

К.Л.Райхельсон, Л.К.Пальгова, Э.А.Кондрашина,  
Н.В.Марченко, А.Ю.Барановский

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Клинические рекомендации для врачей

УДК 616.36-002

ББК 54.135

P12

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников*

Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов

Санкт-Петербургское гепатологическое общество

### **Райхельсон К.Л.**

P12 Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / К.Л.Райхельсон, Л.К.Пальгова, Э.А.Кондрашина, Н.В.Марченко, А.Ю.Барановский. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 80 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-558-4

Рекомендации подготовлены Санкт-Петербургским обществом гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов.

Представленные клинические рекомендации содержат современные данные по вопросам этиопатогенеза, терминологии, диагностики и лечению лекарственных поражений печени и предназначены для врачей различного профиля, в первую очередь гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, и могут быть использованы в качестве дополнительной учебной литературы для клинических ординаторов медицинских вузов.

УДК 616.36-002  
ББК 54.135

Репринт подготовлен при поддержке компании Abbott Laboratories  
RUHEP172631 от 16.02.2018

ISBN 978-5-00030-558-4

© Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А.,  
Марченко Н.В., Барановский А.Ю., 2018  
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2018

**Авторы:**

**Барановский Андрей Юрьевич** – докт. мед. наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

**Кондрашина Элина Александровна** – канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

**Марченко Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

**Пальгова Людмила Константиновна** – докт. мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

**Райхельсон Карина Леонидовна** – докт. мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

# СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения .....	4
Введение .....	6
Эпидемиология .....	7
Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии .....	14
Патогенез и факторы риска развития лекарственных поражений печени .....	21
Фенотипы лекарственных поражений печени .....	28
Оценка причинно-следственных взаимосвязей при лекарственных поражениях печени .....	32
Диагностика и дифференциальная диагностика лекарственных поражений печени .....	39
Прогноз лекарственных поражений печени .....	47
Лечение и профилактика лекарственных поражений печени .....	50
Объединенные рекомендации .....	59
Литература .....	63
Приложение .....	77

## ВВЕДЕНИЕ

Глобальная база данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) VigiBase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов. При этом только в течение 2015–2016 гг. она увеличилась на 18% (1,984 млн новых случаев) [174]. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), является гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [2]. Их высокая распространенность, многообразие причинных агентов, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, зачастую плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных ситуаций в клинической практике. Следует сразу отметить, что поражения печени могут вызываться не только ЛС, но и биологически активными добавками (БАД) и лекарственными травами (растительными средствами). Однако для удобства мы будем объединять их под термином ЛПП.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным зарубежных авторов, ЛПП наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих ЛС [34, 104, 149].

Лекарственные препараты считаются причиной 2–5% случаев желтухи у госпитализированных пациентов. На долю ЛПП приходится до 10% всех случаев острого гепатита [104, 183]. Они являются причиной 11% случаев острой печеночной недостаточности в США [100, 104]. Хронические поражения печени и цирроз печени, ассоциированные с приемом ЛС, составляют 2% и являются причиной 40 000 смертей в год [41, 130].

В Российской Федерации острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [10].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. Так, при изучении 542 эпизодов ЛПП, обусловленных внутривенным введением ЛС, M.Ghabril и соавт. (2013) выявили, что 37% поражений были тяжелыми, 3% – летальными, в то же время в 60% случаев – легкой и умеренной тяжести [76].

Согласно результатам американских эпидемиологических исследований, острая печеночная недостаточность, ассоциированная с приемом лекарств, наблюдается у 1600–2000 больных в год [41, 130]. В 37% случаев она обусловлена парацетамолом, в 13% – реакциями на другие препараты. Жизнеугрожающее состояние обычно развивается у молодых, до этого здоровых людей. В 30% случаев острая печеночная недостаточность, вызванная лекарственной терапией, приводит к смерти больного [41, 130]. Фармакологические агенты, прием которых является наиболее частой причиной ЛПП с летальным исходом, приведены в таблице 1.

Однако эти статистические показатели можно считать лишь «вершиной айсберга». Реальную частоту ЛПП определить трудно, поскольку значительное число случаев являются бессимптомными, а выявить причинно-следственную связь между приемом того или иного препарата и поражением печени зачастую сложно [54, 66].

Именно гепатотоксичность оказывается наиболее частой причиной изъятия ЛС с фармацевтического рынка и прекращения клинических испы-

**Таблица 1. Препараты, наиболее часто вызывающие ЛПП со смертельным исходом (по К.Tajiri, Y.Shimizu, 2008) [159]**

Группы препаратов, препараты	n (%)
Парацетамол (Ацетаминофен)	305 (16,9)
<b>Антиретровирусные</b>	303 (16,8)
<b>Противоопухолевые:</b>	223 (12,3)
Флутамид	59 (3,3)
Циклофосфамид	56 (3,1)
Метотрексат	55 (3,0)
Цитарабин	53 (2,9)
<b>Противосудорожные</b> (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
<b>Антибиотики:</b>	
Тровафлоксацин*	57 (3,2)
Триметоприм	52 (2,9)
<b>Противотуберкулезные</b> (изониазид)	57 (3,2)
<b>Нестероидные противовоспалительные средства</b> (диклофенак)	57 (3,2)
<b>Анестетики</b> (галотан)	56 (3,1)
<b>Опиоиды</b> (оксикодон)	56 (3,1)

\* Снят с производства в связи с выявленными побочными эффектами.

таний новых фармакологических препаратов [90, 101, 130, 177, 178]. Так, в США с 1976-го по 2005 г. именно она послужила причиной вывода с рынка 28 препаратов – 21% всех запрещенных в этот период к применению ЛС [171].

Важно, что тяжелые ЛПП могут не выявляться вплоть до широкого поступления препарата в аптечную сеть, так как новые ЛС обычно тестируются на группе пациентов численностью до 3000 человек. В результате пропускается как минимум 1 случай ЛПП на 10 000 человек. А на каждые 10 случаев подъема уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (более чем в 10 раз выше верхнего предела нормы [ВПН]) во время клинических исследований предполагается 1 случай более серьезного поражения печени, которое разовьется, как только новое лекарство станет широкодоступным [99, 118].

Имеются отдельные сообщения о том, что генерические препараты чаще вызывают побочные эффекты, чем оригинальные ЛС. Вероятно, это связано с тем, что они содержат большее количество производственных примесей [7, 128].

ЛПП подразделяются на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые, или идиосинкразические (см. подробнее в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии»).

Наиболее частой причиной тяжелых неидиосинкразических ЛПП в развитых странах является парацетамол. При этом почти у половины больных

# ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

## Патогенез

В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов P450. В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450; их номенклатура представлена на сайте <http://www.sepalleles.ki.se> [150].

Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапов биотрансформации ЛС возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают:

- прямое токсическое действие;
- повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом;
- нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью;
- активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций.

Итогом этих нарушений биотрансформации является апоптоз клетки [2, 30, 78, 85, 172]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, изменению метаболизма жирных кислот и инициированию различных вариантов стеатоза.



## Факторы риска

Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности пациента, преморбидного фона и факторов внешней среды [61]. Оценка вклада факторов риска и их комбинаций в развитие ЛПП на основании анализа исследований в этой области и мнений экспертов международных профессиональных ассоциаций в области изучения заболеваний печени, фармакологии и токсикологии обобщена в обзоре А.Ортега-Алонсо и соавт. (2016) [129]. В таблице 8 представлены основные возможные факторы риска развития ЛПП.

## Генетические факторы

Генетические факторы рассматриваются в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при приеме ЛС, практически безопасных для общей популяции. Генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) позволили обнаружить значительные взаимосвязи с локусами HLA-области хромосомы 6 с развитием ЛПП при применении ряда ЛС [27].

**Таблица 8. Возможные факторы риска развития ЛПП (по А.Ортега-Алонсо и соавт., 2016; с изменениями) [129]**

<b>Генетические факторы</b>	HLA-аллели Полиморфизм генов Митохондриальные дисфункции
<b>Особенности (свойства) лекарственных препаратов</b>	Липофильность Доза Длительность применения Химическая структура Молекулярная масса
<b>Факторы хозяина</b>	Раса/этнос Возраст, пол Образ жизни Коморбидный фон Предшествующие заболевания печени Применение нескольких препаратов Состояние микробиома Коинфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека
<b>Метаболические факторы</b>	Синтез реактивных метаболитов Повреждение путей транспорта и выведения ЛС Нарушения детоксикации Истощение системы глутатиона Употребление алкоголя Недоедание

**Таблица 9.** HLA-аллели, ассоциированные с гепатотоксичностью (по A.Ortega-Alonso и соавт., 2016; с изменениями) [129]

Лекарственный препарат	HLA-аллель	Число проанализированных случаев
Флуклоксациллин	B*57:01, A*02:01	51
Амоксициллин + клавуланат	DRB1*15:01-DQB1*06:02	201
Лумиракоксиб	DRB1*15:01-DQB1*06:02	41
Лапатиниб	DRB1*07:01-DQA1*02:01	35
Ксимелагатран	DRB1*07:01-DQA1*02:01	74
Тиклопидин	A*33:03	22
	A*33:01	5
Тербинафин	A*33:01	14
Фенофибрат	A*33:01	7

Более детальная информация, обобщенная по результатам исследований о роли генетических факторов в развитии ЛПП, представлена в таблице 9 [19, 23, 55, 116, 146, 151].

Реализация генетического потенциала ЛС происходит путем презентации активного метаболита препарата на мембранах антигенпредставляющих клеток с последующей инициацией синтеза провоспалительных цитокинов. Иными словами, белки человека, образуя комплексы с некоторыми ЛС (молекулы лекарственного вещества выступают в роли гаптенев), приобретают новую антигенную специфичность. Такое объяснение лекарственной аллергии получило название «гаптен-гипотезы» [51, 153].

В зависимости от особенностей метаболизма пациента возможны два пути развития ЛПП. Первый вариант – стимуляция врожденной иммунной системы через Toll-подобные рецепторы антиген-представляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй вариант – развитие опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, названной «сигналом гипотетической опасности» [59].

В любом случае для многих ЛС гепатотоксичность развивается только при наличии носительства аллелей риска. Возможность ЛПП у лиц, не являющихся носителями данных аллелей, не исключена. Но в этих случаях, как правило, играют роль другие факторы риска, которые будут рассмотрены ниже.

### Свойства лекарственных препаратов

Уже отмечалось, что гепатотоксический эффект ЛС подразделяется на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того или иного препарата, и дозозависимый, связанный с идиосинক্রазией. Поэтому оценка дозы и длительности применения препаратов имеет смысл в случае прогнозирования предсказуемой гепатотоксичности. Тем не менее установлено, что для развития аллергического ЛПП

## ФЕНОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Для ЛПП характерна разнородность клинико-морфологических вариантов.

В связи с неоднородностью клинической и морфологической картины ЛПП было предпринято множество попыток разработать классификацию ЛПП, в которой были бы учтены патогенез, симптомокомплекс, морфология и причинный лекарственный препарат. В 2007 г. такая классификация была представлена, и она достаточно полно отражает все многообразие ЛПП (табл. 11).

Несмотря на очевидное удобство применения данной классификации, разработка более детальных стандартов для систематизации ЛПП продолжается.

С 2009 г. действует рабочая группа «Фенотипическая стандартизация ЛПП», которая на согласительной конференции, проведенной 16 марта 2010 г., предложила определение «фенотипы ЛПП» и привела их перечень [69]:

- иммуноаллергический гепатит;
- аутоиммуноподобный гепатит;
- острый гепатоцеллюлярный некроз;
- вирусоподобный острый гепатит;
- острая печеночная недостаточность;
- холестатический гепатит;
- мягкий холестаза;
- острый жировой гепатоз с лактат-ацидозом;
- неалкогольный жировой гепатоз;
- синдром обструкции синусоидов;
- хронический гепатит;
- узловая регенерация печени;
- синдром исчезающих желчных протоков;
- цирроз.

В дальнейшем фенотипы были систематизированы с учетом механизма поражения печени, клинических проявлений и конкретных групп лекарственных препаратов (табл. 12). Авторы консенсуса подчеркивают необходимость совершенствования стандартов диагностики и дифференциальной диагностики фенотипов ЛПП и подготовки удобных для практической медицины алгоритмов верификации различных вариантов повреждения

Таблица 11. Классификация ЛПП (по D.Pessayre, D.Larrey, 2007) [134]

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных ЛС
<i>Острый гепатит</i>		
Цитолитический гепатит	Лобулярный некроз гепатоцитов + дольковое и портальное воспаление	Парацетамол, сульфаниламиды, дигидралазин, тиениловая кислота, изониазид, индометацин
Холестатический гепатит	Холестаз + портальное воспаление	Амоксициллин + клавуланат, амитриптилин, хлорпромазин, азатиоприн, сулиндак, диазепам, эстрогены
Холестатический гепатит + холангит	Холестаз + портальное воспаление + поражение внутрипеченочных желчных протоков	Хлорпропамид, сулиндак, метамизол, фенилбутазон, диклосациллин
Смешанный гепатит	Некроз + холестаз + лобулярное и портальное воспаление	Макролиды, диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Гранулематозное воспаление	Аллопуринол, амиодарон, ацетилсалициловая кислота, изониазид, кетоконазол, сульфаниламиды, хинидин
Изолированный холестаз	Холестаз в отсутствие иных изменений в печени	Оральные контрацептивы, анаболические андрогенные стероиды, циклоспорин А
<i>Накопление липидов</i>		
Макровезикулярный стеатоз	Единичные крупные липидные вакуоли	ГКС, метотрексат
Микровезикулярный стеатоз	Множественные мелкие липидные вакуоли	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, ГКС, тетрациклин
Фосфолипидоз	Увеличенные лизосомы, заполненные фосфолипидами	Амиодарон, нифедипин, дилтиазем
Стеатогепатит	Стеатоз, некроз, воспалительный инфильтрат, тельца Мэллори, фиброз	Амиодарон, дилтиазем, ГКС, нифедипин
Липидоз звездчатых клеток печени	Гиперплазия клеток, содержащих витамин А (звездчатых клеток печени) + перисинуoidalный фиброз	Витамин А
<i>Хронические поражения печени</i>		
Хронический гепатит	Перипортальный некроз + портальное воспаление + фиброз портальных трактов	Диклофенак, метилдопа, изониазид, нитрофурантоин, папаверин
Цирроз печени	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации	Изониазид, метотрексат, метилдопа, ипрониазид, папаверин