

ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Под лекарственным поражением печени (ЛПП) понимают патологию широкого спектра – от клинически бессимптомного лабораторного изменения печеночных проб до фульминантной острой печеночной недостаточности в результате применения лекарственных средств, трав или пищевых добавок. Существует два основных варианта ЛПП, когда оказывается прямое (дозозависимое) повреждающее и непрямое (идиосинкразическое) действие. Если ЛПП с прямым повреждением являются предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП является более сложным для диагностики и лечения. Наиболее частой причиной ЛПП выступают антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и иммунодепрессанты. Диагноз ЛПП ставится методом исключения. Лечение начинается с немедленного прекращения использования лекарственного средства, растительного препарата или биологически активной добавки, которые могли вызвать поражение печени. Специфических антидотов для лечения идиопатического ЛПП не существует, проводится симптоматическое лечение. В случае возникновения холестаза нередко используется урсодезоксихолевая кислота. При развитии острой печеночной недостаточности положительный прогноз существенно улучшает только трансплантация печени.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, идиосинкразия, холестаз, острая печеночная недостаточность, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса®.

S.I. PIMANOV, MD, Prof., E.V. MAKARENKO, MD, Prof.
Vitebsk State Medical University, Belarus

IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Drug-induced drug liver lesion (DILL) means the pathology of a wide spectrum – from clinically asymptomatic laboratory changes in liver function tests to fulminant acute hepatic insufficiency as a result of application of drugs, herbs or dietary supplements. There are two main options of DILL when direct (dose-dependent) and indirect damage (idiosyncratic) effect is exerted. Direct damage DILL cases are predictable, the more rare idiosyncratic variant can appear quite unexpectedly. Idiosyncratic DILL is more complex to diagnose and treat. The most common reason for DILL are use of antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. The diagnosis of DILL is stated by a method of elimination. The treatment begins with the immediate discontinuation of the administration of drugs, herbal medication or dietary supplements that can cause liver damage. There are no specific antidotes for the treatment of idiopathic DILL, symptomatic treatment is administered. In case of cholestasis ursodeoxycholic acid is often used. With the development of acute liver failure the positive forecast is significantly improved only by liver transplantation.

Keywords: drug-induced liver lesion, idiosyncrasy, cholestasis, acute hepatic failure, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

Поражения печени, возникающие вследствие применения лекарственных средств, остаются актуальной проблемой медицины и являются основной причиной острой печеночной недостаточности (ОПен) в США и Западной Европе [1]. Основательные обзоры российских авторов доказывают необходимость изучения практическим врачом этой сложной патологии [2–4]. В англоязычной литературе общепринятым термином для таких заболеваний стал «drug-induced liver injury» (DILI), в качестве эквивалента которому в русскоязычной литературе применяется термин «лекарственные поражения печени» (ЛПП) [3]. В последние годы во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема растительных средств и пищевых биологически активных добавок (БАД).

Ежегодно в США выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени из-за развития ЛПП. Частота ЛПП составля-

ет 1–19 случаев на 100 000 населения в год, по другим данным – 3–6% от всех случаев применения ЛС [3, 5, 6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

По МКБ-10 токсическое поражение печени относится к рубрике K71. Включает следующие патологии: лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени, токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

Кроме статистической классификации МКБ, существует патогенетическая классификация лекарственных поражений печени, которая также предусматривает 2 варианта повреждения органа: 1) прямое повреждающее действие; 2) непрямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (рис. 1). Прямое повреждающее действие на печень оказывает, в частности, ацетаминофен в дозе

более 10 г/сут, что является причиной большинства трансплантаций при ОПeН. В то же время при этом варианте ЛПП имеют определенное значение индивидуальные особенности чувствительности организма.

В качестве основных вариантов ЛПП различают печеночный (печеночно-клеточный), холестатический и смешанный типы поражения печени [3]. Каждый из типов соответствует определенному поражению основных мишеней – гепатоцитов, в результате чего происходит цитолиз, или желчных капилляров, когда возникает холестаза (*табл. 1*). В то же время холестаза может возникать и при поражении транспортных систем гепатоцита, в результате чего в желчь не поступают ее компоненты. Еще одним вариантом холестазы, причем прогностически неблагоприятного, является синдром исчезающих желчных протоков, который наблюдается при лечении такими препаратами, как аминазин, галоперидол, амоксициллин-клавулановая кислота, росиглитазон и триметоприм-сульфаметоксазол.

Кроме того, при длительном применении ЛС возможны различные морфологические лекарственные поражения печени: стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз, сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения.

Если уровень АЛТ ≥ 3 верхних границ норм, а отношение $R \geq 5$ ($R = \text{АЛТ: АЛТвгн/ЩФ:ЩФвгн}$)¹, то устанавливается печеночный тип лекарственного поражения печени.

Таблица 1. Лабораторные характеристики разных типов лекарственных поражений печени

№ п/п	Тип поражения	Лабораторная характеристика
1	«Чистая желтуха»	↑ неконъюгированного билирубина
2	Холестатический тип	↑ ЩФ, ЛАП, ГГТ
3	Желтушно-холестатический тип	↑ билирубина, ЩФ, ЛАП, ГГТ
4	Гепатит	↑ АЛТ, АСТ, ГГТ коэффициент де Ритиса (АСТ:АЛТ) <1
5	Холестатический гепатит	↑ АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ
6	Некротический тип	↑ АЛТ, АСТ; коэффициент де Ритиса (АСТ:АЛТ) >1, обычно – ↑ билирубина, ЩФ, ГГТ, ↓ ХЭ, ПИ, ↑ МНО
7	Холангитический тип	↑ АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, возможно – ↑ билирубина ↓ ХЭ, + ↑ титра аутоантител

Примечание. АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХЭ – холинэстераза, ЛАП – лейцинаминопептидаза, ПИ – протромбиновый индекс.

Рисунок 1. Схема патогенетической классификации лекарственных поражений печени



Таблица 2. Препараты, наиболее часто вызывающие лекарственно-индуцированную патологию печени различных типов

	Тип лекарственного поражения		
	Печеночный	Смешанный (повышены уровни АЛТ и щелочной фосфатазы)	Холестатический (преобладает повышение уровня щелочной фосфатазы)
Лекарственное средство	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетаминофен (парацетамол) • Изониазид • НПВС • Статины • Тетрациклин • Кетоконазол • Омепразол • Рифампицин • Фитопрепараты 	<ul style="list-style-type: none"> • Амитриптилин • Клиндамицин • Эналаприл • Нитрофураны • Сульфаниламиды • Верапамил 	<ul style="list-style-type: none"> • Пероральные контрацептивы • Эритромицин • Трициклические антидепрессанты • Эстрогены • Ампициллин • Каптоприл • Триметоприм • Тиабендазол

В случае повышения уровня щелочной фосфатазы ≥ 2 верхних границ нормы, а упомянутое отношение $R \leq 2$ – холестатический. В случае если уровень АЛТ > 3 верхних границ норм, а уровень щелочной фосфатазы > 2 верхних границ нормы при отношении R между 5 и 2, устанавливается смешанный тип поражения (табл. 1, 2). Если резко повышен уровень сывороточной АЛТ и незначительно щелочной фосфатазы, имеется поражение по печеночному типу, если резко повышен уровень щелочной фосфатазы при незначительном повышении активности АЛТ – поражение по холестатическому типу.

ФАКТОРЫ РИСКА ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Если ЛПП с прямым повреждением являются в целом предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП (ИЛПП) является более сложным для диагностики и лечения. Поэтому внимание исследователей в последние годы сосредоточено преимущественно на изучении ИЛПП.

Недавно изданное клиническое руководство по диагностике и лечению ИЛПП Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) подытоживает ситуацию проблемы лекарственных поражений печени [6].

Различают генетические и негенетические факторы риска ИЛПП. К негенетическим факторам риска относят индивидуальные характеристики, внешние воздействия и особенности ЛС. Индивидуальные характеристики, влияющие на вероятность ИЛПП, включают: возраст, пол, беременность, неполноценное по содержанию белков питание, ожирение, сахарный диабет, коморбидность и характер заболевания, из-за которого проводилось лечение. Внешние воздействия: курение, употребление алкоголя и наличие инфекций. Особенности ЛС: фармакологи-

ческая характеристика, его суточная дозировка, метаболический профиль, точка воздействия и перекрестная чувствительность, межлекарственное взаимодействие и сопутствующие назначения других ЛС [3, 6].

Хотя традиционно считается, что при ИЛПП дозировка ЛС не имеет значения, анализ препаратов, запрещенных к применению в США из-за побочных эффектов, показывает, что доза активного вещества в их составе обычно превышала 50 мг/сут.

С увеличением возраста пациентов отмечается рост частоты ЛПП. В детском возрасте ЛПП почти не встречается, отмечено только повышение риска развития синдрома Рея от применения ацетилсалициловой кислоты при вирусной инфекции и возникновение ЛПП в результате приема вальпроевой кислоты. Пропилтиоурацил может вызвать тяжелые ЛПП во всех возрастных группах, но наиболее чувствительны к нему дети [6].

Считается, что женщины страдают ЛПП чаще, однако нет убедительных доказательств различий ИЛПП по полу. Женщины в большей степени подвержены риску ЛПП при приеме миноциклина, α -метилдофы, диклофенака, нитрофурантоина, эритромицина, невирапина, а мужчины – азатиоприна. В случае приема миноциклина, α -метилдофы, диклофенака и нитрофурантоина у женщин чаще наблюдается хронический аутоиммунный гепатит.

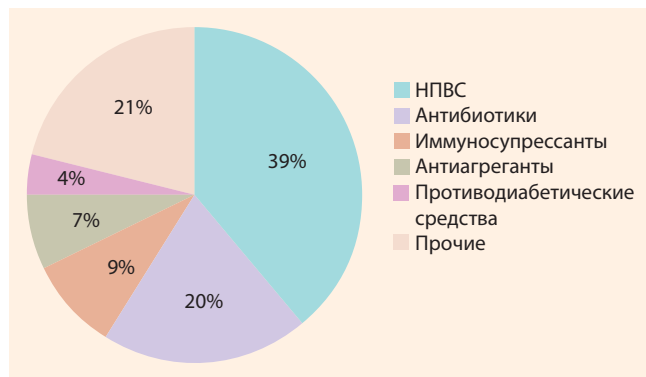
ЛПП редко наблюдается у беременных женщин в связи с тем, что они ограничивают применение ЛС. Описано развитие ЛПП в случае внутривенного введения больших доз тетрациклина беременным, однако такое лечение в развитых странах в настоящее время не используется. ЛПП у беременных могут вызывать метилдопа, гидралазин, антимикробные и противовирусные препараты, а также пропилтиоурацил.

Если ЛПП с прямым повреждением являются в целом предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП (ИЛПП) является более сложным для диагностики и лечения

Отсутствуют убедительные клинические доказательства того, что при сахарном диабете в целом возрастает риск ЛПП. В то же время доказано, что в случае применения метотрексата и противотуберкулезных ЛС пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития ЛПП. По данным регистра ЛПП в США (United States Drug-Induced Liver Injury Network – DILIN), тяжесть течения ЛПП у больных сахарным диабетом обычно выше.

Несмотря на отсутствие доказательств того, что злоупотребление алкоголем повышает в целом риск ЛПП, установлено, что значительное употребление алкоголя является фактором риска возникновения ЛПП при использовании ацетаминофена (парацетамола), метотрексата и изониазида. Из-за риска ЛПП не рекомендуется применять дулоксетин с алкоголем, хотя соответствующие доказательства в литературе отсутствуют.

Рисунок 2. Лекарственные средства (%), наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени [1]



Хотя общее правило ЛПП гласит, что **любое ЛС является потенциально гепатотоксичным** [7], есть препараты, которые наиболее часто проявляют этот побочный эффект (рис. 2) [1]. Разумеется, результаты исследования зависят от использованной выборки, региона, системы регистрации ЛПП. В целом на долю антибиотиков и противовоспалительных препаратов приходится более 60% всех ЛПП [6]. Среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) лидируют диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксициллин клавуланат [8].

В вышеупомянутом клиническом руководстве АСГ по диагностике и лечению ИЛПП возможности генетического определения факторов риска этой патологии названы «находящимися на инфантильном этапе» [6]. Тем не менее можно не сомневаться, что через 1–2 десятилетия генетический подход к оценке факторов риска ИЛПП станет ведущим. Уже сейчас получены весьма впечатляющие результаты. Расшифрованы лейкоцитарные HLA-локусы, ассоциированные с развитием ИЛПП при воздействии определенных ЛС и БАД (табл. 3), а также генетически детерминированные регуляторы, участники метаболизма и транспорта изониазида, диклофенака, симвастина, амоксициллина-клавуланата, противоту-

беркулезных препаратов и других ЛС [1, 9]. Прием ЛС повышает вероятность развития ИЛПП при наличии соответствующих генетических дефектов, но пока эти данные в рутинной клинической практике не применяются.

ДИАГНОСТИКА ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Как указано в клиническом руководстве по диагностике и лечению ИЛПП АСГ, **диагноз этого заболевания ставится методом исключения**. Требуется достаточно обширное клиническое, лабораторное, инструментальное, а в ряде случаев – морфологическое исследование (рис. 3).

Важнейшее значение в диагностике ЛПП имеет анамнез использования ЛС. Обычно ЛПП возникают в течение 6 мес. после назначения новых ЛС, но возможны исключения. Нитрофураны, миноциклин и статины могут иметь длинный латентный период.

Тщательный анамнез жизни и заболевания необходим наряду с лекарственным анамнезом. Требуется опросить пациента о путешествиях в регионы, эндемичные по вирусному гепатиту Е. Следует учесть сопутствующие заболевания, характер тестов на чувствительность к ЛС, реакции на другие ЛС в анамнезе, наличие заболевания печени, характер употребления алкоголя, начало и длительность приема ЛС. Если в отношении ЛС получить информацию от пациентов обычно удается, то установление использования трав и пищевых добавок требует дополнительного тщательного опроса.

Кроме выполнения стандартного биохимического анализа крови, следует определять протромбиновый индекс (ПТИ) или международное нормализованное отношение (МНО) для оценки функции печени. Резкое снижение ПТИ свидетельствует о развитии ОПeН. В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ИЛПП АСГ, следует также обратить внимание на количество эозинофилов в анализе крови. Необходимо исключить острый вирусный гепатит, т. е. определить серологические маркеры вирусных гепатитов А, В и С (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA). Для исключения аутоиммунного гепатита требуется оценить серологические маркеры (ANA, AMA, SMA, anti-LKM, уровень IgG). В случае если пациент посещал эндемичные по гепатиту Е регионы в последние 10 нед., следует определить anti-HE IgM. Если классические вирусные гепатиты исключены, а имеется лимфоцитоз и лимфаденопатия, необходимо выполнить иммуносерологические тесты на острую цитомегаловирусную инфекцию и острую вирусную инфекцию Эпштейна – Барр. В качестве редкой причины острого вирусного гепатита может выступать *herpes virus-6* или парвовирус В19.

Таблица 3. Ассоциация HLA-локусов с идиосинкразическими лекарственными поражениями печени

Лекарственное средство	Тип поражения печени	HLA-локус
Амоксициллин-клавуланат	Гепатоцеллюлярный/холестатический	DRB1*1501-DQB1*0602 A*0201
Флуклоксациллин	Холестатический	B*5701
Ксимелагатран (эксанта)	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0701-DQA1*0201
Тиклопедин	Холестатический	A*3303
Люмиракоксиб	Холестатический	DRB1*1501-DQB1*0602
Нимесулид	Гепатоцеллюлярный/смешанный	DRB1*0708-DQB1*0204 DRB1*0713-DQB1*0206
Кетопрофен	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0413-DQB1*0306
Зеленый чай (пищевая добавка экстракта зеленого чая)	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0103-DQB1*0205

В настоящее время установлены сывороточные маркеры острого повреждения печени (повышение уровня сывороточной сорбитолдегидрогеназы; активация Th1, Th2 с выработкой определенного набора цитокинов; M-30, M-65; при передозировке ацетаминофена с развитием ОПeН – miRNAs, HMGB-1) [10], однако эти тесты не являются рутинными.

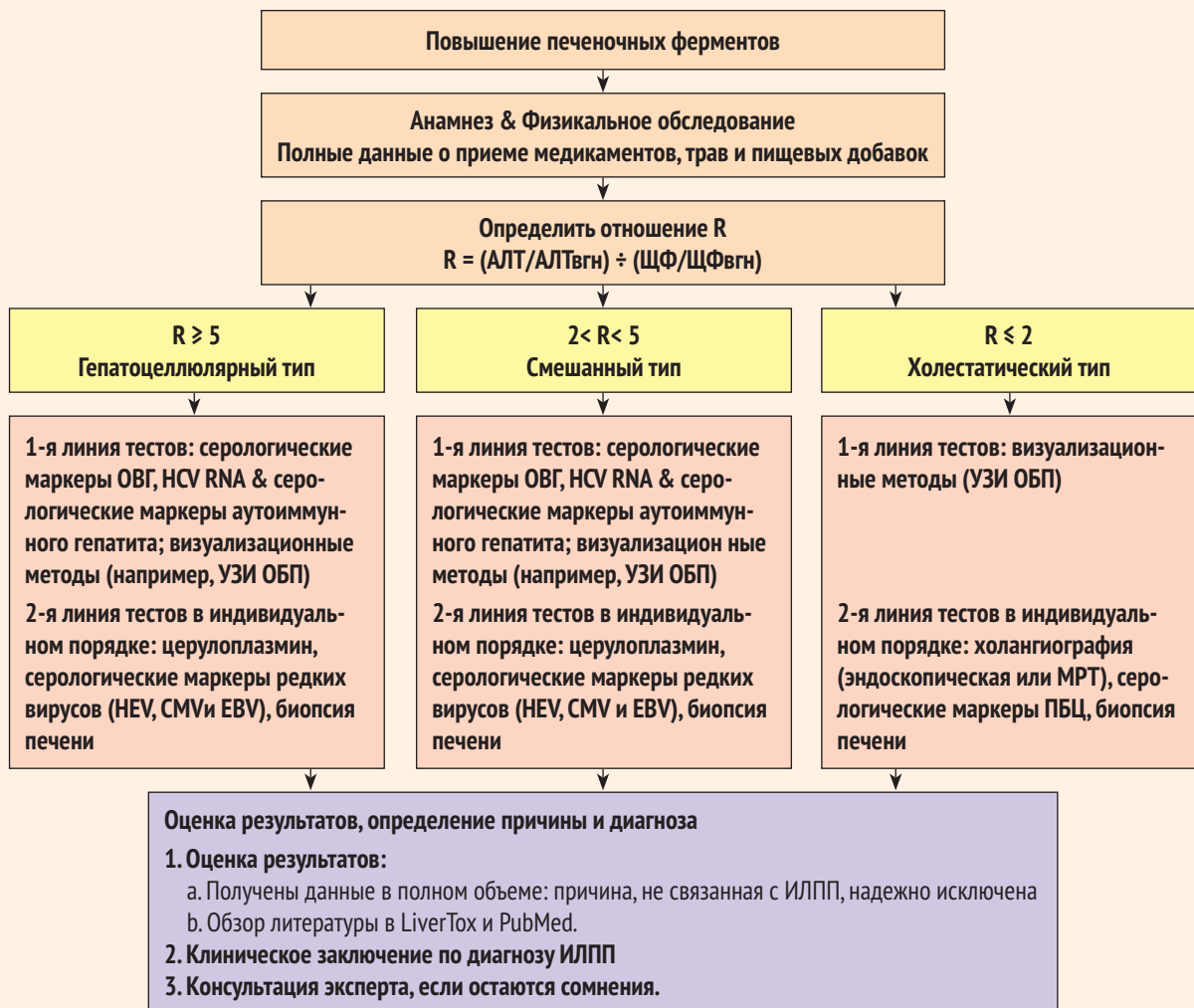
Инструментальное исследование включает, прежде всего, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Основная задача УЗИ при холестазе – исключить механическую желтуху. В ряде случаев на фоне приема ЛС возможна манифестация не диагностированного ранее цирроза печени, признаки которого также можно определить при УЗИ. Из методов визуализации может применяться компьютерная томография (КТ) или магниторезонансная томография (МРТ). При необходи-

мости оценки состояния желчных протоков для проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом выполняется МРТ-холангиография или эндоскопическая ретроградная панкреато-холангиография.

Поиск причины гепатита включает диагностику стеатогепатита, острого алкогольного гепатита, дефицита α1-антитрипсина, гемохроматоза, синдрома Бадда – Киари, первичного билиарного цирроза и болезни Вильсона – Коновалова. Для диагностики болезни Вильсона – Коновалова следует определить уровень сывороточного церулоплазмينا, содержание меди в суточной моче, осуществить поиск кольца Кайзера – Флейшера, а также провести соответствующее генетическое типирование.

Биопсия печени не является обязательной, но имеет важное значение не столько для подтверждения ЛПП,

Рисунок 3. Алгоритм обследования при подозрении на идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ИЛПП) в соответствии с Рекомендациями Американской Коллегии Гастроэнтерологов (ACG)



Примечание. АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АЛТвн – верхняя граница нормы аланиновой аминотрансферазы; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЩФвн – верхняя граница нормы щелочной фосфатазы; ОВГ – острый вирусный гепатит; HCV RNA – определение вируса гепатита С по ее РНК с помощью метода полимеразной цепной реакции; УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости; HEV – вирус гепатита E; CMV – цитомегаловирус; EBV – вирус Эпштейна – Барр; МРТ – магниторезонансная томография; ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

сколько для исключения ряда диффузных заболеваний печени. В рекомендациях ACG по диагностике и лечению ИЛПП определены следующие ситуации, при которых может быть показана биопсия печени:

- 1) выраженный рост значений биохимических маркеров поражения печени, несмотря на устранение воздействия предполагаемого повреждающего вещества (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 2) максимально повышенный уровень АЛТ не снизился более чем на 50% на 30–60 день от момента устранения предполагаемого повреждающего вещества при гепатоцеллюлярном типе ИЛПП или максимально повышенный уровень ЩФ не снизился более чем на 50% на 180 день от момента прекращения действия предполагаемого повреждающего вещества при холестатическом типе ИЛПП (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 3) в случае необходимости продолжения применения или повторного назначения подозреваемого в повреждающем действии вещества (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 4) для исследования наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности), если нарушения биохимических показателей сохраняются после 180 дней. Кроме того, необходимость биопсии печени должна быть рассмотрена, если аутоиммунная этиология гепатита окончательно не установлена, а требуется назначение иммуносупрессивной терапии (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности) [6].

Клинические проявления ЛПП неспецифичны и выражены в различной степени. Желтуха является наиболее манифестным симптомом, однако без учета других данных невозможно оценить тяжесть состояния больного. Лекарственный холестаз чаще имеет благоприятный прогноз. Аналогичная желтуха, с тем же уровнем общего билирубина может наблюдаться при фульминантной печеночной недостаточности. В случае развития ОПеН появляются такие симптомы, как недомогание, тошнота, рвота и боли в животе. Возможно развитие дегидратации, нарастание желтухи, отмечается печеночная энцефалопатия, тахикардия (при отеке головного мозга – брадикардия), артериальная гипотензия, гипервентиляция и лихорадка. При объективном обследовании обнаруживается желтушность кожных покровов, гепатомегалия, возможна сыпь. Уменьшение размеров печени является прогностически неблагоприятным признаком. В претерминальный период появляются асцит, инфекционные осложнения и отек головного мозга. Если не проведена трансплантация печени, причиной смерти пациентов обычно являются системные инфекции и отек головного мозга. В соответствии с рекомендациями ACG, трансплантация печени показана в тех случаях, когда нет признаков спонтанного выздоровления [6].

При гиперсенситивном (иммунологическом) варианте ИЛПП латентный период составляет 1–6 недель, имеется

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия, отсутствует зависимость от дозы препарата. Такой вариант ИЛПП наиболее характерен при использовании таких ЛС, как фенитоин, карбамазепин и ламотриджин [11].

В случае метаболического варианта ИЛПП латентный период составляет 1–52 недели и значительно варьирует, есть некоторая зависимость от дозы препарата, а кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия отсутствуют. Такой вариант поражения печени наиболее типичен при применении изониазида и пиразинамида.

КАК ОЦЕНИТЬ ПРОГНОЗ И НЕ ПРОПУСТИТЬ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ?

В большинстве случаев после прекращения приема ЛС (или растительного вещества, БАД) симптоматика ЛПП идет на убыль. Только в 10% при ИЛПП развивается ОПеН. Если появилась это тяжелое осложнение, признаками чего будут энцефалопатия и выраженное снижение протромбинового индекса или МНО, спонтанное выздоровление затруднительно. Обычно с момента появления желтухи до возникновения печеночной комы проходит около двух недель. В тяжелых случаях этот промежуток времени рассматривается как период для подготовки к трансплантации печени. При развитии ОПеН в результате ИЛПП без трансплантации выживает 23% больных, при трансплантации – 40%. В целом развитие ОПеН происходит медленнее при ИЛПП, чем при передозировке ацетаминофена. При ЛПП вследствие передозировки ацетаминофена начальные проявления печеночной недостаточности более выражены, чем при ИЛПП, но выживаемость выше. Это связано с тем, что скорость регенерации клеток печени при воздействии ацетаминофена выше, и заболевание разрешается быстрее, что обеспечивает более благоприятный прогноз [6]. Для прогноза выживаемости пациентов при ИЛПП можно использовать общепринятую шкалу MELD, однако эта шкала, как и другие, включая SOFA [12], не дает надежного прогноза выживаемости при ИЛПП [13].

Важнейшее значение в диагностике ЛПП имеет анамнез использования ЛС. Обычно ЛПП возникают в течение 6 мес. после назначения новых ЛС, но возможны исключения. Нитрофураны, миноциклин и статины могут иметь длинный латентный период

В 1978 г. Hуman Zimmerrnan опубликовал монографию «Hepatotoxicity», в которой показал, что развитие желтухи при лекарственно-индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода. Это правило широко было внедрено FDA в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени. Был введен термин «Hu’s law» (закон Хая): **если при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трех-**

кратное повышение верхнего уровня нормы аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции или других причин холестаза, согласно требованиям FDA, ЛПП следует расценивать как опасное и прекратить прием лекарственного средства. Закон Хая свидетельствует о появлении гепатоцеллюлярной желтухи. В настоящее время имеются некоторые модификации этого закона: учитывается изолированное повышение уровня АЛТ (или аспарагиновой аминотрансферазы – АСТ) в 8 раз, в 3 раза при сочетании с системными реакциями (боль в животе, лихорадка, тошнота, недомогание), 5-кратное повышение АЛТ в течение 2 недель и другие варианты [2, 6, 14, 15].

По данным DILIN, американские врачи в 30% случаев ЛПП используют урсодезоксихолевую кислоту. Привлекательность такого лечения объясняется апробированным каждым клиницистом-гепатологом эффектом УДХК, проявляющимся снижением уровня сывороточных маркеров холестаза и цитолиза при диффузных заболеваниях печени

Если выполняется закон Хая, смертность пациентов повышается на 10–50%. В настоящее время эксперты FDA считают, что имеется соответствие закону Хая, если соблюдаются одновременно следующие 4 условия: 1) уровень сывороточной аминотрансферазы (АЛТ или АСТ), равный или выше 3 верхних границ норм; 2) повышение уровня сывороточного общего билирубина более 2 верхних границ нормы; 3) отсутствие холестаза или незначительность его выраженности (уровень щелочной фосфатазы близок к нормальному значению); 4) отсутствие других причин, объясняющих поражение печени (вирусный гепатит А, В, С, другие вирусные инфекции, воздействие алкоголя, сердечная недостаточность и проч.) [14, 15].

Развитие хронического заболевания печени наблюдается в 15–20% случаев острой ИЛПП.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ИЛПП начинается с немедленного исключения приема подозреваемого ЛС, растительного препарата или БАД. Есть данные, что фатальный исход наблюдается, если причинное вещество поступало в организм более 2–3 дней. **В случае ИЛПП специфических антидотов не существует.** Проводится симптоматическое лечение. При развитии ОПеН существенно улучшает положительный прогноз только пересадка печени.

Глюкокортикостероиды (ГКС) для лечения ОПеН при ИЛПП не имеют доказательств эффективности. Хорошие результаты были получены в неконтролируемом исследовании небольшого объема при лечении ЛПП (гепатит или ОПеН) лишь комбинацией УДХК и ГКС [16]. Больные получали пульс-терапию ГКС в течение 3 дней или преднизолон 2–5 мг/кг/сут с последующим снижением дозы. УДХК

применялась в дозе 750–1 500 мг/сут в течение 4–10 недель всем пациентам.

По результатам одного из исследований показано, что N-ацетилцистеин, обычно применяемый как антидот при ЛПП вследствие передозировки ацетаминофена, дает эффект и при лечении ранних стадий ОПeН и комы, развившейся в случае ИЛПП [17, 18]. У детей не отмечен положительный результат такого лечения, более того, наблюдается обратный эффект. С учетом всех данных FDA не утвердил использование N-ацетилцистеина при лечении ЛПП, не связанных с применением ацетаминофена.

По показаниям (сыпь, эозинофилия) клиницисты применяют антигистаминные препараты.

По данным DILIN, американские врачи в 30% случаев ЛПП используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [6]. Привлекательность такого лечения объясняется апробированным каждым клиницистом-гепатологом эффектом УДХК, проявляющимся снижением уровня сывороточных маркеров холестаза и цитолиза при диффузных заболеваниях печени. Поэтому УДХК традиционно причисляют к гепатопротекторам. Безопасность и эффективность применения УДХК иллюстрируется результатами метаанализа, который подтвердил высокую эффективность УДХК при лечении холестаза беременных, и рекомендациями Европейской ассоциации изучения печени (EASL) по лечению холестазов. В соответствии с рекомендациями EASL, при холестазе беременных следует принимать внутрь УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сут [19, 20]. Кроме того, вследствие позитивного влияния УДХК на аутоиммунные процессы в печени EASL рекомендует этот препарат для лечения аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний печени. Учитывая, что при ИЛПП нередко

запускается аутоиммунный процесс, применение УДХК также представляется целесообразным.

Рекомендации по применению УДХК для лечения холестатического ЛПП содержатся в известном руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.-D. Kuntz [7]. Эти же авторы допускают применение в этой ситуации адеметионина.

В последних публикациях использование УДХК при холестатических вариантах ИЛПП рассматривается как традиционное [11]. Это объясняется механизмом действия УДХК. Препарат стимулирует экспрессию переносчиков желчных кислот BSEP и MRP2 mRNA, поэтому желчные кислоты удаляются из крови. Происходит активация транспорта каналикулярной мембраны через фосфорилирование. В гепатоците осуществляется стимуляция метаболизма гидрофобных желчных кислот в менее токсичные. УДХК обеспечивает защиту холангиоцитов, т. к. токсичные желчные кислоты удаляются из крови (замещаются). Ингибируется апоптоз гепатоцитов, стабилизируется митохондриальная мембрана и подавляется развитие фиброза.

В то же время использование гепатопротекторов при ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами, эффекта не дало [21].

В вышеупомянутых рекомендация EASL приводятся данные об эффективности УДХК в лечении двух третей случаев холестатических ЛПП [19, 22].

В России одним из зарегистрированных препаратов УДХК является препарат Урдокса®, производство которого соответствует стандартам GMP. Урдокса® – гепатопротекторный препарат, который оказывает желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое, гиполлипидемическое, иммуномодулирующее действие, изготавливается из европейской субстанции и имеет доступную стоимость упаковки.



ЛИТЕРАТУРА

- Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*, 2016, 28: 9-16.
- Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. *Медицинский совет*, 2013; 10: 32-37.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 3: 38-48.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 1: 21-28.
- Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122.
- Chalasanani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- Kuntz E., Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and Practice*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. 906 p.
- Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 327-334.
- Daly A. Pharmacogenomics of adverse events. *Gen Med*, 2013, 5(5): 2-12.
- Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspective. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 914-928.
- Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*, 2012, 2: 247-259.
- Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций. М.: Практическая медицина, 2016. 88 с.
- Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatology*, 2010, 53: 639-647.
- Reuben A. Hy's Law explained. US FDA, 2008. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/researchareas/ucm076783.pdf>
- Temple RJ. How Predictive Is Hy's Law. FDA, 2014. https://www.aasld.org/sites/default/files/documents/2014/IA_2_Temple.pdf.
- Wree A, Dechne A, Herzer K et al. Steroid and Ursodesoxycholic Acid Combination Therapy in Severe Drug-Induced Liver Injury. *Digestion*, 2011, 84: 54-59.
- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 2009, 137: 856-864.
- Chalasanani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1924-1934.
- Beuers U, Boberg KM, Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267.
- Kong X, Kong Y, Zhang F et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*, 2016, 95(40): 1-9.
- Saito Z, Kaneko Y, Kinoshita A et al. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16: 668.
- Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2006, 10: 207-217.
- http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41902.htm