

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-08>

## Лекарственно-индуцированный гепатит: клинические аспекты

**В.Б. Тетова**, кандидат медицинских наук,  
**О.А. Бургасова**, доктор медицинских наук, профессор  
Российский университет дружбы народов, Москва  
E-mail: olgaburgasova@mail.ru

Лекарственно-индуцированное повреждение печени (ЛИПП) является сложной клинической проблемой. Диагноз лекарственного гепатита (ЛГ), как правило, представляет сложную задачу, поскольку отсутствуют специальные диагностические маркеры, он основан главным образом на исключении других причин поражения печени. Основными диагностическими критериями являются особенности клинической картины, наличие латентного периода (интервал между началом применения предполагаемого лекарственного средства – ЛС и манифестиацией ЛГ), купирование печеночного повреждения после прекращения приема ЛС, рецидив при повторном воздействии ЛС, а также знание потенциала гепатотоксичности для конкретного ЛС. Проявления гепатотоксичности, вызванной ЛС, сильно варьируют – от бессимптомного повышения уровня ферментов печени до молниеносной печеночной недостаточности.

Широкий спектр ЛС растительного генеза, рецептурных, безрецептурных препаратов, а также пищевые добавки, металлы и токсины могут вызвать повреждение печени, что обуславливает актуальность данной проблемы. За последние несколько десятилетий достигнуто существенное развитие в понимании различных заболеваний печени (вирусных, метаболических, аутоиммунных), усовершенствованы подходы к их профилактике и лечению, однако значительных положительных перемен по данным направлениям в отношении ЛГ не наблюдается. В данном кратком обзоре представлены некоторые клинические аспекты ЛГ, включая общие принципы, современные концепции ведения и текущие проблемы.

**Ключевые слова:** гепатология, гепатит, лекарства, лекарственный гепатит, гепатотоксичность, идиосинкразия, печеночная недостаточность.

**Для цитирования:** Тетова В.Б., Бургасова О.А. Лекарственно-индуцированный гепатит: клинические аспекты // Врач. – 2020; 31 (4): 45–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-08>

Лекарственные средства (ЛС) являются одной из важных причин печеночной дисфункции с развитием лекарственного гепатита (ЛГ), причем в 30% случаев – с синдромом желтухи и в 20–40% всех случаев – с развитием молниеносной печеночной недостаточности (ПН) [1]. Приблизительно 75% идиосинкразических реакций (ИСР) на лекарства приводят к необходимости выполнения трансплантации печени или смерти [1]. Лекарственно-индуцированное повреждение печени (ЛИПП) является сложной клини-

ческой проблемой — как диагностической, так и терапевтической [1–3].

При диагностике и ведении пациентов с ЛГ важным являются знание наиболее распространенных ЛС, ассоциированных с ЛГ, и должная настороженность всех клиницистов.

### ФАКТОРЫ РИСКА ЛГ

Основные факторы риска (ФР), ассоциированные с развитием ЛГ, представлены в табл. 1 [1–4].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

**Патогенетические механизмы ЛГ.** Патогенез *прямой и непрямой* гепатотоксичности достаточно хорошо изучен, тогда как патогенез ИСР-повреждения печени изучен недостаточно. Патофизиологические механизмы гепатотоксичности продолжают изучаться и включают как печеночноклеточные, так и иные механизмы.

Среди основных механизмов выделяются следующие:

- повреждение гепатоцитов вследствие ковалентного связывания ЛС с внутриклеточными белками, в конечном счете — деструкция мембраны клеток печени;
- влияние на транспортные белки (белок-3) на мемbrane канальца с последующим нарушением оттока желчи и выведения билирубина, а также формированием холестаза;

Таблица 1

#### Факторы риска, ассоциированные с развитием ЛГ

Фактор риска	Комментарии
Раса	Вариабельность скорости метаболизма ЛС в зависимости от ферментов системы P450 у представителей различных рас; большая склонность к токсичности изониазида у представителей негроидной расы и латиноамериканцев
Возраст	Редко у детей. Часто — у пожилых (↓ печеночного клиренса, взаимодействие лекарств, ↓ кровотока в печени, ↓ объема печени и пр.)
Пол	Чаще у женщин; причины феномена неизвестны
Прием алкоголя	Истощение запасов глутатиона
Коинфицирование гепатотропными и другими вирусами	Вирус гепатита В, С, D, ВИЧ и др. Уменьшение резерва печени; наличие фиброза; антиретровирусная терапия и пр.
Генетический [4]	Генетические различия в ферментах системы P450 [4]
Другие сопутствующие заболевания	Сахарный диабет; ожирение или избыточная масса тела; почечная недостаточность; сниженный трофологический статус; СПИД и др. (↓ запасов глутатиона)
Лекарственная форма	Препараты длительного действия по сравнению с таковыми короткого действия чаще вызывают ЛГ

- активация Т-клеточных, цитокиновых и других иммунных реакций вследствие ковалентного связывания ЛС с ферментами системы P450;
- апоптоз гепатоцитов в результате активации апоптотических путей Fas-рецептором фактора некроза опухоли-α (ФНО $\alpha$ );
- митохондриальные расстройства — некоторые ЛС подавляют функцию митохондрий посредством влияния на энергетические реакции β-окисления, а также путем подавления продукции АТФ;
- повреждение эпителия желчных протоков токсичными метаболитами, выделяемыми с желчью.

**Механизмы лекарственной токсичности.** Лекарственные реакции и ЛС подразделяются на 2 основные группы:

- оказывающие непосредственное (прямое) влияние на печень;
- иммуноопосредованного действия.

**Прямые** или предсказуемые лекарственные реакции: ЛС, относящиеся к данной категории, вызывают воспроизводимые дозозависимые повреждения у животных. Печеночная дисфункция может быть вызвана самим ЛС или его метаболитом. Известно, что ацетаминофен и четыреххlorистый углерод обладают непосредственным или предсказуемым гепатотоксическим свойством в супертерапевтических дозах.

Лекарственные ИСР можно подразделить на:

- иммуноаллергические (реакции гиперчувствительности);
- метаболически-идиосинкритические.

Фенитоин представляет классическую причину реакций гиперчувствительности. В данном случае иммунная реакция характеризуется лихорадкой, сыпью, эозинофилией и типичным коротким латентным периодом (1–4 нед). Метаболическая ИСР реализуется через непрямой метаболит «препарата-нарушителя». В отличие от прямой гепатотоксичности, скорость ответа варьирует и реакция может произойти в течение 1 нед или 1 год спустя. Этот вариант отмечается у незначительного числа пациентов, принимающих препарат, при этом никаких клинических проявлений гиперчувствительности не наблюдается. Считается, что токсичность изониазида подпадает под этот вариант. Не все лекарства четко подпадают под одну из указанных категорий, у некоторых ЛС (например, галотан) могут отмечаться сочетанные механизмы.

**Метаболизм ЛС.** Печень способна метаболизировать практически все ЛС или токсины; как правило, процесс метаболизма ЛС проходит в 2 этапа. В 1-й фазе реакции ЛС становится полярным в результате окисления или гидроксилирования. Этот этап проходят не все ЛС, некоторые могут напрямую пройти сразу 2-ю фазу реакции.

Ферменты системы цитохрома P450 катализируют реакции 1-й фазы. Большинство из этих промежуточных продуктов ЛС являются переходными и очень агрес-

сивными. Эти реакции могут привести к образованию гораздо более токсичных метаболитов, чем исходный субстрат, и вызвать повреждение печени. Например, метаболит ацетаминофена представляет собой N-ацетил-*p*-бензоинонимин (NAPQI), вырабатывается при приеме высоких доз и ответственен за повреждение печени. Идентифицированы по меньшей мере 50 ферментов системы цитохрома P450 (гемопротеины), расположенных в гладкой эндоплазматической сети печени. Каждый фермент P450 может метаболизировать различные лекарства. ЛС, которые обладают одинаковой специфичностью по биотрансформации в системе P450, могут конкурентно ингибировать друг друга, что приводит к лекарственным взаимодействиям. Несколько препаратов могут одновременно и индуцировать, и ингибировать фермент системы цитохрома P450 (табл. 2).

Вторая фаза реакции может происходить внутри или вне печени. Эти реакции включают конъюгирование с определенным фрагментом (т.е. с ацетатом, аминокислотой, сульфатом, глутатионом, глюкуроновой кислотой), что увеличивает растворимость ЛС. Впоследствии лекарства с высокой молекулярной массой могут выводиться с желчью, тогда как почки выделяют более мелкие молекулы.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛГ

Гепатотоксичность некоторых ЛС характеризуется определенной клинико-патологической формой печеночного поражения, тогда как другие лекарства могут вызывать различные формы, что часто затрудняет диагностику ЛГ.

**Клинические проявления.** Проявления гепатотоксичности, вызванной ЛС, сильно варьируют — от бессимптомного повышения уровня ферментов печени до молниеносной ПН [5, 6]. ЛГ может также проявляться гепатоцеллюлярным повреждением с преобладающим цитолитическим синдромом ( $\uparrow$  уровня аланинаминотрансферазы — АЛТ), либо холестатическим повреждением ( $\uparrow$  уровня щелочной фосфатазы — ЩФ — с гипербилирубинемией или без нее). Кроме того, ЛС, которые вызывают легкое повышение аминотрансферазы с последующей адаптацией, отличаются от тех, которые приводят к истинной токсичности и требуют отмены.

**ЛГ с бессимптомным повышением аминотрансфераз.** Некоторые ЛС вызывают бессимптомное, не прогрессирующее повышение уровня ферментов печени, несмотря на постоянное использование препарата. Так, до 50% пациентов, получающих препарат такрин по поводу болезни Альцгеймера, имеют повышенный уровень ферментов [5]. При этом уровень ЩФ, билирубина повышается редко, также редко встречаются тяжелые формы поражения. В более чем 80% случаев возобновления приема такрина изменение уровня АЛТ у пациентов устраняется или не повторяется.

Эта терпимость наблюдается у 25–50% пациентов, принимающих такие препараты, как метилдопа, фени-

тоин. К этой категории ЛС относятся также изониозид, сульфонамиды, салицилаты, сульфонилмочевина и хинидин.

**ЛГ с острым гепатоцеллюлярным печеночным повреждением.** ЛГ, сопровождающийся повышением сывороточных уровней АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с верхним пределом нормы, при нормальном или минимально повышенном уровне ЩФ. Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 раза больше уровня АЛТ может свидетельствовать об алкогольном гепатите. У лиц с вирусным гепатитом обычно наблюдается менее выраженное повышение уровня АСТ в сравнении с повышением уровня АЛТ. При вирусном и ЛГ уровня АСТ и АЛТ последовательно увеличиваются и достигают пика в диапазоне нескольких тысяч МЕ/л в течение 7–14 дней. Увеличение АСТ могут вызывать многие лекарства, такие как ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты, изониазид, сульфонамиды, эритромицин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, никотиновая кислота, противогрибковые препараты, такие как гризофульвин и флуконазол. При передозировке ацетаминофена отмечается значительное повышение уровней трансаминаз, превышающее 10 000 МЕ/л.

С усугублением гепатоцеллюлярного повреждения уровень билирубина неизменно повышается, что свидетельствует о худшем прогнозе. Конъюгированная гипербилирубинемия (>50% от общего билирубина) предполагает гепатоцеллюлярную дисфункцию или холестаз. Неконъюгированная гипербилирубинемия (>80% от общего билирубина) предполагает гемолиз.

Субфульминантная ПН чаще всего обусловлена приемом ацетаминофена, галотана, троглитазона, кетоконазола, дигидралазина, такрина, метоксифлурана, энфлурана, тровафлоксацина, отравлением грибами, сульфатом железа или фосфором, кокаиновой токсич-

Таблица 2  
Специфичность и взаимодействие ЛС  
с ферментной системой цитохрома Р450 [1]

ЛС, индуцирующие ферменты Р450	ЛС, ингибирующие ферменты Р450
Глюокортикоиды	Метронидазол
Рифампицин	Сульфаниламиды
Карбамазепин	Эритромицин
Фенобарбитал	Амиодарон
Фенитоин	Циметидин
Примидон	Грейпфрут
Спирт этиловый	Изониазид
Гризофульвин	Кетоконазол
Хинин	Хинидин
Омепразол – индуцирует Р450 1A2	Омепразол – ингибитирует Р450 2C8

ностью. Массивный печеночный некроз ассоциирован с такими ЛС, как изониазид, фенитоин, фенелзин, сертрапалин, пропилтиоурацил, напроксен, диклофенак, кава-кава и экстази [7].

**ЛГ с острым холестатическим поражением.** Острый внутрипеченочный холестаз делится на 2 обширные категории:

- холестаз без гепатоцеллюлярного поражения (желтуха или «чистый» холестаз);
- холестаз с вариабельным повреждением гепатоцитов [8].

Ведущим биохимическим маркером при холестатическом поражении является повышение показателя ЩФ, возможно, без гипербилирубинемии. Данному варианту поражения печени более подвержены мужчины и пожилые пациенты; при этом интервал от начала приема ЛС до манифестации ЛГ обычно составляет <4 нед (может достигать 8 нед). Лихорадка, сыпь и эозинофилия могут наблюдаться примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов и не являются определяющими.

С холестатическим печеночным повреждением связаны следующие распространенные ЛС – амоксициллин-claveулановая кислота, ципрофлоксацин, офлоксацин, эритромицин, азитромицин, диклоксациллин,

Таблица 3  
Внепеченочные проявления лекарственной гепатотоксичности [1]

ЛС	Внепеченочные проявления
Амоксициллин-claveулановая кислота, хлорпромазин, эритромицин	Механическая желтуха
Хлорпромазин, фенилбутазон, галогенированные анестетики, сульфадиазин	Лихорадка, сыпь, эозинофилия
Дапсон	Сульфоновый синдром: лихорадка, сыпь, анемия, желтуха
Фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, примидон	Синдром противосудорожной гиперчувствительности: лихорадка, сыпь и гепатит
Соли золота, пропилтиоурацил, хлорпромазин, хлорамфеникол	Повреждение костного мозга
Сульфонамиды, парааминосалицилат, фенитоин	Синдром сывороточной болезни
Амиодарон, нитрофурантоин	Легочное повреждение
Клофибрат	Мышечный синдром: миалгия, ригидность, слабость, повышенный уровень креатинкиназы
Соли золота, метоксифлуран, пеницилламин, паракват	Повреждение почек
Тетрациклин	Синдром Шихана: острая жировая печень беременности
Ацетилсалициловая кислота	Синдром Рейно
Противозачаточные и анаболические стероиды, рифампин	Мягкая желтуха

каптоприл, циметидин, напроксен, хлорпромазин фенитоин. Внепеченочный холестаз, вторичный по отношению к желчному сладжу или образованию камней, обусловлен октреотидом.

### ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Некоторые ЛС вызывают системные реакции, связанные с повреждением печени. Внепеченочные проявления лекарственной гепатотоксичности показаны в табл. 3 [9].

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЛГ

Гистологическая картина печени при ЛГ варьирует и классифицирована по категориям, представленным в табл. 4 [9].

Таблица 4

#### Гистологические варианты ЛГ и ассоциированные лекарственные агенты [1]

Гистологические варианты ЛГ	Ассоциированные ЛС
Острое гепатоцеллюлярное повреждение (подобное вирусному гепатиту)	Изониазид, галотан, диклофенак, троглитазон
Острое гепатоцеллюлярное повреждение (подобное мононуклеозу)	Фенитоин, сульфонамиды, дапсон
Массивный печеночный некроз	Ацетаминофен, галотан, диклофенак
Хроническая гепатоцеллюлярное поражение	Пемолин, метилдопа
Макровезикулярный стеатоз	Алкоголь, метотрексат, ГКС, миноциклин, нифедипин, ТРН
Микровезикулярный стеатоз	Алкоголь, вальпроевая кислота, тетрациклин, пироксикам
Стеатогепатит	Амиодарон, нифедипин, синтетические эстрогены, диданозин
Псевдоалкогольное повреждение	Амиодарон
Острый холестаз	Амоксициллин-claveулановая кислота, эритромицин, сульфадиазин
Хронический холестаз	Хлорпромазин, сульфаметоксазол-триметоприм, тетрациклин, ибуプロfen
Грануломатозный гепатит	Карbamазепин, аллопуринол, гидралазин
Сосудистое поражение	Стероиды
Неоплазия	Контрацептивы, анаболические стероиды
Аденома	Стероиды
Ангиосаркома	Винилхлорид
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические стероиды, афлатоксин, мышьяк, винилхлорид

**Примечание.** ГКС – глюкокортикоиды; ТРН (total parenteral nutrition) – общее парентеральное питание.

**Острое печеночноклеточное поражение.** Гистологические проявления острого повреждения печени варьируют от пятнистого до массивного некроза. Пятнистый лекарственный некроз напоминает таковой при классический вирусном гепатите, охватывает все ацинарные зоны и состоит из баллонной дегенерации или апоптоза. ЛС, вызывающие этот тип поражения, включают изониазид, галотан, фенилбутазон, индометацин и дисульфирам. Субмассивный некроз, как следует из названия, может охватывать зону 1 (перипортальный некроз) или зону 3 (центральный некроз). Перипортальный некроз обусловлен отравлением сульфатом железа, фосфором или токсичностью кокаина. Центральный некроз возникает при отравлении ацетаминофеном, галотаном, метоксифлураном, кетоконазолом, дигидралазином, такрином и грибами. Массивный некроз является продолжением субмассивного некроза и проявляется как молниеносная ПН.

**Хроническое печеночноклеточное поражение** проявляется различными формами:

- **накопление пигмента в клетках печени** липофусцина (ассоциированное с приемом фенотиазина, фенацетина, аминопирина); гемосидерина (чрезмерный прием железа или парентеральное лечение железом пациентов, находящихся на гемодиализе);
- **стеатоз, стеатогепатит и фосфолипидоз.** Стеатоз, вторичный к лекарственной токсичности, может быть макровезикулярным или микровезикулярным. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с приемом алкоголя, аспирина, вальпроевой кислоты, амиодарона, пироксикама, ставудина, диданозина, невирапина и высоких доз тетрациклина. ЛС, которые могут вызвать макровезикулярный стеатоз, включают алкоголь, ГКС, метотрексат, миноциклин, нифедипин, парентеральное питание и пергексилина малеат. Имеются данные о развитии стеатогепатита, обусловленного приемом амиодарона, нифедипина, синтетических эстрогенов и диданозина. Фосфолипидоз возникает в результате накопления лизосомального фосфолипида в результате инактивации лизосомальных фосфолипаз такими ЛС, как малеат пергексилина, амиодарон, общее парентеральное питание (total parenteral nutrition – TPN), триметоприм-сульфаметоксазол и хлорохин;
- **печеночный фиброз и цирроз печени (ЦП).** Большая доля печеночных лекарственных реакций с минимальной или средней степенью тяжести сопровождаются выздоровлением либо незначительным фиброзом. Любое ЛС, вызывающее субмассивное гепатоцеллюлярное повреждение, может индуцировать развитие фиброза, узловой регенерации и ЦП, в то время как некоторые ЛС вызывают увеличение отложения коллагена с минимальны-

ми признаками некроза или воспаления или их отсутствием. ЛС, ведущие к фиброзу, включают метотрексат, гипервитаминоз А, винилхлорид, торотраст и героин. Длительная терапия метотрексатом, изониазидом, тикринафеном, пергексилином, эналаприлом и вальпроевой кислотой может привести к ЦП.

**Острый холестаз.** Синдром холестаза характеризуется уменьшением оттока желчи в результате снижения ее секреции или обструкции желчного дерева. В условиях лекарственного гепатоцеллюлярного повреждения может иметь место холестатический гепатит. Гистологическая картина включает апоптотические тела, небольшие очаги некроза (зоны 3). Желчь накапливается в цитоплазме гепатоцитов, в канальцах и клетках Купфера. ЛС, которые индуцируют чистую холестатическую реакцию, включают анаболические стероиды (метилтестостерон, оксиметолон, флуоксиместерон) и противозачаточные стероиды. ЛС, которые могут вызывать холестатический гепатит, являются эритромицин, азитромицин, цiproфлоксацин, офлоксацин, ранитидин, циметидин, фенитоин, соли золота и тербинафин. Внутрипеченочный холестаз может сопровождаться острым холангитом и наблюдается у пациентов, принимающих хлорпромазин, аллопуринол, хлорпропамид и гидралазин.

**Хронический холестаз.** Гистологическая картина демонстрирует хроническое портальное воспаление и дегенерацию желчного протока, называемую прогрессирующей дуктопенией или синдромом *исчезающего желчного протока*. В большинстве случаев лекарственного холестаза имеет место быстрое клиническое и биохимическое восстановление после отмены препарата. Примерно у 1% пациентов может развиться состояние, напоминающее первичный билиарный ЦП. Среди причинных лекарственных факторов, ассоциированных с внутрипеченочным холестазом, – амоксициллин-клавуланат, триметоприм-сульфаметоксазол, карбамазепин и хлорпропамид. Флокуридин вызывает внутрипеченочный и внепеченочный холестаз [10, 11].

**Гранулематозный гепатит.** Большинство из этих поражений представлены эпителиоидными гранулемами в перипортальных или портальных областях; имеют временный и неосложненный характер. В число ЛС, вызывающих подобное изменение, входят сульфонамид, сульфонилмочевина, фенитоин, хинидин и гидралазин. Длительное использование минерального масла при запорах может вызвать развитие липогранулем. Известно, что аллопуринол вызывает гранулемы с фибриновым кольцом, в то время как соли золота могут приводить к образованию липогранулем с черным пигментом. Карбамазепин является частой причиной гранулематозного гепатита [1].

**Аутоиммунный гепатит (АИГ).** Гистологическое исследование выявляет активные некровоспалительные поражения с плазматическими клетками. АИГ чаще

наблюдается у женщин и клинически проявляется в виде усталости, анорексии, потери массы тела, желтухи, асцита, портальной гипертензии, гепатомегалии и спленомегалии. Серологическое тестирование на аутоантитела может быть положительным по антиядерным антителам (ANA), антителам к гладким мышцам (ASMA) или фактору красной волчанки с повышенным уровнем  $\gamma$ -глобулина. Группа ЛС, ассоциированных с поражением печени, включает метилдопу, миноциклин, нитрофурантоин, дигидралазин, лизиноприл, сульфонамиды и тразодон.

**Сосудистые поражения / веноокклюзионные болезни (ВОБ).** ЛС могут повредить любой компонент печени, включая синусоиды, печеночные вены и печеночные артерии. Азатиоприн ассоциирован с печеночной ВОБ у пациентов с трансплантацией почки и костного мозга [12], а также при длительном лечении воспалительных заболеваний кишечника. Алкоголь, избыток витамина A, флоксуридин [13] и дакарбазин могут привести к ВОБ с некрозом ацинарной зоны 3 или без него [1, 15]. Алкалоиды, входящие в состав травяного чая, могут вызывать острый асцит, быстрое увеличение массы тела, боли в животе и гепатомегалию, которые обратимы, но иногда приводят к летальному исходу [1, 16]. Оральные контрацептивы могут вызывать очаговые синусоидаль-

ные дилатации. Как контрацептивы, так и анаболические стероиды могут привести к пелиозу печени, т.е. формированию внесинусоидальных, заполненных кровью пространств.

**Опухолевые поражения.** Очаговая узловая гиперплазия и гепатоцеллюлярныеadenомы были хорошо описаны с момента появления оральных контрацептивных стероидов. Многие лекарственные агенты связаны со злокачественными новообразованиями печени, включая ангиосаркому, ассоцииированную с винилхлоридом и диоксидом тория.

Узловая регенерация печени может быть вызвана химиотерапевтическими ЛС, принимаемыми в течение длительного времени, или несколькими курсами (азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин) [14], или нуклеозидными антиретровирусными агентами первого поколения (зидовудин, ставудин или диданозин) [15].

### КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**Лабораторные исследования.** Для диагностики ЛГ и оценки действия предполагаемых ЛС важным является выполнение лабораторных тестов. Интерпретация некоторых лабораторных показателей представлена в табл. 5.

Первоначальное тестирование должно включать в себя клинический анализ крови, базовый метаболический профиль, биохимическое исследование функциональных печеночных тестов и общий анализ мочи. Пациенты с печеноклеточной дисфункцией обычно имеют преимущественное повышение сывороточных уровней аминотрансфераз по сравнению с уровнями ЩФ, тогда как у пациентов с холестазом обнаруживаются противоположные результаты.

### Инструментальные/визуализационные исследования.

При диагностике ЛГ и исключении других причин печеночной патологии используются следующие визуализационные методы исследования:

- ультрасонография является менее дорогостоящей по сравнению с компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографией и выполняется всего за несколько минут; эффективна для оценки состояния желчного пузыря, желчных протоков и опухолей печени;
- КТ применяется для определения очаговых поражений печени  $\geq 1$  см и оценки некоторых диффузных состояний. Метод также может быть использован для визуализации соседних структур в брюшной полости;
- МРТ обеспечивает отличное контрастное разрешение; используется при выявлении кист, гемангиом, первичных и вторичных опухолей. Воротная вена, печеночные вены и желчные пути могут быть визуализированы без контрастных инъекций.

**Морфологическое исследование.** Гистопатологическая оценка остается важным инструментом в диагно-

Таблица 5  
Интерпретация некоторых лабораторных показателей при ЛГ

Лабораторный показатель	Интерпретация/значение
Билирубин общий	Диагностика желтухи и оценка степени тяжести
Билирубин неконьюгированный	Оценка гемолиза
ЩФ	Диагностика холестаза или инфильтративного заболевания
ACT / SGOT	Диагностика гепатоцеллюлярных заболеваний и оценка прогрессирования заболевания
АЛТ / SGPT	У лиц, страдающих алкоголизмом, уровень АЛТ относительно ниже, чем АСТ
Альбумин (снижение)	Оценка тяжести поражения печени
$\gamma$ -Глобулин (значительное повышение)	Диагностика АИГ или ЦП
Коагулопатические маркеры: протромбиновое время, протромбин по Квику, МНО	Оценка тяжести заболевания печени
Антимитохондриальные антитела (AMA-2; ASMA)	Диагностика ПБЦ
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA)	Диагностика ПСХ
<b>Примечание.</b> SGOT – глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза; SGPT – глутаматпирваттрансаминаза; МНО – международное нормализованное отношение; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ПСХ – первичный склерозирующий холангит.	

стике. Биопсия печени необязательна в каждом случае, но морфологическая картина, соответствующая ожидаемому варианту, обеспечивает подтверждающие доказательства.

#### **Стратегии диагностики:**

- классифицировать варианты ЛГ (гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное поражение печени) на основании совокупного лабораторно-инструментального исследования;
- при подозрении на лекарственно-индуцированный АИГ необходимо провести детальную оценку, которая включает определение причинности, серологические и генетические тесты, а также биопсию печени;
- дифференцировать диагноз вторичного лекарственно-индуцированного склерозирующего холангита у пациентов с холестатическим вариантом ЛГ с медленным разрешением повреждения печени и характерными изменениями желчевыводящей системы;
- дифференцировать жировую лекарственно-индуцированную болезнь печени в ассоциации с ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, химиотерапевтические агенты – 5-фторурацил и иринотекан);
- дифференцировать узловую регенеративную печеночную гиперплазию в ассоциации с ЛС;
- для исключения инфекционной этиологии у пациентов с подозрением на ЛГ проводится серологическое тестирование и полимеразная цепная реакция на маркеры вирусных гепатитов;
- у всех пациентов с подозрением на ЛГ проводится эхо-визуализация органов брюшной полости;
- пациентам с подозрением на ЛГ избирательно рекомендуется биопсия печени;
- HLA-генотипирование используется для подтверждения диагноза идиосинкразического ЛГ или разграничения ЛГ и АИГ.

#### **ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ**

С целью купирования патологического процесса и предупреждения развития осложнений важно раннее распознавание ЛИПП [14]. Необходимой мерой является контроль уровней печеночных ферментов, особенно при использовании ЛС, обладающих явной гепатотоксичностью. Для ЛС с неочевидной или не-предсказуемой гепатотоксичностью биохимический мониторинг менее полезен. При биохимическом тестировании сывороточные показатели АЛТ являются более специфичными для ЛГ, чем значения АСТ. Повышение сывороточных уровней АЛТ в 2–3 раза (от исходно нормальных) диктует необходимость более частого биохимического мониторинга. Значения АЛТ, в 4–5 раз превышающие референтный диапазон, указывают на необходимость немедленного прекращения приема «подозреваемого» ЛС.

Общие рекомендации по оценке и контролю потенциальной лекарственной гепатотоксичности могут не подходить для всех ситуаций и должны быть изменены для особых групп населения, таких как лица с ранее перенесенными заболеваниями печени или злокачественными новообразованиями.

Специфического лечения для ЛИПП нет. Лечение ЛГ в значительной степени поддерживающее; является патогенетическим и симптоматическим. Первостепенной опцией является прекращение приема подозреваемого препарата. Специфическая терапия ЛИПП ограничена применением N-ацетилцистеина на ранних стадиях токсичности ацетаминофена.

Использование L-карнитина потенциально полезно в случаях реализованной гепатотоксичности вальпроата.

В целом ГКС не играют определяющей роли в лечении ЛГ. Они могут подавлять системные проявления, связанные с гиперчувствительностью или аллергическими реакциями.

Целесообразно использовать стратегии лечения, направленные на удаление циркулирующих токсичных продуктов, улучшение условий для печеночной регенерации, поддержание нарушенной функции печени, а также с целью стабилизации клинического состояния. Применение адеметионина обусловлено детоксикационными, антиоксидантными и регенеративными свойствами, за счет стимуляции синтеза специфических аминокислот (глутатиона, таурина, полиаминов).

Лечение длительного лекарственного холестаза аналогично таковому при первичном билиарном ЦП. Могут быть использованы препараты урсодезоксихолевой кислоты. Терапия холестирамином может быть использована для облегчения зуда, а также для подавления гепатотоксичности, вызванной селективными ЛС, такими как лефлуномид и тербинафин (в краткосрочном режиме). Наконец, показана консультация гепатолога.

**Лечение лекарственно-индуцированной острой печеночной недостаточности (ОПН)/хирургическое лечение.** Для подавляющего большинства гепатотоксических ЛС не имеется никакого специфического антидота. При начальных стадиях синдрома ОПН (кома I–II степени) взрослым лицам с идиосинкретической ОПН следует назначать N-ацетилцистеин.

В случае молниеносного ЛГ и развития медикаментозной ОПН пациента важно своевременно направить на экстренную трансплантацию печени.

**Прогноз.** Прогноз значительно варьирует в зависимости от статуса пациента и стадии повреждения печени. Исход ОПН определяется этиологией, степенью печеночной энцефалопатии, присутствующей при поступлении, и такими осложнениями, как инфекции.

Итак, ЛГ является клинически важной формой заболевания печени, распространенность которого

определяется частотой использования ЛС и вероятностью, с которой ЛС может вызывать повреждения печени. Диагностическая проблема обусловлена вариабельностью клинических типов ЛГ и ассоциацией с широким спектром лекарственных агентов. Лучшее понимание патогенеза медикаментозного повреждения печени и способность дифференцировать клинические варианты ЛГ позволят улучшить диагностику и в конечном итоге – подходы к профилактике и лечению.

Врачи различных специальностей должны иметь определенную настороженность относительно ЛГ, поскольку раннее выявление может снизить тяжесть гепатотоксичности, если препарат будет своевременно отменен.

\* \* \*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература/Reference

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // J. Hepatol. – 2019; 70 (6): 1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
2. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes // N. Engl. J. Med. – 2019; 381 (3): 264–73. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.
3. Kullak-Ublick G.A., Andrade R.J., Merz M. et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment // Gut. – 2017; 66: 1154–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369.
4. Larrey D., Pageaux G.P. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity // J. Hepatol. – 1997; 26 (Suppl 2): 12–21. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80492-8.
5. Watkins P.B., Zimmerman H.J., Knapp M.J. et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease // JAMA. – 1994; 271 (13): 992–8.
6. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD: National Institutes of Health (<https://www.LiverTox.nih.gov>).
7. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study // Hepatology. – 2010; 52 (6): 2065–76. DOI: 10.1002/hep.23937.
8. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R. et al. Features and outcomes of 889 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study // Gastroenterology. – 2015; 148 (7): 1340–52.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
9. Goodman Z.D. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease // Clin. Liver Dis. – 2017; 21 (1): 89–101. DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.006.

10. Ludwig J., Kim C.H., Wiesner R.H. et al. Flouxuridine-induced sclerosing cholangitis: an ischemic cholangiopathy? // Hepatology. – 1989; 9 (2): 215–8. DOI: 10.1002/hep.1840090209.

11. Alqahtani S.A., Kleiner D.E., Ghobrial M. et al. Identification and characterization of cefazolin-induced liver injury // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015; 13 (7): 1328–36.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.036.

12. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients // Ann. Intern. Med. – 1993; 118 (4): 255–67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.

13. Bolton J.S., Bowen J.C. Biliary sclerosis associated with hepatic artery infusion of flouxuridine // Surgery. – 1986; 99 (1): 119–22.

14. Gonzalez H.C., Jafri S.M., Gordon S.C. Management of Acute Hepatotoxicity Including Medical Agents and Liver Support Systems // Clin. Liver. Dis. – 2017; 21 (1): 163–80. DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.012.

15. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // Semin Liver Dis. – 2002; 22: 27–42. DOI: 10.1055/s-2002-23204.

16. Navarro V.J., Barnhart H., Bonkovsky H.L. et al. Liver injury from herbs and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network // Hepatology. – 2014; 60: 1399–408. DOI: 10.1002/hep.27317.

## DRUG-INDUCED HEPATITIS: CLINICAL ASPECTS

*V. Tetova, Candidate of Medical Sciences; Professor O. Burgasova, MD  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

*Drug-induced liver injury (DILI) is a complex clinical problem. The diagnosis of drug-induced hepatitis (DIH) is generally a difficult task, since there are no special diagnostic markers, and it is mainly based on the exclusion of other causes of liver damage. The main diagnostic criteria are clinical features, the presence of a latent period (the interval between the start of using a proposed drug and the manifestation of DIH), relief of liver injury after drug discontinuation, a relapse upon repeated exposure to drugs, and knowledge of the potential of hepatotoxicity for a certain drug. The manifestations of drug-induced hepatotoxicity are highly variable, ranging from asymptomatic elevation of liver enzymes to fulminant hepatic failure.*

*A wide range of herbal medicines, prescription drugs, over-the-counter medications, as well as food additives, toxic metals, and toxins can cause liver damage, which makes this problem relevant. The past few decades have been marked by a significant development in understanding various (viral, metabolic, autoimmune) liver diseases and by improved approaches to their prevention and treatment; however, there have been no significant positive changes in these areas with respect to DIH. This brief review presents some of the clinical aspects of DIH, including general principles, current management concepts, and current problems.*

**Key words:** hepatology, hepatitis, drugs, drug-induced hepatitis, hepatotoxicity, idiosyncrasy, liver failure.

**For citation:** Tetova V., Burgasova O. Drug-induced hepatitis: clinical aspects // Vrach. – 2020; 31 (4): 45–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-08>