

ЭКЗОГЕННО-ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

М. В. Королева

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,
кафедра госпитальной терапии,
ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Экзогенно-токсическое поражение печени объединяет большую группу заболеваний, развившихся вследствие гепатотоксического воздействия различных химических веществ и физических факторов, поступивших в организм извне. Чаще всего этиологическими агентами являются алкоголь и его суррогаты, лекарственные препараты, продукты бытовой химии, токсины грибов, профессиональные вредности, радиация [7, 9, 17]. В настоящее время токсические гепатиты представляют собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и существенными экономическими затратами на диагностический поиск и лечебный процесс. Кроме того, как в России, так и за рубежом, несмотря на предпринимаемые усилия со стороны органов здравоохранения и государственные программы, наблюдается рост распространенности токсических гепатитов [1, 19, 21].

Токсическое поражение печени при отравлениях алкоголем и суррогатами алкоголя характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место среди бытовых отравлений по количеству летальных исходов: в России этот показатель составляет более 60 % [11]. Необходимо отметить, что экономические затраты на лечение патологий, связанных с злоупотреблением алкоголем и его суррогатами, составляют до 12 % общей суммы затрат на охрану здоровья [10, 16, 20, 23]. Количество потребляемого алкоголя в нашей стране составляет 13–15 литров в год на душу населения, что в два раза выше, чем в Европе. За 2000–2008 гг. по причинам, связанным с злоупотреблением алкоголем, в России зарегистрировано более 600 тыс. смертей мужчин и 200 тыс. женщин, их доля в структуре общей смертности взрослого населения составляет 18 % у мужчин и 8,5 % у женщин. Эти показатели значительно выше, чем в большинстве развитых стран: 29 мужчин и 5 женщин на 100 тыс. в Российской

Федерации по сравнению с 2,7 и 0,5 в Швеции, 3,7 и 1,3 в Великобритании, 7,5 и 1,8 во Франции [1, 7, 15, 18].

Следующей по распространенности причиной развития токсических гепатитов является лекарственно-индуцированное поражение печени. Сведения о их распространенности противоречивы, и, по данным разных авторов, составляют от 5,4 до 85,7 % [14]. Значительное большинство лекарственно-ассоциированных заболеваний печени изначально протекают нетяжело и не требуют госпитализации. Однако нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле связаны с лекарственным поражением печени. Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5–11,9 % [13]. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15–20 % молниеносных гепатитов, в Японии – 10 % [22], в России – 5 % [8, 14]. В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает передозировка парацетамолом, оттесняя на второй план острые вирусные гепатиты. В США ежегодно острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, регистрируются с частотой примерно 29 на 100 тыс. населения, в Израиле – 57, в Великобритании – 200 [3, 4]. В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3–5 % госпитализированных больных [12, 13].

В качестве провоцирующего повреждение печени фактора на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие деятельность нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты. Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии [3, 5, 13].

Учитывая, что численность больных туберкулезом в мире составляет более двадцати миллионов человек [6, 12], можно оценить масштабы проблемы.

За последнее десятилетие выделены многие факторы риска лекарственного поражения печени. О. Я. Бабак рекомендует разделять их на две основные группы: генетические и факторы окружающей среды [2]:

1. *Генетическая предрасположенность*, которая определяется дефектами структуры или количеством ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, что приводит к особой биотрансформации лекарств у лиц с индивидуальной чувствительностью. Имеются данные о стойкой связи некоторых форм лекарственного поражения печени с определенными классами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Генетические дефекты, которые предрасполагают к развитию острого лекарственно-индуцированного поражения печени при приеме препаратов: дефицит цитохрома P-450 D6 (CYP2 D6) – пергексиленовый гепатит; дефицит цитохрома P-450 2C19 (CYP2 C19) – натрияфенбарбитал, фебарбамат, диффебарбамат; дефицит сульфоксидации – фенотиазины; дефицит глутатионсинтетазы (1 : 10 000) – парацетамол (оксипролинурия и гемолитическая анемия); дефицит глутатион-S-трансферазы – такрин.

2. *Диффузные заболевания печени*. Наличие любого острого или хронического заболевания печени является фактором риска развития и лекарственного поражения печени. Зачастую присоединение лекарственного поражения остается нераспознанным и трактуется как обострение или декомпенсация основного заболевания, что связано с объективными трудностями в диагностике данного состояния.

3. *Пол*. Считается, что три четверти пациентов с лекарственно-индуцированной болезнью печени – женщины. Пол пациента может влиять как на выраженность прямого повреждающего действия лекарственного препарата на печень, так и на чувствительность к гепатотоксичным факторам. Женщины в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированного поражения печени. Одинаковое половое распределение наблюдается при медикаментозных холестатических реакциях.

4. *Возраст*. Лекарственные поражения печени наиболее часто развиваются у детей

младше трех лет и у взрослых старше 40 лет. С возрастом увеличивается не только частота встречаемости, но и тяжесть поражения печени. У пожилых людей выведение лекарственного средства из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. У детей реакции на лекарства встречаются преимущественно в случае передозировки.

5. *Хроническое злоупотребление алкоголем* приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают при более низких дозах, а также увеличивают степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного, например, парацетамолом, изониазидом или никотинамидом.

6. *Взаимодействие одновременно применяемых лекарств*. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Уставлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80 %.

7. *Доза и длительность приема препарата*. Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих фармакологические препараты в больших дозах и длительное время.

8. *Предшествующий лекарственный анамнез*. Риск развития лекарственного поражения печени повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога.

9. *Трофологический статус*. У пациентов, страдающих ожирением, повышен риск развития лекарственно-индуцированного поражения печени при применении галотана, а употребление метотрексата или тамоксифена является независимым фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени. В то же время голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола и изониазида.

10. *Фоновое системное заболевание*. Среди прочих заболеваний, при которых повышен риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию и СПИД, трансплантированную почку и ряд других.

11. *Беременность, стресс, бедное белками питание* также увеличивают риск токсичности медикаментов. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут

потенцировать действие другого препарата. Предрасполагающие метаболические и иммунологические факторы риска могут объяснять редкие реакции идиосинкразической гепатотоксичности.

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствуют единая классификация и подходы к лечению. Для оценки вероятности связи заболевания печени с приемом лекарственного препарата рекомендуется использовать критерии Rousset Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). Согласно этим критериям учитывается время начала нежелательной реакции (0–2 балла) и ее длительность (–2–3 балла), факторы риска (0–2 балла), ответ на повторное назначение лекарственного средства (–2–3 балла), исключение несвязанного с лекарством поражения печени (–3–2 балла), вероятность связи поражения печени с лекарственным средством (0–2 балла), применение других препаратов (0–3 балла). Диапазон результирующий суммы – от –8 до 14. Окончательный результат распределяется на пять категорий: I – связь высоковероятна (> 8 баллов); II – связь вероятна (6–8); III – связь возможна (3–5); IV – связь маловероятна (1–2); V – связь исключена (0–2).

Клинические проявления лекарственного поражения печени вариабельны. Часто они протекают бессимптомно. В некоторых случаях заболевание манифестирует с появления тошноты, снижения аппетита, анорексии, недомогания, усталости и дискомфорта в правом квадранте живота при незначительных отклонениях в клинико-биохимических параметрах. В случае обструкции синусоидов возможно острое начало, проявляющееся асцитом, желтухой, болью в животе и клиникой печеночной недостаточности или даже печеночной комой на фоне полиорганных изменений. Грозным симптомом является желтуха, свидетельствующая о серьезном и потенциально фатальном поражении печени. Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и эозинофилия являются более типичными проявлениями системных иммуноопосредованных реакций гиперчувствительности [3, 4, 8].

Знание латентного периода – времени между началом клинических проявлений,

а также началом и прекращением приема подозреваемого лекарственного средства – имеет большое значение, так как для каждого из них существует свой латентный период. Например, развитие гепатотоксического действия от начала приема ацетаминофена или ядовитых грибов соответствует 48 часам, а время формирования иммунологически опосредованных реакций может затянуться до нескольких недель и месяцев. Холестаз, обусловленный приемом амоксициллина/клавуланата, обычно развивается через 1–2 недели после применения препарата, поэтому чаще выявляется после завершения лечения препаратом [2, 14].

Деление лекарственно-индуцированного поражения печени на формы основывается на характере морфологических изменений, выявляемых в печени при ее биопсии, и отличается значительным разнообразием.

В. Т. Ивашкин выделяет следующие формы лекарственных гепатопатий [4]:

- некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
- некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
- митохондриальные цитопатии;
- лекарственно-индуцированный фиброз печени;
- поражение сосудов печени;
- острый лекарственный гепатит;
- хронический лекарственный гепатит;
- поражение по типу реакции гиперчувствительности;
- лекарственный канальцевый холестаз;
- паренхиматозно-канальцевый холестаз;
- внутрипротоковый холестаз;
- лекарственно-индуцированный билиарный сладж;
- лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит;
- лекарственно-индуцированные опухоли печени.

Специфических диагностических тестов для лекарственно-индуцированного поражения печени не разработано. Однако Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени совместно с Фармакологическим исследовательским центром Америки (DA Center for Drug Evaluation and Research, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, and the American Association for the Study of Liver Diseases) предложены критерии оценки лекарственного поражения печени, которые могут быть использованы в повседневной практике (Guidelines in the Recognition

and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practic, 2001) [2]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксичности:

- возможный – от 5 до 90 дней;
- сомнительный – 90 дней и более.

2. Исключение альтернативной причины поражения печени путем тщательного обследования, включая биопсию печени.

3. Течение реакции после отмены препарата:

- возможное лекарственное поражение печени (снижение уровня печеночных ферментов на 50 % от исходного в течение 8 дней);
- определенное лекарственного поражения печени (снижение уровня печеночных ферментов на 50 % в течение 30 дней – для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения).

4. Положительный ответ на повторное введение препарата – повышение уровня ферментов в 2 и более раза.

Предполагая гепатотоксичность препарата, необходимо прежде всего провести исследование функциональных проб печени и правильно их интерпретировать. Наиболее часто в диагностике лекарственного поражения печени приходится обращать внимание на изменение таких показателей, как трансаминаза и билирубин, поскольку доказано, что если уровень трансаминазы повышен на 2–3 %, то билирубин превышает 1,5 N («Нью's Law») [8].

Подтверждением печеночно-клеточной недостаточности также будет повышение уровней трансаминаз, нарушения экскреторной функции печени – уровня билирубина, билиарной обструкции – уровня щелочной фосфатазы. Повышение уровня трансаминаз (3N или выше), билирубина и щелочной фосфатазы служит основанием, при совокупности анамнестических данных, предположить лекарственное поражение печени. Следует отметить, что у некоторых пациентов данные

о поражении печени могут включать только повышение уровня билирубина без признаков билиарной обструкции (повышения уровня щелочной фосфатазы). Оптимальным считается проводить мониторинг функциональных проб печени на протяжении 2–4 недель. Существенное повышение уровней трансаминаз (в 8–10 раз и выше) требует контроля всех параметров гемостаза [4, 15].

В настоящее время принято пользоваться классификацией поражений печени, основанной на критериях Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS) [14], которая рекомендует оценивать тип и длительность поражения.

Тип лекарственного поражения печени:

- гепатоцеллюлярный (АЛТ > 2N, ЩФ = N, АЛТ/ЩФ > 5N);
- холестатический (АЛТ = N, ЩФ > 2N, АЛТ/ЩФ < 2N);
- смешанный (АЛТ > 2N, ЩФ > 2N, АЛТ/ЩФ – 2–5N).

По длительности поражения печени:

- острые (изменения АлАТ и щелочной фосфатазы, в течение < 3 месяцев);
- хронические (изменения АлАТ и щелочной фосфатазы в течение > 3 месяцев);
- хроническое заболевание печени (подтверждается гистологически).

Таким образом, хроническое потребление алкоголя, отравления суррогатами алкоголя, проведение потенциально гепатотоксичной терапии приводят к изменениям в функциональном состоянии печени, увеличению эндогенной интоксикации и понижению резервов организма. Используемые в настоящее время гепатопротекторы часто оказываются недостаточно эффективными и могут способствовать нарастанию холестаза и ферментативной гиперактивности клеток печени, что диктует необходимость целенаправленного поиска новых мер и средств по защите печени и эффективному лечению ее поражений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / Под ред. В. С. Моисеева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
2. Бабак О. Я. // InFARMACIA. Травень. – 2008. – № 4 (120). – С. 83–88.
3. Белоусов Ю. Б. // РМЖ. – 2011. – № 18. – С. 1118–1121.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – 2005. – 536 с.

5. Борзенко А. С., Гагарина С. Г., Самойлова И. В. // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 12. – С. 28–30.
6. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. – М., 2012. – С. 298–299.
7. Лопаткина Т. Н. Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2013. – 44 с.
8. Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени // Практическая гепатология / Под ред. Н. А. Мухина. – М. – 2004. – С. 133–136.
9. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 576 с.
10. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Дичева Д. Т. // Клиническая гепатология. – 2012. – № 2. – С. 33.
11. Маевская М. В., Пирогова И. Ю., Пономарева И. Ю. и др. // РЖГТК. – 2013. – Т. 23. – № 6. – С. 49–56.
12. Межебовский В. Р., Даминова Г. Х., Кужатаева Р. К. // XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. – М., 2012. – С. 264.
13. Мишин В. Ю., Васильева И. А., Макиева В. Г. // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 7. – С. 24–28.
14. Полунина Т. Е. // iDoctor. – 2013. – № 5. – С. 23–28.
15. Шилов В. В., Шикалова И. А., Васильев С. А. и др. // Клиническая медицина. – 2013. – № 2. – С. 45–48.
16. Barraco A., Rossi A., Nicolo G. // CNS. Neurosci. Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 110–118.
17. Bataller L., Hadengue A., Zoulim F. // Barselona. Spain. – 2012. – № 1. – P. 35–40.
18. Bertrand J., Floyd R. L., Weber M. K. // Morbidity and mortality weekly report. – 2005. – Vol. 54. – P. 1–10.
19. Carrion J. A. // Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 35. – P. 38–45.
20. Giupponi G., Bizzarri J., Pycha R. // J. Addict. Dis. – 2010. – Vol. 29. – P. 466–474.
21. Greenberger N., Conwell D., Banks P. // Harrison's principles of internal medicine. – 2012. – P. 2634–2649.
22. Nagayama N., Masuda M., Baba M. // Kekkaku. – 2003. – Vol. 78. – P. 339–346.
23. Seitz H. K. // Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. EASL the international liver congress. – 2012. – P. 121–130.
24. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. // Hepatology. – 2002. – № 36. – P. 451–455.
25. Strand L. A., Martinsen J. I., Koefoed V. R. // Scand. J. Work. Environ. Health. – 2011. – Vol. 37. – P. 307–315.