

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

*Аликулов И.Т., Ботирова Н.А.*

*Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан*

**Аннотация.** Лекарственное поражение печени (ЛПП) стало основной темой в области гепатологии и гастроэнтерологии. ЛПП можно клинически разделить на три фенотипа: гепатоцитарный, холестатический и смешанный. Хотя клинические проявления ЛПП разнообразны, а патогенез сложен, недавние исследования с использованием усовершенствованных доклинических моделей позволили лучше понять механизмы, ведущие к повреждению печени. В этом обзоре мы обсуждаем патофизиологические механизмы ЛПП. Лекарственная токсичность в конечном итоге приводит к повреждению гепатоцеллюлярной ткани несколькими молекулярными путями, включая прямую гепатотоксичность и врожденные и адаптивные иммунные реакции. Лекарства или их метаболиты, такие как распространенный анальгетик ацетаминофен, могут вызывать прямую гепатотоксичность за счет накопления активных форм кислорода и митохондриальной дисфункции. И врожденный, и адаптивный иммунный ответ играют решающую роль в идиосинкразическом ЛПП.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, диагностика, гепатоцеллюлярное поражение, классификация, токсическое лекарство, глюкокортикостероиды

Глобальная база данных Vigibase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов. Только в течение 2015-2016 гг. она увеличилась на 18 % (1,984 млн новых случаев) [*World Health Organization (WHO)*].<sup>1</sup> Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), служит гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10 % от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [ *Ивашкин В.Т. (ред.)*].<sup>2</sup>

### Что такое лекарственный гепатит?

Лекарственный гепатит включает воспаление печени, вызванное лекарствами. Гепатит, индуцированный лекарствами, подобен острому вирусному гепатиту, но деструкция паренхимы имеет тенденцию быть более

обширной. Некоторые лекарства могут вызвать повреждение печени различными способами:

Острое гепатоцеллюлярное поражение:

Не зависящие от дозы — например, противотуберкулезные препараты, галотан, противосудорожные препараты.

Дозозависимые - например, алкоголь, отравление парацетамолом, амиодароном, метотрексатом.

Как дозозависимое, так и дозозависимое повреждение клеток печени — например, азатиоприн.

Аутоиммунный гепатит: к лекарственным препаратам, вызывающим аутоиммунный гепатит, относятся противомикробные препараты, такие как нитрофурантоин и миноциклин, нестероидные противовоспалительные препараты, статины, а также средства против некроза опухоли.<sup>3</sup>

Цирроз - например, алкоголь, метотрексат.

Опухоли печени — например, анаболические стероиды, комбинированные оральные контрацептивы.

Внутрипеченочный холестаз: дозозависимый (например, карбимазол, эритромицин, фенотиазины) или дозозависимый (например, анаболические стероиды, азатиоприн, эстрогены).

Камни в желчном пузыре – например, клофибрат, эстрогены.

Лекарственное поражение печени может произойти при передозировке или при приеме терапевтических доз, либо из-за прямой внутренней гепатотоксичности препарата, либо в результате идиосинкразической (непредсказуемой) гепатотоксичности.<sup>4</sup> Около 10% случаев являются идиосинкразическими.<sup>5</sup>

### **Этиология.**

Существуют факторы риска пациента, связанные с развитием ЛПП, в том числе женский пол, пожилой возраст и повышенный индекс массы тела (ИМТ).<sup>6</sup> Известно, что более 1000 лекарств и растительных соединений вызывают гепатотоксичность, и их можно найти в доступной для поиска базе данных, которую ведет Национальный институт диабета, болезней органов пищеварения и почек (NIDDK) под названием LiverTox.

Внутренний ЛПП чаще всего вызывается ацетаминофеном, реже — аспирином, тетрациклином и витамином А.<sup>7</sup> Идиосинкразические случаи ЛПП вызваны:<sup>8,9</sup>

Антибиотики (45,4%): амоксициллин-клавуланат (наиболее часто), сульфаметоксазол-триметоприм, ципрофлоксацин, изониазид (INH)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Травяные и диетические добавки (HDS) (16,1%): экстракт зеленого чая, анаболические стероиды, многокомпонентные пищевые добавки.

Сердечно-сосудистые препараты (10%): статины, амиодарон.

Агенты центральной нервной системы (ЦНС): вальпроат, фенитоин

Противоопухолевые препараты: ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы фактора некроза опухоли, альфа-ингибиторы, метотрексат.

### **Патогенез**

Печень является основным местом метаболизма и очистки от чужеродных химических веществ. Таким образом, печень часто подвергается воздействию множества ксенобиотиков и потенциально токсичных химических веществ. Идиосинкразическое поражение печени ранее классифицировали как вызванное метаболической или иммунологической идиосинкразией, называемой неаллергической и аллергической токсичностью. В последние годы важность иммунной системы в патогенезе идиосинкразического ЛПП приобрела повышенное доверие благодаря ряду исследований, связывающих генотипы HLA с повышенным риском ЛПП. Таким образом, теперь предпочтение отдается более объединяющей гипотезе. Согласно гипотезе, реактивные метаболиты образуются в результате метаболизма возбудителя в гепатоцитах с последующим ковалентным связыванием реактивных метаболитов с белками или пептидами. Аддукт может быть представлен в виде антигена и, следовательно, инициировать иммунную реакцию путем активации CD4+ Т-хелперных клеток или цитотоксических CD8+ Т-клеток. Активация клеток CD4+ опосредуется поглощением аддукта антигенпрезентирующей клеткой (APC) и презентацией АПК на рецепторе HLA класса II CD4+ клеткам Th0. Предположительно, CD4+ Th0-лимфоцит впоследствии запускает адаптивный иммунный ответ<sup>10</sup>.

Побочные эффекты со стороны печени, вызванные лекарственными препаратами, можно рассматривать как предсказуемые (высокая частота) или

непредсказуемые (низкая частота). Лекарства, вызывающие предсказуемое поражение печени, такие как парацетамол, обычно вызывают это в течение нескольких дней и, как правило, являются результатом прямой гепатотоксичности исходного препарата или его метаболитов. Непредсказуемые события проявляются в виде явного или симптоматического заболевания и могут возникать со средним (1–8 недель) или длительным (1 год) латентным периодом. Типичным примером первого является фенитоин, а примером второго — изониазид. Большинство нежелательных явлений со стороны печени, вызванных лекарственными препаратами, непредсказуемы и являются либо иммуноопосредованными реакциями гиперчувствительности, либо идиосинкразическими.

В патогенезе лекарственного поражения печени обычно участвует токсическое лекарство или его метаболит, которые либо вызывают иммунный ответ, либо непосредственно влияют на биохимию клетки. В любом случае наступившая гибель клеток является событием, приводящим к клиническому проявлению гепатита. Метаболизм химических веществ происходит в основном в печени, что объясняет восприимчивость органа к метаболически-зависимым лекарственным повреждениям.<sup>11</sup>

### **Гистопатология**

Хотя биопсия печени не требуется для постановки диагноза, лекарственная гепатотоксичность может быть классифицирована на основании гистологических данных. Гистологическая картина также может помочь в определении этиологии, исключая другие диагнозы и, таким образом, определяя тактику лечения. Это также инструмент, который может помочь в прогнозировании.

Острое гепатоцеллюлярное повреждение: тяжелое воспаление с некрозом и апоптозом, наблюдаемое при приеме изониазида, аспирина и фенитоина.

Хроническое гепатоцеллюлярное повреждение: данные, указанные выше, с фиброзом, напоминающим другие хронические заболевания печени, наблюдаемые при приеме амоксициллина-клавуланата, вальпроевой кислоты, амиодарона.

Острый холестаз: закупорка желчи с гепатоцеллюлярным холестазом, обычно наблюдаемая при употреблении анаболических стероидов.

Хронический холестаз: застой желчи, портальное воспаление, желчные жюри, желчные пробки и недостаточность протоков, наблюдаемые при приеме амоксициллина-клавуланата.

Стеатоз: микровезикулярный, часто связанный с повреждением митохондрий, наблюдаемым при приеме тетрациклина и вальпроевой кислоты.

Зональный некроз: обычно при врожденном ЛПП и связан с неблагоприятными исходами, наблюдается при токсичности ацетаминофена.

Гранулемы: связаны с более легкой травмой и могут быть результатом воздействия многих лекарств или даже воздействия талька через кровоток.<sup>12</sup>

#### Симптомы лекарственного гепатита

Не существует специфической или диагностической клинической картины, лабораторных тестов или гистологической картины, которые могли бы помочь в диагностике лекарственно-индуцированного заболевания печени. Клинические признаки варьируются в зависимости от характера и тяжести повреждения, которые различаются в зависимости от конкретного препарата и индивидуального пациента.<sup>13</sup>

Часто выявляется при рутинном лекарственном мониторинге, например, противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание.

Симптомы и признаки аналогичны другим причинам повреждения печени. Таким образом, выявление лекарственно-индуцированного гепатита больше зависит от истории воздействия, чем от каких-либо конкретных результатов осмотра или расследования.

Клинические признаки чувствительности к лекарству могут появиться в первый день его использования или только через несколько месяцев, в зависимости от лекарства.

Обычно начало острое, с озноба, лихорадки, сыпи, зуда, артралгии, головной боли, боли в животе, анорексии, тошноты и рвоты.

Позже могут развиваться явные признаки поражения печени, такие как желтуха, темная моча, увеличение и болезненность печени.

Выделяют два общих патогенетических механизма:

Предсказуемый или прямой: обычно сразу следует за воздействием нового лекарства. Механизм, по-видимому, обусловлен прямой токсичностью или токсичным метаболитом, например, парацетамолом.

Непредсказуемый или идиосинкразический: может быть связан с иммунной гиперчувствительностью; обычно присутствуют сыпь, лихорадка и эозинофилия. Эти реакции следуют за воздействием через несколько недель - например, Augmentin®.

Поздние идиосинкразические реакции трудно распознать. Они следуют за воздействием через много месяцев и обычно не проявляют признаков гиперчувствительности - например, изониазид.

### **Диагностика лекарственных поражений печени**

Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени учитываются следующие параметры:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции.

Этиологическая связь считается предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной – 90 дней и более.

2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата.

Этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предположительной – в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения печени.

3. Исключение других причин поражений печени

4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата, если это допустимо.

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом препарата при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия.

Первый этап диагностики ЛПП — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе приема биологически активных добавок (БАД) и/или

средств нетрадиционной медицины, средств для похудения. Необходимо уточнить весь перечень принимаемых пациентом препаратов в хронологическом порядке. Нередко больные пожилого возраста, а также лица, в течение длительного времени получающие последовательно несколько препаратов, затрудняются назвать все лекарственные назначения. В таких случаях дополнительную информацию можно получить из медицинской документации. Многие пациенты не придают значения приему БАДов, препаратов на основе трав, контрацептивов, психотропных препаратов, которые также могут служить причиной развития ЛПП. После уточнения перечня принимавшихся ЛС необходимо сопоставить с ним динамику состояния пациента и лабораторных изменений. Наибольшего внимания заслуживают те из препаратов, которые пациент принимал в течение последних нескольких месяцев<sup>14-16</sup>. Также необходимо оценить потенциальное влияние других препаратов из указанного списка, в том числе тех, которые были отменены до начала манифестации заболевания печени. Также нельзя недооценивать роль «новых» препаратов, недавно поступивших на фармацевтический рынок, гепатотоксические эффекты которых могут быть еще неизвестны и не указываться в инструкции к препарату<sup>14.15</sup>. При сборе анамнеза следует обратить внимание на побочные реакции на данный препарат или его аналоги в прошлом.<sup>14.15</sup> Следующий этап диагностики — исключение других возможных причин поражения печени, к которым относятся:

- 1) вирусный гепатит (А, В, С, Е, вирус Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), герпесвирус-6, парвовирус В19);
- 2) холестатические заболевания печени;
- 3) алкогольная болезнь печени;
- 4) неалкогольная жировая болезнь печени;
- 5) аутоиммунный гепатит;
- 6) врожденные метаболические заболевания печени (гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона)<sup>14.15</sup>.

### **Лечение лекарственных поражений печени**

1. Немедленная отмена препарата, вызвавшего повреждение печени за исключением тех, которые нужны по жизненным показаниям.

2. Проведение патогенетической терапии в зависимости от ведущего механизма поражения печени

§ В качестве патогенетической терапии используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания.

§ Патологические процессы в печени, при которых используются гепатопротекторы: некрозы гепатоцитов, жировая инфильтрация гепатоцитов, холестаза интра – и экстрагепатобулярный, фиброз.

§ Основные гепатопротекторы, используемые в лечении ЛПП: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов: α-липоевая кислота, адеметионин. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикостероиды.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>.

2. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. 416 с. [Ivashkin V.T. (ed.) Diseases of the liver and biliary tract. M.: Publishing house “M-Vesti”, 2002. 416 p. (In Rus.)].

3. Tan CK, Ho D, Wang LM, et al; Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol.* 2022 Jun 28;28(24):2654-2666. doi: 10.3748/wjg.v28.i24.2654.

4. Kumachev A, Wu PE; Drug-induced liver injury. *CMAJ.* 2021 Mar 1;193(9):E310. doi: 10.1503/cmaj.202026.

5. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA; Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.

6. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 22;15(4):6990-7003. [PMC free article] [PubMed]



9. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019 Mar;42(3):365-387. [[PubMed](#)]

7. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s104-s109. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].

8. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J., United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

9. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019 Mar;42(3):365-387. [[PubMed](#)]

10. [European Journal of Internal Medicine](#)  
Volume 97, March 2022, Pages 26-31

11. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 38, Issue Supplement\_2, March 2004, Pages S44–S48

12. Drug Induced Hepatotoxicity Pilin Francis; Victor J. Navarro. March 18, 2022.

13. [Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R](#); Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Jul139(7):876-87. doi: 10.5858/arpa.2014-0214-RA.

14. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of druginduced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774–85.

15. Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice. Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Dominique Larrey; p. 1211–77.

16. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005; с. 217–23.