

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Е.В. Колесникова, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов

Одной из серьезных проблем гепатологии являются состояния, связанные с оценкой функции печени при возникновении побочных эффектов лекарственных средств. Сложность ситуации заключается в том, что при лекарственно-индуцированном поражении печени (ЛПП) могут возникать любые, не только клинические, но и гистологические паттерны, наблюдаемые при первичных заболеваниях данного органа, и в большинстве случаев однозначный диагноз установить невозможно. В данной проблеме также значительную роль играет неадекватный сбор анамнеза заболевания и жизни, а также одновременный прием больным нескольких лекарственных препаратов. Нередко получение информации о приеме фитопрепаратов, лекарственных средств, продающихся без рецепта, и воздействии бытовых и промышленных ядов и токсинов затруднено. Перечень лекарственных препаратов, потенциально обладающих гепатотоксичностью, достаточно широк, однако взаимосвязь отдельных веществ с повреждением печени не всегда остается доказанной и может быть обнаружена лишь в единичных клинических случаях.

Ведущие механизмы повреждения печени лекарственными средствами

Известно, что в развитии ЛПП играют роль два основных механизма: истинная и идиосинкразическая гепатотоксичность. Вещества, обладающие истинной гепатотоксичностью, вызывают гепатоцеллюлярное повреждение предсказуемым и дозозависимым путем напрямую или опосредованно через свои метаболиты. Лишь некоторые препараты, такие как парацетамол, могут приводить к развитию истинной гепатотоксичности, однако большинство препаратов данной группы относятся к промышленным, бытовым ядам или токсинам окружающей среды, таким как тетрагидрокарбонил углерода или алкалоиды грибов [1].

Большинство препаратов приводят к формированию идиосинкразического поражения печени посредством метаболических или иммунологических механизмов. В первом случае лекарственное вещество метаболизируется в токсические метаболиты у предрасположенных лиц, в то время как во втором случае механизм действия подобен «лекарственной аллергии» или гиперчувствительности вследствие сенсибилизации организма к препарату.

Наиболее часто гепатотоксичность проявляется в виде гепатоцеллюлярного некроза, сопровождающегося незначительным воспалением, в то время как реакции идиосинкразии манифестируют преимущественно воспалительными изменениями.

В обсуждении диагноза ведущая роль принадлежит паттернам, наблюдаемым при ЛПП с акцентом на клинико-морфологические изменения, возникающие при приеме тех или иных лекарственных препаратов и дифференциальной диагностике в отношении каждого паттерна.

Этиологическая роль лекарственных препаратов. Паттерны ЛПП

Среди острых гепатитов различной этиологии на долю ЛПП приходится до 10%. Кроме того, вероятно, ЛПП представляет собой наиболее частую причину холестатического гепатита. К развитию острого гепатоцеллюлярного поражения может приводить широкий спектр лекарственных препаратов (табл. 1).

Фитопрепараты также играют важную роль в возникновении гепатотоксичности, однако зачастую их использование при анализе используемой больным терапией не учитывается (табл. 2).

К сожалению, официальной статистикой мы не располагаем, несмотря на значительный рост в последние годы приверженности населения Украины к использованию фитопрепаратов, при этом известно, что около 20% взрослого населения Америки в своей жизни употребляли фитопрепараты. Поэтому очень важным при сборе анамнеза является детальный опрос относительно приема фитопрепаратов.

Некоторые широко используемые и изучаемые средства растительного происхождения, известные своими гепатопротекторными свойствами, такие как куркума (*Curcuma longa*) и парагвайский чай (*Plex paraguayensis*), включены в перечень потенциально гепатотоксичных веществ. Кроме того, следует учитывать и возможное наличие в фитодобавках дополнительных примесей, таких как мышьяк, тетраэтилсвинец и ртуть [2-4].

Острая печеночная недостаточность (ОПН), фульминантный гепатит

Согласно определению ОПН проявляется печеночной энцефалопатией в течение восьми недель с момента

начала симптомов. Лекарственные средства могут выступать в качестве причины ОПН, причем в США на их долю приходится до 25-50% случаев ОПН [9].

На основании морфологических признаков ОПН вследствие приема лекарственных препаратов выделяют три группы ЛПП:

- Распространенный мелкокапельный стеатоз. Данная гистологическая картина встречается редко и наблюдается при интоксикации тетрациклином и аналогами нуклеозидов, такими как зидовудин.

- Некроз со значительной воспалительной активностью. Данные гистологические изменения характерны для реакций идиосинкразии. Препараты, наиболее часто вызывающие данные изменения, включают изониазид, другие antimicrobные препараты (сульфониламиды, ко-тримоксазол, кетоконазол), ингибиторы MAO и антиконвульсанты (фенитоин, вальпроат). Любые другие препараты, вызывающие острый гепатит, потенциально могут приводить к ОПН.

- Некроз с незначительным или отсутствием воспаления. Данная гистологическая картина наблюдается при интоксикации парацетамолом, а также при отравлении кокаином и MDMA, промышленными органическими веществами (тетрагидрокарбонил углерода) и некоторыми фитопрепаратами. Некроз при этом может сопровождаться формированием стеатоза.

Токсичность парацетамола является ведущей причиной ОПН (до 40% ОПН обусловлены приемом именно этого препарата). Гепатотоксичность данного препарата опосредуется реакцией идиосинкразии. Парацетамол представляет собой лекарственное средство с достаточно высоким уровнем безопасности при приеме в терапевтических дозах (3-4 г/сут), однако при превышении рекомендованных доз при случайном приеме (1/3 случая) или с целью суицида (2/3 случая) может манифестировать дозозависимая гепатотоксичность.

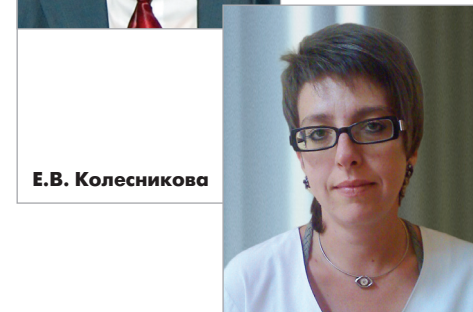
При окрашивании реактивом Шиффа (PAS) определяется значительный зональный центрилобулярный гепатоцеллюлярный некроз, в то время как воспалительные инфильтраты минимальны. В резидуальных гепатоцитах определяется стеатоз.

В низких дозах данное вещество конъюгируется с формированием водорастворимых метаболитов в печени и экскретируется с мочой. При приеме высоких доз истощение запасов глутатиона приводит к сатурации механизма конъюгации, нарушая тем самым процесс метаболизма лекарственного средства с формированием токсических промежуточных соединений. Минимальная токсическая доза у взрослых составляет 7,5-10 г, однако тяжелое поражение печени возникает при приеме 15-25 г. Для прогнозирования исхода ОПН наиболее информативным предиктором является уровень парацетамола в крови через 4-16 ч после его приема. Хроническое потребление алкоголя, ожирение и прием лекарственных препаратов, индукторов системы цитохрома P450, изониазида, фенитоина, карбамазепина или циметидина могут снижать токсический порог парацетамола.

У больных после приема парацетамола симптомы со стороны ЖКТ возникают в первые 12-24 ч, при латентной фазе — 24-48 ч. Проявления острого гепатита/острой печеночной недостаточности возникают через 72-96 ч после приема данного лекарственного средства. Гепатотоксичность можно предотвратить путем раннего выявления данного состояния с назначением адекватной терапии с включением ацетилцистеина в течение 12 ч. Наиболее высокая смертность наблюдается у лиц с поздней манифестацией заболевания.



О.Я. Бабак



Е.В. Колесникова

Хронический гепатит

Прогрессирование поражения печени с его хронизацией отмечается в 5-10% побочных реакций лекарственных средств и встречается чаще при хроническом/смешанном поражении [10]. Гистологически доказанный лекарственно-индуцированный хронический гепатит встречается редко. Тем не менее приходится встречаться с некоторыми специфическими паттернами и клиническими ситуациями.

Таблица 1. Лекарственные средства, ассоциированные с развитием острого гепатита
Нестероидные противовоспалительные средства
• Диклофенак*, индометацин, толметин, сулиндак, ибупрофен, кетопрофен, мефенаминовая кислота, цефекоксид
Анестезиологические препараты
• Галотан, метоксифлуран
Антиконвульсанты
• Фенитоин, карбамазепин*, вальпроевая кислота, хлорпромазин*
Антибактериальные препараты
• Ампициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, оксациллин, цефалоспорины, тетрациклин, сульфаниламиды, эритромицин, триметоприм/сульфаметоксазол*
Противогрибковые препараты
• Гризеофульвин, флуконазол, кетоконазол*
Противопаразитарные препараты
• Альбендазол, тиабендазол, сульфадоксин/пириметамин
Противотуберкулезные препараты
• Изониазид, рифампин
Противовирусные препараты
• Зидовудин, рибавирин, неврирапин*, эфавиренз*
Противоопухолевые препараты
• 6-меркаптопурин, азатиоприн, аспарагиназа, пликамицин, винкристин, циклофосфамид, кармустин
Антигипертензивные препараты
• Метилдопа, гидралазин, лизиноприл, лабеталол
Антиаритмические препараты
• Хинидин, нифедипин, прокаинамид
Гиполипидемические препараты
• Статины, клофибрат, никотинамид, эзетимиб*
Гипогликемические препараты*
• Розиглитазон, троглитазон
Антиандрогены*
• Флутамид
Другие
• Сульфонилмочевина, троглитазон, дантролен, хлорзоксазон, декстропропоксифен, аллопуринол, золото
Яды/токсины
• Афлатоксин, бледная поганка (<i>Amanita phalloides</i>), тетрагидрокарбонил углерода, дихлорэтан, составляющие аллила, сульфат железа, 3,4-метилendioксиметамфетамин (MDMA)

* Вызывают первичное холестатическое поражение.

Хронический гепатит с негативными аутоиммунными маркерами

К числу лекарственных средств, которые могут вызвать гистологические изменения, подобные хроническому гепатиту, относятся лизиноприл, сульфаниламид, тразодон и препараты для химиотерапии, такие как урацил, 5-фторурацил, пролекарство тегафур и тамоксифен. В некоторых опубликованных работах упоминались и другие лекарственные вещества, включая фенитоин и фитопрепарат Джин бу хуан (Jin bu huan) [10].

В литературе описан клинический случай больного гепатитом С, у которого после назначения циклофосфамида и кортикостероидов по поводу гломерулонефрита наблюдалось ухудшение состояния с развитием фиброзирующего холестатического гепатита [11]. Прекращение приема препарата, являющегося причиной ЛПП, может привести к благоприятному исходу, однако в случае выраженного фиброза разрешение может быть замедленным или в ряде случаев наблюдаться прогрессирование заболевания.

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

Некоторые лекарственные препараты могут приводить к формированию хронического гепатита, который как серологически, так и морфологически трудно дифференцировать от АИГ de novo. В данном случае патология печени может сопровождаться явлениями гиперчувствительности, такими как сыпь, артралгии и периферическая эозинофилия.

Длительный прием миноциклина, синтетического тетрациклина для лечения угревой сыпи, может приводить к развитию гепатита, который по гистологическим признакам подобен гепатиту, наблюдаемому при красной волчанке, АИГ или оверлап-синдроме. Аутоиммунное заболевание может манифестировать в течение нескольких дней с начала приема препарата или через несколько лет. Часто обнаруживаются высокие титры антинуклеарных антител (ANA), при этом антитела к гладкой мускулатуре (SMA) и другие аутоантитела зачастую негативны. Аутоиммунные маркеры могут быть повышены и при хронических гепатитах, обусловленных лекарственными препаратами (лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит). Воспалительная активность может варьировать от минимальной до умеренной, при этом количество эозинофилов в большинстве случаев незначительно. Выраженный фиброз и цирроз при данной патологии встречаются достаточно редко, а после отмены препарата улучшение состояния наблюдается часто. В литературе отмечено развитие мелкокапельного и крупнокапельного стеатоза, обусловленного приемом миноциклина, однако в данных клинических ситуациях пациентам чаще назначалась высокодозовая внутривенная терапия, чем пероральный прием [12].

Нитрофурантоин – средство, используемое для лечения инфекций мочевых путей. Поражение печени может манифестировать в виде изолированного острого гепатита, хронического гепатита и в редких ситуациях – печеночной недостаточности. Гистологический хронический гепатит неотличим от de novo АИГ и ассоциирован с наличием ANA и SMA. Прекращение приема лекарственного препарата в большинстве случаев приводит к клиническому и биохимическому улучшению. В некоторых случаях заболевание может прогрессировать, несмотря на завершение терапии данным медикаментом. В противоположность миноциклину у данной группы больных может развиваться значительный фиброз и цирроз печени.

Другие лекарственные средства, приводящие к формированию АИГ, включают метилдопу (антигипертензивный препарат) и клонидин (нестероидный

противовоспалительный препарат, НПВП). Уровни антител к антигенам печени и почек, а также антимикросомальные антитела подобны наблюдаемым при АИГ 2 типа изменениям, описанным для гепатита, обусловленного гидралазином (антигипертензивный препарат). Однако данная ассоциация четко не определена.

Метотрексат представляет собой препарат, используемый для длительного лечения ревматоидного артрита, псориаза и воспалительных заболеваний кишечника, риск гепатотоксичности которого усиливается при злоупотреблении алкоголем, сопутствующей патологии печени, ежедневном приеме и высокой кумулятивной дозе. Незначительное повышение печеночных ферментов наблюдается у 20-50% пациентов, однако не обязательно указывает на существенное токсическое воздействие. Гистологические признаки метотрексатассоциированной токсичности колеблются от незначительной жировой инфильтрации, анизонуклеоза гепатоцитов, умеренного перипортального воспаления и фокального некроза до более тяжелого гепатоцеллюлярного некроза, фиброза и цирроза.

Метотрексат может способствовать обострению или возникновению стеатогепатита у пациентов с такими факторами риска, как ожирение и сахарный диабет. У некоторых пациентов, которым была назначена высокая кумулятивная доза, может наблюдаться гистологическая картина, подобная стеатогепатиту, без других факторов риска. Лицам, получающим длительное лечение метотрексатом, следует тщательно мониторировать функциональное состояние печени и в случае его отклонения проводить биопсию печени.

Острое холестатическое поражение печени

Клинически лекарственно-индуцированное холестатическое поражение может манифестировать желтухой, зудом, потемнением мочи и ахоличным стулом. Изучение печеночных ферментов позволяет выявить повышение щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Повышение трансаминаз может быть различной степени. В датском исследовании среди 1100 случаев ЛПП острый холестатический гепатит встречался в 16%.

Выделяют две формы холестатического поражения печени:

- Холестаз, при котором в гепатоцитах или каналах наблюдаются желчные пробки, наиболее выражен в зоне 3, при этом воспаление и гепатоцеллюлярное поражение не обнаруживаются. Данная картина типична для анаболических стероидов и пероральных контрацептивов. Подобные изменения могут быть вызваны прохлорперазинном, тиабендазолом и варфарином.
- Холестаз, сопровождающийся воспалением и гепатоцеллюлярным поражением, с реакцией со стороны желчных путей, так называемый холангитический, или гиперчувствительный холестаз. Биохимически характерны изменения подобного смешанному типу лекарственно-индуцированного поражения. Холестатический гепатит может развиваться в результате приема различных препаратов. Классическим примером могут служить антибиотики из группы макролидов, такие как эритромицин, и антипсихотический препарат хлорпромазин.

Хронический холестаз и дуктопения

Симптомы холестаза и биохимические данные обычно разрешаются при отмене вызвавшего данное состояние препарата, однако в некоторых случаях могут сохраняться длительно. Лекарственные средства, приводящие к развитию длительного холестаза (в течение более трех месяцев) и дуктопении, включают антибиотики (амоксциллин/клавулановая кислота и флюксоациллин),

противогрибковые средства (тербинафин), в редких случаях – пероральные контрацептивы, антиаритмик амиодарон.

Гистологическая картина подобна острому гепатиту, также определяются желчные пробки к гепатоцитам и каналам.

Синдром «исчезновения желчных протоков»

На ранних стадиях данного варианта ЛПП наблюдаются: холестаз, сопровождающийся воспалительными изменениями различной степени выраженности, изменения желчных протоков и гепатоцеллюлярное поражение. В случае длительного течения заболевания (несколько месяцев) могут наблюдаться потеря желчных протоков и дуктопения – так называемый синдром «исчезновения желчных протоков», а также могут быть обнаружены воспалительные изменения и реакция со стороны желчных протоков. Сохраняются желчные пробки в каналах, что сопровождается дегенерацией перипортальных гепатоцитов.

В редких случаях заболевание может прогрессировать с формированием цирроза. К развитию синдрома «исчезновения желчных протоков» могут приводить следующие препараты: антиконвульсанты (карбамазепин и зонизамид), антипсихотические средства (хлорпромазин и сульпирид), НПВП (ибупрофен и теноксикам), а также антибиотики, такие как амоксициллин, флюксоациллин, клиндамицин и триметоприм/сульфаметоксазол. Зачастую гистологическая картина подобна первичному билиарному циррозу или обструктивному заболеванию желчевыводящих путей. Отсутствие антимитохондриальных антител и нормальная картина желчных протоков по данным визуализирующих методов обследования могут способствовать диагностике ЛПП.

Гранулематозный гепатит

Наиболее частыми причинами гранулем в печени являются инфекции, саркоидоз, первичный билиарный цирроз, а также лекарственные препараты (табл. 3).

Таблица 3. Лекарственные препараты, ассоциированные с гранулематозным гепатитом

Антимикробные препараты
• Изониазид, пенициллин, сульфониламиды, цефалексин, дапсон, диклоксациллин, оксациллин, интерферон
Антиконвульсанты/антипсихотические препараты
• Фенитоин, диазепам, хлорпромазин, хлорпромазин, прокарбазин, карбамазепин
Другие
• Аллопуринол, золото, прокаинамид, хинидин, метилдопа, диклофенак, дилтиазем, вакцина ВСС, противоопухолевые препараты, нитрофурантоин, месалазин, фенилбутазон (использование в ветеринарии, использование у людей ограничено вследствие побочных эффектов в виде апластической анемии)

При анализе случаев гранулематозного гепатита за 13-летний период в 11% случаев был диагностирован идиопатический гепатит [11, 12]. У данной категории больных наблюдалась лихорадка неизвестной этиологии наряду с положительной динамикой при лечении стероидами. Гранулемы, как правило, обнаруживаются в портальных трактах или паренхиме, при этом признаки некроза не выявляются. В отличие от первичного билиарного цирроза гранулемы не сосредоточены в желчных протоках.

Стеатоз и стеатогепатит

О наличии крупнокапельного стеатоза можно говорить при наличии крупных и мелких капель жира. Термин «крупная капля жира» используют, если по меньшей мере половина цитоплазмы гепатоцита занята единичной липидной вакуолью, в то время как множественные липидные вакуоли наблюдаются в мелких каплях жира. Среди лекарственных препаратов к его формированию приводят стероиды, нитрофурантоин, золото, метотрексат, НПВП (ибупрофен, индометацин и сулиндак), а также антигипертензивные препараты, такие как метопролол, хлорированный углеводород (тетрахлорид углерода и хлороформ) или химиотерапевтические средства (5-фторурацил, цисплатин и тамоксифен).

Мелкокапельный стеатоз диффузно поражает печень и является результатом митохондриального поражения. Причинами данных изменений могут служить лекарственные средства и токсины, такие как кокаин, тетрациклин, вальпроевая кислота и зидовудин.

О развитии стеатогепатита говорят тогда, когда имеют место проявления стеатоза печени, лобулярное воспаление, баллонная дегенерация (с/без телец Мэллори)

Продолжение на стр. 34.

Таблица 2. Фитопрепараты, обладающие гепатотоксичностью

Фитопрепарат [5-8]	Показания	Данные биопсии
Листья чапарель (<i>Larrea tridentata</i>), чай и капсулы	Антимикробный, против старения, для лечения заболеваний кожи	Острый гепатит, холестаз, гепатоцеллюлярный некроз
Германдер (<i>Teucrium</i>), чай и таблетки	Антисептик, антипиретик, для лечения заболеваний внутренних органов, ожирения	Острый гепатит, центризоноальный некроз, редко – хроническая болезнь печени с циррозом
Гедеоноевое масло (<i>Mentha pulegium</i> , <i>Hedeoma pulegioides</i>)	Средство, вызывающее менструацию, abortивное средство, противоблошиное средство для животных	Центризоноальный некроз
Гомеопатический препарат <i>Atractylis gummifera</i>	Рвотное средство, диуретик, антипиретик	Центризоноальный некроз, панацинарный некроз
Гомеопатический препарат <i>Lycopodium serratum</i>	Снотворное средство, анальгетик	Острый гепатит, хронический гепатит, мелкокапельный стеатоз
Кава (<i>Piper methysticum</i>)	Успокоительное средство, анксиолитик, снотворное, лечение предменструального синдрома	Острый гепатит, фульминантный гепатит
Омела белая (<i>Phoradendron</i> и <i>Viscumgeni</i>)	Улучшение пищеварения, кардиотоник, седативный препарат	Острый гепатит

Тема номера

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Е.В. Колесникова, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов

Продолжение. Начало на стр. 32.

или околоточечный фиброз. Некоторые препараты (амиодарон и иринотекан) могут непосредственно приводить к формированию стеатогепатита. Большинство других препаратов могут способствовать развитию или рецидивированию стеатогепатита при наличии других факторов риска — ожирения и диабета.

Амиодарон — антиаритмический препарат, который может приводить к повышению печеночных ферментов в 30% случаев и стеатогепатиту у 1-2% больных. В большинстве случаев отклонения функциональных проб печени наблюдается в течение 24 ч после внутривенной инфузии. Даже пероральный прием препарата в низких дозах (200 мг/сут) может способствовать развитию стеатогепатита. Главным клиническим проявлением при данной патологии является желтуха. При подобных изменениях часто встречается гепатоцеллюлярный некроз и фиброз, что определяет неблагоприятный прогноз.

Стеатогепатит, обусловленный приемом амиодарона, характеризуется обильным количеством телец Мэллори (эпизодически в зоне 1) и нейтрофильным сателлитозом, при этом стеатоз выражен в меньшей степени. Указанная гистологическая картина подобна обнаруживаемой при алкогольном стеатогепатите. После отмены препарата часто наблюдается улучшение состояния, однако оно может сохраняться и на протяжении нескольких недель или даже месяцев. Кроме того, амиодарон также ассоциирован со специфическим типом накопления липидов — фосфолипидозом, характеризующимся накоплением лекарственного вещества в лизосомах.

Стеатоз печени и стеатогепатит могут наблюдаться при проведении химиотерапии. Особенно часто данные состояния ассоциированы с иринотеканом — лекарственным средством, используемым для лечения колоректального рака с метастазами в печени, а также оксалиплатином. Подобные изменения печени классифицируются как стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией.

К формированию стеатоза печени приводят и другие препараты: тамоксифен, стероиды, эстрогены, диэтилстильбестрол, однако при этом стеатогепатит развивается достаточно редко. Скорее данные препараты могут провоцировать развитие стеатогепатита или приводить к его обострению у пациентов с дополнительными факторами риска, нежели играть самостоятельную этиологическую роль.

Сосудистые нарушения

ЛПП могут сопровождаться определенными сосудистыми изменениями, каждое из которых характеризуется специфической морфологической картиной, ассоциированной с действием лекарственных препаратов.

Синдром синусоидальной обструкции (ССО, веноокклюзионная болезнь) возникает вследствие эндотелиального поражения малых венул печени, что гистологически манифестирует эндотелиальным отеком и тромбозом. В результате нарушения оттока развивается дилатация синусоидов, венозное полнокровие, гепатоцеллюлярный некроз с возможным формированием центральнобулярного фиброза.

Поражение эндотелиальных клеток синусоидов и звездчатых клеток печени могут вызывать химиотерапевтические средства, такие как оксалиплатин [13, 14].

Таблица 4. Перечень обязательных обследований, которые должны быть назначены пациентам с подозрением на развитие ЛПП

<ul style="list-style-type: none"> Клинический анализ крови (эозинофилия) Биохимическое исследование сыворотки крови (уровень АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, альбумина, холинэстеразы, общего холестерина) Коагулограмма: протромбиновое международное нормализованное отношение (PT-INR) Серологические исследования: IgG, IgA, IgM, антинуклеарные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (AMA или M2) Исключение поражения печени вирусной природы: IgM anti-HA1, HBsAg1, IgM-HBc1, anti-HBc, HBV-DNA, HCV-Ab1, HCV-RNA, HDV-Ab, HDV-DNA, HEV-Ab, HEV-RNA, IgM-EBV, IgM-CMV Ультразвуковое исследование
--

ССО может быть также обусловлен миелоабляцией перед трансплантацией стволовых клеток, химиотерапией по поводу острой лимфоцитарной лейкемии, трансплантации костного мозга и приемом алкалоидов пирролидина. По данным литературы, в развитии ССО играет роль генетический полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы.

В последнее время для лечения ССО с успехом используется дефибротид, однако в некоторых случаях возникает необходимость в трансплантации печени [15].

Пелиоз печени характеризуется наличием в печени полостей, заполненных кровью, при этом теряется эндотелиальная исчерченность. К данному типу поражения могут приводить андрогены, пероральные контрацептивы, химиотерапевтические препараты из группы тиопурина, препарата для внутривенного контрастирования — диоксида тория. Пелиоз может сопровождаться дилатацией синусоидов или протекать изолированно, особенно у лиц, принимающих андрогены или эстрогены [16-18].

Тромбоз печеночной вены является редким осложнением приема пероральных контрацептивов, дакарбазина и клинически проявляется синдромом Бадда-Киари [19].

Следует напомнить, что хорошо известна взаимосвязь формирования аденомы печени с приемом пероральных контрацептивов. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи данных препаратов с фокальной нодулярной гиперплазией и гепатоцеллюлярной карциномой [20], однако она имеет меньше доказательств. К лекарственным веществам, потенциально способным индуцировать развитие аденомы печени, относят анаболические стероиды, кломифен, даназол, карбамазепин. Экспозиция винилхлорида (промышленное вещество) и диоксида тория (контрастное вещество) может приводить к формированию ангиосарком, иногда даже через 20 лет латентного течения. При использовании диоксида тория также возможно формирование гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы.

Диагностика ЛПП и критерии постановки диагноза

В повседневной клинической практике ЛПП следует заподозрить у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в тех случаях, когда у них отмечаются наличие сыпи, эозинофилия, указания на назначение нового лекарственного препарата в течение последних трех месяцев, полученные при визуализации признаки холестаза в сочетании с неизменными показателями гепатобилиарной системы, клинические проявления острого или хронического гепатита без аутоантител или гипергаммаглобулинемия.

Перечень обязательных методов исследования для всех пациентов с подозрением на развитие ЛПП представлен в таблице 4. Проведение дополнительных методов обследования позволяет дифференцировать тип поражения печени, исключить вирусную природу заболевания, провести дифференциальный диагноз между ЛПП и аутоиммунным гепатитом.

Высокоинформативным для дифференциальной диагностики ЛПП является проведение гистологического исследования. Наличие у пациентов сопутствующей патологии печени и/или системных заболеваний существенно затрудняет диагностику ЛПП.

Таблица 5. Критерии CIOMS и соответствующая терминология ЛПП

Термин	Критерии
Гепатоцеллюлярное поражение	Изолированное повышение АЛТ больше двух норм или АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатическое поражение	Изолированное повышение ЩФ больше двух норм или АЛТ/ЩФ ≤ 2
Смешанное поражение	АЛТ и ЩФ повышены, а $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$
Острое поражение	Вышеописанные изменения длительностью менее 3 мес
Хроническое поражение	Вышеописанные изменения длительностью более 3 мес
Хроническое заболевание печени	Данный термин

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Для установления диагноза ЛПП большое значение имеет оценка временного промежутка между заболеванием печени и приемом препарата: начало изменений со стороны органа должны следовать за приемом препарата. Однако манифестация гепатотоксичности может возникнуть через недели или даже месяцы после приема лекарственного средства, а в ряде случаев и после прекращения приема препарата. Повышение печеночных ферментов может персистировать до нескольких месяцев после отмены препарата. В некоторых случаях измерение уровней препарата и его метаболитов в сыворотке крови может способствовать установлению диагноза, как, например, при отравлении парацетамолом. Учитывая, что количество лекарственных веществ, которые могут приводить к поражению печени, достаточно велико, следует всегда анализировать литературные данные по каждому препарату, который принимает пациент. Вероятность ЛПП усиливается, если в обнаруженном литературном источнике, описывающем паттерн поражения печени, приведены клинические данные и гистологическая картина. Повторный прием препарата также может способствовать выявлению его этиологической роли, однако, учитывая высокий дополнительный риск, зачастую данная диагностическая процедура не проводится.

Выявление факторов риска развития ЛПП — это первый шаг к успешной их диагностике. Возраст, пол, беременность, злоупотребление алкоголем рассматриваются как факторы риска, а поражение печени, развивающееся на их фоне, связывают с развитием острого гепатита с выраженным синдромом цитолиза.

В одном из последних обзоров обращается внимание на то, что возраст пациентов может быть одним из основных факторов, влияющих на метаболизм амоксицилина/клавуланата, что, вероятно, связано с замедлением элиминации препарата у пациентов пожилого возраста [21]. Поражения печени, развивающиеся при применении вальпроата и эритромицина, чаще встречаются у детей [22]. Результаты одного ретроспективного исследования показали, что большинство пациентов с лекарственно-индуцированной печеночной недостаточностью, потребовавшей пересадки печени, были женщины [24]. Становится очевидным, что возраст и женский пол влияют на клиническое течение ЛПП. Особенности иммунного статуса и лекарственного метаболизма, изменяющиеся в зависимости от возраста и пола, также могут стать провоцирующими факторами ЛПП.

Так как клиничко-гистологические особенности ЛПП могут имитировать различные первичные заболевания печени, для подтверждения ЛПП и исключения других причин данного состояния необходимо проведение адекватных визуализирующих методов обследования и лабораторных тестов.

Согласно критериям Совета международных научных медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) [24, 25] выделяют следующие виды поражения печени: гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное (табл. 5).

Система CIOMS используется для оценки причинной связи ЛПП с балльной оценкой следующих параметров: время, прошедшее с момента появления симптомов, лабораторные показатели, сопутствующая терапия, наличие токсичности у подозреваемого препарата, наличие нелекарственных причин возникновения данного состояния и ответ на повторный прием препарата. Согласно полученному количеству баллов выделяют следующие ранги причинной связи: высоко вероятно, вероятно, маловероятно и исключено (табл. 6).

Таблица 6. Критерии оценки причинной связи ЛПП по балльной системе согласно CIOMS

Критерий	Оценка
Прием препарата до появления симптомов	+1 до +2
Появление симптомов после отмены препарата	0 до +1
Курсовая реакция	-2 до +3
Факторы риска, возраст	0 до +1
Алкоголь (беременность)	0 до +1
Сопутствующая терапия	-3 до 0
Исключение других причин	-3 до +2
Данные анамнеза	0 до +2

Примечание: если количество баллов больше 8 — диагноз ЛПП безусловный; от 6 до 8 — вероятный; от 3 до 5 — возможный; от 1 до 2 — маловероятен; ≤ 0 — может быть исключен.

Несомненно, использование диагностических шкал, в том числе и CIOMS, является крайне полезным для диагностики ЛПП. Несмотря на это нецелесообразно применять их для каждого пациента с поражением печени, которые принимают лекарственные препараты. Учитывая тот факт, что большинство пациентов принимают более одного препарата, их использование не позволяет выявить препарат, ставший непосредственной причиной ЛПП, даже в тех случаях, когда его развитие не вызывает сомнений.

Тактика ведения больных на ранних этапах выявления ЛПП

Отмена лекарственного препарата, вызвавшего ЛПП, способствует улучшению состояния пациента и восстановлению функции печени. В некоторых случаях может наблюдаться положительная динамика и при продолжении приема лекарственных препаратов, поэтому нужно оценить необходимость отмены препарата в каждом конкретном случае, учитывая важность проведения терапии.

Учитывая, что многие лекарственные препараты могут вызывать бессимптомное повышение активности печеночных ферментов, а незначительное повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови не всегда требует отмены препарата, FDA предложила проект руководства по прогнозированию развития ЛПП. В этом руководстве к критериям развития тяжелого поражения печени, требующего отмены препарата, отнесены:

- повышение уровня АЛТ в 8 раз и более;
- повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз в течение двух недель;
- повышение уровня АЛТ в 3 раза в сочетании с повышением в 2 раза уровня билирубина в сыворотке крови;
- увеличение в 1,5 раза РТ-INR.

Развитие у больного ЛПП с гепатоцеллюлярной недостаточностью – прямое показание для немедленной госпитализации в связи с тем, что именно такие поражения печени сопровождаются высокой летальностью. Тактика ведения пациентов с ЛПП гепатоцеллюлярного типа предусматривает снижение уровня АЛТ на 50% в течение 8 сут после отмены препарата [21].

Развитие же холестатического типа повреждения печени требует отмены препарата только в случаях появления клинических проявлений ЛПП, таких как желтуха, повышение уровня билирубина крови в три и более раза, или повышение в 1,5 раза РТ-INR, в остальных случаях прием лекарственных препаратов может быть продолжен под пристальным контролем. Повышение уровня печеночных ферментов у больных с холестатическим типом поражения печени после отмены препарата, вызвавшего ЛПП, требует проведения более длительной терапии.

В целом на данный момент стандарты лечения ЛПП не разработаны. Имеются сообщения о применении N-ацетилцистеина при ЛПП, ассоциированном с ацетаминофеном. Кортикостероидная терапия может проводиться пациентам с ЛПП и выраженным аллергическим компонентом, однако достоверных доказательств ее эффективности пока не получено. При ведении пациентов с ЛПП нужно обязательно учитывать и определение сроков отмены препарата, вызвавшего поражение печени.

Следует помнить, что, с одной стороны, своевременная отмена лекарственного препарата не всегда помогает в проведении ранней диагностики и лечения ЛПП, с другой – в некоторых клинических ситуациях ведение пациентов с поражениями печени должно проводиться с учетом возможности развития у них ЛПП.

Подводя итог, хочется отметить, что ряд лекарственных препаратов способны вызывать ЛПП, протекающие без каких-либо явных клинических проявлений. Это обуславливает необходимость проведения мониторинга функции печени при проведении новых назначений. У пациентов с изменениями уровней печеночных ферментов необходимо проводить тщательный сбор анамнеза с уточнением применения лекарственных препаратов, исключение других этиологических факторов, способных привести к поражению печени. Следует обращать внимание на дозировки применяемых препаратов, данные о потреблении алкоголя, наличие хронических заболеваний печени, а также появление новых симптомов, таких как боль в суставах. Важным для диагностики ЛПП является изучение семейного аллергологического анамнеза. При осмотре больного важной является оценка повышения температуры тела, наличия сыпи и/или желтушного окрашивания кожных покровов и слизистых. Появление желтушного окрашивания кожных покровов свидетельствует о тяжелом поражении печени, которое требует немедленной отмены

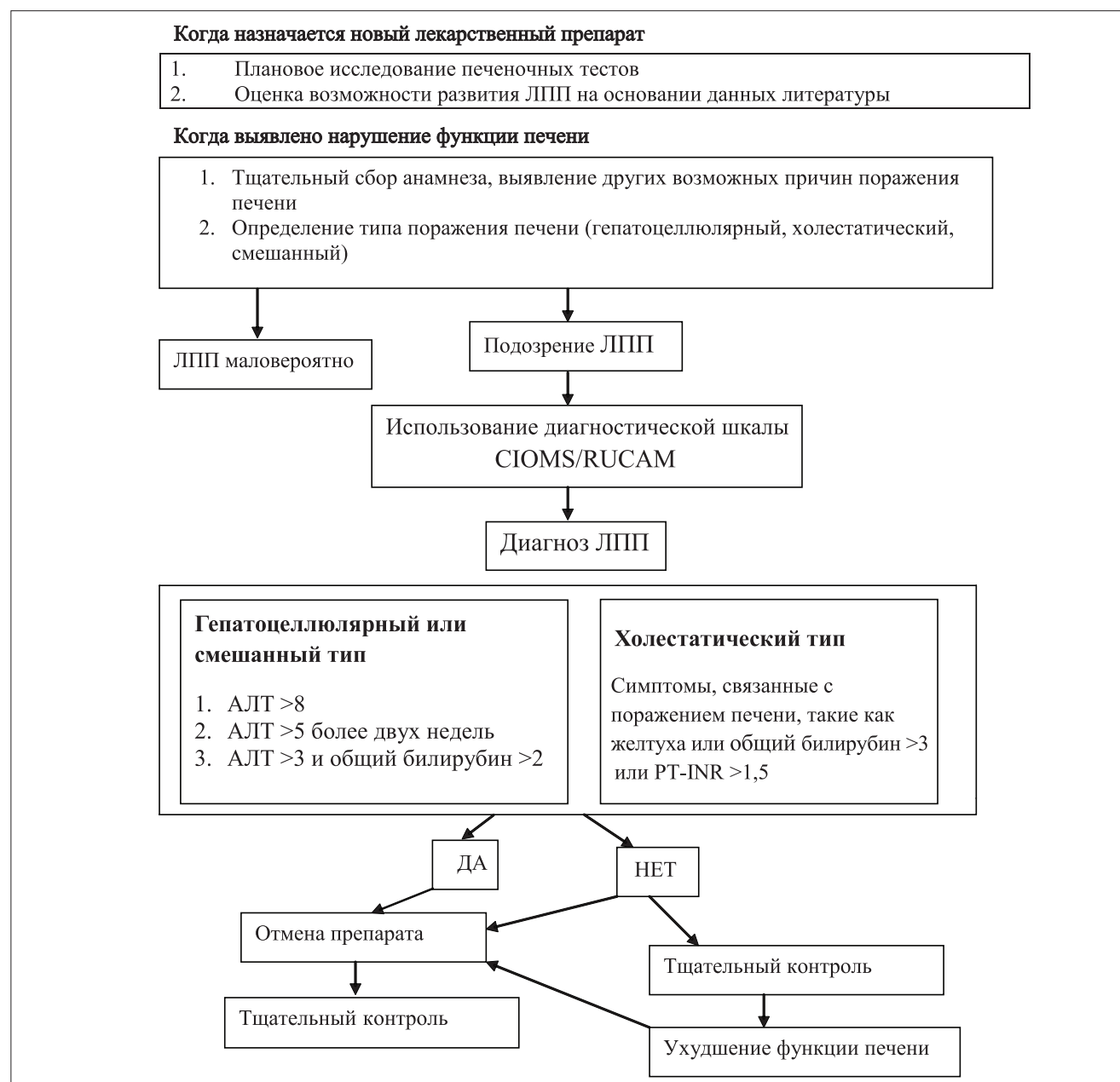


Рис. Алгоритм диагностики ЛПП (Согласно Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury, 2008)

лекарственного препарата, вызвавшего ЛПП. В план обследования больного с подозрением на ЛПП обязательно должны входить клинический анализ крови, исследование функциональных проб печени, уровней ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, коагулограмма. Учитывая различия в клиническом течении, этиологии и препаратах, вызвавших ЛПП, необходимо как можно раньше уточнить тип поражения печени. Проведение серологической диагностики и ультразвукового исследования помогает исключить вирусные инфекции, аутоиммунные поражения печени, желчнокаменную болезнь. Алгоритм диагностики ЛПП представлен на рисунке. Тяжелое течение ЛПП с повышением уровня билирубина в три и более раза, которое может привести к развитию ОПН, требует немедленной отмены лекарственных препаратов, госпитализации пациента и проведения консультации гепатолога. Вероятность развития ЛПП должна быть оценена при помощи диагностических шкал, в том числе с использованием шкалы CIOMS.

Первоочередным шагом в лечении ЛПП является немедленная отмена лекарственного препарата. Если отмена препарата невозможна, продолжение терапии проводится под строгим контролем, включающим исследование показателей функции печени.

Проявления ЛПП достаточно разнообразны и зачастую плохо поддаются диагностике. Несмотря на то что поражения печени часто протекают в легкой форме и не требуют терапевтического вмешательства, иногда ЛПП могут привести к развитию тяжелого гепатита с летальным исходом.

Хочется надеяться, что в обозримом будущем будет создана всемирная сеть мониторинга побочных эффектов лекарственных препаратов и разработаны четкие диагностические критерии ЛПП, что позволит осуществлять раннюю диагностику и своевременное лечение, а также предупреждать возникновение самого заболевания.

Литература

1. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World J. Gastroenterol. – 2008, November, 28; 14 (44): 6774-6785.
2. Lukita-Atmadja W., Ito Y., Baker G.L. et al. Effect of curcuminoids as anti-inflammatory agents on the hepatic microvascular response to endotoxin // Shock. – 2002. – № 17: 399-403.
3. Martins F., Suzan A.J., Cerutti S.M. et al. Consumption of mate tea (Ilex paraguariensis) decreases the oxidation of unsaturated fatty acids in mouse liver //

Br.J. Nutr. – 2008. – № 19: 1-6.

4. Wai C.T., Tan B.H., Chan C.L. et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study // Liver Int. – 2007. – № 27: 465-74.
5. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. About herbs, botanicals and other products. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/58481.cfm> (accessed 18, February, 2009).
6. United States Department of Agriculture. Natural Resources Conservation Service. PLANTS database. <http://plants.usda.gov/index.html> (accessed 18, February, 2009).
7. Savvidou S., Goulis J., Giavazis I. et al. Herb-induced hepatitis by Teucrium polium L.: report of two cases and review of the literature // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 19: 507-11.
8. Brown A.C., Onopa J., Holck P. et al. Traditional kava beverage consumption and liver function tests in a predominantly Tongan population in Hawaii // Clin. Toxicol. (Phila). – 2007. – № 45: 549-56.
9. Hanje A.J., Chalasani N. How common is chronic liver disease from acute drug-induced liver injury? // Gastroenterology. – 2007. – № 132: 2067-8; discussion 2068-9.
10. Andrade R.J., Lucena M.I., Kaplowitz N. et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry // Hepatology. – 2006. – № 44: 1581-8.
11. Saleh F., Ko H.H., Davis J.E. et al. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide and corticosteroid treatment of active glomerulonephritis // Ann. Hepatol. – 2007. – № 6: 186-9.
12. Ford T.J., Dillon J.F. Minocycline hepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008; 20: 796-9.
13. Kandutsch S., Klingler M., Hacker S. et al. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – № 34: 1231-6.
14. Nordlinger B., Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases // J. Clin. Oncol. – 2006. – № 24: 4954-5.
15. Membreno F.E., Ortiz J., Foster P.F. et al. Liver transplantation for sinusoidal obstructive syndrome (veno-occlusive disease): case report with review of the literature and the UNOS database // Clin. Transplant. – 2008. – № 22: 397-404.
16. Tsirigotis P., Sella T., Shapira M.Y. et al. Peliosis hepatitis following treatment with androgen-steroids in patients with bone marrow failure syndromes // Haematologica. – 2007. – № 92: e106-10.
17. Perarnau J.M., Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy // Semin. Liver Dis. – 2008. – № 28: 315-27.
18. Elsing C., Placke J., Herrman T. Alcohol binge cause peliosis hepatitis during azathioprine therapy in Crohn's disease // World J. Gastroenterol. – 2007. – № 13: 4646-8.
19. Akbas T., Imeryuz N., Bayalan F. et al. A case of Budd-Chiari syndrome with Behcet's disease and oral contraceptive usage // Rheumatol. Int. – 2007. – № 28: 83-6.
20. Laurent C., Trillaud H., Lepreux S. et al. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center // Comp. Hepatol. – 2003. – № 2: 6.
21. Pelaez G., Duran J.A., Villar M. et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain // Hepatology. – 2006. – № 44: 850-856.
22. Maddrey W.C. Drug-induced hepatotoxicity: 2005 // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – № 39: S83-S89.
23. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R., Fried M.W., Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States // Liver Transpl 2004; 10: 1018-1023.
24. Watkins P.B., Seeff L.B. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference // Hepatology. – 2006. – № 43: 618-31.
25. Teschke R., Schwarzenboeck A., Hennermann K.H. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 20: 1182-93.