

Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности

А. О. Буеверов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: осветить основные вопросы эпидемиологии, классификации, диагностики и лечения лекарственных поражений печени (ЛПП).

Основные положения. Частота встречаемости ЛПП, согласно различным источникам, составляет 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений. В качестве основных факторов риска рассматривают женский пол, пожилой возраст, преимущественно печеночный метаболизм препаратов, генетические особенности метаболизирующих ферментов, полипрагмазию и фоновые заболевания печени. Наиболее частые гистологические варианты лекарственно-индуцированных повреждений печени — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. В большинстве случаев ЛПП разрешаются самостоятельно при отмене инициирующего препарата, однако в случае необходимости применения лекарственных средств с высоким потенциалом гепатотоксичности целесообразно превентивное назначение препаратов с антиоксидантными и антихолестатическими свойствами, в частности S-аденозилметионина.

Заключение. ЛПП — часто встречающиеся заболевания, требующие обязательного включения в область дифференциального диагноза любой патологии печени.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, эпидемиология, классификация, диагностика, лечение.

Drug-Induced Liver Injury: Still Challenging Issue

А. О. Bueverov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To summarize key information about the epidemiology, classification, diagnosis, and treatment of drug-induced liver injury (DILI).

Key Points: According to various references, the prevalence of DILI ranges from 13.9 to 19.1 cases per 100,000 inhabitants. The following are considered key risk factors: female gender, old age, mainly hepatic metabolism of drugs, genetic characteristics of the enzymes involved in metabolism, polypharmacy, and underlying liver diseases. The most frequent histological types of drug-induced liver injury include hepatocellular, cholestatic, and mixed patterns. In most cases, DILI resolve spontaneously when the culprit drug is withdrawn. However, when a patient requires drugs with a high potential for hepatotoxicity, medications that exhibit antioxidant and anti-cholestatic properties, such as S-adenosylmethionine, should be administered as a preventive treatment.

Conclusion: DILI is a common condition that must be included in the differential diagnosis of any liver disorder.

Keywords: drug-induced liver injury, epidemiology, classification, diagnosis, treatment.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) остаются в ряду наиболее важных нежелательных эффектов лекарственных средств. Непрерывное поступление сведений о гепатотоксических реакциях как на хорошо изученные, так и на недавно появившиеся на рынке препараты выдвигает ЛПП в ряд актуальнейших проблем гепатологии.

Цель обзора: осветить основные вопросы эпидемиологии, классификации, диагностики и лечения ЛПП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Истинная распространенность ЛПП остается и, видимо, остается неизвестной, что обусловлено как объективными, так и субъективными причинами. Гепатотоксические реакции документированы более чем для 1000 препаратов [1, 13, 31, 45, 55]. При этом за 32-летний период только 11 лекарств, в частности троглитазон, были отозваны с рынка в связи с гепатотоксичностью. Значительно чаще в инструкции вносятся предупреждающая информация или ограничиваются показания к применению [54].

Частота ЛПП составляет, согласно различным источникам, 13,9–19,1 на 100 тыс. [9, 20, 22, 28, 45]. В странах Европы и США побочные эффекты лекарственных средств становятся причиной желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и 13–25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Общая частота летальных исходов и случаев выполнения трансплантации печени достигает 9% [10].

В США причиной ФПН в 40–50% случаев выступает парацетамол, еще 11–12% случаев приходится на другие лекарственные препараты (включая биологически активные добавки — БАД), что эквивалентно частоте ФПН вследствие острых вирусных гепатитов и превышает таковую вследствие других этиологических факторов [29, 40].

По данным С. Y. Chang и Т. D. Schiano, наиболее часто ЛПП как у госпитальных, так и у амбулаторных пациентов обуславливает применение НПВП и антибиотиков, в частности амоксициллина/клавуланата [13]. Вполне понятно, что это связано не с низким уровнем их «печеночной» безопасности, а с высокой частотой назначения и длительными курсами.

Особого внимания заслуживает нарастающее количество ЛПП в результате употребления БАД, оно возросло на 20% за последние 10 лет [36]. N. Chalasani и соавт. полагают, что применение БАД служит причиной 16–72% всех случаев ЛПП с существенной вариабельностью с преобладанием в Азии [12, 47]. Относительная частота развития ФПН на фоне приема БАД достигает 10% среди всех случаев ЛПП-ассоциированной ФПН [40]. В последние годы повышенное внимание привлекают БАД, используемые для коррекции веса [21, 41], а также экстракты зеленого чая [9].

Следует учитывать, что широкий спектр клинических и гистологических проявлений ЛПП затрудняет дифференциальную диагностику с другой патологией печени, а биохимические параметры у амбулаторных больных нередко не определяют. Поэтому данные о распространенности ЛПП

Буеверов Алексей Олегович — д. м. н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: bcl72@yandex.ru

могут быть значительно занижены по сравнению с реальными цифрами. Исследование, выполненное во Франции, установило, что истинная частота ЛПП в 16 раз выше официальных статистических данных [45].

КТО В ГРУППЕ РИСКА?

Женщины. Большинство исследователей называют женский пол важным фактором риска ЛПП. Вместе с тем это положение дискуссионно, так как потенциально гепатотоксические лекарственные средства у женщин применяются чаще [55]; с другой стороны, относительная частота ЛПП у них также превышает таковую у мужчин [24]. Согласно некоторым данным, частота ЛПП выше у мужчин в раннем возрасте, а у женщин — в позднем [33].

Лица старших возрастных групп. Риск ЛПП возрастает, по разным оценкам, у лиц старше 55 или старше 65 лет [12, 17]. Согласно статистике ВОЗ, в общей структуре ЛПП лица от 0 до 17 лет составляют 6%, от 18 до 64 лет — 62%, старше 65 лет — 32% [25]. Для некоторых лекарственных средств, таких как амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, галотан, изониазид, доказана роль возраста в увеличении частоты ЛПП [8].

Фармакологические свойства лекарственных препаратов. Наибольшее значение имеют такие характеристики лекарственных средств, как липофильность, степень печеночного метаболизма, суточная и курсовая дозы [14, 34, 52]. На основании большого количества наблюдений М. Chen и соавт. вывели «правило двух» (rule-of-two), согласно которому препараты с высокой липофильностью и назначаемые в дозах более 100 мг являются более гепатотоксичными [14].

Преимущественный (более 50%) метаболизм лекарственного препарата в печени также коррелирует с частотой (но не с тяжестью) ЛПП [52].

Связь частоты развития ЛПП с длительностью курса установлена для сульфасалазина и диклофенака; зависимость частоты ЛПП от дозировки выявлена для диклофенака, амоксициллина/клавуланата, флуоксациллина [18].

Полипрагмазия. При одновременном приеме менее 5 лекарств вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 препаратов — 10%, 10–16 — 28%, 16–20 — 54% [33]. Риск ЛПП возрастает при назначении любых двух потенциально гепатотоксических препаратов; в частности, это правило актуально для противотуберкулезных средств [18].

Фоновая патология печени. В подавляющем большинстве случаев сопутствующее хроническое заболевание печени не увеличивает риск ЛПП [23].

Однако из этого правила есть исключения. Так, у больных с хронической патологией печени возрастает риск гепатотоксичности азитромицина (6,7% vs 1,5%) [12]. Схожие данные получены для ацетилсалициловой кислоты, метотрексата, изониазида, средств для лечения ВИЧ-инфекции [20, 23, 48].

Генетический полиморфизм. Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), ассоциированные с повышенным риском ЛПП, например HLA-B*5701 [4, 39, 49]. Для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 установлена сильная ассоциация с проявлением гепатотоксичности флуоксациллина и амоксициллина/клавуланата [34].

В качестве потенциальных индикаторов ЛПП, вызванных trovafloxацином и кларитромицином, повышение уровней которых может предшествовать гипертрансаминаземии, рассматривают ИФН-γ, ИЛ-1α и ИЛ-6 [15].

Протеомные биомаркеры, такие как аполипопротеин E, относящийся к белкам острой фазы, также идентифицированы в качестве потенциальных маркеров риска развития ЛПП, в том числе вызванного антибиотиками [6]. Однако данный биомаркер, впрочем, как и другие, не позволяет определить этиологический агент при приеме пациентом нескольких препаратов. При этом клиническая значимость выявления названных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для отказа от проведения лечения [45].

В роли дополнительных факторов риска рассматриваются злоупотребление алкоголем, ожирение, беременность, трансплантация печени [22].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Все перорально или парентерально введенные лекарства проходят через биотрансформационные системы печени и затем в измененном либо неизменном виде поступают в системный кровоток.

Среди множества разнообразных ксенобиотиков лишь небольшая часть обладает достаточной водорастворимостью для экскреции в неизменном виде с мочой или желчью. Из лекарственных средств к ним относятся содержащие полярные группы пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, тиазиды, амилорид и кромогликовая кислота; метаболиты этих препаратов не обнаружены. Большинство субстанций характеризуются липофильными свойствами и поэтому подвергаются биотрансформации специфическими ферментами, результатом которой является образование гидрофильных соединений, экскретирующихся аналогично первой группе. В указанных процессах могут принимать участие почки, слизистая кишечника, мышцы, легкие и кожа, однако по сравнению с печенью их роль минимальна [1].

Помимо нетоксичных гидрофильных соединений возможно также образование токсичных метаболитов — химически нестабильных соединений, обладающих прямым повреждающим действием посредством расщепления связей между белками, повреждения микрофиламентов и т. д., что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и деления клетки, фрагментации ДНК путем активации каспаз (преимущественно по внутреннему пути) и в результате к апоптозу клетки [29, 55].

Осознание факта, что вследствие печеночного метаболизма могут образовываться высокореактивные токсические продукты, крайне важно для понимания патогенеза ЛПП. Разнообразие взаимодействия внешних и внутренних факторов обуславливает возможность мимикрии ЛПП под практически любое заболевание печени, как острое, так и хроническое [29].

Помимо прямого токсического действия, как в случае с парацетамолом, возможны другие механизмы ЛПП (*рис.*).

Выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Первый тип (тип А) — дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от дозы и времени его экспозиции. Типичный пример — отравление суррогатами алкоголя или парацетамолом при применении последнего в дозах, значительно превышающих терапевтические (более 10 г в сутки).

Большинство случаев ЛПП принадлежит ко второму типу реакций (тип В) — дозозависимых и непредсказуемых. Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии,

то есть вследствие врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма, приводящих к нарушению метаболизма (метаболическая идиосинкразия), или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия). В пользу идиосинкразии свидетельствует развитие лекарственной реакции после первой экспозиции вещества. Непредсказуемые реакции могут проявляться в период от 1–8 недель до 12 месяцев от начала приема препарата [1, 13, 22, 55].

**КЛАССИФИКАЦИЯ:
КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

Предложено несколько весьма сходных друг с другом классификаций ЛПП. В повседневной клинической практике наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г.

Советом международных научных медицинских организаций (Councils for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS), в основе которой лежит принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [7, 31].

Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхним лимитом нормы (ВЛН) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелое поражение печени в сравнении с холестатическим.

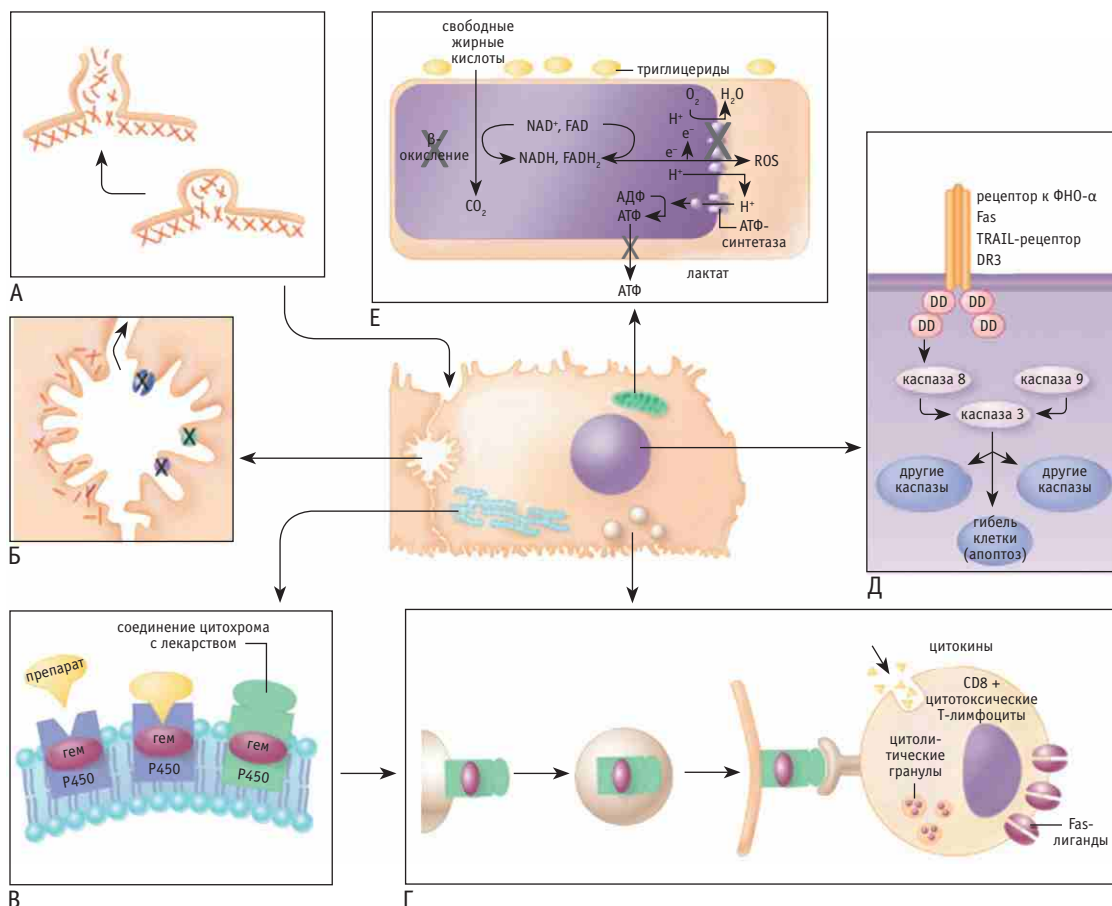
Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характеризует тяжелое повреждение печени,

Рис. Механизмы лекарственных поражений печени на клеточном уровне [29].

Примечания.

1. А — сдвиг внутриклеточного гомеостаза кальция приводит к нарушению сборки фибрилл актина на поверхности гепатоцита, что сопровождается образованием пузырьков воздуха в клеточной мембране, нарушением ее целостности и последующим лизисом клетки. Б — при холестатическом варианте разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, нарушение функции транспортных помп, в частности протейна мультилекарственной резистентности, приводят к подавлению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью. В — токсичные метаболиты, образующиеся при участии ферментов системы цитохрома Р450, обладают способностью к миграции на клеточную поверхность гепатоцита (Г), где могут выступать в качестве антигенных мишеней для Т-лимфоцитов. Д — активация апоптоза посредством взаимодействия с рецептором фактора некроза опухоли (данный рецептор или Fas может запускать каскад внутриклеточных каспаз, что ведет к апоптозу). Е — некоторые лекарственные препараты обладают способностью нарушать функции митохондрий посредством блокады ферментов дыхательной цепи и снижения продукции аденозинтрифосфата. Изменение метаболизма свободных жирных кислот и недостаток аэробного окисления приводят к накоплению лактата и свободных радикалов, повреждающих митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту.

2. АДФ — аденозиндифосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ФНО — фактор некроза опухоли



сопряженное с высокой смертностью. Его частота составляет 0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты.

Для *холестатического* ЛПП типично повышение активности ЩФ более 2 ВЛН или соотношение АЛТ/ЩФ \leq 2 ВЛН.

Смешанному типу ЛПП свойственны рост активности АЛТ > 2 ВЛН и соотношение АЛТ/ЩФ > 2 ВЛН, но < 5 ВЛН. У пациентов с холестатическим или смешанным типом ЛПП чаще встречается хроническое, с гепатоцеллюлярным типом — острое течение болезни [31].

Несмотря на то что патоморфологический спектр ЛПП весьма широк (табл. 1), в рассмотренные выше варианты укладывается подавляющее большинство случаев лекарственной гепатотоксичности.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ

Первый этап диагностики ЛПП — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе сведений о приеме БАД и/или средств нетрадиционной медицины.

Второй этап — исключение других возможных причин поражения печени: вирусных, алкогольных, аутоиммунных, метаболических и т. д. Этот процесс может занять немало времени, кроме того, следует учитывать, что ЛПП нередко «накладывается» на фоновую патологию печени. Необходимо помнить, что у 20% пациентов с ЛПП с сохраняющейся биохимической активностью, несмотря на прекращение действия этиологического препарата, впоследствии диагностируется аутоиммунный гепатит [22, 24, 55].

Трудности диагностики ЛПП и интерпретации результатов, полученных с помощью диагностических шкал, часто обусловлены приемом пациентом одновременно нескольких препаратов, а также сопутствующими заболеваниями, которые могут протекать с изменениями биохимических показателей крови. Вместе с тем отсутствие стандартных

критериев диагностики ЛПП диктует необходимость комплексной оценки состояния пациента — тщательного сбора анамнеза, анализа клинических данных, а также применения диагностических шкал, например CIOMS/RUCAM (табл. 2). Как видно из *таблицы 2*, данная шкала учитывает и *третий этап* диагностики ЛПП — оценку динамики клинико-лабораторных показателей на фоне отмены этиологического препарата [1, 31].

ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА, ВЫЗВАВШЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ?

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена лекарственного средства, вызвавшего гепатотоксическую реакцию (этиологического), приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. Разрешение в более поздние сроки либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречается редко. При холестатическом варианте ЛПП улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены этиологического препарата. Другой вариант течения ЛПП — бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема этиологического препарата — принято обозначать терминами «адаптация» или «толерантность».

В каждом конкретном случае приходится решать вопрос отмены или продолжения терапии индивидуально. В настоящее время общепринятые международные рекомендации по ведению больных с ЛПП не разработаны, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих специалистов полагают, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены вызвавшего ЛПП препарата. Так, Н. J. Zimmerman считает, что активность АЛТ менее 5 ВЛН в отсутствие клинических проявлений дает основание продолжить прием этиологического препарата с последующим тщательным наблюдением за пациентом, в то время как при активности АЛТ выше 8 ВЛН показана незамедлительная его отмена [55]. По мнению большинства специалистов, поводом для отмены этиологического препарата служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или протромбинового времени (МНО) [1, 23, 31, 47, 53].

При появлении у пациента с ЛПП желтухи целесообразно пользоваться правилом Хайя, названным в честь Хаймана Циммермана и выведенным им еще в 1968 г. Он первым заметил, что желтуха, возникающая в любой момент от начала приема нового лекарственного средства у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (повышение активности АСТ или АЛТ более 3 ВЛН или ЩФ более 1,5 ВЛН), в комбинации с повышением уровня билирубина более 3 ВЛН служит неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о тяжелом поражении печени с высокой вероятностью летального исхода [47, 55].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Средством с подтвержденной эффективностью в лечении пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола признан *N-ацетилцистеин*. Препарат

Таблица 1

Гистологические варианты лекарственного поражения печени [1]

Острые повреждения	Хронические повреждения
Паренхиматозные: <ul style="list-style-type: none"> стеатоз (микровезикулярный, макровезикулярный, фосфолипидоз); некроз (отдельных клеток, очаговый, диффузный); холестаз (каналликулярный, гепатоканаликулярный); желтуха 	Паренхиматозные: <ul style="list-style-type: none"> хронический гепатит; цирроз; холангит
	Воспалительные (гранулематоз)
	Сосудистые: <ul style="list-style-type: none"> веноокклюзионная болезнь; синдром Бадда — Киари; фокальная нодулярная гиперплазия
Воспалительные (инфильтрация)	Опухоли: <ul style="list-style-type: none"> аденома; гепатоцеллюлярная карцинома; холангиоцеллюлярная карцинома; саркома; ангиосаркома
Сосудистые: <ul style="list-style-type: none"> гиперплазия интимы; дилатация синусоидов; пелиоз; тромбоз воротной вены 	
Комбинированные	

оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовывать их. Не

менее важный эффект N-ацетилцистеина — способность восполнять запасы глутатиона за счет активации его синтеза и обезвреживать химические субстраты [5, 42].

Таблица 2

Шкала Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method [7]

Исследуемые показатели	Тип повреждения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
Начало проявлений	первичный прием	повторный прием	первичный прием	повторный прием	–
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	от 5 до 90 дней	от 1 до 15 дней	от 5 до 90 дней	от 1 до 90 дней	+2
	< 5 дней или > 90 дней	> 15 дней	< 5 дней или > 90 дней	> 90 дней	+1
Время от момента отмены препарата до начала реакции	≤ 15 дней	≤ 15 дней	≤ 30 дней	≤ 30 дней	+1
Факторы риска	алкоголь		алкоголь или беременность		+1
	возраст ≥ 55 лет		возраст ≥ 55 лет		+1
Особенности течения	улучшение > 50% на 8-е сутки		–		+3
	улучшение > 50% на 30-е сутки		улучшение > 50% через 180 дней		+2
	–		улучшение < 50% через 180 дней		+1
	отсутствие информации или отсутствие улучшения		отсутствие информации или отсутствие улучшения		0
	ухудшение или улучшение < 50% на 30-е сутки		–		–1
<i>Сопутствующая терапия</i>					
Время начала несовместимости препаратов					0
Время начала совместимости препаратов, но с неизвестной реакцией					–1
Время начала совместимости препаратов, но с известной реакцией					–2
Роль в данном случае доказана					–3
Отсутствие информации или информация недоступна					0
<i>Исключение причин, не связанных с приемом лекарственных препаратов</i>					
Исключены					+2
Возможны и не исследованы					от –2 до +1
Вероятны					–3
<i>Информация о гепатотоксичности препарата</i>					
Реакция неизвестна					0
Информация о реакции опубликована, но не обозначена в инструкции					+1
Реакция указана в инструкции по препарату					+2
<i>Ответ на повторное назначение препарата</i>					
Положительный					+3
Совместимый					+1
Отрицательный					–2
Неизвестен или не интерпретирован					0
Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная					+3
Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью, чувствительностью и предсказательной значимостью:					
• положительный					+3
• негативный					–3
• не интерпретируется или недоступен					0
<i>Подсчет баллов</i>					
0 или менее — взаимосвязь с препаратом исключена					
1–2 — маловероятна					
3–5 — возможна					
6–8 — вероятна					
> 8 — вероятность высокая					

Краткосрочное назначение *преднизолона* в дозе 10–80 мг/сут демонстрирует позитивный эффект у пациентов с ЛПП с явными проявлениями гиперчувствительности (сыпью, лихорадкой, эозинофилией) [43, 46, 55].

Урсодезоксихолевая кислота, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и обладает многообразными механизмами действия [19]. Рекомендуемые дозы составляют 13–15 мг/кг массы тела в сутки. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании М. Кожима и соавт. наблюдалось почти трехкратное (11,4% vs 32,4%) уменьшение частоты гепатотоксических реакций на флутамид при назначении минимальной дозировки урсодезоксихолевой кислоты — 375 мг/сут [27].

S-аденозилметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. *S-аденозилметионин* снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, а также облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью [11].

S-аденозилметионин восполняет пул внутривисцерального глутатиона, обеспечивая клеточные механизмы окислительно-восстановительной детоксикации, нейтрализует свободные радикалы, снижая интенсивность ПОЛ. В ряде экспериментальных исследований продемонстрирована более высокая эффективность *S-аденозилметионина* по сравнению с *N-ацетилцистеином* при ЛПП, вызванных передозировкой парацетамола, по скорости восстановления уровня глутатиона [11, 47].

К дополнительным механизмам действия при ЛПП можно отнести активацию β -окисления свободных жирных кислот и элиминацию триглицеридов из печени за счет стимуляции сборки липопротеинов очень низкой плотности [16, 30, 35].

В работах, выполненных на клеточных культурах и грызунах, показано стимулирующее действие *S-аденозилметионина* на регенерацию гепатоцитов и подавляющее — на образование соединительной ткани [26].

Большая часть исследований, показавших эффективность *S-аденозилметионина* при ЛПП, выполнена для онколо-

гических пациентов [2, 44, 50, 51]. Так, в одном из них из 105 больных колоректальным раком, леченых по схеме FolFox (фторурацил, оксалиплатин, кальция фолиат — 12 курсов), 60 дополнительно получали *S-аденозилметионин* 400 мг 2 раза в день. Проявления гепатотоксичности отсутствовали у 70% в группе *S-аденозилметионина* по сравнению с 43% в группе контроля ($p = 0,002$), что обусловило существенно меньшую частоту отсрочек следующих курсов и случаев снижения дозирования препаратов [51].

S. Negi и соавт. в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании оценили эффективность *S-аденозилметионина* в невысокой дозировке (400 мг в день) для профилактики лекарственного гепатита, индуцированного циклоспорином [37]. Результаты отечественных исследований также подтверждают эффективность *S-аденозилметионина* при псориазе и не только в отношении ЛПП [38].

К дополнительным преимуществам *S-аденозилметионина* могут быть отнесены различные пути введения — внутривенный, внутримышечный, пероральный — и сохранение достигнутого эффекта до 3 месяцев после отмены терапии, что важно при курсовом лечении потенциально гепатотоксическими препаратами.

При неэффективности всех мероприятий единственным методом лечения, спасающим жизнь пациента, может быть *трансплантация печени* [1, 10, 20, 26, 28, 29, 40, 54, 55]. Имеются отдельные сообщения о повышении выживаемости в листе ожидания трансплантации печени на фоне применения *альбуминопосредованной гемодиализации* (аппарат MARS) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациента с лекарственным поражением печени (ЛПП) определяется характером и тяжестью болезни, особенностями применения потенциально гепатотоксического препарата и индивидуальными характеристиками больного. Назначение препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом (противоопухолевых, противотуберкулезных, некоторых иммуносупрессоров и т. д.) иногда требует превентивного назначения средств патогенетической направленности. При использовании препаратов с низким гепатотоксическим потенциалом рекомендуется индивидуальный мониторинг биохимических показателей. И, безусловно, ЛПП должно включаться в область дифференциального диагноза любого поражения печени неуточненной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О., Талимова С. Ф. *Лекарственные поражения печени. Учебное пособие*. М.: БИНОМ, 2014. 76 с.
2. Ларионова В. Б., Зейналова П. А., Снеговой А. В. и др. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛПП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ // Вестник ФГБУ РОНЦ им. Блохина. 2015. Т. 26. С. 41–47.
3. Мальцев С. В., Давыдова Г. М., Мансурова В. Ш. *Лекарственные поражения печени у детей* // Межд. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013. Т. 3. № 2. С. 19–27.
4. Alfirevic A., Pirmohamed M. Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility // Clin. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 92. N 3. P. 376–380.
5. Bari K., Fontana R. J. Acetaminophen overdose: what practitioners need to know // Clin. Liver Dis. 2014. Vol. 4. N 1. P. 17–21.
6. Bell L., Vuppalanchi R., Watkins P., Bonkovsky H. L. et al. Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 35. N 5. P. 600–612.
7. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // J. Hepatol. 1990. Vol. 11. N 2. P. 272–276.

8. Björnsson E. S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug induced liver injury // Semin. Liver Dis. 2014. Vol. 34. N 2. P. 115–122.
9. Björnsson E. S., Bergmann O. M., Björnsson H. K., Kvaran R. B. et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. N 7. P. 1419–1425.
10. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 42. N 2. P. 481–489.
11. Brown J. M., Kuhlman C., Terneus M. V., Labenski M. T. et al. S-adenosyl-L-methionine protection of acetaminophen mediated oxidative stress and identification of hepatic 4-hydroxynonal protein adducts by mass spectrometry // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2014. Vol. 281. N 2. P. 174–184.
12. Chalasani N., Bonkovsky H. L., Fontana R. J., et al. Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. P. 1340–1352.
13. Chang C. Y., Schiano T. D. Review article: drug hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. N 10. P. 1135–1151.
14. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury // Hepatology. 2013. Vol. 58. N 1. P. 388–396.

15. Cosgrove B., Alexopoulos L., Hang T., Hendriks B. S. et al. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation // *Mol. Biosyst.* 2010. Vol. 6. N 7. P. 1195–1206.
16. Dahlhoff C., Worsch S., Sailer M., Hummel B. A. et al. Methyl-donor supplementation in obese mice prevents the progression of NAFLD, activates AMPK and decreases acyl-carnitine levels // *Mol. Metab.* 2014. Vol. 3. N 5. P. 565–580.
17. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // *J. Clin. Epidemiol.* 1993. Vol. 46. N 11. P. 1323–1330.
18. de Abajo F. J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 58. N 1. P. 71–80.
19. Denise M. H. Use of ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases // *US Gastroenterology Review.* 2007. P. 46–49.
20. Dienstag J. L. Toxic and drug-induced hepatitis // *Harrison's principles of internal medicine* / Ed. by D. Longo, A. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser et al. 18th ed. N. Y.: McGraw-Hill, 2011.
21. Elinav E., Pinsky G., Safadi R., Pappo O. et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47. N 4. P. 514–520.
22. Giordano C. M., Zervos A. B. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity // *Clin. Liver Dis.* 2013. Vol. 17. N 4. P. 565–573.
23. Gupta N. K., Lewis J. H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. N 9. P. 1021–1041.
24. Hayashi P. H., Barnhart H. X., Fontana R. J., Chalasani N. et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) // *Liver Int.* 2015. Vol. 35. N 5. P. 1623–1632.
25. Hunt C. M., Yuen N. A., Stirnadel-Farrant H. A., Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. Vol. 70. N 2. P. 519–526.
26. Karaa A., Thompson K. J., McKillop I. H., Clemens M. G. et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model // *Shock.* 2008. Vol. 30. N 2. P. 197–205.
27. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study // *Int. J. Urol.* 2002. Vol. 9. N 1. P. 42–46.
28. Lee W. M. Drug-induced acute liver failure // *Clin. Liver Dis.* 2013. Vol. 17. N 4. P. 575–586.
29. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity // *NEJM.* 2003. Vol. 349. N 5. P. 474–485.
30. Lettéron P., Sutton A., Mansouri A., Fromenty B. et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. N 1. P. 133–140.
31. Lewis J. H. Causality assessment: which is best — expert opinion or RUCAM? // *Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 4. N 1. N P. 4–8.
32. Lexmond W. S., Van Dael C. M., Scheenstra R., Goorhuis J. F. et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation // *Liver Transpl.* 2015. Vol. 21. N 3. P. 369–380.
33. Lucena M. I., Andrade R. J., Kaplowitz N., García-Cortes M. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. N 6. P. 2001–2009.
34. Lucena M. I., Molokhia M., Shen Y., Urban T. J. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. N 1. P. 338–347.
35. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D., Fernández-Ares L. et al. S-adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. N 3. P. 673–681.
36. Navarro V. J., Barnhart H. X., Bonkovsky H. L. et al. The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA // *Hepatology.* 2013. Vol. 58. Suppl. 1. P. S264A.
37. Neri S., Signorelli S. S., Lerna D., Mauceri B. et al. Role of ademetionine (S-adenosyl-methionine) in cyclosporin-induced cholestasis // *Clin. Drug. Invest.* 2002. Vol. 22. N 3. P. 191–195.
38. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients receiving immunosuppressive therapy for psoriasis // *IJPSP.* 2014. Vol. 5. N 12. P. 1000–1007.
39. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M. A. et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury // *Drug Metab. Rev.* 2012. Vol. 44. N 1. P. 34–47.
40. Reuben A., Koch D. G., Lee W. M.; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. N 6. P. 2065–2076.
41. Roytman M. M., Pörzgen P., Lee C. L., Huddleston L. et al. Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. N 8. P. 1296–1298.
42. Rumack B. H., Bateman D. N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2012. Vol. 50. N 2. P. 91–98.
43. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // *Anticancer Research.* 2003. Vol. 23. N 6D. P. 5173–5180.
44. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H. et al. Incidence of drug-induced injuries: a French population-based study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. N 2. P. 451–455.
45. Spiers K. M., Zervos M. J. Telithromycin // *Expert Rev. Antiinfect. Ther.* 2004. Vol. 2. N 5. P. 685–693.
46. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 44. P. 6774–6785.
47. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006. Vol. 15. N 4. P. 241–243.
48. Ungo J. R., Jones D., Ashkin D., Hollender E. S. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Role of hepatitis C virus and Human immunodeficiency virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. N 6. Pt. 1. P. 1871–1876.
49. Urban T. J., Daly A. K., Aithal G. P. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future // *Semin. Liver Dis.* 2014. Vol. 34. N 2. P. 123–133.
50. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. M., Berti P. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // *Supp. Care Cancer.* 2012. Vol. 20. N 1. P. 135–139.
51. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. M., Berti P. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. N 3. P. 345–349.
52. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K. R., Fontana R. J. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 9. P. 1550–1555.
53. Watanabe M., Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales // *Hepatol. Res.* 2004. Vol. 30. N 3. P. 148–154.
54. Wysowski D. K., Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. N 12. P. 1363–1369.
55. Zimmerman H. J. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. 789 p. ■

Библиографическая ссылка:

Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 57–64.