

Ю.О. Шульпекова, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

# Лекарственные поражения печени

**Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему внутренней медицины, что прежде всего определяется существенными трудностями правильного и своевременного распознавания этой патологии. Поскольку характер патогенного влияния лекарств на печень разнообразен и может сопровождаться развитием различных патоморфологических изменений (от дистрофии и холестаза до фульминантного гепатита), всю группу лекарственных поражений печени обозначают общим термином «гепатопатии».**

В условиях большого разнообразия современных лекарственных средств и зачастую неконтролируемого их приема распространенность лекарственных гепатопатий существенно возросла. Та часть случаев, которые нам приходится наблюдать в своей практике, по-видимому, представляет собой лишь видимую часть айсберга. Нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле являются лекарственным поражением печени.

Следует учитывать, что потенциальной способностью вызывать поражение печени обладают практически все лекарственные средства.

Каковы механизмы патологического воздействия лекарств на печень? Для разных препаратов они неодинаковы и зависят как от химической структуры лекарственного средства, так и от особенностей его распределения и превращений в организме.

Препараты, обладающие наиболее высоким гепатотоксичным потенциалом, можно разделить на две группы.

- Обладающие непосредственным токсическим потенциалом. Принципиально важно, что реакции, вызываемые препаратами первой группы, определяются дозой и временем приема, а также путем выведения лекарства из организма. В целом, учитывая эти особенности, их негативный эффект предсказуем.

- Реакции, вызывающие идиосинкразии и повреждение печени у лиц с индивидуальной непереносимостью данного препарата. Развитие подобных реакций зачастую невозможно заранее предсказать.

Идиосинкразия — это индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, обусловленная либо развитием иммуноопосредованных реакций на препарат, либо образованием высокотоксичных метаболитов в процессе его биотрансформации.

Большинство лекарственных реакций обусловлено идиосинкразией.

Известно, что печень играет ведущую роль в метаболизме большинства лекарственных веществ. Превращения препаратов в печени можно условно разделить на три фазы:

- окисление, которое происходит в гепатоцитах при участии микросомальных ферментов, монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы цитохрома Р-450 (семейства I, II, III), расположенной в эндоплазматическом ретикулуле. Кофактором в данных окислительных системах служит НАДФ;

- дальнейшие превращения, которые заключаются в связывании (конъюгации) образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты). При этом из липофильных молекул образуются водорастворимые вещества;

- выведение образовавшихся продуктов с желчью и мочой.

Метаболизм препаратов в печени определяется индивидуальными различиями в структуре и функции окислительных систем, систем ацетилирования и др. В настоящее время открыто более 50 изоферментов системы Р-450, структура которых кодируется отдельными генами. Генетические различия каталитической активности ферментов объясняют причину

развития реакций идиосинкразии к отдельным препаратам. Чрезмерное повышение активности ферментов системы цитохрома Р-450 в результате их индукции (например, на фоне алкогольной интоксикации) может сопровождаться резким повышением выработки токсичных метаболитов. Помимо генетических факторов, определяющих индивидуальные различия в трансформации препаратов в организме, можно выделить ряд состояний, при которых риск развития лекарственного поражения особенно высок. Например, при нарушении белкового состава крови, снижении скорости кровотока изменяется кинетика многих препаратов.

В условиях нарушения выведения желчи (например, при первичном билиарном циррозе) может происходить накопление некоторых препаратов в организме и возникает опасность серьезных побочных эффектов. Например, таким образом может происходить накопление циклоспорина, который выводится преимущественно с желчью. Однако не все случаи лекарственного повреждения печени можно объяснить образованием токсичных метаболитов в печени. К настоящему времени получены данные в пользу иммунологически обусловленного лекарственного поражения. В этой ситуации лекарственное вещество или его метаболит вступает во взаимодействие с белковыми молекулами паренхимы печени, играя роль гаптена. Белок с измененной структурой становится мишенью для иммунной агрессии.

## Классификация

Современная классификация включает следующие основные варианты:

1. Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса.
2. Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса.
3. Митохондриальные цитопатии.
4. Лекарственно-индуцированный фиброз печени.
5. Поражение сосудов печени.
6. Острый лекарственный гепатит.
7. Хронический лекарственный гепатит.
8. Поражение по типу реакции гиперчувствительности.
9. Лекарственный канальцевый холестаз.
10. Паренхиматозно-канальцевый холестаз.
11. Внутривенный холестаз.
12. Лекарственно-индуцированный билиарный сладж.
13. Лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит.
14. Лекарственно-индуцированные опухоли печени.

**Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса** (периферической) наиболее часто наблюдается при воздействии парацетамола, салицилатов, кокаина, а также таких токсинов, как четыреххлористый углерод, толуол, трихлорэтилен, токсины грибов рода Amanita.

Промежуточные метаболиты перечисленных лекарств обладают выраженной алкилирующей или ацетилирующей активностью и образуют ковалентные связи с молекулами печеночной ткани. В результате этого наблюдается драматическое угнетение процессов внутриклеточной детоксикации и истощение запасов глутатиона. Следствием этого является активация реакций свободно-радикального окисления и развитие некрозов печени, выраженность которых, как правило, напрямую связана

с принятой дозой лекарственного вещества. Однако наблюдаются и исключения, когда токсическая реакция не является дозозависимой и объясняется идиосинкразией к метаболитам. Например, даже при применении небольших доз галотана могут развиваться массивные некрозы гепатоцитов и выраженная воспалительная реакция. Нередко некрозам перипортальной зоны сопутствует мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, отражающая тяжелое нарушение внутриклеточного обмена, и достаточно выраженная воспалительная реакция.

Токсическое влияние парацетамола на печень связано с действием его промежуточного нестабильного метаболита — N-ацетил-p-аминобензохинона (NAPQI). В норме только небольшое количество парацетамола при участии соответствующего звена цитохрома Р-450 превращается в NAPQI, который затем связывается с глутатионом и экскретируется в виде меркаптуриновой кислоты. Прием больших доз парацетамола (как правило, более 4 г/сут) сопровождается накоплением NAPQI в печени и последующим истощением запасов связывающего его глутатиона. Активация перекисного окисления, а также связывание NAPQI с белками плазмы с образованием комплексов вызывают некротический процесс в печени. В целом гепатотоксический потенциал парацетамола зависит от следующих исходных условий: принятой дозы; скорости образования NAPQI; исходных тканевых запасов глутатиона. На эти факторы существенно влияют факторы, способные индуцировать соответствующее звено цитохрома Р-450 или истощать запасы глутатиона (например, хроническое злоупотребление алкоголем или прием противоэпилептических препаратов, изониазида).

В клиническом аспекте лекарственно-индуцированному некрозу гепатоцитов III зоны достаточно часто сопутствует поражение других органов и систем, в частности почек, которое варьирует от незначительного нарушения их функции до развития острой почечной недостаточности. Отравление парацетамолом (при приеме более 11 г внутрь) сопровождается развитием фульминантной печеночной недостаточности.

**Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса** (перипортальной) развивается при приеме внутрь препаратов железа и фосфорорганических соединений в больших дозах; при этом характерен отчетливый дозозависимый эффект. Сопутствующими клиническими проявлениями часто служат симптомы поражения пищеварительного тракта (острый гастрит и энтерит). Признаки вовлечения в процесс почек отсутствуют.

**Митохондриальные цитопатии.** Лекарственное поражение печени, развивающееся по механизму митохондриальной цитопатии, чаще всего возникает при приеме антибиотиков тетрациклинового ряда (доксциклин, хлортетрациклин, метациклин), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин), вальпроата натрия. Механизм этого типа лекарственного поражения печени обусловлен блокадой ферментов дыхательной цепи митохондрий. Токсическое влияние может объясняться как прямым угнетением ферментов (это характерно

для метаболита вальпроата натрия — 2-пропилпентаноевой кислоты), так и опосредованным (сродством нуклеозидных аналогов к структурам митохондрий). При морфологическом исследовании печени отмечаются некрозы гепатоцитов (преимущественно в перипортальной зоне), мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. При электронной микроскопии можно обнаружить значительное повреждение митохондрий. Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается сложными нарушениями гомеостаза — частым развитием гипераммониемии, лактат-ацидоза, гипогликемии, присоединением диспепсических явлений и синдрома полинейропатии.

**Лекарственный стеатогепатит.** Развитие лекарственного стеатогепатита наиболее характерно для побочного действия амидарона, синтетических эстрогенов, ацетилсалициловой кислоты, триметоприма/сульфаметоксазола, антагонистов кальция, аминохинолонов (делагил, плаквенил). Эти препараты угнетают процесс б-окисления жирных кислот в митохондриях и нарушают процесс переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. По всей видимости, также происходит подавление катаболизма фосфолипидов в лизосомах, что приводит к развитию фосфолипидоза. При гистологическом исследовании наблюдаются изменения, весьма сходные с таковыми при алкогольном гепатите, при длительном течении развивается фиброз. Гиалиновые тельца Мэллори обнаруживают преимущественно в периферической зоне ацинуса. При электронной микроскопии выявляют лизосомы, нагруженные фосфолипидами и миелином. Развитие лекарственного гепатита часто протекает бессимптомно, и заподозрить его можно при обнаружении повышенного уровня сывороточных трансаминаз и/или ферментов холестаза. С течением времени стеатогепатит может трансформироваться в цирроз печени. В 2-6% случаев, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантная печеночная недостаточность. Прогрессирующий фиброз печени как главное проявление лекарственного поражения может развиваться на фоне длительного приема цитостатиков (особенно метотрексата), ретиноидов, соединений мышьяка.

Распространение фиброза начинается преимущественно по ходу перисинусоидальных пространств, в результате чего нарушается кровоток в синусоидах; функции гепатоцитов страдают существенно меньше. Клиническим выражением служит нецирротическая портальная гипертензия. Нередко также развивается фиброзирующий альвеолит. Среди пациентов, принимающих метотрексат, к развитию фиброза печени и легких предрасположены лица, у которых в повышенном количестве образуется промежуточный метаболит этого препарата.

Патология сосудов печени, обусловленная лекарственным воздействием, представлена следующими морфологическими вариантами: расширение синусоидов, пелиоз (образование крупных полостей, заполненных кровью, зачастую выстланных синусоидальными клетками), веноокклюзионная болезнь. Расширение синусоидов может наблюдаться при применении контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна и в основном затрагивает перипортальные отделы дольки. В основе формирования пелиоза лежит повышенная проницаемость сосудистой стенки, в результате чего клетки крови мигрируют через эндотелиальный барьер синусоидов. В последующем наблюдается развитие перисинусоидального фиброза. Этот тип сосудистого поражения может быть связан с применением контрацептивов,



андрогенов, анаболических стероидов, антиэстрогеновых препаратов (тамоксифен), антигонадотропных препаратов (даназол).

Веноокклюзионная болезнь характеризуется повреждением мелких печеночных вен периферических отделов долики, которые особенно чувствительны к гипоксии и воздействию токсических агентов. Этот тип поражения наиболее часто вызывают азатиоприн, циклофосфан, цитостатики — производные мочевины, лучевая терапия. При веноокклюзионной болезни печень увеличена, болезненна, характерно развитие асцита при незначительной выраженности цитолитического синдрома и желтухи.

**Лекарственный гепатит.** Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести представляет собой наиболее яркое из лекарственных поражений печени, в некоторых случаях несущее опасность фульминантной печеночной недостаточности. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, и риск развития этого нарушения не является предсказуемым и дозозависимым, однако риск повышается при длительном и многократном введении препарата. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (особенно изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, производные гидролазина, эналаприл, верапамил), противогрибковых препаратов (кетоназол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина, пемолина, клозепам, препаратов никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин).

При морфологическом исследовании печени возможно выявление некрозов и воспалительной инфильтрации разной степени выраженности. Клинические проявления отмечают через 5-8 дней от начала приема «виновного» лекарства; они типичны для острого гепатита любой этиологии. Выделяют преджелтушный период — на первый план выходят диспепсические расстройства, отсутствие аппетита, адинамия. С развитием желтушного периода происходит потемнение мочи, осветление кала, выявляется увеличение печени и высокая активность сывороточных трансаминаз. После отмены предполагаемого «виновного» агента вскоре наблюдается существенное улучшение состояния, однако возможны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности. Развитие хронического лекарственного гепатита наиболее часто ассоциировано с приемом изониазида, клофибрата, миноциклина, нитрофуранов. Морфологическая картина характеризуется локализацией некрозов и воспалительной инфильтрации в долях и перипортальных областях и высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток. В процессе длительного течения формируется выраженный фиброз. Клинически этот тип поражения нередко напоминает аутоиммунный гепатит; часто он развивается без манифестной стадии острого гепатита и выявляется случайно. В некоторых случаях в крови возможно обнаружение аутоантител. После отмены предполагаемого «виновного» агента, как правило, наступает значительное улучшение состояния.

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности обычно развивается через 2-4 нед лечения, особенно при повторном назначении «виновного» препарата. Лекарственные вещества, на фоне которых наиболее часто наблюдается поражение печени по типу реакции гиперчувствительности, включают сульфаниламиды (септрин, сульфасалазопиридазин, фанзидар), нестероидные противовоспалительные

препараты, тиреостатики (пропицил, тирамол), препараты хинина, противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин). Морфологическая картина печени отличается пестротой: выраженные «пестрые» некрозы, нередко — вовлечение в процесс желчных канальцев, значительная эозинофильная инфильтрация печеночной паренхимы. Возможно формирование гранулем, что служит отражением продолжающейся иммунной стимуляции. Клинически отмечается большая вариабельность проявлений — от изолированного острого гепатита умеренной активности до активного гепатита с системными поражениями (артрит, кожный васкулит, эозинофилия и гемолиз).

**Холестаз.** Основная причина развития канальцевого холестаза — прием гормональных препаратов, содержащих циклопентанпергидрофенантроновое кольцо, — андрогенов и эстрогенов. Как правило, это пероральные эстроген- и гестагенсодержащие контрацептивы, андрогенные и анаболические стероиды. Подобное поражение печени также может вызывать циклоспорин А. Развитие холестаза обусловлено подавлением транспорта желчи, не зависящего от желчных кислот, подавление активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, уменьшением текучести мембран синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. При морфологическом исследовании архитектура печени сохранена, выявляются признаки холестаза, преимущественно в периферической доле. Воспалительная реакция не выражена. Основным клиническим признаком канальцевого холестаза служит кожный зуд при незначительном повышении уровня билирубина, может отмечаться преходящее повышение уровня трансаминаз. Повышение активности щелочной фосфатазы регистрируется не всегда.

Паренхиматозно-канальцевой холестаз наиболее часто развивается на фоне приема хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, макролидов, блокаторов гистаминовых рецепторов 2 типа, пероральных сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины. В патогенезе этого расстройства по сравнению с канальцевым холестазом, по-видимому, преобладают иммунные механизмы. Морфологическими характеристиками служат проявления холестаза в большей степени в I и III зоне ацинуса, отмечается повреждение гепатоцитов, выраженная воспалительная инфильтрация преимущественно в портальных трактах с большим количеством эозинофилов; возможно образование гранулем. Как и при канальцевом поражении, в клинической картине на первый план выходят симптомы холестаза: кожный зуд, который может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет после отмены препарата. При этом варианте поражения печени по сравнению с канальцевым холестазом более отчетливо проявляется синдром цитолиза.

При внутрипротоковом холестазе наблюдается образование сгустков желчи в протоках и канальцах. Этот вариант лекарственного поражения является казуистикой и наблюдался при назначении беноксипрофена (в настоящее время применение этого препарата запрещено в связи с высокой токсичностью). По данным биопсии печени, воспалительная реакция не отмечается. Основным проявлением служит желтуха, которая нередко сочетается с развитием острой почечной недостаточности.

**Лекарственно-индуцированный билиарный сладж.** Развитие билиарного сладжа на фоне приема некоторых лекарств может объясняться изменением физико-химических свойств желчи в результате

нарушения транспорта желчных кислот в печени и/или повышенным выделением липидов в желчь. Кроме того, возможна существенная примесь к желчи кальциевых солей лекарственных препаратов. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при назначении фибратов; сгущение желчи в результате кристаллизации лекарственных веществ, выделяющихся с желчью, возможно при назначении цефтриаксона и цефтазидима. В некоторых случаях проявлению лекарственно-индуцированного билиарного сладжа служит приступ желчной колики.

Лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит развивается как следствие химической травмы эпителия желчных протоков на фоне введения химиотерапевтических средств непосредственно в печеночную артерию (5-фторурацил, цисплатина, тиабендазол), инъекции этанола в эхинококковые кисты и опухолевые очаги, после лучевых воздействий. Лекарственно-индуцированный холангит носит вторичный характер. Проявлением этого поражения, так же как и первичного склерозирующего холангита, служит выраженный холестатический синдром. При наличии сегментарных сужений возможно присоединение инфекции.

**Лекарственно-индуцированные опухоли печени.** Предполагается возможная связь развития опухолей печени на фоне приема гормональных (эстрогены, андрогены, гестагены) и антигормональных препаратов (даназол, ципротерона ацетат). Для доказательства причинно-следственной связи необходимо обобщить результаты специально спланированных исследований.

#### Распознавание лекарственной гепатопатии

В распознавании лекарственной гепатопатии решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания.

Необходимо расспросить пациента не только о тех лекарствах, которые назначил ему врач, но и о тех, которые он принимал самостоятельно. Описаны случаи фульминантного гепатита у пациентов, принимавших травяные сборы из китайских трав для похудения.

Важно уточнить дозу и продолжительность приема, а также определить, способствовал ли развитию гепатопатии длительный прием препарата или отмечалось быстрое развитие симптоматики при назначении повторных курсов. Необходимо оценить временную связь между появлением признаков гепатопатии с первым и последующими приемами лекарственного препарата, а также динамику симптомов после его отмены. В процессе уточнения диагноза необходимо исключить другие возможные причины повреждения печени.

Почему так сложно достоверно поставить диагноз лекарственной гепатопатии? Весьма затрудняют распознавание такие факторы, как наличие фонового хронического заболевания печени, отсутствие четких анамнестических данных о приеме лекарственных средств, нередко невозможность собрать анамнез из-за тяжести состояния больного.

Данные биопсии печени, бесспорно, во многих случаях позволяют провести различие между лекарственным поражением и другими заболеваниями, но, к сожалению, морфологические признаки не всегда являются достаточно специфичными. Биопсия печени показана в тех случаях, когда отмена лекарства не приводит к видимому улучшению и этиология заболевания остается неясной.

Статья напечатана в сокращении.

«Справочник поликлинического врача», № 8, 2008 г.



## КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки

КАРСИЛ 35 мг  
Силібінін  
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

КАРСИЛ ФОРТЕ 90 мг  
ГЕПАТОПРОТЕКТОР  
Силібінін

Для лікування і профілактики захворювань печінки

sopharma

PH: 1414 07381011 | 44 28103 05 | NUA 4773101 | 08.11.2010