УДК 616.36:615.065

Лекарственные поражения печени в амбулаторной практике

Г.С. Попик, С.Ф. Коваленко, Г.В. Корнован,, Л.И. Колотвина, В.М. Добрышева

*Одесский государственный медицинский университет,***Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, алкогольные поражения печени, гепатотоксины

В последнее десятилетие во всем мире резко увеличилось число пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени, в том числе, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Несмотря на то, что число лекарственных поражений печени (ЛПП), в сравнении с вирусными и алкогольными не велико и составляет около 10% случаев, их количество также возросло в связи с доступностью приобретения лекарственных средств (ЛС) в аптечной сети без рецептов, несоблюдением способов и режима приема препаратов, большим количеством хронических заболеваний печени у населения, зачастую не диагностированных ранее. Первые сведения о ЛПП появились в печати 60 лет тому назад (1,2,5), сегодня многие вопросы остаются не ясными, а настороженность врачей первичного звена остается недостаточной, что требует обращение внимания на вопросы диагностики и профилактики ЛПП.

По своим клинико-морфологическим вариантам ЛПП поражения печени очень разнообразны. Единственное, что их объединяет - это то, что причиной их возникновения является применение различных лекарственных препаратов. Количество ЛС, способных вызвать ЛПП в настоящее время насчитывают около 1000. Многие ЛС длительно находились на фармакологическом рынке, пока не была обнаружена их гепатотоксичность: у аспирина - через 100 лет, папаверина - через 40 лет, амиодарона - через 25 лет использования во врачебной практике (4).

Среди лекарственных средств, которые могут вызвать поражения печени различают два типа: облигатные или истинные гепатотоксины (дозозависимые препараты) и - факультативные или гепатотоксины идиосинкразии (дозонезависимые препараты). Такое схематическое деление лекарственных средств не всегда получает свое подтверждение на практике, так как ряд истинных гепатотоксинов может вызывать как предсказуемые, так и непредсказуемые поражения печени (5).

Истинные гепатотоксины - при введении их в организм как здорового, так и больного человека в больших дозах вызывают ЛПП, эти же изменения воспроизводятся и в эксперименте. К ним относятся такие препараты как тетрациклины, рифампицин, аминогликозиды, изониазид, противодиабетические сульфониламиды, амиодарон, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, аминазин, андрогены, эстрогены, прогестероны и др. препараты (3,4,5).

Факультативные гепатотоксины вызывают ЛПП вследствие индивидуальной чувствительности к ним данного организма (больного человека). Эти изменения связывают с реакцией гиперчувствительности (аллергии) и имеют иммунологический характер или могут быть вызваны биохимическими реакциями, возникающими в процессе биотрансформации лекарственных средств. Действия факультативных гепатотоксинов не воспроизводятся в эксперименте. К ним относятся следующие препараты: пенициллины, цефалоспорины, нитрофураны, сульфаниламиды, урегит, верошпирон, купренил, аллопуринол, декаристрициклические антидепрессанты, бензодиазепины и др. препараты. Фактически каждый препарат, имеющийся сегодня на рынке, может вызвать этот тип ЛПП. Трудность в изучении данной проблемы состоит в том, что проведение рандомизированных исследований практически не представляется возможным (5).

Клинические проявления лекарственных поражений печени разнообразны, Это могут быть клинически выраженные, манифестные ЛПП, вплоть до фульминантного гепатита, единственным лечением ко-

того является трансплантация печени и, с другой стороны, - субклинические, латентные варианты, которые могут носить преходящий характер и исчезать на фоне проводимой терапии. Все это значительно затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику. Зачастую острые лекарственные гепатиты относят к числу идиопатических. Субклинические варианты ЛПП встречаются в 30-50% случаев и требуют активной диагностики со стороны лечащих врачей, особенно врачей первичного звена.

Выделяют следующие типы ЛПП (6):

Цитолитический или гепатоцеллюлярный тип характеризуется повышением aminотрансфераз сыворотки крови в 2 и выше раз, при практически нормальных показателях уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). При этом типе поражения печени соотношение АЛТ/ЩФ более 5. Клинически течение бессимптомное, либо у пациента могут возникнуть слабость, недомогание, снижение аппетита, тошнота.

Выздоровление пациентов при этом варианте происходит в течение 2-х недель.

Холестатический тип ЛПП характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы при практически неизменных показателях aminотрансфераз сыворотки крови, соотношение АЛТ/ЩФ менее 2. Клинически у пациента возникает кожный зуд, реже слабость, тошнота и другие расстройства желудочно-кишечного тракта. Выздоровление пациентов при этом варианте происходит в течение 4-х недель.

Смешанный тип ЛПП характеризуется повышением уровня aminотрансфераз сыворотки крови и щелочной фосфатазы, а соотношение АЛТ/ЩФ колеблется от 2 до 5.

Иммунологический тип - выделяют некоторые авторы, которые выставляют этот диагноз, если ЛПП сопровождается какими-либо клиническими или лабораторными признаками аллергии (лихорадка, сыпь, эозинофилия, цитопения) или гистологическими проявлениями (эозинофильные инфильтраты или гранулемы).

Метаболический тип - так трактуются остальные случаи, как результат метаболической идиосинкразии.

Вероятность ЛПП возрастает при полипрагмазии. Установлено, если пациент принимает шесть и более ЛС, то вероятность побочного действия увеличивается на 80% (5).

Целью данной работы явилось выявление ранних диагностических признаков возникновения ЛПП, включая клинические, биохимические и иммунологические показатели и внедрение полученных результатов в практику врачей первичного звена.

Материал и методы

Обследовано 18 пациентов с ЛПП в возрасте от 43 до 59 лет, из них 8 мужчин и 10 женщин, у которых ЛПП проявлялись бессимптомной гиперферментемией, возникшей во время или сразу после применения препаратов, обладающих истинной или факультативной гепатотоксичностью, применяемых по поводу лечения основного заболевания, не связанного с патологией печени (1-я группа). Вторую группу в количестве 100 человек составили пациенты хроническим алкоголизмом, из которых 69 - мужчины и 31 женщина в возрасте от 38 до 68 лет, получавших лечение в наркологическом отделении психиатрической больницы. Также проведено поэтапное обследование 250 пациентов: мужчин 110 человек, женщин - 140 человек в возрасте от 30 до 73 лет, пациентов терапевтического отделения дорожной больницы с различными заболеваниями внутренних органов без сопутствующей патологии печени в анамнезе и отсутствии маркеров вирусных гепатитов (3-я группа). Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе острых гепатитов различной этиологии и на момент обследования не имевших клинических и биохимических проявлений заболеваний печени и маркеров вирусных гепатитов (4-я группа).

Пациентам 2-й, 3-й и 4-й групп проведено клиническое обследование, определение биохимических показателей, таких как АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего белка крови и белковых фракций, а также неспецифических реакций Т- и В-систем иммунитета и реакций фагоцитоза. Функциональное состояние Т-системы лимфоцитов изучалось при помощи реакции бласттрансформации лейкоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА), реакции спонтанного розеткообразования с теофиллином (Е-РОК). Функциональное состояние В-системы лимфоцитов изучалось при помощи определения основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Активность системы фагоцитоза исследовалась при помощи определения метаболической активности нейтрофилов с помощью теста интенсивности восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Всем пациентам 4-й группы проводилась поэтапная диагностика ЛПП, которая состояла в проведении первого этапа обследования - диагностического скрининга: пациентам перед назначением терапии основного заболевания определяли ферменты АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ. В последующем на фоне проводимой терапии основного заболевания им проводился второй этап обследования - диагностический мониторинг - определение вышеуказанных ферментов каждые 10 дней.

Результаты исследования

Основными жалобами больных ЛПП были - общая слабость, повышенная утомляемость, которые встречались у 60% пациентов, в 50% случаев - чувство тяжести в верхней половине живота, в 1/3 случаев - вздутие живота. Больные АПП жаловались в 50% случаев на повышенную утомляемость, вздутие живота, в 83% - на чувство тяжести в верхней половине живота.

В таблице 1 представлены результаты биохимических исследований в группах алкогольных поражений печени (АПП), лекарственных поражений печени в сравнении с контрольной группой. Отмечается достоверное повышение АЛТ ($p < 0,02$) и АСТ

($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми лицами. Обращает внимание тенденция повышения фермента ГГТ у пациентов с алкогольными поражениями печени ($p < 0,05$) и лекарственными поражениями печени на фоне неизменной ЩФ ($p < 0,001$).

Изменения иммунологического статуса отражены в таблицах 2, 3. При токсических поражениях печени в случаях ЛПП имеет место снижение уровня как $E_{\text{тфр}}$ -РОК, так и $E_{\text{тфч}}$ -РОК в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Отмечается существенное снижение функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА) при алкогольных поражениях печени в сравнении с контрольной группой и более глубокие изменения при ЛПП в сравнении с контролем ($p < 0,001$) и алкогольными поражениями печени ($p < 0,05$). Таким образом, наиболее глубокий дефект пролиферативной активности лимфоцитов имеет место при ЛПП.

Токсические поражения печени также сопровождались сдвигом концентрации IgG в сторону ее повышения ($p < 0,05$), а при АПП она сочеталась также и со сниженным уровнем IgM.

Табл. 1.

Особенности биохимических показателей при алкогольных и лекарственных поражениях печени.

Наименование показателей	Контроль	Алкогольные поражения печени	Лекарственные поражения печени
АЛТ (ммоль/л)	0,44±0,02	1,89±0,35	2,6±0,24
АСТ (ммоль/л)	0,28±0,015	0,93±0,15	1,39±0,15
ЩФ (ммоль/л)	1,18±0,05	1,03±0,05	1,21±0,066
ГГТ (ммоль/л)	3,35±0,12	6,97±0,64	12,53±1,66
Общий белок крови г/л	75,0±1,2	70,3±1,7	77,1±3,04
Альбумины (г/л)	45,8±0,61	33,6±0,76	38,84±2,17
α-глобулины (г/л)	10,83±0,73	7,39±0,29	11,19±1,6
β-глобулины (г/л)	7,25±0,31	8,59±0,51	11,7±1,04
γ-глобулины (г/л)	11,63±0,52	18,84±0,88	15,17±1,76

Табл. 2.

Особенности функционального состояния Т-лимфоцитов при токсических поражениях печени

Группы больных	РБТЛ на ФГА (%)	E общий-РОК		E тфр - РОК		E тфч - РОК		Etфр-РОК Etфч-РОК
		(%)	абс. (Г/л)	(%)	абс. (Г/л)	(%)	абс. (Г/л)	
Лекарственные поражения печени	39,3± 5,3	48,9± 3,3	0,721± 0,142	27,3± 3,8	0,421± 0,113	20,0± 2,8	0,291± 0,047	1,4± 0,25
Алкогольные поражения печени	56,3± 4,8	51,7± 2,8	0,861± 0,055	31,4± 2,3	0,513± 0,032	21,2± 3,4	0,317± 0,045	1,5± 0,03

Контроль	72,5± 3,1	59,3± 1,2	1,222± 0,049	38,5± 1,2	0,787± 0,048	20,5± 1,3	0,434± 0,046	1,87± 0,046
----------	--------------	--------------	-----------------	--------------	-----------------	--------------	-----------------	----------------

Табл. 3.

Особенности функциональной активности В-системы лимфоцитов при токсических поражениях печени

Группы больных	Содержание иммуноглобулинов (Г/л)		
	Ig A	Ig M	Ig G
Лекарственные поражения печени	1,69±0,16	1,05±0,05	14,9±0,84
Алкогольные поражения печени	1,79±0,08	0,96±0,07	16,08±0,57
Контроль	1,81±0,065	1,2±0,1	12,55±0,35

При обследовании 3-й группы пациентов на этапе биохимического скрининга было выявлено 5 пациентов с повышенным уровнем АЛТ и АСТ, при дополнительном обследовании у 3-х больных диагностирован хронический бескаменный холецистит, что составило 1,2% случаев, а у 2-х – хронический неспецифический реактивный гепатит, что составило 0,83% случаев. В результате второго этапа обследования у 7 пациентов выявлено увеличение показателей ГГТ сыворотки крови и 2-х кратное повышение АЛТ, АСТ на фоне приема антибактериальных средств (цефалоспоринов, рифамицинов) и амиодарона.

Выводы

При скрининговом обследовании в нашем исследовании наиболее часто встречается субклинический вариант ЛПП, который может быть диагностирован только при помощи биохимических реакций в ранние сроки заболевания, в связи с чем эффективно проведение биохимического скрининга и мониторинга при помощи определения АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ с целью выявления скрытых фоновых заболеваний печени, а также ранних латентных форм ЛПП.

Учитывая значительное снижение функциональной активности Т-лимфоцитов при ЛПП можно рекомендовать использование препаратов – адаптогенов с преимущественным воздействием на Т-систему лимфоцитов (элеутерококка, корня жень-шеня, дибазола, кошачьего когтя, эрбисола и других) в лечении и для профилактики возникновения ЛПП.

Не назначать пациентам с выявленными фоновыми заболеваниями печени ЛС, обладающих истинной гепатотоксичностью.

При назначении ЛС, гепатотоксичность которых доказана, для профилактики ЛПП избегать назначения большого количества препаратов (полипрагмазии) особенно у лиц пожилого возраста, детей, а также лиц, находящихся в длительном стрессе (физическом и психическом).

При выявлении ЛПП отменить препарат, вызвавший его появление, назначать эссенциальные фосфолипиды (по 5-10 мл внутривенно струйно в течение 5-10 дней, а затем переход на прием внутрь в дозе 1,8г/сут не менее 3-х месяцев) при цитолитическом варианте ЛПП и при холестатическом варианте – урсодезоксихолевую кислоту (по 10-15 мг/кг массы тела в 2 приема с приемом меньшей дозы в утренние часы и большей дозы в вечерние часы и адеметионина по 400мг/сут в течение 3-х месяцев).

Всем пациентам назначались желчегонные препараты из группы гидрохолеретиков (валериана, минеральные воды) и рекомендовалось проведение тюбажей, либо препаратов куркумы длинной, обладающих холекинетическим действием.

Выполнение вышеперечисленных рекомендаций позволит врачу первичного звена избежать ЛПП, а при их возникновении – провести диагностику латентно протекающих форм ЛПП в ранние сроки.

Литература:

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты.-1999.-С.175-187.
2. Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // РМЖ.-2001.-Том 9, № 13-14.
3. Шерлок ШЛ, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (перевод с английского).-Москва, 1999.-С.386-423.
4. Хазанов А.П. Острый лекарственный гепатит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под. ред. А.В. Калинина, А.П. Хазанова. М.: Миклош, 2007
5. Остапчук Н.А. Диагностика и профилактика лекарственных поражений печени. Методические рекомендации. Одесса, 1989г., 29с.
6. Ю.М. Степанов, А.Ю. Филлипова, П.Н. Кононов. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение. // Прои-зор.-2005.-№5.
7. Ушкалова Е. Лекарственные поражения печени. Врач. 2007; 3:22-6.
8. Палунина Т.Е., Маев П.В. Клиника, диагностика и коррекция острого лекарственного гепатита. Лечащий врач.2007; 1: 88-9.
9. Скрытник П.Н., Невоит А.В. Патогенетическое обоснование назначения урсодезоксихолевой кислоты при лечении холестатического типа медикаментозного гепатита. Тезисы VI съезда НОГР. М.: Анахарсис, 2006; с.107.

Лікарські ураження печінки в амбулаторній практиці

Г. С. Попик, С. Ф. Коваленко, Г. В. Корнован, Л. І. Колотвіна, В. М. Добришева

У статті проведено аналіз частоти лікарських уражень печінки, клінічних особливостей перебігу. Обґрунтовані рекомендації з профілактики та лікування різних форм даного захворювання

Ключові слова: лікарські ураження печінки, алкогольні ураження печінки, гепатотоксини

Drug-induced liver injury in outpatient practice

G.S. Popik, S.F. Kovalenko, G.V. Kornovan, L.I. Kolotvina, V.M. Dobrysheva

In article there was analysis frequency of drug hepatic lesions, clinical features of the flow. Recommendations for prevention and treatment of various forms of the disease

Key words: Drug-induced liver injury, alcohol-induced liver injury, hepatotoxicity