активного воспаления в печени и

Таблица 2.

Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития

Преобладающий механизм ЛПП	ГКС	УДХК	Силибинин	Адеметионин	Фосфолипиды
Прямой цитолитический	+	+	+/-	+	+/-
Прямой холестатический	-	+	-	+	-
Прямой смешанный	+/-	+	+/-	+	-
Токсическое действие метаболитов ЛС	-	+/-	+/-	+	+
Идиосинкразия	+	+/-	+/-	+	-
Иммуноаллергическое ЛПП	+	+	-	+/-	-



других противопоказаний.

Неблагоприятный прогноз при ЛПП ассоциирован с острым гепатоцеллюлярным некрозом и выраженной желтухой, при которых летальность достигает 12%. Острая печеночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин, при выраженной гипербилирубинемии и цитолитическом варианте ЛПП. При развитии фульминантной печеночной недостаточности летальность достигает 50% [8]. В общей популяции лиц, принимавших любые ЛС, летальность или потребность в трансплантации печени при тяжелом ЛПП, при котором концентрация билирубина при отсутствии обструкции, а также уровень активности АЛТ превышают верхнюю границу нормы в 2 раза и более, составляет от 2,4 до 14,3% в зависимости от вида ЛС [35].

В доступной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных. Собственные клинические наблюдения за беременными с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражений печени и клинической симптоматикой [15]. В частности у беременных

для особое внимание биохимическим критериям ЛПП.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2007 May 15. — Vol. 25, № 10. — P. 1135-51.
- Thiim M., Friedman L.S. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // *Clin Liver Dis*. — 2003 May. — Vol. 7, № 2. — P. 381-99.
- Larrey D. Drug-induced liver disease // *J.Hepatol*. — 2000. — Vol. 32 (suppl.1). — P. 77-88.
- Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics // *Curr Opin Pediatr*. — 2002. — Vol. 14. — P. 601-7.
- Teschke R., Schmidt-Taenzer W., Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. — 2011 Jun. — Vol. 20, № 6. — P. 567-82.
- Lewis J.H. Drug-induced liver disease // *Med Clin North Am*. — 2000. — Vol. 84. — P. 1275-311.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М., 1999.
- International Consensus Meeting Criteria of drug-induced liver disorders // *J. Hepatol*. — 1990. — Vol. 11. — P. 272-276.
- Lucena M.I., Andrade R.J., Martinez C. et al. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology (Baltimore, Md)*. — 2008 Aug. — Vol. 48, № 2. — P. 588-96.
- 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 (Baltimore, Md)*. — 2009 Jun. — Vol. 49, № 6. — P. 2001-9.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A. et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // *Hepatology (Baltimore, Md)*. — 2004 Jun. — Vol. 39, № 6. — P. 1603-12.
- Day C.P. NASH-related liver failure: one hit too many? // *The American journal of gastroenterology*. — 2002. — Vol. 97, № 8. — P. 1872-4.
- Adukauskiene D., Dockiene I., Naginiene R. et al. Acute liver failure in Lithuania // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. — 2008. — Vol. 44, № 7. — P. 536-40.
- Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. — Саранск, 2009. — 200 с.
- Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors // *Molecular pharmaceutics*. — 2007 Nov-Dec. — Vol. 4, № 6. — P. 895-910.
- Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease // *Clin Liver Dis*. — 2000 Feb. — Vol. 4, № 1. — P. 73-96.
- Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of

отмечается значительно большая выраженность изменений результатов лабораторных тестов при менее выраженной клинической симптоматике. Клиника, которая у беременных чаще всего манифестирует желтухой, появляется уже при значительных изменениях функциональных проб печени, когда складываются условия для развития тяжелых осложнений беременности, таких как острая жировая печень беременных и др.

В заключении хотелось бы отметить, что проблема ЛПП и других проявлений нежелательных реакций медикаментозной терапии должна широко обсуждаться на разных уровнях, в т.ч. с позиций оптимизации взаимодействия врача, пациента, фармацевтического работника, фармацевтических компаний и их представителей, заинтересованных министерств и ведомств. В рамках же данной статьи следует подчеркнуть, что при назначении медикаментозной терапии, особенно длительной, при применении нескольких ЛС, препаратов потенциально способных вызвать ЛПП, для обеспечения безопасности пациентов следует периодически оценивать состояние печеночных функций, уде-

acute idiosyncratic drug induced liver injury // *J. Hepatol*. — 2006. — Vol. 44. — P. 1581-1588.

- Andrade R.J., Agundez J.A., Lucena M.I. et al. Pharmacogenomics in drug induced liver injury // *Curr Drug Metab*. — 2009 Nov. — Vol. 10, № 9. — P. 956-70.
- Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology (Baltimore, Md)*. — 2010 Jul. — Vol. 52, № 1. — P. 303-12.
- Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden // *Scandinavian journal of gastroenterology*. — 2005 Sep. — Vol. 40, № 9. — P. 1095-101.
- Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // *Annals of internal medicine*. — 2002 Dec 17. — Vol. 137, № 12. — P. 947-54.
- Wu S.S., Chao C.S., Vargas J.H. et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers // *Transplantation*. — 2007 Jul 27. — Vol. 84, № 2. — P. 173-9.
- Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H. et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis // *Journal of hepatology*. — 2011 Feb 19.
- Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease // *Clin Liver Dis*. — 2002. — Vol. 6. — P. 467-86.
- Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // *Semin Liver Dis*. — 2002. — Vol. 22. — P. 185-94.
- 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.
- Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М., 2007. — P. 416-420.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the panish registry over a 10-year period // *Gastroenterology*. — 2005 Aug. — Vol. 129, № 2. — P. 512-21.
- Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced cholestasis // *Semin Gastrointest Dis*. — 2001. — Vol. 122. — P. 113-24.
- Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // *Clinical pharmacology and therapeutics*. — 2011 Jun. — Vol. 89, № 6. — P. 806-15.
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзор клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2005. — Vol. 4, № 1. — С. 2-20.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования / Пособие для врачей. — М., 2011. — 28 с.
- Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F., Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2003 Nov. — Vol. 27, № 11. — P. 1765-72.
- Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology (Baltimore, Md)*. — 2005 Aug. — Vol. 42, № 2. — P. 481-9.