

Лекарственные поражения печени (часть I)

С.Ф. Галимова

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Саида Фаритовна Галимова lexus28@mail.ru

Освещены современные представления о механизмах лекарственного поражения печени (ЛПП), классификация, диагностика и лечение ЛПП. Последние могут протекать под маской всех известных острых и хронических заболеваний печени. Лекарственные средства выступают одной из ведущих причин развития фульминантной печеночной недостаточности во многих странах мира. Ранняя диагностика и своевременная отмена препарата, вызывающего повреждение печени, позволяют предотвратить прогрессирование заболевания. В основе диагностики ЛПП лежит тщательный сбор лекарственного анамнеза, исключение других возможных причин поражения печени и применение диагностических шкал (CIOMS/RUCAM).

Ключевые слова: поражение печени, лекарственные средства, диагностика, лечение

Drug-induced liver injuries (part I)

S.F. Galimova

V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Propedeutics, Gastroenterology, and Hepatology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

The paper describes current ideas on the mechanisms, classification, diagnosis, and treatment of drug-induced liver injuries (DILI). The latter masks all known acute and chronic liver diseases. Drugs are one of the leading causes of fulminant hepatic failure in many countries of the world. Early diagnosis and timely discontinuation of a drug that causes liver damage allow the disease progression to be prevented. The bases of DILD diagnosis are the careful collection of drug history data, the exclusion of other possible causes of liver damage, and the application of diagnostic scales (CIOMS/RUCAM).

Key words: liver damage, drugs, diagnosis, treatment

Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстанции неинфекционного происхождения, развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [1, 2]. Клиническое течение ЛПП может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) с летальным исходом [1–4]. ЛПП представляют собой, с одной стороны, проблему для производителей лекарств, так как служат одной из частых причин отзыва лекарственных средств с фармацевтического рынка, и с другой — для практикующих врачей, которые всегда должны исключать лекарственный фактор у пациента с острым или хроническим заболеванием печени. Частота лекарственных поражений печени составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения [2]. В структуре больных, госпитализируемых в отделения гепатологии в различных странах мира, от 2 до 5 % составляют пациенты с лекарственной желтухой, 10 % — с лекарственным гепатитом [2]. По данным отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 1-го МГМУ им. И.М. Сече-

нова, в 2008 и 2009 гг. доля пациентов с ЛПП составила 1,2 % в год.

Анализ базы данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), регистрирующей побочные реакции лекарственных средств (ЛС) с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов [5]. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были прием ацетаминофена (парацетамол), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, тропгитазона, антиконвульсантов (вальпроат), анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств [1, 5]. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. Так, например, в Испании за последнее десятилетие наиболее частые причины зарегистрированных случаев ЛПП ($n = 461$) были связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, бентазепамы, аторвастатина и каптоприла [6]. Согласно другим исследованиям ЛПП возникали в результате применения ацетаминофена, антиретровирусной терапии, антибиотиков, гипополипидемических средств и антиконвульсантов [7–10]. Особого внимания заслуживает существенный за последнее десятилетие рост, преимущественно в странах Азии, количества случа-

ев ЛПП в результате приема средств для похудения и препаратов нетрадиционной медицины [11]. Помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 г. учет токсичности ЛС осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛПП регистрируются в специально созданной базе данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичная база данных существует в Испании и других странах Европы. В России за последние годы также проводится регистрация случаев ЛПП, главным образом врачами, клиническими фармакологами на сайте www.regmed.ru.

Таким образом, актуальность проблемы ЛПП определяют следующие факторы.

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

2. Среди причин ФПН ЛС занимают первое место во многих странах мира, в том числе в США и Великобритании, где эта цифра достигает 30–50 % (за счет применения парацетамола как средства суицида) [12]. На рис. 1 представлены причины 1321 случая ФПН, зарегистрированного в США в 2009 г. Из них у 46 % пациентов ФПН была вызвана приемом только парацетамола, у 12 % больных — ЛС разных фармакологических групп [13]. Приведенные показатели наглядно свидетельствуют о том, что ЛПП существенно чаще служат причиной ФПН по сравнению с другими факторами. Аналогичный показатель во Франции составляет 10–15 %, в России, по данным Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 11,1 % [14]. ФПН характеризуется высокой летальностью (75–90 %) [15].

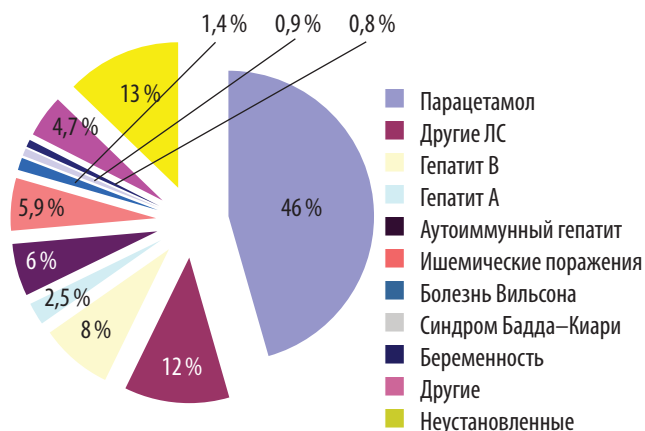


Рис. 1. Причины случаев ФПН, зарегистрированных в США в 2009 г. (William M. Lee, AASLD, 2009)

3. Третий фактор — необходимость ранней диагностики ЛПП, так как оно может протекать под маской всех возможных острых или хронических заболеваний печени, в том числе сосудистых поражений и новообразований печени. Ранняя диагностика ЛПП ведет к своевременной отмене препарата, его вызвавшего, назначению лечения, снижает риск прогрессирования заболевания печени.

Для понимания механизмов ЛПП необходимо иметь представление о путях метаболизма ЛС (рис. 2). Проникновение большинства ЛС в гепатоциты происходит посредством диффузии из синусоидов через клеточную мембрану гепатоцитов. После связывания со специфическими внутриклеточными белками происходит перенос ЛС в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма, т. е. биотрансформации. **Первая фаза** биотрансформации включает опосредованные преимущественно цитохромами Р450 реакции окисления и гидроксирования, которые приводят к образованию активных промежуточных метаболитов. Некоторые из них обладают гепатотоксическими свойствами. Во **2-й фазе** биотрансформации осуществляется конъюгация метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуронидом с образованием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся в кровь или желчь. Активная транспортировка метаболитов осуществляется на билиарном полюсе гепатоцита с потреблением энергии и зависит от степени насыщения транспортируемым веществом. Помимо нетоксичных гидрофильных соединений возможно также образование токсичных метаболитов, химически нестабильных соединений, обладающих прямым токсическим действием посредством расщепления связей между белками, повреждения микрофиламентов, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и деления клетки, фрагментации ДНК путем активации каспаз, преимущественно по внутреннему пути, и, как результат, апоптозу клетки [3, 16, 17].



Рис. 2. Механизмы биотрансформации ЛС [2]

Классический пример образования токсического продукта метаболизма в первой фазе биотрансформации — синтез N-ацетил-парабензохинонимина из парацетамола при участии цитохрома P450 2E1. В основе механизма токсического воздействия данного метаболита лежит истощение запасов внутриклеточного глутатиона и нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Ввиду повышенной активности цитохрома P450 2E1 у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, применение парацетамола даже в терапевтических дозах может повлечь за собой ЛПП за счет ускоренного метаболизма препарата [3].

Помимо прямого токсического действия, возможны другие механизмы ЛПП, наглядно отраженные на рис. 3: (А) нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция приводит к нарушению сборки фибрилл актина на поверхности гепатоцита, что сопровождается образованием пузырьков воздуха в клеточной мембране, нарушению ее целостности и последующему лизису клетки; (В) при холестатическом ЛПП разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, нарушение функций транспортных помп, в частности протеина мультилекарственной резистентности, приводят к нарушению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью; (С) токсичные метаболиты, образующиеся при участии ферментов системы цитохрома P450, обладают способностью к миграции на клеточную поверхность гепатоцита (D), где могут выступать в качестве антигенных мишеней для Т-лимфоцитов; (Е) активация апоптоза с помощью рецептора фактора некроза опухоли или лиганда Fas может запускать каскад внутриклеточных каспаз, что приводит к программированной смерти клетки; (F) некоторые ЛС обладают способностью нарушать функции митохондрий посредством блокады ферментов дыхательной цепи и снижения продукции аденозинтрифосфата. Изменение метаболизма свободных жирных кислот и недостаток аэробного окисления приводят к накоплению лактата и свободных радикалов, повреждающих митохондриальную ДНК [17].

Выделяют 2 типа неблагоприятных побочных реакций ЛС. Первый тип реакций (тип А) представляют дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от дозы и времени его экспозиции. Типичный пример — отравление суррогатами алкоголя или парацетамолом при применении последнего в дозах, значительно превышающих терапевтические (более 10 г/сут) [2, 3, 18].

Большинство случаев ЛПП относят ко 2-му типу реакций (тип В), дозозависимых, непредсказуемых. Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии, т. е. вследствие врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма, приводящих к нарушению метаболизма лекарств (метаболическая идиосинкразия) или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия).

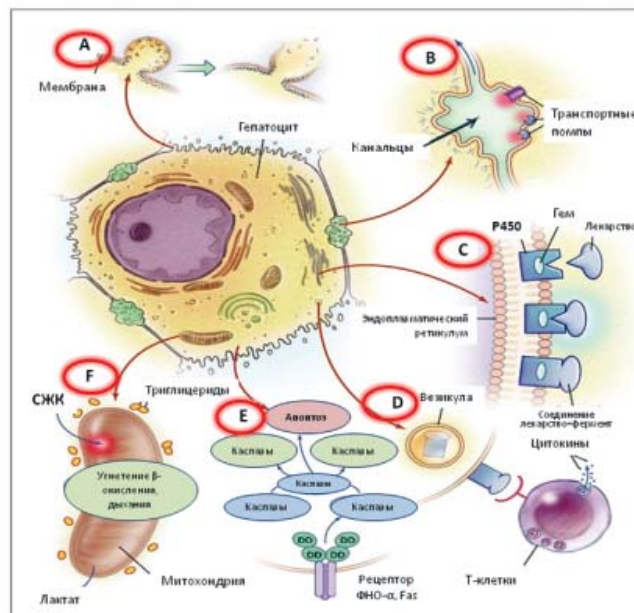


Рис. 3. Механизмы действия токсических метаболитов (William M. Lee. *Drug-Induced Hepatotoxicity*. *N Engl J Med* 2003;349:474–85)

В пользу идиосинкразии свидетельствуют развитие лекарственной реакции после первой экспозиции вещества и независимость от дозы. Непредсказуемые реакции могут проявляться в период от 1–8 нед до 12 мес от начала приема препарата. Средняя продолжительность латентного периода (от 1 до 8 нед) характерна для реакций гиперчувствительности, но также может встречаться и при метаболической идиосинкразии. Реакции гиперчувствительности ассоциируются с желтухой, сыпью и эозинофилией. Типичные примеры — холестатическое поражение печени и хронический лекарственный гепатит в результате применения амоксициллин/клавулановой кислоты. Реакции с продолжительным латентным периодом (до 1 года) отличает отсутствие признаков гиперчувствительности и улучшения состояния после отмены препарата. Необходимо помнить, что один и тот же препарат, например диклофенак, может вызывать как аллергические, так и неаллергические реакции [2, 3, 18].

Морфологическим выражением ЛПП могут выступать некроз, стеатоз, холестаз и опухолевый рост. Для реакций типа А, т. е. для реакций прямой токсичности, характерно развитие некроза, стеатоза и холестаза. Реакции типа В, протекающие по механизму идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза и некроза. Однако нередко не удается выделить какой-либо один механизм повреждения, так как чаще встречаются комбинированные формы ЛПП [2, 3, 19, 20].

Классификация ЛПП

Существует несколько классификаций ЛПП. В повседневной клинической практике наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г. CIOMS (the Councils for International Organizations of Medical Sciences), в основе которой заложен принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют 3 типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное поражение [20, 21]. **Гепатоцеллюлярное** ЛПП характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением $\text{АЛТ/ЩФ} \geq 5$. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов). Для **холестатического** ЛПП типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение $\text{АЛТ/ЩФ} \leq 2$. Для **смешанного типа** ЛПП свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$. У пациентов с холестатическим или смешанным типом ЛПП чаще наблюдается хроническое течение заболевания, с гепатоцеллюлярным вариантом — острое течение.

В основе классификации, предложенной в 2007 г. Dominique Pessayre and Dominique Larrey, лежит характер гистологических изменений в печени; ее авторы рассматривают пункционную биопсию в качестве «золотого стандарта» диагностики ЛПП, поскольку она позволяет наиболее точно определить степень выраженности и особенности морфологических изменений в печени (табл. 1) [2].

В соответствии с этой классификацией, наиболее часто встречающаяся форма ЛПП — острый гепатит. Гистологически в печени определяется воспалительный инфильтрат из мононуклеарных клеток, который также может содержать нейтрофилы, эозинофилы и нередко гранулемы. Воспаление обнаруживают в портальных трактах, часто в дольках. Сочетание воспалительной инфильтрации с некрозом гепатоцитов свидетельствует о цитолитическом гепатите, с холестазом — о холестатическом гепатите, с некрозом и холестазом — о смешанном типе. При некоторых формах холестатического гепатита возможно повреждение мелких желчных протоков (холангиолит) и междольковых желчных протоков (холангит). Важно помнить, что один и тот же лекарственный препарат обладает способностью вызывать разные клинические варианты ЛПП [2].

Следующая форма ЛПП — изолированный холестаз. Гистологически в печени обнаруживают только признаки внутрипеченочного холестаза в отсутствие некроза и воспалительной инфильтрации. Да-

ная форма чаще встречается у женщин, принимающих оральных контрацептивы. Клиническое течение сопровождается кожным зудом и/или желтухой и иногда напоминает проявления первичного билиарного цирроза печени [2].

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

- **макровезикулярный стеатоз**, при котором в гепатоцитах единичные крупные липидные вакуоли оттесняют ядро клетки к периферии;
- **микровезикулярный стеатоз**, характеризующийся накоплением в гепатоцитах множественных мелких липидных вакуолей, напоминающих пену;
- **фосфолипидоз** с накоплением фосфолипидов внутри лизосом, приводящим к увеличению размеров последних;
- **стеатогепатит**, представляющий собой сочетание стеатоза, некроза и воспалительной инфильтрации. Возможно обнаружение телец Мэллори и фиброза;
- **липидоз** звездчатых клеток печени, встречающийся у пациентов, которые в течение длительного времени принимают высокие дозы витамина А, и морфологически выражающийся в виде гиперплазии звездчатых клеток печени в сочетании с перисинусоидальным фиброзом [2].

К хроническим ЛПП относят хронический гепатит, цирроз печени, синдром исчезающих желчных протоков и склерозирующий холангит.

Термин «хронический лекарственный гепатит» указывает на факт формирования фиброза печени и не подразумевает длительность патологического процесса, как, например, при хроническом вирусном гепатите от 6 мес и более. Морфологически характеризуется сочетанием перипортального некроза, портального воспаления и фиброза портальных трактов [2].

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

Синдром исчезающих желчных протоков развивается в результате исчезновения внутридольковых желчных протоков, что приводит к их разреженности, иногда обнаруживаются полиморфная воспалительная инфильтрация и пролиферация желчных протоков. При длительном течении заболевания возможно развитие вторичного билиарного цирроза печени [2].

Склерозирующий холангит характеризуется формированием стриктур во внутри- и внепеченочных желчных протоках [2].

Другая большая группа ЛПП объединяет следующие сосудистые поражения: тромбоз воротной вены, пелиоз (образование полостей в печени, заполнен-

Таблица 1. Классификация лекарственных поражений печени по Dominique Pessayre and Dominique Larrey, 2007

Классификация	Гистологические изменения	ЛС
Острый гепатит		
Цитолитический гепатит	Лобулярный некроз гепатоцитов + дольковое и портальное воспаление	Парацетамол, сульфонамиды, дигидралазин, тиениловая кислота, изониазид, индометацин
Холестатический гепатит	Холестаз + портальное воспаление	Амоксициллин/клавулановая кислота, амитриптилин, хлопромазин, азатиоприн, сулиндак, диазепам, эстрогены
Холестатический гепатит + холангит	Холестаз + портальное воспаление + поражение внутрипеченочных желчных протоков	Хлопропамид, сулиндак, метимазол, фенилбутазон, диклосациллин
Смешанный гепатит	Некроз + холестаз + лобулярное и портальное воспаление	Макролиды, диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Гранулематозное воспаление	Аллопуринол, амиодарон, аспирин, изониазид, кетоконазол, сульфаниламиды, хинидин
Изолированный холестаз	Холестаз в отсутствие иных изменений в печени	Оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды, циклоспорин А
Накопление липидов		
Макровезикулярный стеатоз	Единичные крупные липидные вакуоли	Глюкокортикоиды, метотрексат
Микровезикулярный стеатоз	Множественные мелкие липидные вакуоли	Амиодарон, аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, тетрациклин
Фосфолипидоз	Увеличенные лизосомы, заполненные фосфолипидами	Амиодарон, нифедипин, дилтиазем
Стеатогепатит	Стеатоз, некроз, воспалительный инфильтрат, тельца Мэллори, фиброз	Амиодарон, дилтиазем, глюкокортикоиды, нифедипин
Липидоз звездчатых клеток печени	Гиперплазия клеток, содержащих витамин А (звездчатых клеток печени) + перисинусоидальный фиброз	Витамин А
Хронические поражения печени		
Хронический гепатит	Перипортальный некроз + портальное воспаление + фиброз портальных трактов	Диклофенак, метилдофа, изониазид, нитрофурантоин, папаверин
Цирроз печени	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации	Изониазид, метотрексат, метилдофа, ипрониазид, папаверин
Синдром исчезающих желчных протоков	Разреженность внутрипеченочных желчных протоков	Аминазин, галоперидол, амоксициллин/клавулановая кислота, росиглитазон, триметоприм-сульфаметоксазол
Склерозирующий холангит	Стриктуры крупных желчных протоков	Флоксуридин
Сосудистые поражения печени		
Поражение воротной вены	Тромбоз воротной вены	Оральные контрацептивы
Поражение печеночной артерии	Гиперплазия интимы или ангиит	Оральные контрацептивы
Пелиоз	Хаотично расположенные полости, заполненные кровью	Анаболические-андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Вено-окклюзионная болезнь	Нетромботическая обструкция централобулярных вен	Азатиоприн, циклофосфамид, даунорубин, винкристин, 6-меркаптопурин
Синдром Бадда Киари	Тромбоз крупных подпеченочных вен	Оральные контрацептивы, дакарбазин
Узловая гиперплазия печени	Узлы без формирования фиброза	Азатиоприн, эстрогены, оральные контрацептивы, кортикостероиды
Опухолевые поражения печени		
Гепатоцеллюлярная аденома	Доброкачественная опухоль без рубца в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Фокальная узловая гиперплазия	Доброкачественная опухоль с рубцом в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Злокачественная опухоль из паренхиматозных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Ангиосаркома	Злокачественная опухоль из эндотелиальных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, торотраст

ных кровью), вено-окклюзионную болезнь, патологию печеночной артерии, синдром Бадда—Киари и узловую гиперплазию печени. Последняя представляет собой узлы гиперплазии гепатоцитов без фиброза и отнесена к категории сосудистых поражений, так как согласно современным представлениям в основе ее формирования лежит неоднородность васкуляризации различных зон печени. Основными причинами сосудистых поражений выступают оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды и глюкокортикоиды, цитостатики и противоопухолевые препараты [2].

Последнюю группу составляют опухолевые поражения печени. Причинами опухолевых ЛПП наиболее часто выступают половые гормоны — оральные контрацептивы и анаболические-андрогенные стероиды [2].

Гепатоцеллюлярная аденома — доброкачественная опухоль, состоящая из почти неизмененных слоек гепатоцитов, не содержит портальных трактов, центральных вен и желчных протоков. Не имеет центрально расположенного рубца. Фокальная узловатая гиперплазия — доброкачественная опухоль, состоящая из неизмененных гепатоцитов и клеток Купфера, имеет центрально расположенный звездчатый рубец, содержащий артерию. Гепатоцеллюлярная карцинома и ангиосаркома — злокачественные новообразования печени, произрастающие из гепатоцитов и клеток эндотелия синусоидов, соответственно [2].

Диагностика ЛПП

Своевременная диагностика ЛПП представляет неотъемлемую часть повседневной практики клинициста. Первый этап диагностики ЛПП — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе приема биологически активных добавок (БАД) и/или средств нетрадиционной медицины, средств для похудения. Необходимо уточнить весь перечень принимаемых пациентом препаратов в хронологическом порядке. Нередко больные пожилого возраста, а также лица, в течение длительного времени получающие последовательно несколько препаратов, затрудняются назвать все лекарственные назначения. В таких случаях дополнительную информацию можно получить из медицинской документации. Многие пациенты не придают значения приему БАДов, препаратов на основе трав, контрацептивов, психотропных препаратов, которые также могут служить причиной развития ЛПП. После уточнения перечня принимавшихся ЛС необходимо сопоставить с ним динамику состояния пациента и лабораторных изменений. Наибольшее внимания заслуживают те из препаратов, которые пациент принимал в течение последних нескольких месяцев [1–3]. Также необходимо оценить потенциальное влияние других препаратов из указанного списка, в том числе тех, которые были отменены до начала манифестации заболевания печени. Также

нельзя недооценивать роль «новых» препаратов, недавно поступивших на фармацевтический рынок, гепатотоксические эффекты которых могут быть еще неизвестны и не указываться в инструкции к препарату [1, 2]. При сборе анамнеза следует обратить внимание на побочные реакции на данный препарат или его аналоги в прошлом [1, 2].

Следующий этап диагностики — исключение других возможных причин поражения печени (табл. 2), к которым относятся: 1) вирусный гепатит (А, В, С, Е, вирус Эпштейна—Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), герпесвирус-6, парвовирус В19); 2) холестатические заболевания печени; 3) алкогольная болезнь печени; 4) неалкогольная жировая болезнь печени; 5) аутоиммунный гепатит; 6) врожденные метаболические заболевания печени (гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона) [1–3].

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

Возраст. По данным статистики, с возрастом отмечается рост числа выявлений ЛПП от единичных случаев в первые 2 десятилетия жизни до 45 на 1 млн населения на 8-м десятке жизни [2]. Так, в клинических исследованиях установлено, что у взрослых возраст в наибольшей степени влияет на развитие гепатотоксического эффекта амоксициллина/клавулата, что может быть обусловлено замедлением элиминации препарата у пациентов старшего возраста [22]. У детей ЛПП практически не встречаются за исключением случаев, связанных с применением препаратов, которые влияют на функции митохондрий (вальпроевая кислота) [23]. Также замечена зависимость между тяжестью лекарственных реакций и возрастом. Это связано прежде всего с полиморбидностью и, соответственно, с большим количеством назначений у пациентов старшего возраста [23].

Пол. В ретроспективных исследованиях более половины пациентов, которым была выполнена трансплантация печени по поводу острой печеночной недостаточности в результате приема ЛС, были женщины [24]. Однако, по данным Shapiro и Lewis, применявших для анализа материалов пациентов шкалу CIOMS/RUCAM, возраст > 55 лет, женский пол и прием алкоголя не были специфическими факторами при ЛПП [25]. По сообщениям разных авторов, женщины в большей степени подвержены риску ЛПП при приеме α -метилдофы, нитрофурантоина, эритромицина, а мужчины — на фоне применения азатиоприна [2].

Сопутствующие заболевания. ЛПП при применении туберкулостатических препаратов в 5 раз чаще встречается у пациентов, инфицированных HCV, в 4 раза чаще — у ВИЧ-инфицированных и в 14 раз — у лиц с HCV и ВИЧ-коинфекцией [3, 26]. Больные, инфицированные HBV или CMV имеют повышенный риск развития ЛПП при приеме азатиоприна [2]. Почечная недостаточность может быть фактором ри-

Таблица 2. Обследования при подозрении на ЛПП [1]

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

Примечание. Курсивом выделены обследования, которые рекомендуется выполнять в первую очередь. МНО — международное нормализованное отношение, Ig — иммуноглобулины, HDV — вирус гепатита D, HEV — вирус гепатита E

ска гепатотоксичности некоторых ЛС. Так, известны фатальные случаи микровезикулярного стеатоза печени у женщин с почечной недостаточностью на фоне приема тетрациклина [27]. Ожирение и стеатогепатит у пациентов, страдающих СД, могут служить факторами риска развития ЛПП вследствие нарушения функций митохондрий. Цирроз печени, как показали исследования, не относится к числу факторов риска развития ЛПП. Вместе с тем присоединение ЛПП у таких пациентов может существенно ухудшать жизненный прогноз [2, 28,29].

Алкоголь. Роль алкоголя в патогенезе ЛПП остается недостаточно изученной. Тем не менее потребление алкоголя учитывается в шкале RUCAM. Комбинированное воздействие ацетаминофена и алкоголя повышает вероятность тяжелой токсической реакции [2, 3].

К числу факторов риска также относят беременность и генетические особенности пациента, такие как полиморфизм цитохрома P450 или дефицит N-ацетилтрансфераз [2, 3, 30].

О значимости факторов риска в диагностике свидетельствует их включение в шкалы, предлагаемые для использования при подозрении на ЛПП. Например, наиболее часто применяемая шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), предложенная в начале 1990-х годов исследователями из Франции Danan и Benichou исключи-

тельно для диагностики ЛПП, включает следующие критерии: временной интервал от начала приема или отмены препарата до начала проявлений ЛПП, факторы риска, динамику состояния пациента после отмены препарата, прием других лекарственных препаратов, исключение иных этиологических факторов повреждения печени, вероятность лекарственной реакции с учетом указаний в инструкции к препарату и ответ на повторное назначение препарата (табл. 3) [20]. Принцип ее применения заключается в суммировании баллов по указанным выше критериям. Существуют и другие диагностические шкалы, такие как NADRPS (Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale) и M&V (Maria and Victorino), однако по своей чувствительности и специфичности они уступают шкале CIOMS/RUCAM. В Японии с 2004 г. применяется модификация шкалы CIOMS/RUCAM, включающая тест стимуляции лимфоцитов с использованием «подозреваемого» препарата [1, 31]. Данный тест позволил повысить чувствительность шкалы CIOMS/RUCAM с 77,8 до 93,8%, однако, несмотря на очевидные преимущества, метод не исследован за пределами Японии [1, 31].

Некоторые авторы для ранней диагностики рекомендуют применять следующие критерии, указывающие на лекарственный характер повреждения печени: 1) начало приема нового препарата за 3 мес до появления признаков поражения печени; 2) кожные высыпания и/или эозинофилия; 3) смешанный тип по-

Таблица 3. Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Тип повреждения печени	Гепатоцеллюлярный		Холестатический/смешанный		Баллы
Начало проявлений	Первичный прием	Повторный прием	Первичный прием	Повторный прием	—
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	От 5 до 90 дней	От 1 до 15 дней	От 5 до 90 дней	От 1 до 90 дней	+ 2
	< 5 или > 90 дней	> 15 дней	< 5 или > 90 дней	> 90 дней	+ 1
Длительность интервала от момента отмены препарата до начала реакции	≤ 15 дней	≤ 15 дней	≤ 30 дней	≤ 30 дней	+ 1
Факторы риска	Алкоголь		Алкоголь или беременность		+ 1
	Возраст ≥ 55 лет		Возраст ≥ 55 лет		+ 1
Течение	Улучшение > 50 % на 8-е сутки		—		+ 3
	Улучшение > 50 % на 30-е сутки		Улучшение > 50 % через 180 дней		+ 2
	—		Улучшение < 50 % через 180 дней		+ 1
	Отсутствие информации или отсутствие улучшения		Отсутствие информации или отсутствие улучшения		+ 0
	Ухудшение или улучшение < 50 % на 30 сутки		—		— 1

Сопутствующая терапия:

- Время начала несовместимости препаратов: +0
- Время начала совместимости, но с неизвестной реакцией: —1
- Время начала совместимости, но с известной реакцией: —2
- Роль в данном случае доказана: —3
- Отсутствие информации, либо информация недоступна: +0

Исключение причин, не связанных с приемом ЛС:

- Исключены: +2
- «Возможны» или «не исследованы»: —2 до +1
- Вероятны: —3

Информация о гепатотоксичности препарата:

- Реакция не известна: +0
- Информация о реакции опубликована, но не обозначена в инструкции: +1
- Реакция указана в инструкции к препарату: +2

Ответ на повторное назначение препарата:

- Положительный: +3
- Совместимый: +1
- Отрицательный: -2
- Не известен или не интерпретирован: +0
- Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная: +3
- Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, и предсказательной значимостью:
 - положительный: +3
 - негативный: -3
 - не интерпретируется или не доступен: +0

Подсчет баллов:

0 или менее: взаимосвязь с препаратом исключена

- 1—2: маловероятна
- 3—5: возможна
- 6—8: вероятна
- > 8: вероятность высокая

вреждения печени (гепатоцеллюлярный + холеста- тический); 4) холестаз в отсутствие изменений би- лиарного дерева по данным методов визуализации; 5) острый или хронический гепатит в отсутствие спек- тра аутоантител и гипергаммаглобулинемии [1, 32].

Трудности диагностики ЛПП и интерпретации результатов, полученных с помощью диагностиче- ских шкал, могут быть обусловлены приемом паци- ентом одновременно нескольких препаратов, а так- же сопутствующими заболеваниями, которые мо- гут протекать с изменениями биохимических тестов крови. Вместе с тем отсутствие стандартных крите- риев диагностики ЛПП диктует необходимость ком-

плексной оценки состояния пациента, предусматри- вающей тщательный сбор анамнеза, анализ клиниче- ских данных и применение диагностических шкал, предпочтительно шкалы CIOMS/RUCAM. Таким об- разом, ЛПП занимают значительное место в боль- шом спектре заболеваний печени. Своевременная диагностика этих поражений позволяет исключить прием соответствующих препаратов, а также прове- сти комплексное лечение. В ряде случаев единствен- ным вариантом терапии оказывается трансплантация печени. Вопросы лечения будут отражены в части 2, которую планируется опубликовать в следующем но- мере журнала.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774–85.
2. Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice. Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Domini- que Larrey; p. 1211–77.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005; с. 217–23.
4. William M. Lee. Acetaminophen-Related Acute Liver Failure: ALFSG Update 2010. Acetaminophen Scientific Meeting. 2010 November 10.
5. Björnsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006;38:3–38.
6. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish reg- istry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–21.
7. Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007;102:558–62.
8. Jinjuvadia K., Kwan W., Fontana R.J. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2437–43.
9. Hussaini S.H., O'Brien C.S., Despott E.J., Dalton H.R. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in south- west England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:15–20.
10. De Valle M.B., Klinteberg A.V., Alem N. et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1187–95.
11. Wai C.T., Tan B.H., Chan C.L. et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007;27:465–74.
12. Riordan S.M., Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003;23:203–15.
13. Polson J., Lee W.M. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179–97.
14. Андрейцева О.И., Журавель С.В., Гуляев В.А. и др. Ведение пациентов в Листе ожидания трансплантации печени (потенциальных реципиентов). *Consil Medic* 2007; 2 Прил: 66–70.
15. Vaquero J., Polson J., Chung C. et al. Infec- tion and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–64.
16. Guengerich F.P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabo- lism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14:611.
17. William M. Lee. Drug-induced hepatotoxi- city. *N Engl J Med* 2003;349:474–85.
18. Davies D. Textbook of adverse drug reac- tions. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press, 1985; p. 18–45.
19. Scheuer P.J., Lefkowitz J.H. Drug and toxins. In: Scheuer P.J., Lefkowitz J.H., edi- tors. *Liver biopsy interpretation*. 7th ed. Phila- delphia: Elsevier Saunders, 2006; p. 125–44.
20. Danan G., Benichou C. Causality assess- ment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of inter- national consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323–30.
21. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–6.
22. Lucena M.I., Andrade R.J., Fernán- dez M.C. et al. Determinants of the clini- cal expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850–6.
23. Maddrey W.C. Drug-induced hepatotoxici- ty: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:83–9.
24. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018–23.
25. Shapiro M.A., Lewis J.H. Causality assess- ment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007;11:477–505.
26. Lee B.H., Koh W.J., Choi M.S. et al. Inac- tive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemo- therapy. *Chest* 2005;127:1304–11. [http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821209](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821209)
27. Navasa M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. et al. Portal hypertension in acute liver failure. *Gut* 1992;33:965–8.
28. Clemmesen J.O., Kondrup J., Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroen- terology* 2000;118:1131–9.
29. Blei A.T., Larsen F.S. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1999;31:771–6.
30. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003;37:924–30.
31. Watanabe M., Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res* 2004;30:148–54.
32. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced liver disease. In: Schiff E.R., Sorrell M.F., Mad- drey W.C., editors. *Schiff's diseases of the liver*. 9th ed. Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 1059–127.