

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Саидова Мухаббат Мухидиновна

Умаров Фируз Холмуродович

Бухарский государственный медицинский институт

Аннотация: Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени на фоне приема медикаментов по медицинским показаниям в обычных терапевтических дозах вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического) или аллергического типов воздействий. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен, эти проявления часто имеют сходство с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах. При длительном приеме гепатотоксичных медикаментов при умеренной степени поражения печени целесообразен прием гепатозащитных средств с самого начала лекарственной терапии. В большинстве случаев для предупреждения ЛПП (одновременно с первого дня приема препарата с известным гепатоповреждающим действием) или для лечения диагностированного ЛПП умеренной и легкой степени тяжести достаточно приема гепатозащитного силимаринсодержащего препарата с высокой биодоступностью, подавляющего процессы фиброгенеза, способствующего восстановлению собственных антиоксидантных систем печени, обладающего противовоспалительным, регенеративным и метаболическим эффектами. Длительность терапии – в течение всего времени приема гепатотропного агента.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатопротекторы.

В последние годы существенно возросло значение лекарственных поражений печени (ЛПП), с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей. Сложность диагностики ЛПП заключается в том, что клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «симулировать» другие заболевания печени или накладываться на уже имеющиеся вирусные и/или алкогольные повреждения печени. В то же время ЛПП необходимо диагностировать в более ранние сроки, т. к. продолжающийся прием лекарственных препаратов способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

По мнению А.О. Буеверова [1], «истинная распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется

неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. Это обусловлено несколькими факторами, среди которых наиболее важное значение имеют:

1) нежелание пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, нейролептиков и др.);

2) нежелание врачей документировать ятрогенные заболевания.

Общие факторы, предрасполагающие к появлению ЛПП, следующие:

1) назначение лекарственных средств в высоких дозах;

2) дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного;

3) длительное лечение;

4) полипрагмазия;

5) заболевания печени любой этиологии;

6) фоновые системные заболевания (особенно заболевания почек).

Zimmerman в 1978 г. предложил относить вещества, вызывающие поражение печени, к одной из 2-х групп: 1) облигатные гепатотоксиканты и 2) повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов (идиосинкразические) [2].

Облигатные гепатотоксиканты вызывают предсказуемый дозозависимый эффект, как правило, воспроизводимый в опытах на экспериментальных животных.

У небольшой части людей лекарственные вещества, не проявляющие свойства гепатотоксикантов в эксперименте, тем не менее вызывают поражения печени. В основе явления лежат генетически детерминированные особенности метаболизма ксенобиотиков и иные причины повышенной восприимчивости организма к лекарственному веществу. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимый характер. Критерии, позволяющие различить эти формы, представлены в таблице 1. Но на практике четко провести различия между прямой гепатотоксичностью и идиосинкразией удается не всегда. Более того, у восприимчивых больных некоторые лекарственные соединения, которые прежде причисляли к аллергенам, по-видимому, непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов через промежуточные токсические метаболиты.

Таблица 1: Токсические и идиосинкразические поражения печени при воздействии лекарств

Параметры	Токсическое поражение печени	Идиосинкразическое поражение печени
Предсказуемость	да	нет
Зависимость от дозы	да	нет
Воспроизводимость на экспериментальных	да	нет

животных		
Повреждение других органов	Возможно,	Очень редко
Патогенетический механизм, лежащий в основе заболевания	Дозозависимое образование токсичных метаболитов	Иммунные нарушения
Примеры препаратов по основному гепатотоксическому действию	Парацетамол, аспирин, тетрациклины, гризеофульвин, амиодарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины, цитостатические антибиотики	Эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин

Токсическое вещество может непосредственно воздействовать на структуру гепатоцита (метаболит парацетамола – N-ацетил-р-бензохинон) и/или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболические реакции (например, торможение синтеза белка при применении цитостатических антибиотиков). Большинство прямых гепатотоксикантов вызывают дозозависимый некроз печени, часто при наличии влияний на другие органы (почки). Классическим препаратом с облигатным гепатотоксическим действием является парацетамол.

Основу токсического действия лекарственных веществ на печень составляют повреждения гепатоцитов. Механизмы, лежащие в основе гепатотоксического действия лекарственных веществ (табл. 2), тесно связаны между собой, часто утяжеляют действие друг друга по типу «порочного круга».

Таблица 2. Основные механизмы, лежащие в основе гепатотоксического действия лекарственных препаратов

Иммунные механизмы	Физико-химические механизмы
Образование неоантигенов и аутоантител; функционирование киллерных лимфоцитов; синтез противовоспалительных цитокинов; активация системы комплемента	Активация свободно радикальных процессов. Повреждение плазматической и цитоплазматической мембран. Нарушение функции митохондрий. Нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза. Дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулама

Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарствами, может быть чрезвычайно разнообразным, однако наиболее часто встречаются острые поражения по типу гепатита (приблизительно в 80% случаев). Хроническое ЛПП может быть самостоятельным заболеванием

(например, при многолетнем приеме метилдофы), но обычно развивается как исход острого патологического процесса (при длительном поступлении лекарств или их комбинации).

Тяжесть течения лекарственно-индуцированных заболеваний печени варьирует от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Помимо симптомов, характерных для заболеваний печени (желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», кровоточивость, увеличение печени и болезненность при ее пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (тошнота, абдоминальный дискомфорт, снижение аппетита, общая слабость, понижение трудоспособности). Хотя возможно развитие острой печеночной недостаточности, тем не менее в большинстве случаев лекарственные реакции – транзиторные и разрешаются самопроизвольно.

Латентный период при использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов, как правило, короткий (патологические проявления развиваются в пределах 48 ч от начала приема). В зависимости от степени повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (табл. 3).

Таблица 3. Основные типы острых лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Цитолитический	>2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	>2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2-5

В случае цитолитического типа поражения печени, отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в среднем в течение 2-х недель, тогда как при холестатическом или смешанном типах поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4-х недель. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяет предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т.д.

Чаще, в 2/3 случаев, встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения. Повышение активности АЛТ до 5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия; в 6–10 раз – как гиперферментемия средней степени, более чем в 10 раз – как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение уровня АЛТ

является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики. При митохондриальных гепатоцитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). В зависимости от основного типа поражения печени клинические симптомы и изменения биохимических показателей могут варьировать в широких пределах.

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее часто встречающееся повреждение печени, вызванное лекарственными средствами. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, риск развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном применении препарата. В клинической картине в продромальном периоде преобладают диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. С развитием желтушного периода отмечаются потемнение мочи и осветление кала, выявляются увеличение и болезненность печени. Повышение аминотрансферазной активности и уровня ЩФ находится в прямой зависимости от цитолиза и распространения некроза печени. Увеличивается уровень γ -глобулинов в сыворотке. При отмене лекарственного препарата регресс клинической симптоматики происходит достаточно быстро. В ряде случаев лекарственный гепатит несет опасность ФПН, смертность при которой может достигать 70%. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина (обратимый ингибитор холинэстеразы, применяемый при болезни Альцгеймера), клоназепама (противосудорожное средство) [3, 4].

Стеатогепатит. Кортикостероиды, тамоксифен и эстрогены могут выступать в качестве «пусковых» факторов стеатогепатита у предрасположенных лиц, например, больных диабетом, ожирением центрального происхождения или гипертриглицеридемией. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительной фармакотерапии (более 6 мес.) и, по-видимому, связан с кумуляцией препаратов. Острые жировые изменения печени могут вызывать тетрациклины, НПВС, а также кортикостероиды, вальпроевая кислота и противоопухолевые препараты. Особенностью стеатогепатита, вызванного некоторыми лекарственными средствами, является его продолжающееся прогрессирование после отмены препарата.

Хронический лекарственный гепатит могут вызывать также повторные назначения нитрофуранов при рецидивирующей мочевой инфекции, клометаин, фенофибрат (гиполипидемическое средство), изониазид (туберкулостатик), папаверин, миноциклин (антибиотик группы

тетрациклинов) и дантролен (мышечный релаксант, применяется для устранения мышечных спазмов при церебральном параличе, рассеянном склерозе и травмах спинного мозга). Хронический лекарственный гепатит чаще развивается у лиц, хронически употребляющих алкоголь.

Острый холеста́з описан при применении препаратов разных фармакологических групп, в т. ч. эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопидин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых средств (тербинафин), НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирберсартан) и антиаритмических препаратов (пропафенон) и др.

Изолированный гепатоцеллюлярный холеста́з чаще наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия (холеста́з в мелких или междолевых протоках) может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или, напротив, принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда и билиарному циррозу.

Диагностика лекарственных поражений печени

Ранняя диагностика ЛПП представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты и препараты альтернативной медицины.

В связи с большим количеством малосимптомных лекарственно-ассоциированных заболеваний печени у больных, получающих гепатотоксичные лекарственные препараты, и при полипрагмазии целесообразно регулярно (не реже 1 р./2 нед., а при длительной терапии – 1 р./мес.) определять активность аминотрансфераз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышена более чем в 3 раза, препарат отменяют. Альтернативой отмены препарата, а также при необходимости продолжения лечения гепатотоксичным препаратом, является снижение дозы гепатотоксиканта с приемом перорального гепатопротектора. Препаратом выбора в такой ситуации являются лекарства на основе силимарина. Показание к немедленной отмене препарата – появление у больного лихорадки, сыпи или зуда.

Основу диагностики ЛПП составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных препаратах с оценкой длительности и дозы получаемых средств, выяснением возможности их приема в прошлом. Следует обязательно уточнить ближайший анамнез, узнать, не имел ли место прием биологических активных добавок к пище. Они формально не являются

лекарственными препаратами, однако обычно позиционируются в качестве средств лечения широкого спектра заболеваний, в т. ч. и болезней печени, при этом субстанции, входящие в состав подобных средств, нередко обладают выраженными гепатотоксичными свойствами (табл. 4).

Таблица 4. Лекарственные растения с потенциальным гепатотоксическим действием

Растение	Возможный побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист	гепатит	сенозид
Валериана	гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник	Гепатит, цирроз	флаваноиды
Зеленый чай	гепатит	катехин
Карликовый дуб	гепатит	Органические кислоты
Камбуча (чайный гриб)	гепатит	неизвестно
Мелисса болотная	Некроз печени	пулегон
Мята болотная	Некроз печени	пулегон
Окопник лекарственный	Веноокклюзионная болезнь, аденома, цирроз	Алкалоиды пиролизидина
Омела	гепатит	неизвестно
Сассафрас	Гепатит, рак печени	сарфрол
Стеблелист	гепатит	неизвестно
Хамелеон белый	гепатит	неизвестно
Чистотел	гепатит	неизвестно
Шлемник	некроз	гликозиды

Диагноз поражений печени, ассоциированных с лекарственными средствами, является в большинстве случаев диагнозом исключения. Вариант диагностического алгоритма представлен в таблице 5.

Таблица 5. Объем диагностических исследований при подозрении на лекарственно-индуцированное заболевание печени

I этап (поликлинический: участковый терапевт, гастро-энтеролог поликлиники)	II этап (стационарный: отделения терапевтического или гастроэнтерологического профиля)	III этап (гепатологический центр)
Изучение хронологии развития и регресса симптомов заболевания Общеклинический анализ крови, мочи Биохимический анализ крови (в динамике) АСТ, АЛТ, ЩФ,	Тщательное изучение лекарственного анамнеза Биохимический анализ крови: динамика маркеров цитолиза и холестаза, общий белок, альбумин, глюкоза, холинэстераза, железо	Маркеры вирусов вызывающий гепатитов Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой Трансферрин углеводно-дефицитный Антитела: ANA, SMA,

биллирубин, ГГТП, общий белок, глюкоза, холестерин Протромбиновый индекс УЗИ брюшной полости ЭГДС HbSAg, anti HCV Рентгенография грудной клетки	Электрофорез белков сыворотки Иммуноглобулины КТ брюшной полости Колоноскопия (при холестазах) ЭРПХГ (при холестазах) Биопсия печени	LKM-1, p-ANCA Доплеровское сканирование сосудов печени Биопсия печени
---	--	---

С помощью биохимических и иммунологических исследований, ультрасонографии (а в некоторых случаях и других методов лучевой диагностики) устанавливаются заболевания печени иной этиологии. Но следует помнить, что ЛПП может накладываться на «классическое» заболевание печени и изменять его течение. Попытка повторного воздействия лекарственного вещества недопустима по этическим соображениям. Диагноз подтверждается, если клинические симптомы, изменения биохимических показателей и гистологические признаки поражения печени исчезают или уменьшаются после прекращения приема лекарства. Биопсия печени может быть показана при подозрении на предшествующую патологию печени или при отсутствии нормализации биохимических показателей после отмены лекарственного препарата. Специфических гистологических изменений для ЛПП нет. Нередко обнаруживаются гранулемы, значительная примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкая зона разграничения между участком некроза и непораженной паренхимы. При клинко-морфологических сопоставлениях обращает на себя внимание несоответствие выраженности и объема морфологических изменений с общим относительно удовлетворительным состоянием пациента и умеренными сдвигами показателей печеночных тестов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // РМЖ. 2011. № 18. С. 1118–1121 [Belousov Ju.B. Lekarstvennye porazhenija pecheni, associiruemye s makrolidami. Ochevidna li svjaz'? // RMZh. 2011. № 18. S. 1118–1121 (in Russian)].
2. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // РМЖ. 2012. № 3. С. 107 [Bueverov A.O. Lekarstvennye porazhenija pecheni // RMZh. 2012. № 3. S. 107 (in Russian)].
3. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. 64 с. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarstvennye porazhenija pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie. M.:

Institut usovershenstvovaniya vrachej. FGBU «NMHC im. N.I. Pirogova», 2010. 64 s. (in Russian)].

4. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2010. № 6. С. 21–28 [Vybornyh D.Je., Kikta S.V. Lechenie depressij v gastrojenterologicheskoj praktike // Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol. 2010. № 6. S. 21–28 (in Russian)].

5. Казюлин А.Н. и др. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. 2012. № 8. С. 1–7 [Kazjulin A.N. i dr. Lekarstvennaja gepatotoksichnost' pri provedenii protivopuholevoj himioterapii onkologicheskix zabolevanij i vozmozhnosti ee korrekcii // Farmateka. 2012. № 8. S. 1–7 (in Russian)].

6. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 721–727.

7. Саидова М. М., Камилова У. К. Анализ встречаемости кардиоваскулярной коморбидности у больных ревматоидным артритом //Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. – 2017. – С. 41-42.

8. Саидова М. М., Хамроева Ю. С. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ //Новый день в медицине. – 2021. – №. 1. – С. 265-269.

9. Умаров, Ф. Х., and Ф. Э. Нурбаев. "Сравнительный ABS\VEN анализ лекарственных средств, используемых для лечение хронических гепатитов и цирроза печени в период 2006-2016 гг." *Медицина и спорт 2* (2019): 46-49.

10. Умаров, Ф. Х., and Ф. Э. Нурбаев. "Фармако-экономический анализ расходов гапатопротекторов на лечение хронического гепатита в условиях стационара (ретроспективное исследование)." *Медицина и спорт 2* (2019): 49-52.

11. Юлдашева, Ш. (2021). Основные Тенденции Интегративно-Креативных Возможностейстудентов в Высшем Медицинском учебном Заведении и их Влияние на их Деятельность. *Central Asian Journal of Medical and natural sciences*, 2(3), 369-377.

12. Saidova, M., and U. Kamilova. "Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Rheumatoid Arthritis." *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 9.8 (2019): 281.

13. Mukhidinovna, Saidova M., and Khamroeva Y. Saidovna. "Cardiovascular Risk in Patients with Systemic Scleroderma." *International Journal on Orange Technologies*, vol. 3, no. 3, 2021, pp. 45-49

14. Umarov F. X. Jigar Hujayralarining Dori Vositalari Ta'sirida Zararlanishi //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 1-10.

15. Umarov F. K. The Effect of Pharmacological Agents on the Liver //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2022. – Т. 1. – №. 10. – С. 4-16.
16. Kholmurodovich U. F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs //European journal of modern medicine and practice. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 6-16.
17. Kholmurodovich U. F. Liver Pathology In Rheumatoid Arthritis //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 11-15.
18. Toyirovna, Y. S. (2022). The importance of integrative and creative capabilities of students of medical institutes. Барқарорлик ва Етакчи Тадқиқотлар онлайн илмий журнали, 2(1), 450-462.
19. Yuldashova Shakhlo Toyirovna 2023. Innovative Activity of a Modern Teacher. AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI. 2, 2 (Feb. 2023), 194–200.
20. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline) // Med Clin North Am. 2011. Vol. 95. P. 761–791.