

# Естественное течение лекарственно-индуцированного повреждения печени

Э. Бьорнссон, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университетская клиника Сальгренска, г. Гетеборг, Швеция

**Развитие острого гепатоцеллюлярного повреждения с желтухой у пациентов с лекарственно-индуцированным повреждением печени (ЛИПП) сопровождается летальностью от 10 до 50% в зависимости от «виновного» препарата.**

## Прогноз при остром ЛИПП

Большинство больных с клиническим острым ЛИПП полностью выздоравливают после отмены гепатотоксичного препарата и назначения симптоматической терапии. В легких случаях ЛИПП, которые вследствие невыраженности симптомов могут не диагностироваться, следует ожидать полного выздоровления без каких-либо остаточных клинических, лабораторных, радиологических и гистологических признаков болезни печени. Пациенты с ЛИПП и клинически значимыми симптомами повреждения печени (желтухой и др.), но без острой печеночной недостаточности (ОПН), как правило, также имеют благоприятный прогноз. Например, в одном из наших наблюдений 712 из 784 (90,8%) больных с ЛИПП и желтухой выздоровели и только 72 (9,2%) умерли или подверглись трансплантации печени (ТП). В целом неблагоприятный прогноз отмечается у пациентов с тяжелым ЛИПП, прогрессирующим в ОПН и сопровождающимся коагулопатией (международное нормализованное отношение >1,5) и энцефалопатией.

В большинстве стран Западной Европы наиболее частой идентифицируемой причиной ОПН является передозировка парацетамола. В то же время у пациентов с парацетамол-индуцированной печеночной недостаточностью, получавших лечение N-ацетилцистеином, прогноз, как правило, лучше по сравнению с больными с идиосинкразическим ЛИПП (выживаемость без трансплантации 60-80 vs 20-40% соответственно).

В крупнейшем на сегодня проспективном исследовании с участием пациентов с ОПН вследствие ЛИПП, проведенном в США, в случае развития энцефалопатии выживаемость составляла всего 25% (Ostapowicz et al., 2002). Во всех подгруппах больных ОПН тяжесть комы при поступлении ассоциировалась с более низкой выживаемостью; пол, возраст и этническая принадлежность, напротив, на выживаемость не влияли. Как сообщают авторы, достоверных предикторов исхода ОПН вследствие ЛИПП выявить не удалось.

В недавно завершившемся американском исследовании было установлено, что внутривенное введение N-ацетилцистеина может улучшить прогноз пациентов с ОПН вследствие ЛИПП, вирусного гепатита В и другой этиологии, включая больных с начальными стадиями энцефалопатии (Lee et al., 2009). Эмпирическое назначение кортикостероидов при ЛИПП с ОПН не рекомендуется по причине отсутствия эффекта по данным ряда исследований.

Всех пациентов, госпитализированных с тяжелым ЛИПП, учитывая их неблагоприятный прогноз, следует по возможности направлять на ТП.

## Клиника повреждения печени и исходы ЛИПП

Гепатоцеллюлярный тип ЛИПП определяется по формуле:

$$\frac{(АСТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) \text{ сыворотки} > 5,}{\text{где АСТ — аспартатаминотрансфераза,}} \\ \text{ВГН — верхняя граница нормы,}} \\ \text{ЩФ — щелочная фосфатаза.}$$

У больных с этим типом повреждения печени прогноз в целом хуже по сравнению с пациентами с холестатическим или смешанным ЛИПП (табл. 1). Тем не менее в проспективном исследовании острой тяжелой болезни печени, связанной с приемом лекарственных средств, летальность пациентов с гепатоцеллюлярным и холестатическим вариантами не различалась (Ibanez et al., 2002). Более частое проведение ТП у больных с тяжелым гепатоцеллюлярным ЛИПП может быть связано с тем, что эти пациенты, как правило, моложе и имеют ОПН, в то время как больные с холестатическим и смешанным ЛИПП обычно старше и часто имеют сопутствующие заболевания, при которых трансплантация противопоказана. Фатальные случаи у пациентов с холестатическим и смешанным ЛИПП часто вызваны сопутствующими заболеваниями, однако наличие тяжелой дисфункции печени и желтухи может быть причиной смерти

Исследование	Тяжелое гепатоцеллюлярное ЛИПП, n (%) (смерть или ТП, %)	Тяжелое холестатическое ЛИПП, n (%) (смерть или ТП, %)	Тяжелое смешанное ЛИПП, n (%) (смерть или ТП, %)
Ibanez et al., 2002	10/56 (17,8) (7,3)	4/31 (12,9) (4,0)	1/20 (5) (1,0)
Andrade et al., 2005	25/258 (9,7) (18,7)	5/89 (5,6) (4,1)	2/99 (2) (2,0)
Bjornsson, Olsson, 2005	52/409 (12,7) (39,13)	16/206 (7,8) (16,0)	4/165 (2,4) (4,0)
Chalassani et al., 2008	19/169 (11,2) (11,8)	4/68 (5,9) (4,0)	4/61 (6,6) (3,1)

даже через несколько месяцев после появления первых симптомов ЛИПП. Как показал анализ сообщений о холестатическом повреждении печени вследствие лечения такими препаратами, как амоксициллин/клавуланат, карбамазепин, диклофенак, дисульфирам, эритромицин, флуоксациллин, галотан, изониазид, фенитоин и триметоприм/сульфаметоксазол, летальность при этом типе ЛИПП составляет от 5 до 7%.

## Факторы макроорганизма, влияющие на исход ЛИПП

В 1999 г. Г. Циммерман, который первый начал исследовать ЛИПП, обнаружил, что сочетание тяжелого острого гепатоцеллюлярного повреждения с клинической желтухой (общий билирубин >2,5 мг/дл) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (летальность около 10%) для многих лекарственных средств. Это наблюдение было названо правилом Гая (Guy's rule) и в настоящее время часто используется FDA США и регуляторными органами других стран для оценки изучаемых препаратов с целью выявления потенциальных признаков гепатотоксичности во время клинических исследований. Регистрация единичного случая ЛИПП, соответствующего правилу Гая, высокодостоверно ассоциируется с развитием тяжелой гепатотоксичности, когда после выхода на рынок препарат начинают получать тысячи пациентов. Недавние исследования, проведенные в Швеции (Bjornsson, Olsson, 2005) и Испании (Andrade et al., 2005), подтвердили справедливость правила Гая: у пациентов с тяжелым гепатоцеллюлярным ЛИПП показатель летальности/ТП составлял 9-12%. В американском проспективном исследовании DILIN было установлено, что примерно 11% больных тяжелым гепатоцеллюлярным ЛИПП умирают или подвергаются ТП. Примечательно, что во всех трех крупных исследованиях были получены практически одинаковые результаты в отношении прогностической значимости желтухи у пациентов с тяжелым гепатоцеллюлярным ЛИПП. Тем не менее причина смерти была расценена как связанная с печенью только у 44% умерших больных. Несмотря на это, у любых пациентов с тяжелым острым повреждением печени патологическую роль желтухи не следует недооценивать, так как длительно персистирующая желтуха может приводить к нарушениям питания, снижению массы тела, инфекционным осложнениям и почечной недостаточности, которые, в свою очередь, могут служить причиной смерти таких больных.

В разных исследованиях с участием пациентов с ЛИПП были обнаружены различные предикторы клинических исходов, что частично связано с неоднородностью сбора данных и анализируемых переменных. Например, в исследовании Andrade и соавт. (2005) с развитием ОПН у больных ЛИПП ассоциировались женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения в момент манифестации ЛИПП и более высокие уровни билирубина при поступлении. В шведском исследовании (собственное наблюдение) билирубин был независимым предиктором смерти как при гепатоцеллюлярном, так и при холестатическом повреждении печени. Помимо этого, у больных с гепатоцеллюлярным ЛИПП

предикторами смерти также служили возраст и исходный уровень АСТ. По данным одномерного статистического анализа, соотношение АСТ/аланинаминотрансфераза (АЛТ) достоверно ассоциировалось с выживаемостью, однако в многомерном анализе этот показатель утратил свою прогностическую ценность.

Более высокая значимость АСТ vs АЛТ в определении исходов также была показана в японском исследовании, в котором участвовали пациенты с ЛИПП (Ohmori et al., 2003). Больные, у которых ЛИПП осложнилось ОПН, при поступлении имели значительно более высокие уровни АСТ по сравнению с больными без ОПН. Такая же зависимость наблюдается и у пациентов с острым вирусным гепатитом. Проведенный нами сравнительный анализ выживших vs умерших больных с поражением печени вследствие применения дисульфирама, галотана и фенитоина показал, что у последних уровни АСТ превышали таковые АЛТ.

В исследовании DILIN единственным независимым предиктором тяжелого ЛИПП было наличие сахарного диабета (СД), в то время как употребление алкоголя в месяцы, предшествующие развитию ЛИПП, ассоциировалось с более благоприятным прогнозом. К сожалению, в испанском и шведском исследованиях о наличии или отсутствии СД не сообщалось. Тем не менее результаты эпидемиологических исследований и экспериментов на животных свидетельствуют о том, что СД ассоциируется с повышенным риском развития ОПН и более тяжелым течением ЛИПП. Это может быть обусловлено высокой частотой сопутствующего стеатоза печени у пациентов с СД, нарушенной способностью печени к регенерации, а также иными, пока не установленными механизмами.

К другим факторам, которые могут влиять на исходы ЛИПП, относятся пол, возраст, этническая принадлежность и генетическая предрасположенность. Наличие в анамнезе ЛИПП независимо от использованного препарата является достоверным предиктором развития ЛИПП в будущем при лечении любыми лекарственными средствами. В целом с увеличением возраста риск развития ЛИПП повышается, однако не известно, чем это вызвано: увеличением количества принимаемых препаратов и принятых доз или же возрастным повышением чувствительности. Доказано, что старший возраст является фактором риска гепатотоксичности галотана, изониазида, нитрофурантоина и флуоксациллина (Lagey et al., 2002). Lucena и соавт. (2009) убедительно продемонстрировали, что холестатический тип ЛИПП чаще развивается у пожилых больных, а гепатоцеллюлярное повреждение — у более молодых пациентов с ЛИПП. Молодой возраст является фактором риска ЛИПП, связанного с лечением вальпроевой кислотой и аспирином ассоциированным синдромом Рея (Zimmerman et al., 1999). Женщины в большей степени подвержены повреждению печени вследствие терапии галотаном, флуоксациллином, изониазидом, нитрофурантоином, хлорпромазином и эритромицином, в то время как мужчины более чувствительны к гепатотоксическому действию азатиоприна. В проспективном испанском исследовании, включившем более 600 случаев ЛИПП, было установлено, что женский пол не является фактором риска ЛИПП (de Abajo et al., 2004). По мнению Lagey и соавт. (2002), генетическая вариабельность печеночного метаболизма и иммунного ответа на лекарственные средства играет важную роль в развитии ЛИПП.

## Зависимость исхода ЛИПП от «виновного» препарата

В американском исследовании DILIN и японском исследовании средний период времени от первичного воздействия «подозреваемого» препарата до манифестации ЛИПП был значительно больше при тяжелом ЛИПП по сравнению с легкими и средней тяжести случаями, но только в одномерном анализе — многомерный анализ такой зависимости не выявил. В европейских исследованиях тяжесть ЛИПП не коррелировала с длительностью лечения до развития поражения печени. Гипотеза Г. Циммермана о том, что продолжение терапии гепатотоксичным препаратом, вызвавшим желтуху, приводит к увеличению риска развития ЛИПП, нашла

Продолжение на стр. 60.

# Естественное течение лекарственно-индуцированного повреждения печени

Э. Бьорнссон, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университетская клиника Сальгрэнска, г. Гетеборг, Швеция

Продолжение. Начало на стр. 59.

подтверждения в последующих исследованиях. В частности, было показано, что длительность терапии до распознавания ЛИПП и ее продолжение, несмотря на печеночную дисфункцию, увеличивает риск развития хронического повреждения печени.

Прогноз пациентов с ЛИПП также зависит от препарата, вызвавшего повреждение печени. Как показывают собственные наблюдения, при галотаниндуцированном повреждении печени выживаемость составила 60%, при эритромициндуцированном — 100%. Тем не менее больные с ЛИПП, ассоциированным с эритромицином, были значительно моложе и имели менее тяжелую печеночную дисфункцию с более низкими сывороточными уровнями АСТ, АЛТ и билирубина. По данным других авторов, летальность при эритромициндуцированном повреждении печени составляла 3%.

## Значение внешних факторов

Роль алкоголя в предрасположенности к ЛИПП и его исходах является сложной и требует дальнейшего изучения. Комбинация парацетамола и алкоголя может повышать риск тяжелой гепатотоксичности, однако острое и хроническое употребление алкоголя значительно различается по своим эффектам (Schmidt et al., 2005). В ранних исследованиях сообщалось, что лица, злоупотребляющие алкоголем, имеют повышенный риск гепатотоксичности, ассоциированной с препаратами для лечения туберкулеза, предположительно вследствие индукции CYP2E1, которая сопровождается увеличением продукции реактивных метаболитов. Однако последующие работы продемонстрировали, что у зависимых от алкоголя больных риск гепатотоксичности изониазида и других антимикробактериальных препаратов не повышается. Таким образом, роль хронического употребления алкоголя в увеличении чувствительности к изониазиду и другим факторам ЛИПП остается неоднозначной. Тем не менее употребление алкоголя рассматривается как фактор риска в шкале RUCAM (Danan, Benichou, 1993), которая широко применяется для оценки вероятности побочных реакций на лекарственный препарат. Роль курения, диеты и других внешних факторов в предрасположенности к развитию ЛИПП и его исходах остается малоизученной.

## Гистологическая картина печени и исход ЛИПП

Несмотря на то что на значимость гистологии печени при ЛИПП указал еще Г. Циммерман в 1993 г., с тех пор было проведено лишь несколько исследований, посвященных этой проблеме. Мы наблюдали пациентов с дисульфираминудуцированным повреждением печени и установили, что эозинофильная инфильтрация ассоциировалась с хорошим ближайшим прогнозом, в то время как «выпадение» и некроз гепатоцитов — с неблагоприятным исходом ЛИПП. По данным других исследователей, наличие выраженного некроза печени было связано с плохим прогнозом у больных с галотан- и изониазидиндуцированным повреждением печени.

Вероятность развития и тяжесть некроза печени зависят от препарата, вызвавшего ЛИПП. Например, частота развития гепатонекроза составляла 3, 65 и 89% при повреждении печени вследствие лечения соответственно амоксициллином/клавуланатом, изониазидом и галотаном (Bjornsson et al., 2007). Из-за неоднородности методологии исследований, в которых осуществлялась биопсия печени у пациентов с ЛИПП, оценить влияние некроза печени на прогноз не представляется возможным. Однако наличие сливного долькового, субмассивного или массивного некроза достоверно ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. У пациентов с тяжелым некрозом по данным биопсии летальность составила 86%. Заслуживает внимания тот факт, что гепатонекроз значительно реже встречался у больных с холестатическим и смешанным вариантами ЛИПП. В целом наиболее низкая летальность наблюдалась у пациентов с ЛИПП, ассоциированным с амоксициллином/клавуланатом, сулиндаком и флуклосациллином, у которых результаты лабораторного исследования, как правило, указывали на холестаз (Bjornsson et al., 2007).

Как отмечалось выше, наличие печеночной эозинофилии ассоциировалось с благоприятным прогнозом

при ЛИПП, вызванном дисульфирамом, и эта ассоциация была подтверждена у пациентов с ЛИПП вследствие лечения другими препаратами. Признаки гиперчувствительности, такие как лихорадка, эозинофилия периферической крови и сыпь, которые предположительно свидетельствуют об остром идиосинкразическом повреждении печени, обнаруживаются только у 20-25% пациентов с ЛИПП. В то же время эозинофилия как периферической крови, так и печени ассоциируется с благоприятным прогнозом. Частично это можно объяснить значительно более низкими уровнями общего билирубина у пациентов с эозинофилией крови по сравнению с больными с низкими и нормальными уровнями эозинофилов. В двух исследованиях, проведенных в Испании, было установлено, что эозинофилия очень редко встречается в случае фатального ЛИПП. В одном из этих исследований (Andrade et al., 2005) эозинофилия периферической крови была у 5,6% больных, умерших или подвергшихся трансплантации, и у 23% выживших пациентов. В другом исследовании (Lucena et al., 2001) эозинофилия была диагностирована у 49 из 185 (26,5%) больных с ЛИПП, при этом у всех 12 умерших пациентов она отсутствовала.

Механизм, благодаря которому эозинофилы могут оказывать протекторное влияние при ЛИПП, остается невыясненным. В исследовании Pachkoria и соавт. (2008) все больные с тяжелым ЛИПП были носителями полиморфизма, ассоциированного с низкой или умеренной продукцией интерлейкина (ИЛ)-10, и имели нормальное или низкое количество эозинофилов в периферической крови. Авторы предположили, что отсутствие периферической эозинофилии и наличие вариантного гаплотипа ИЛ-10 может способствовать ускоренному цитотоксическому ответу Т-хелперов 1 типа и привести к более тяжелому повреждению печени. По данным других исследователей, эозинофилы способствуют регенерации ткани при воспалительных заболеваниях кишечника и улучшают выживаемость при раке матки.

## Хроническая болезнь печени как исход ЛИПП

Традиционно гепатологи считали, что если у пациента с ЛИПП произошло клиническое и биохимическое выздоровление без ТП, можно ожидать полного излечения. Однако сегодня мы располагаем убедительными доказательствами того, что многие лекарственные средства могут вызывать хроническую болезнь печени (ХБП), включая развитие цирроза и портальной гипертензии. В таблице 2 представлены лишь несколько примеров препаратов, которые ассоциировались с хроническим повреждением печени и развитием цирроза.

Препарат	Фармакологический класс	Источник
Изониазид	Препарат для лечения туберкулеза	Black et al., 1975
Нитрофурантоин	Антибиотик класса нитрофуранов	Stricker et al., 1988
Флуклосациллин	β-Лактамный антибиотик класса пенициллинов	Olsson et al., 1992
Амиодарон	Антиаритмический препарат III класса	Oikawa et al., 2005
Метотрексат	Иммуносупрессант, аналог фолиевой кислоты	Whiting-O'Keefe et al., 1991
Хлорпромазин	Типичный антипсихотик	Russel et al., 1973
Рамиприл	Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ	Yeung et al., 2003
Диклофенак	НПВП, неселективный ингибитор ЦОГ	Mazeika et al., 1989

В одном из первых исследований естественного течения ЛИПП у 13 из 33 (39%) пациентов, наблюдавшихся на протяжении в среднем 5 лет, присутствовали стойкие нарушения функции и/или структуры печени по данным соответственно биохимических и/или визуализирующих исследований (Aithal, Day, 1999). Однако включение больных в исследование проводилось ретроспективно, что может исказить его результаты. В проспективном испанском исследовании хроническое повреждение печени развивалось только у 5,7%

пациентов, перенесших ЛИПП, при наблюдении в среднем 20 мес (Andrade et al., 2005). С развитием ХБП после ЛИПП чаще всего ассоциировались амоксициллин/клавуланат, бензапем и аторвастатин. Кроме того, пациенты с холестатическим/смешанным ЛИПП в большей степени были подвержены хроническому повреждению печени. Примерно в 60% случаев ХБП, развившейся после гепатоцеллюлярного и холестатического/смешанного ЛИПП, пациенты продолжали получать «виновный» лекарственный препарат. В исследовании Garcia-Munoz и соавт. (2008), в котором пациентов наблюдали в среднем 3 года, примерно у трети больных, изначально соответствующих критериям хронической гепатотоксичности (патологические результаты биохимии >3 мес при гепатоцеллюлярном и >6 мес при холестатическом/смешанном повреждении), биохимические функциональные тесты в итоге полностью нормализовались. По данным собственного исследования, после наблюдения в среднем 48 мес стойкие отклонения биохимии присутствовали у 3 из 50 (6%) пациентов с диагнозом ЛИПП. У всех трех больных были исключены другие причины ХБП и определялись легкие биохимические нарушения наравне с нормальными результатами визуализации печени. Таким образом, вышеприведенные данные указывают на то, что при длительном наблюдении у значительной части пациентов с изначально патологическими результатами биохимии лабораторные параметры в итоге нормализуются.

В проспективном исследовании DILIN все выжившие больные подвергались повторному клинико-лабораторному обследованию через 6 мес после включения. Диагноз хронического ЛИПП устанавливали при условии отсутствия фонового заболевания печени в случае, если через 6 мес после манифестации ЛИПП наблюдалось стойкое повышение сывороточных уровней АСТ, АЛТ, ЩФ или билирубина по данным двух отдельных анализов. Кроме того, в определении хронического ЛИПП входило наличие портальной гипертензии или радиологических либо гистологических признаков ХБП. Всех пациентов с хроническим ЛИПП обследовали через 24 мес с целью оценки отдаленных исходов. Из 300 изначально включенных больных хроническое повреждение печени через 6 мес было диагностировано у 14%.

Мы провели собственное исследование по изучению ХБП, развивающейся после острого эпизода ЛИПП. Длительное наблюдение (в среднем 10 лет) за шведскими пациентами с ЛИПП показало, что клинически значимая болезнь печени после тяжелого ЛИПП (во всех случаях при поступлении присутствовала желтуха) развивалась очень редко. В частности, только 23 из 685 (3,4%) больных, переживших острый эпизод ЛИПП, в дальнейшем были госпитализированы по поводу болезни печени; из них смерть, вызванная патологией печени, зафиксирована в 5 случаях. Среди госпитализированных больных у 5 из 8 пациентов с циррозом отсутствовали другие возможные причины поражения печени. Как и в исследовании Aithal и Day, у пациентов с тяжелым и фатальным поражением печени период от начала лечения препаратом до развития ЛИПП был значительно дольше. Наиболее частой причиной госпитализации во время наблюдения была персистирующая ХБП. Большинство случаев (86%) с затянувшимся течением ЛИПП (длительность наблюдения в среднем 13 лет) представляли собой холестатический/смешанный вариант поражения. У всех этих больных, за исключением одного пациента, в итоге произошла нормализация биохимического профиля, и последнее обследование показало отсутствие нарушений функции печени. Таким образом, пациентов, у которых не произошло полной нормализации лабораторных, гистологических и радиологических параметров, рекомендуется периодически обследовать. По данным Dechene и соавт. (2005), кортикостероиды и урсодезоксихолевая кислота неэффективны в ускорении разрешения персистирующего поражения печени у пациентов с ЛИПП, однако исследования в этом направлении продолжаются.

Список литературы находится в редакции.

Bjornsson E. The Natural History of Drug-induced Liver Injury. Seminars in Liver Disease 2009; 24 (9): 357-363

Перевел с англ. Алексей Терещенко