

увеличена доза аторвастатина до 20 мг, так как липидные показатели не соответствовали целевым для нашей больной.

Через 2 нед лечения олмесартаном (20 мг/сут), лерканидипном (10 мг/сут), аторвастатином (20 мг/сут), и аспирином (150 мг/сут) АД стабилизировалось на целевом уровне (125–130/70 мм рт. ст.), а на фоне выполнения диетических рекомендаций и проводимой терапии через 6 месяцев были зафиксированы существенные положительные сдвиги некоторых метаболических и морфофункциональных показателей: уменьшилась гипертрофия левого желудочка, нормализовались показатели СКФ и КК;

снизилась на 3 кг масса тела. При этом нежелательных побочных явлений не отмечено. На рис. 2, 3 приводятся данные через 6 месяцев терапии.

Таким образом, индивидуально подобранное лечение, учитывающее все особенности клинического портрета пациентки и возможности современных фармакологических препаратов и их комбинаций, позволяет достичь основной цели – снижения риска сердечно-сосудистых осложнений благодаря удержанию АД на целевом уровне, обратному ремоделированию органов мишеней и положительному влиянию на другие факторы риска (липидный спектр).

Современное лечение хеликобактер- ассоциированных состояний (в свете IV Маастрихтских соглашений 2010 г.)

А.Г.Евдокимова, Л.В.Жуколенко,
Г.С.Слободкина, А.В.Томова
МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва
ГКБ №52, Москва

В статье обсуждаются Европейские рекомендации по эрадикации *H.pylori*. Подчеркивается расширение показаний для проведения эрадикационной терапии, рост резистентности к используемым антибиотикам, а также увеличение доз ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрадикация, рекомендации.

Current treatment of Helicobacter-associated disorders (according to the IV Maastricht Consensus, 2010)

A.G.Evdokimova, L.V.Zhukolenko,
G.S.Slobodkina, A.V.Tomova
A.I.Evdokimov MSMSU, Moscow
City Hospital №52, Moscow

The article discusses current guidelines on the eradication of *H.pylori*. Paper spotlights widening of indications for the eradication, increase in bacterial resistance

level to antibiotics, and increasing of proton pump inhibitors doses.

Keywords: peptic ulcer, eradication, guidelines.

В 1983 г. австралийские исследователи Б.Маршалл и Р.Уоррен независимо друг от друга выделили из биоптата больного хроническим антральным гастритом микроорганизм, впоследствии названный *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Данное открытие ознаменовало начало новой ветви развития гастроэнтерологии, заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить группу хеликобактер-ассоциированных заболеваний. По современным представлениям, *H.pylori* является важным звеном в этиопатогенетическом развитии хронического гастрита типа В, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. С целью исследования патогенеза *H.pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 г. была создана Европейская группа по изучению инфекции *H.pylori* – European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg), под патронажем которой проводились согласительные конференции, с участием ведущих экспертов в данной области исследований, обобщались и обсуждались клинические данные, создавались рекомендации по диагностике и лечению *H.pylori* [1–3].

Первые рекомендации были разработаны в городе Маастрихт в 1996 г., в связи с чем, получили свое название – «Первый Маастрихтский консенсус». По мере получения новых данных о *H.pylori*, каждые пять лет, проводится пересмотр документа, регламентирующего тактику и стратегию ведения пациентов, страдающих хеликобактер-ассоциированными заболеваниями. По традиции, все согласительные совещания не зависимо от места их проведения стали носить название Маастрихтских консенсусов. Под эгидой EHSg были проведены конференции и выработаны рекомендации Маастрихт-II (2000 г.) и Маастрихт-III (2005 г.). Последний пересмотр рекомендаций прошел в 2010 г. в городе Флоренция (Маастрихт-IV). Полный текст рекомендаций был опубликован в феврале 2012 г. в журнале Gut, на английском языке [4]. С переводом рекомендаций на русский язык (в полном объеме) можно ознако-

Сведения об авторе:

Евдокимова Анна Григорьевна – д.м.н., профессор, Кафедра терапии №1 факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова

миться в дополнительном выпуске «Вестника практического врача» [5].

В работе IV согласительной конференции приняли участие 44 эксперта из 24 стран. Рабочая группа рассматривала три блока задач, связанных с инфицированием *H. pylori*:

- клинические сценарии и показания к терапии инфекции *H. pylori*;
- диагностические тесты и лечение инфекции;
- профилактика рака желудка и других осложнений.

Рекомендации основаны на современных и достоверных данных (согласно разработанным классам и уровням доказательной медицины, сформулированным на согласительных конференциях) [1–4].

Клинические сценарии и показания к терапии инфекции *H. pylori*

К показаниям для диагностики и лечения инфекции *H. pylori* (Маастрихт-III и Маастрихт-IV) были отнесены такие патологические состояния, как:

- диспепсия неуточненной этиологии (неисследованная диспепсия);
- функциональная диспепсия (ФД);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- НПВП-гастропатия;
- экстрагастроинтестинальные заболевания, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией.

Консенсусами (III и IV) выделялись понятия обследованной и необследованной диспепсии. При необследованной диспепсии была рекомендована стратегия test and treat – диагностируй и лечи в регионах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* (выше 20%), у молодых пациентов без наличия так называемых симптомов «тревоги». Данная стратегия подразумевает использование неинвазивных тестов для выявления инфицированности *H. pylori*: уреазный дыхательный тест или исследование кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител. Клинический эффект достигается при минимуме затрат (исключается эндоскопическое исследование), без психологического и физиологического дискомфорта для пациента.

При ФД эрадикационная терапия признана оптимальным и эффективным методом лечения и рекомендуется всем инфицированным пациентам. Было определено, что эрадикация *H. pylori* вызывает полное и длительное устранение симптомов ФД у 1 из 12 пациентов, с преимуществом по сравнению с другими методами лечения. При этом подчеркивалось, что инфицированность *H. pylori* может вызывать как повышение, так и снижение уровня кислотности желудочного сока, в зависимости от характера воспалительного процесса слизистой оболочки.

В отношении тактики лечения пациентов ГЭРБ, ассоциированной с *H. pylori*, рекомендации остались практически прежними. Инфицированность *H. pylori* не оказывает существенного влияния на тяжесть течения, рецидивирование симптомов и эффективность лечения.

В новом согласительном документе отмечена отрицательная связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью ГЭРБ, а также частотой развития пищевода Баррета и аденокарциномой пищевода.

В материалах III Маастрихтского соглашения есть указания на синергичное повреждающее действие *H. pylori* и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на слизистую оболочку желудка. IV Маастрихтское соглашение рекомендует всем пациентам нуждающимся в длительном приеме

НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 или ацетилсалициловой кислоты проведение диагностики и лечения инфекции *H. pylori*. Кроме того, было подчеркнута необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) у данной категории пациентов наряду с антихеликобактерной терапией.

Обсуждался вопрос о влиянии антихеликобактерной терапии на атрофию и кишечную метаплазию слизистой. Метаанализ 12 исследований с участием 2658 пациентов показал, что эрадикация *H. pylori* при атрофии достоверно улучшает состояние слизистой оболочки тела, но не антрального отдела желудка, и не влияет на кишечную метаплазию [1, 3, 5].

Эрадикационная терапия является терапией первой линии при низкодифференцированной лимфоме желудка (MALT-лимфома). На ранних стадиях развития MALT-лимфомы (I-II стадия) проведение антихеликобактерной терапии в 60–80% ведет к излечению. При наличии транслокации данный вид лечения не эффективен, требуется назначение дополнительных альтернативных методов.

В отношении экстрагастроинтестинальных заболеваний, имеются доказательства связи хеликобактерной инфекции с развитием железодиффузной анемии неуточненной этиологии (в 40% случаев), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (в 50% случаев) и дефицита витамина B₁₂ [1, 4, 5].

Имеющиеся данные не позволяют утверждать, что между другими заболеваниями, в том числе включая болезни сердечно-сосудистой системы и неврологическими заболеваниями, существует четкая связь. Выявлена взаимосвязь *H. pylori* и ряда неврологических заболеваний: инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона. Однако полученных данных недостаточно для установления четкой причинно следственной связи или взаимодействия с лечением.

Продemonстрирована отрицательная связь между инфекцией *H. pylori* и распространением некоторых заболеваний, таких как: астма, ожирение и аллергия в детском возрасте.

Установлено, что у части пациентов, инфицированных *H. pylori*, эрадикация увеличивает биодоступность препаратов, в частности – тироксина и L-дофы [1, 4, 5].

Диагностические тесты и лечение инфекции *H. pylori*

В рамках последних консенсусов рассматривался вопрос о концепциях и критериях первичной диагностики хеликобактерной инфекции. Приоритет был отдан неинвазивным методам, в первую очередь дыхательному тесту с мочевиной и анализу кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител, была подчеркнута их фактическая эквивалентность. В ряде случаев (прием антибиотиков, ИПП, желудочно-кишечное кровотечение, атрофия слизистой желудка, рак желудка), ассоциированных со снижением бактериальной нагрузки, возможно использование серологических методик определения *H. pylori*. IV Маастрихтское соглашение подчеркивает большую вариабельность антигенов, используемых в коммерческих серологических тест-системах и рекомендует только стандартизированные тесты для определения Ig-G антител.

Прием ИПП может явиться причиной ложноположительных результатов для всех диагностических методик (за исключением серологических). В связи с вышеизложенным, рекомендуется отмена приема ИПП за две недели до проведения культуральных

Антихеликобактерная терапия (Маастрихт-IV, 2010 г.)		
Терапия	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину
1-я линия	ИПП + КЛР + АМК или МТР Квадротерапия на основе препаратов висмута	Квадротерапия на основе препаратов висмута Последовательная терапия Квадротерапия без препаратов висмута
2-я линия	Квадротерапия на основе препаратов висмута	ИПП + левофлоксацин + АМК
3-я линия	Подбор препарата на основе чувствительности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	
При аллергии на производные пенициллина	ИПП + КЛР + МТР «Терапия спасения»: ИПП + КЛР + левофлоксацин	Квадротерапия на основе препаратов висмута
Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута : ИПП+МТР+ТТР+ВСМ. Квадротерапия без препаратов висмута : ИПП+КЛР+АМК+МТР. Последовательная терапия: ИПП+АМК 5 дней, ИПП+КЛР+МТР 5 дней. КЛР – кларитромицин, АМК – амоксициллин, ВСМ – висмута трикалия дицитрат, ТТР – тетрациклин, МТР – метронидазол.		

исследований. При невозможности отмены препаратов приоритет отдается серологическим тестам с определением Ig-G антител.

Маастрихт-III (2005 г.) рекомендовал использование в качестве антихеликобактерной терапии первой линии сочетание:

- ИПП в стандартной дозе;
- (омепразол – 20 мг, лансопразол – 30 мг, рабепразол – 20 мг, или эзомепразол – 20 мг);
- кларитромицин (КЛР) 500 мг;
- амоксициллин (АМК) 1000 мг или метронидазол (МТР) 500 мг

Все препараты назначались 2 раза в день, длительностью не менее 10–14 дней.

В качестве терапии второй линии (квадротерапию):

- висмута трикалия дицитрат (ВСМ) 120 мг 4 раза в день;
- тетрациклин (ТТР) 500 мг 4 раза в день;
- метронидазол (МТР) 500 мг 3 раза в день;
- ИПП в стандартной дозе.

В ряде случаев допускалось использование квадротерапии в качестве терапии первой линии.

В IV Маастрихтском консенсусе предложены различные подходы к назначению терапии, в зависимости от устойчивости микроорганизма к кларитромицину (КЛР). В основу этих рекомендаций легли данные более ста метаанализов эффективности различных схем антихеликобактерной терапии, проведенных с 1992 по 2010 гг. [6–10]. При резистентности к КЛР эффективность стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации (включающей КЛР) значительно снижается и составляет не более 10–30%. При отсутствии эффекта на первичную терапию, при выборе второй линии терапии при проведении эндоскопии необходимо стандартное определение чувствительности к антибиотикам, что связано с высокой вероятностью резистентности к антибактериальным препаратам. При отсутствии ответа на терапию второй линии исследование чувствительности к антибиотикам проводится во всех случаях. Культуральный метод идентификации чувствительности *H. pylori* к КЛР рекомендуется в регионах, где частота резистентности штаммов *H. pylori* превышает 15–20%. При этом было отмечено, что при невозможности культурального исследования чувствительности, для определения резистентности к КЛР, а так же антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Таким образом, IV Маастрихтский консенсус несколько расширил показания для определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам:

- Перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к КЛР (выше 15–20%).

- Перед назначением терапии второй линии при проведении эндоскопического исследования во всех регионах.

- В случае неэффективности терапии второй линии. В соответствии с новыми рекомендациями выбор схемы антихеликобактерной терапии диктуется уровнем резистентности НР к антибактериальным препаратам в данном регионе [1, 3–6, 11–14].

I. Если резистентность к КЛР не превышает 15–20%, то в качестве терапии первой линии может быть использована стандартная тройная терапия:

- ИПП + КЛР + АМК или ИПП + КЛР + МТР или стандартная квадротерапия с препаратом висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ.

В настоящее время схемы с АМК и МТР считаются эквивалентными. Дозировки препаратов остаются прежними. Нововведением IV Маастрихтского соглашения является введение регламентированных схем лечения для пациентов с аллергией на препараты пенициллинового ряда. В таких случаях схема с АМК исключается, возможна тройная терапия с левофлоксацином: ИПП + КЛР+левофлоксацин.

В качестве терапии второй линии используется стандартная квадротерапия с препаратом висмута (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). При неэффективности проводится индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам – терапия третьей линии (таблица).

II. В регионах с высокой резистентностью к КЛР, в качестве терапии первой линии рекомендуется только терапия с препаратом висмута – квадротерапия (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). В странах, где данный препарат недоступен (Франция), в качестве альтернативной терапии следует рассматривать последовательную эрадикационную терапию:

- ИПП+АМК 5 дней, затем ИПП+КЛР+МТР 5 дней или
- квадротерапию, не содержащую препаратов висмута: ИПП+КЛР+АМК+МТР.

Последовательная антихеликобактерная терапия в предыдущих консенсусах не обсуждалась, однако серия успешных исследований последних лет, позволила включить ее в последние рекомендации. Последовательное назначение антибактериальных препаратов – преодоление устойчивости *H. pylori* к КЛР и снижение побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов.

В качестве терапии второй линии рекомендуется тройная терапия с левофлоксацином: ИПП + левофлоксацин + АМК.

При отсутствии эффекта для продолжения лечения необходимо определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам (см. таблицу) В материалах консенсуса подчеркивается быстрый рост левофлоксацинорезистентных штаммов *H. pylori*.

Консенсус 2010 г. показал, что пролонгация тройной терапии с 7-го до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем на 5%, а не на 12%, как считалось ранее.

Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии используются стандартные неинвазивные тесты (дыхательный тест с мочевиной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител), серологические методы не рекомендуются. Результат эрадикации определяется как минимум через 4 нед после окончания лечения [14].

Выдвинуто утверждение, что назначение высоких доз ИППП (два раза в день) повышает эффективность тройной терапии на 8%.

Отмечено, что включение некоторых видов пробиотиков и пребиотиков в стандартную тройную терапию значительно снижает частоту побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Экспертный совет последнего консенсуса впервые четко регламентировал показания и длительность кислотосупрессивной терапии. При неосложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки применение ИППП после эрадикации не рекомендуется. Напротив, при язвенной болезни желудка и осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки показано продолжение лечения ИППП. В случае язвенного кровотечения эрадикационную терапию рекомендовано начинать сразу после возобновления перорального питания, для снижения частоты рецидивов кровотечения.

Профилактика рака желудка и других осложнений

Распространенность в популяции рака желудка и высокая смертность (около одного млн человек в год) в исходе заболевания.

По оценкам ряда исследователей инфицированность *H.pylori* увеличивает риск развития рака желудка примерно в шесть раз. На настоящий момент патогенетическая взаимосвязь рака желудка и *H.pylori* является предметом многочисленных исследований в области генетики, морфологии и патофизиологии [13]. Согласно III Маастрихтскому консенсусу к патогенным канцерогенам принято относить факторы вирулентности бактерии, отягощенный семейный анамнез, аутоиммунную патологию, факторы питания, социально-экономические факторы. Маастрихт-IV расширил эти положения. На настоящий момент имеются доказательства прямого мутагенного действия *H.pylori* в клеточных линиях и на животных моделях. Однако специфического генетического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике, до сих пор не найдено.

Одним из актуальных вопросов является возможность предотвращения и торможение паранеопластических процессов в слизистой оболочке желудка (атрофии и кишечной метаплазии) путем антихеликобактерной терапии. Недавно проведенный метаанализ показал, что атрофия может регрессировать, но только в теле желудка. Кишечная метаплазия является необратимым процессом [14].

На последнем консенсусе выделены случаи, когда должна проводиться эрадикация для профилактики развития рака желудка:

- диагноз рака желудка у родственников, первой степени родства;
- пациентам с новообразованием желудка в анамнезе, которым проводилось эндоскопическое исследование или субтотальная резекция желудка;

- пациентам, страдающим гастритом высокого риска;
- пациентам с хроническим подавлением кислотной продукции желудка (более года);
- пациентам имеющим внешние факторы риска рака желудка (курение, воздействие пыли, угля, кварца);
- *H.pylori*-положительные пациенты, опасющиеся развития рака желудка

Принято утверждение о необходимости разработки вакцины, так как вакцинация может стать оптимальным способом ликвидации инфекции *H.pylori* в популяции.

Заключение

Таким образом, история Европейских рекомендаций по диагностике и лечению *H.pylori* инфекции насчитывает более 15 лет. Последний период ознаменовался рядом значительных дополнений:

- Обращает на себя внимание расширение показаний для проведения эрадикационной терапии.
- Рост резистентности к КАР диктует необходимость рационального использования препаратов, необходимость совершенствования и интеграции новых схем. Использование в качестве терапии первой линии квадротерапии и последовательной терапии. Введены новые схемы лечения с применением левофлоксацина для пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда, а также рассматривается вариант терапии для регионов, где препараты висмута недоступны. Использование препаратов с низким уровнем резистентности к *H.pylori*: препараты висмута, ТТР, АМК.
- Рекомендуются использовать высокие дозы ИППП в протоколах тройной терапии первой линии.
- Существенно укрепилась позиция сторонников профилактики рака желудка путем проведения эрадикационной терапии.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). Вестник практического врача. Спецвыпуск. 2012; 1: 23–30.
2. Мубаракшина О.А., Щербова З.Р. Современные подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Медицинский вестник. 2012; 27 (604): 14.
3. Пиманов С.И., Лея М., Макаренко Е.В. Рекомендации консенсуса Маастрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе. Consilium medicum. 2012; 8 (14): 11–21.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter Pylori* infection – Maastricht IV / Florence Consensus Report Gut. 2012; 61: 646–64.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., European *Helicobacter Pylori* study group (Европейская группа по изучению *Helicobacter Pylori*, EHSG) Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет о согласительной конференции Маастрихт IV. Флоренция. Вестник практического врача. Спецвыпуск. 2012; 1: 6–22.
6. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности. Вестник практического врача. Спецвыпуск. 2012; 1: 24–36.
7. Glupczinski Y. European multicenter study on *H.pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori* from basic research to clinical issues. Villars-sur-Ollon, Switzerland; 2011.
8. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. 2010; 59 (8): 1143–53.
9. Megraud F. Antimicrobial resistance and Approaches to Treatment. In: Sutton P., Mitchell H.M., ed. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Wallingford, UK: CABI; 2010.

10. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M. et al. *Helicobacter Pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2012; doi: 11.1136/gutjnl-2012-302254.

11. Ткаченко Е.И., Барышникова Н.В., Денисова Е.В. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 5: 73–76.

12. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнте-

рологической практике. Справочник поликлинического врача. 2010; 12: 54–56.

13. Asaka M., Sepulveda A.R., Sugiyama T., Graham D.Y. Gastric Cancer. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter

14. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro M.J. et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. Helicobacter. 2010; 15: 201–205.

15. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита. Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения. 2010; 28: 1702–1706.

Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени

Т.Е.Полунина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ

В статье представлены эпидемиология, патогенез, классификация, алгоритм диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Большое внимание уделено взаимодействию лекарственных препаратов. В статье раскрыт алгоритм диагностического поиска, этапы диагностики, дифференциальной диагностики, разбираются современные подходы к терапии лекарственных поражений печени.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатотоксическое действие, острая печеночная недостаточность, гепатиты, некроз, стеатоз, холестаз, цитохромы, метаболизм, лекарственная идиосинкразия, желтуха.

Diagnostics and approaches to the treatment of drug-induced liver injury

T.E.Polunina

Department of Internal Medicine
Propeaedeutics and Gastroenterology, MSMDU

The article presents epidemiology, pathogenesis, classification, approaches to diagnostics and treatment of drug-induced liver injury. Much attention is paid to the drug interactions. The paper describes diagnostic algorithm, differential diagnosis, and current approaches to the treatment of drug-induced liver injury.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, acute liver failure, hepatocytes, necrosis, steatosis, cholestasis, cytochromes, metabolism, drug idiosyncrasy, jaundice.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – клинические и морфологические изменения печени, вызванные прямым или опосредованным негативным воздействием лекарственных препаратов или их метаболитов. ЛПП составляют более 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарств. В последние годы значение ЛПП существенно возросло, что объясняется повышением количества лекарственных средств на фармацевтическом рынке, отпускаемых без рецепта, несоблюдением способов и режимов приема препаратов, а также высоким распространением среди населения хронических диффузных заболеваний печени.

В настоящее время в США ЛПП стали главной причиной развития острой печеночной недостаточности (ОПН). Побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли причинного фактора желтухи у 2–5% стационарных больных, 40% гепатитов – у пациентов старше 40 лет и 25% случаев – фульминантной (острой) печеночной недостаточности [1–3]. В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2,7% госпитализированных больных. Чаще всего ЛПП связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [4, 5]. Во фтизиатрии частота медикаментозных поражений печени составляет от 15 до 20% [6].

Так как ЛПП могут имитировать симптомы различных острых и хронических заболеваний печени, верификация диагноза может вызывать серьезные затруднения. Установление точного и своевременного диагноза в данном случае играет ведущую роль в тактике ведения пациента [7].

Основные факторы развития ЛПП

Характер лекарственного поражения печени зависит от свойств лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов (рис. 1). Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Установлено, что если больной одновременно принимает шесть или более препаратов, вероятность побочных эффектов может достигать 80%.

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарственных средств, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие лекарств. Более одного лекарства принимают пример-