

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ: ОБЗОР НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко

**Кафедра внутренних болезней
педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ**

В последние годы все больший интерес вызывают лекарственные поражения печени (ЛПП). Это связано с увеличением больных с коморбидной патологией, требующей назначения сочетанной терапии и, как следствие, полипрагмазией. Лекарственные поражения печени широко распространены во всем мире. В глобальной базе данных Vigibase ВОЗ на 2016 г. зарегистрировано 13 208 тыс. отчетов о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), является гепатотоксичность. По данным Российских ученых, лекарственные поражения печени составляют около 10 % от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [3]. При этом, в Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактери-

альных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [2]. По данным различных зарубежных авторов, ЛПП наблюдаются у 10–20 из 100 тыс. пациентов, принимающих ЛС [2, 11]; служат причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [14], до 40 тыс. смертей в год обусловлено ЛПП [8]. Наиболее частые причины ЛПП с летальным исходом приведены в табл. 1.

В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, выделяют следующие категории [2]:

- категория А – более 50 сообщений;
- категория В – 12–50 сообщений;
- категория С – 4–11 сообщений;
- категория D – 1–3 сообщения;
- категория E – сообщения о гепатотоксичности отсутствуют.

В табл. 2 представлены наиболее часто назначаемые препараты, относящиеся к категориям А и В.

Таблица 1

Наиболее частые причины ЛПП с летальным исходом

Группы препаратов, препараты	N (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
Флутамид	59 (3,3)
Циклофосфамид	56 (3,1)
Метотрексат	55 (3,0)
Цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	
Тривофлоксацин	57 (3,2)
Триметроприм	52 (2,9)
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
НПВП (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

Таблица 2

**Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие ЛПП
(относящиеся к категориям А и В)**

Категория А (более 50 сообщений)		Категория В (12—50 сообщений)
аллопуринол амиодарон амоксциллин- клавуланат анаболические стероиды аторвастатин азатиоприн / 6-меркаптопурин бусульфан карбамазепин хлорпромазин контрацептивы дантролен диклофенак флоксуридин флуклоксациллин флутамид соли золота галоган гидралазин тиклопидин вальпроат	ибупрофен инфликсимаб интерферон α / пегинтерферон α интерферон бета изониазид кетоназол метотрексат метилдопа миноциклин невирапин диданозин дисульфирам эфавиренз эритромицин нимесулид нитрофурантоин фенитоин пропилтиоурацил пиразинамид рифампицин симвастатин сульфаметоксазол / триметоприм сульфасалазин сульфаниламиды сулиндак телитромицин тиогуанин	амодиаквин * азитромицин хлорзоксазон ципротерон гепарин иматиниб иринотекан левофлоксацин офлоксацин оксациллин фенобарбитал ставудин тамоксифен тербинафин

Принято выделять два основных типа ЛПП: дозозависимые (обусловлены присутствием лекарственному препарату гепатотоксичностью – например, прямым гепатотоксичным действием обладает парацетамол при превышении токсической дозы препарата (в среднем 10–15 г/сут.) и идиосинкразические (реакции организма, возникающие у людей, имеющих наслед-

ственно обусловленную повышенную чувствительность к ЛС).

В табл. 3 приведены лекарственные препараты, вызывающие идиосинкразические реакции [2]. Предсказать развитие идиосинкразической реакции практически невозможно, но существуют факторы риска, повышающие вероятность развития ЛПП. Основные факторы приведены в табл. 4 [2].

Таблица 3

**Лекарственные препараты, наиболее часто вызывающие идиосинкразические реакции
(по данным зарубежных регистров)**

Данные регистров		
Испания, 2005	Исландия, 2013	DILIN, США, 2015
амоксциллин клавуланат изониазид рифампицин + изониазид + пиразинамид флутамид ибупрофен	амоксциллин клавуланат диклофенак азатиоприн инфликсимаб нитрофурантоин	амоксциллин клавуланат изониазид нитрофурантоин сульфаметоксазол/триметоприм миноциклин

Факторы риска развития ЛПП

Генетические	<ul style="list-style-type: none"> • HLA аллели • полиморфизм генов • митохондриальные дисфункции
Особенности (свойства) лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • липофильность • доза • длительность применения • химическая структура • молекулярный вес
Факторы хозяина	<ul style="list-style-type: none"> • раса/этнос • возраст, пол • образ жизни • коморбидный фон • предшествующие заболевания печени • применение нескольких препаратов • состояние микробиома • коинфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека • синтез реактивных метаболитов • повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства • нарушения детоксикации • истощение системы глутатиона • употребление алкоголя • недоедание

Морфологические варианты поражения печени при развитии ЛПП достаточно разнообразны: от стеатоза до фиброза и опухоли печени.

Поэтому не существует абсолютного критерия диагностики данного клинического состояния.

Следует заподозрить лекарственное поражение печени в следующих случаях:

- бессимптомное повышение активности АЛТ ≥ 5 N;
- повышение активности ЩФ > 2 N;
- повышение активности АЛТ > 2 N в сочетании с повышением уровня общего билирубина.

Необходимо также отметить, что изолированное повышение активности ГГТ недостаточно для диагностики ЛПП.

Для диагностики ЛПП необходимо собрать данные и проанализировать следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

В рекомендациях для врачей по лекарственным поражениям печени 2019 года [2] для диагностики ЛПП предложено проводить лабораторные исследования с определением показателя R – отношение активности АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы (ВПН)) к ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным:

$$R \text{ (отношение)} = \frac{\text{АЛТ (кратность ВПН)}}{\text{ЩФ (кратность ВПН)}}$$

В зависимости от полученных показателей, выделяют 3 варианта ЛПП: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Соотношение основных лабораторных показателей, характерных для каждого типа ЛПП, приведены в табл. 5 [2].

Если говорить об инструментальных методах диагностики ЛПП, то они в основном направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, протекающими с синдромами цитолиза и холестаза (табл. 6).

Таблица 5

Варианты лекарственного поражения печени

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2 × ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2 × ВПН	≤2
Смешанный	>2 × ВПН	>2 × ВПН	2–5

Таблица 6

Основные поражения печени и гепатобилиарной зоны, которые необходимо исключить при диагностике ЛПП

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEVIgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда–Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

Примечание. CMV – цитомегаловирус; EBV – вируса Эпштейна–Барр; HSV – вирус простого герпеса; HEV – вирус гепатита E; HAV – вирус гепатита A; HBV – вирус гепатита B; HCV – вирус гепатита C; HDV – вирус гепатита D; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV – вирус varicella – zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); анти-SMA – антитела к гладким мышцам; анти-LKM-1 – антитела к почечно-печеночным микросомам, тип 1; анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену [2].

Ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой 1-й линии и

проводится всем больным с подозрением на ЛПП.

Биопсия печени не относится к обязательным исследованиям в диагностике ЛПП, но рассматривается в следующих ситуациях:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- отсутствие снижения активности АЛТ на 50 % и более через 30–60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50 % и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- случаи, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение ЛС, вызвавшего ЛПП;
- исключение хронического заболевания печени или хронического ЛПП при персистенции изменений в лабораторных показателях более 180 дней [5].

Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. Для этих целей применяются различные шкалы: шкала RUCAM (1989–1993, 2016) [8]; шкала Мария и Викторино (Maria & Victorino, M & V, 1997) [9]; шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa–Takamori–Kumagi) [6]; метод группы DILIN [11].

В клинических рекомендациях для врачей по лекарственному поражению печени 2019 г. [2] предложено применять шкалу RUCAM, которая была разработана под эгидой CIOMS (Париж, 1989 г.). Созданный диагностический инструмент получил название «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) в честь французской фармацевтической компании, которая организовала его разработку. Эта шкала постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. В современном виде RUCAM состоит из двух частей, по ко-

торым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП.

Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксических ЛС;
- исключение других причин заболевания печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную, высоковероятную.

Шкала RUCAM рекомендуется Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) для применения в клинической практике. При этом отмечается, что если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно [12]. Кроме этого, создатели рекомендаций предлагают обращаться к данным о гепатотоксичности отдельных ЛС, представленным на сайте LiverTox® (<https://livertox.nih.gov>).

Очень важно упомянуть о том, что все практикующие врачи, которые сталкиваются с ЛПП, обязаны сообщать в установленном порядке «о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и

выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (статья 64. Фармаконадзор) [1].

Сообщение врача о нежелательном явлении может принести дополнительную пользу пациентам и, возможно, предотвратить другие случаи ЛПП. Для сообщения о нежелательной реакции принята форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>.

Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям FDA (2009) [14], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

- повышение активности АЛТ или АСТ > 8 ВПН;
- повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВПН более 2 нед.;

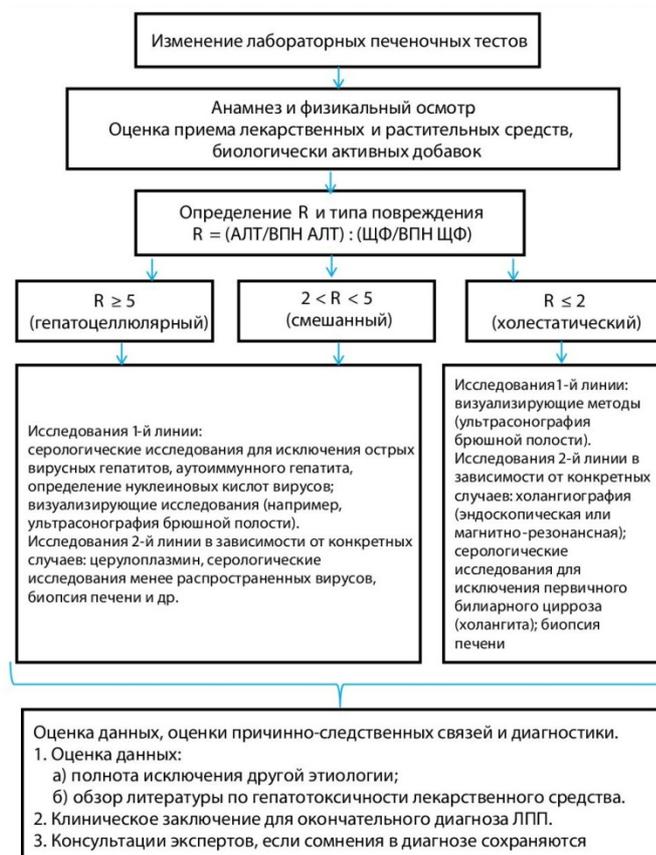
- повышение активности АЛТ или АСТ >3 ВПН и содержание общего билирубина > 2 ВПН или МНО > 1,5;

- повышение активности АЛТ или АСТ >3 ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5 %).

После отмены лекарственного препарата пациенты нуждаются в проведении терапии гепатопротекторами и динамическом наблюдении.

Следует отметить, что около 70 % больных с ЛПП не нуждаются в госпитализации, примерно у 90 % пациентов процесс регрессирует, не достигнув порога острой печеночной недостаточности. Такие данные приводятся в клинических рекомендациях для врачей по лекарственному поражению печени 2019 г. [2].

Также авторами предложен переработанный алгоритм действий при подозрении на ЛПП (по рекомендациям ACG, 2014, с изменениями) [2, 5].



В заключении следует отметить, что информированность и настороженность врачей общей практики в отношении возможности развития ЛПП может повысить эффективность проводимой терапии и снизить риски лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации Федеральный закон : офиц. текст. от 12.04.2010 № 61-ФЗ, Об обращении лекарственных средств (ред. от 03.07.2016, с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) // Российская газета. Федеральный выпуск № 5157(78).
2. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) [Электронный ресурс] / В. Т. Ивашкин [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29(1). – С. 101–131. – Режим доступа: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
3. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / К. Л. Райхельсон [и др.]. – Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. – СПб, 2017.
4. Incidence, pre-sentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland / E. S. Bjornsson [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144 (7). – P. 1419–1425.
5. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109 (7). – P. 950–966.
6. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting / H. Takikawa [et al.] // Hepatol Res. – 2003. – Vol. 27 (3). – P. 192–195.
7. Bunchorntavakul, C. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity / C. Bunchorntavakul, K. R. Reddy // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 37 (1). – P. 3–17.
8. Danan, G. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update / G. Danan, R. Teschke // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 14.
9. Maria, V. A. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis / V. A. Maria, R. M. Victorino // Hepatology. 1997. – Vol. 26 (3). – P. 664–669.
10. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in ratliver detects idiosyncratic hepatotoxicants / A. Leone, [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2014. – Vol. 275 (3). – P. 189–197.
11. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study / R. J. Fontana [et al.] // Drug Saf. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 55–68.
12. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury / G. P. Aithal [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 89 (6). – P. 806–15.
13. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model / Lo Re V. [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 13 (13). – P. 2360–2368.
14. Электронный ресурс. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>.