

Л.И. Буторова, А.В. Калинин, А.Ф. Логинов

Лекарственные поражения печени

ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Учебно-методическое
пособие

Институт усовершенствования врачей
ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

П.А. Дулин — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

В.П. Тюрин — доктор медицинских наук, профессор, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

АВТОРЫ:

Л.И. Буторова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

А.В. Калинин — доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

А.Ф. Логинов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

В пособии представлены методические подходы, диагностическая тактика и возможности современной лекарственной терапии лекарственных поражений печени.

Материалы пособия предназначены для врачей различных специальностей, терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов и слушателей, обучающихся на циклах усовершенствования по терапии, гастроэнтерологии, а также в качестве учебного пособия для аспирантов, ординаторов, интернов.

Рекомендовано к печати решением Учебно-методического Совета Института усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». Протокол № 7 от 11 октября 2010 года.

Содержание

Введение	2
1. Эпидемиология лекарственных поражений печени	3
2. Факторы риска лекарственных поражений печени	4
3. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных средств в печени	6
3.1 Роль системы цитохрома Р450 в метаболизме и во взаимодействии лекарственных средств	11
4. Основные механизмы гепатотоксичности лекарственных веществ	16
4.1. Активация свободно-радикальных процессов в печеночных клетках при воздействии лекарственных препаратов	19
4.2. Механизмы клеточной антирадикальной защиты	21
4.3. Повреждение мембран печеночных клеток лекарственными средствами	22
4.4. Нарушение внутриклеточного гомеостаза	27
4.5. Активация ферментов деградации	28
4.6. Иммунные механизмы гепатотоксичности	29
5. Морфологические изменения в печени при лекарственном воздействии	31
6. Клинические проявления и диагностика лекарственных поражений печени	34
6.1. Основные клинико-морфологические типы лекарственных поражений печени	37
6.2. Диагностика лекарственных поражений печени	45
7. Лечение лекарственных повреждений печени	51
Заключение	63
Список литературы	64

Введение

С древнейших времен до нас дошли описания отравлений, сопровождавшихся желтухой. Возможный токсический эффект лекарственной терапии известен врачам еще со времен Гиппократ и Авиценны. Великий врач и химик, реформатор представлений о лекарствах и ядах Парацельс (XV-XVI вв.) сформулировал классический афоризм, который и сегодня может быть принят практически без возражений: «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости. Одна лишь доза делает яд незаметным».

Однако научно обоснованные представления о токсическом действии лекарственных средств и интоксикациях промышленными и бытовыми ядами начали складываться лишь в XX веке, что связано как с успехами медико-биологических наук, так и, в первую очередь, с широким внедрением химии в промышленность, сельское хозяйство, быт, развитием фармацевтической индустрии и ежегодно увеличивающимся выпуском лекарственных средств.

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, вещества, проникающие в организм через желудочно-кишечный тракт, прежде всего, поступают именно в печень; таким образом, это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика, резорбированного во внутренние среды организма. Во-вторых, печень — основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ, при этом возможно образование высоко реакционно-способных промежуточных продуктов с инициацией свободно радикальных процессов, повреждающих клетки печени.

Медикаменты могут вызывать поражение печени вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического), или аллергического, типов воздействий.

Лекарственные поражения печени — разнородная группа клинкоморфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами, которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями.

В последние годы значение лекарственных поражений печени существенно возросло, с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей. Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему внутренней медицины, что, прежде всего, определяется суще-

ственными трудностями правильного и своевременного распознавания этой патологии. Сложность диагностики заключается в том, что клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «симулировать» другие заболевания печени или накладываться на уже имеющиеся вирусные и/или алкогольные повреждения печени. В то же время, лекарственные повреждения печени необходимо диагностировать в более ранние сроки, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Сегодня представляют определенную важность и юридические аспекты, поскольку нераспознанное медикаментозное повреждение печени при продолжающемся приеме препарата, предположительно вызвавшего это поражение, — предмет нередких профессиональных и правовых расследований.

1. Эпидемиология лекарственных поражений печени.

Достоверные сведения о частоте поражений печени, вызванных медикаментозной терапией, отсутствуют. Считается, что лекарственные повреждения печени составляют около 10% от всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов. Как показали исследования американских авторов, 2-5% всех случаев желтухи и 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств. 30-40% пациентов с острым лекарственным гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени. Медикаментозные поражения печени чаще встречаются у пожилых людей и у женщин.

Распространенность лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15-20% молниеносных гепатитов, в Японии — 10%, в России — 5%.

В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает передозировка парацетамолом, оттесняя на второй план острые вирусные гепатиты. В США ежегодно острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, регистрируются с частотой примерно 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200. При этом в 30-52% случаев токсичность парацетамола связана с его приемом в терапевтических целях.

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3-5% госпитализированных больных. В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие функции нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические фармпрепараты.

Значительное большинство лекарственно-ассоциированных заболеваний печени изначально протекают нетяжело и не требуют госпитализации. Однако нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле связаны с лекарственным поражением печени.

Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5-11,9%. При отравлении парацетамолом даже в относительно невысоких дозах (в среднем 4-12 г) смертность может достигать 20%.

2. Факторы риска лекарственных поражений печени

Факторы, предрасполагающие к развитию лекарственного поражения печени (ЛПП), зависят как от фармакологических свойств лекарственного средства, так и от индивидуальных особенностей организма больного (таблица 1).

Правомерно утверждать, что при определенных условиях любой лекарственный препарат может вызывать поражение печени. Известно около 1000 лекарств с большим или меньшим потенциалом гепатотоксичности. В отличие от легких и почек, одинаково страдающих от токсического действия препаратов, вводимых внутривенно и перорально, лекарственные повреждения печени чаще возникают при энтеральном применении, что связано с особенностями кровоснабжения печени и метаболизма в ней лекарственных веществ.

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени

Возраст	У детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев существенного превышения дозы. С возрастом частота ЛПП увеличивается.
Пол	Гепатотоксическое действие лекарств чаще наблюдается у женщин пожилого возраста.
Доза и длительность приема препарата	Риск развития ЛПП значительно возрастает при назначении нескольких препаратов. Это обусловлено фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием ЛС между собой, а также прямым фармакологическим действием каждого препарата в отдельности.
Лекарственные взаимодействия	

Индукция ферментов, участвующих в метаболизме ЛС	Постоянное употребление алкоголя.
Полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме ЛС	Индивидуальные различия в метаболизме ЛС детерминированы генетически.
Заболевание печени любой этиологии	В последние годы стали чаще встречаться вирусно-лекарственные, лекарственно-вирусные, алкогольно-лекарственные и лекарственно-алкогольные гепатиты.
Фоновое системное заболевание	ЛПП чаще встречаются у больных с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы.

Общие факторы, предрасполагающие к появлению лекарственного повреждения печени, следующие: 1) назначение лекарственных средств в высоких дозах, 2) дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного, 3) длительное лечение, 4) полипрагмазия, 5) заболевания печени любой этиологии, 6) фоновые системные заболевания (особенно заболевания почек).

С возрастом повышается частота побочных реакций со стороны печени при проведении медикаментозной терапии. Это связано с тем, что, с одной стороны, из-за развития множества возрастных заболеваний пожилые люди, особенно после 65 лет, вынуждены принимать одновременно несколько лекарственных препаратов. А с другой стороны, по мере старения нарушается метаболизм лекарственных средств, так как уменьшается масса печени, убавляется количество активных гепатоцитов, снижается способность ферментов печени активироваться под действием лекарств. Исследования аутоптов показали, что масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 18-25%, а по данным ультразвукового исследования — на 11-32%. Печеночный кровоток уменьшается почти на 35-45% по сравнению с таковым у лиц молодого и среднего возраста. Необходимо помнить, что у пожилых пациентов сопутствующая хроническая патология и широкий диапазон жалоб часто затрудняют распознавание развившегося лекарственного поражения печени.

У женщин лекарственно-ассоциированные заболевания печени развиваются гораздо чаще, чем у мужчин.

При заболеваниях печени любой этиологии медикаментозное поражение печени может быть вызвано значительно меньшими дозами лекарственных препаратов, чем общепринятые терапевтические.

Генетическая предрасположенность к проявлению гепатотоксических свойств медикаментов определяется дефектами структуры или количества генов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ, что приводит к особой биотрансформации лекарств у индивидуально чувствительных лиц.

3. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных средств в печени.

Взаимодействие между лекарственными средствами и печенью включает:

1. метаболические превращения лекарств в печени
2. влияние заболеваний печени на лекарственный метаболизм
3. повреждающее действие лекарственных веществ на печень

Для того чтобы понять механизм токсического действия лекарств, необходимо кратко остановиться на современных представлениях о метаболизме медикаментозных веществ, поскольку «срыв» биотрансформационных систем является основой токсического повреждения печени.

Организм реагирует на большинство лекарственных препаратов как на инородные химические соединения (ксенобиотики) и с помощью различных химических реакций метаболизирует (биотрансформирует) их. Биотрансформация введенных извне химических веществ происходит преимущественно в печени, но может идти и в кишечнике, легких, мышцах и в других тканях и органах. Биологический смысл явления — превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и тем самым сокращение времени его действия.

Под биотрансформацией понимают изменение физико-химической структуры лекарственных веществ под действием ферментов организма. Основной направленностью этого процесса является превращение липофильных (и потому хорошо проникающих через фосфолипидные клеточные мембраны) лекарственных веществ в водорастворимые полярные метаболиты. Ионизированные и высокополярные молекулы обратно не реабсорбируются и выводятся с желчью или мочой. Хотя целью биотрансформации служит устранение биологической активности (токсичности) исходных веществ, в процессе метаболизма лекарственных препаратов могут возникать промежуточные метаболиты, способные при определенных условиях оказывать гепатотоксическое действие.

Печень играет центральную роль в метаболических превращениях большинства лекарственных средств, для проявления фармакологической активности или выведения которых требуется биотрансформация.

Самым важным метаболизирующим лекарственные средства органом является печень, и она же наиболее часто подвергается их патологическому воздействию.

Печень расположена в зоне оттока крови из желудочно-кишечного тракта и служит входными воротами для большинства фармакологически активных препаратов, в первую очередь, принятых *per os*, после их всасывания в кишечнике. Это приводит к тому, что лекарственные средства, особенно обладающие выраженным эффектом «первого пассажа», нередко в высокой концентрации попадают непосредственно в печень. Через трансцеллюлярные поры (или фенестры) эндотелиальных клеток, выстилающих печеночные синусоиды, молекулы лекарств, ассоциированные с плазменными белками, пассивно диффундируют в пространство Диссе. В цитозоле гепатоцитов имеются специальные белки — лигандины, извлекающие из плазмы крови и связывающие в клетках молекулы лекарственных веществ, которые потом метаболизируются.

Ионизированные и высокополярные продукты биотрансформации выводятся с мочой или желчью. Малополярные метаболиты, растворимые в липидах, реабсорбируются в кровь, поддерживая в ней и в тканях свою концентрацию, а затем вновь экскретируются в печень. В кишечнике при участии ферментов и бактерий часть метаболитов регидролизуется (часть метаболитов выводится с калом) с высвобождением исходного лекарственного вещества, которое затем вновь всасывается и метаболизируется. Так осуществляется кишечно-печеночная рециркуляция. Энтерогепатическая циркуляция продолжается до тех пор, пока исходное лекарственное вещество не биотрансформируется в водорастворимый метаболит, экскретируемый почками.

Биотрансформация липофильных лекарственных веществ в основном происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мембранах эндоплазматического ретикулула гепатоцитов. Эти ферменты называются микросомальными, потому что они оказываются связанными с мелкими субклеточными фрагментами гладкого эндоплазматического ретикулула (микросомами), которые образуются при гомогенизации печеночной ткани и могут быть выделены центрифугированием (осаждаются в так называемой «микросомальной» фракции). Химические превращения гидрофильных веществ катализируются и немикросомальными ферментами, локализованными в цитозоле или митохондриях.

Биотрансформация лекарственных веществ происходит обычно в три этапа:

- I фаза — несинтетические реакции (метаболическая трансформация);
- II фаза — синтетические реакции (конъюгация);
- III фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ, но чаще она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией с образованием реакционноспособных метаболитов, которые затем вступают в реакции конъюгации.

Реакции первой фазы биотрансформации заключаются в окислении, гидролизе или восстановлении активных групп молекул. Липофильные лекарственные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов, известных как оксидазы смешанных функций, или монооксигеназы. Основными компонентами этой системы являются цитохром P450 редуктаза и цитохром P450 гемопротейн, которые связывают и гидроксилируют молекулы лекарственного вещества в своем активном центре. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный НАДФН¹.

Монооксигеназные окислительные реакции повышают полярность гидрофобного субстрата, делают его доступным для действия ферментов II фазы, то есть по своей сути направлены на защиту клеток организма от накопления гидрофобных соединений.

В процессе первого этапа биотрансформации небольшая часть некоторых соединений может превратиться в метаболиты, хотя и утратившие свою первоначальную активность, но приобретшие способность очень быстро вступать во взаимодействие с биологически активными группами гепатоцита. Такие метаболиты называют реактивными. Общим свойством практически всех реактивных метаболитов является их электродефицитное состояние, т. е. высокая электрофильность. Эти вещества могут вступать во взаимодействие с богатыми электронами (нуклеофильными) эндогенными молекулами печеночных клеток, повреждая их. Это, прежде всего, мембранные белки и фосфолипиды, нуклеиновые кислоты. Реактивные метаболиты либо присоединяются к нуклеофильным молекулам, образуя с ними ковалентные связи, либо вызывают их окисление. В обоих случаях структура макромолекул гепатоцита нарушается, следовательно, нарушаются и их функции.

¹ НАДФН — восстановленный никотинамидаденин-динуклеотилфосфат.

Но биоактивация лекарственных веществ, даже с образованием реактивных метаболитов, далеко не всегда сопровождается повреждением гепатоцитов, поскольку одновременно в клетке протекают процессы инактивации, заключающиеся в конъюгации лекарственных веществ или их метаболитов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные и ацетильные группы и др.). Результатом реакций второй фазы биотрансформации является образование гидрофильных соединений, плохо растворимых в липидах, поэтому не проникающих через мембраны клеток и в большинстве случаев фармакологически неактивных.

Синтетические реакции II фазы осуществляются через ряд функциональных групп (гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную), образующихся в лекарственном веществе в результате метаболических реакций I фазы. Реакции конъюгации протекают с участием специфических трансфераз (таблица 2), в основном, в цитозоле и в митохондриях гепатоцитов. Для синтеза комплексов требуется энергия АТФ.

Таблица 2. Ферменты, катализирующие реакции конъюгации лекарственных веществ во II фазе биотрансформации

Энзимы, формирующие эфирные или амидные связи с промежуточными метаболитами	– ацетил КоА: амин N-ацетилтрансфераза – сульфотрансфераза – УДФ-глюкуронозилтрансфераза
Энзимы, активирующие конъюгацию исходных лекарственных веществ или их метаболитов с глутатионом	– глутатион S-трансферазы
Энзимы, активирующие конъюгацию веществ с цистеином	– цистеин-конъюгирующие β-липазы

Глюкуронизация является основным видом конъюгации при детоксикации лекарственных веществ. Процесс конъюгации приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты — глюкуронидов.

Глутатион-S-трансфераза важна для защиты гепатоцитов от нестабильных электрофильных соединений. Глутатионтрансферазы тесно связаны с цитохром Р450 системой и быстро инактивируют активные метаболиты, образующиеся в I фазе биотрансформации. Генетически обусловленный дефицит глутатионсинтазы может повышать восприимчивость к токсическому действию ряда препаратов, включая парацетамол.

Реакции конъюгации с сульфатом подвергаются некоторые ароматические соединения, спирты и амины.

Группа ацетилтрансфераз катализирует ацетилирование аминов, гидразинов, сульфаниламидов. Медленное ацетилирование, обусловленное дефицитом N-ацетилтрансферазы 2, способствует развитию гепатита при применении сульфаниламидов.

Конъюгация с глицином наблюдаются преимущественно у карбоксильных групп ароматических соединений.

Метаболизм лекарств происходит не только в гепатоцитах, но также и в синусоидальных эндотелиальных клетках (ряд лекарственных препаратов проявляет селективную токсичность по отношению к этим клеткам).

После завершения реакций биотрансформации молекула лекарственного вещества становится более полярной и, из-за своего заряда или объемных гидратных оболочек, приобретает гидрофильные свойства, и следовательно, легче выводится из организма.

В ряде случаев особо агрессивные свойства образующихся промежуточных метаболитов и недостаточная эффективность их обезвреживания служат причиной гепатотоксичности (таблица 3).

Таблица 3. Возможные последствия биотрансформации лекарственных веществ

Положительные	Отрицательные
<ol style="list-style-type: none">1. Перевод в биологически инертные формы.2. Устранение токсичности.3. Перевод липофильных соединений в гидрофильные формы, удобные для экскреции.	<ol style="list-style-type: none">1. Усиление токсичности.2. Изменение характера токсического действия.3. Инициация токсического процесса.

Способность печеночных клеток метаболизировать лекарственные средства зависит от набора и активности энзимов, участвующих в этом процессе. В значительной степени активность энзимов определяется генетическими особенностями организма и зависит от пола и возраста. Дополнительными факторами, порой существенным образом влияющими на содержание и активность энзимов, являются условия окружающей среды. Это прежде всего химические вещества, выступающие в качестве индукторов или ингибиторов энзимов, лекарственное взаимодействие при полипрагмазии, особенности питания, наличие хронических заболеваний печени.

При заболеваниях печени биотрансформация лекарств замедляется, что может способствовать их кумуляции и возникновению нежелательных и даже токсических эффектов. Поэтому таким больным дозу лекарств, подвергающихся биотрансформации в печени, надо уменьшать.

Ряд медикаментов угнетает дезинтоксикационную функцию печени (левомецетин, тетрациклин, эритромицин, бутамид, кетоконазол, циметидин, оксолиновая кислота), нарушает биотрансформацию других лекарств, принятых на их фоне, и повышает риск возникновения нежелательных эффектов. Примером может служить интоксикация теофиллином, развивающаяся от обычных его доз на фоне приема эритромицина.

Но есть вещества, повышающие биотрансформационную активность печени, индуцируя в ней синтез ферментов, участвующих в первом и втором этапах биотрансформации лекарственных веществ. К таким лекарствам относятся: фенобарбитал, зиксорин, дифенин, гексамидин, карбамазепин, рифампицин, димедрол, супрастин. Они ускоряют метаболизм и эндогенных (витаминов, гормонов), и экзогенных веществ, снижая их эффективность. Например, рифампицин снижает эффективность пероральных противозачаточных средств. А фенобарбитал и зиксорин специально назначают для ускорения метаболизма билирубина у новорожденных с гипербилирубинемией.

Роль системы цитохрома P450 в метаболизме и во взаимодействии лекарственных средств.

Процессы первой фазы метаболизма лекарственных веществ катализируются микросомальной монооксигеназной системой и ее основным компонентом — цитохромом P450. Эта система находится под строгим генетическим контролем и, кроме того, высокочувствительна к индуцирующему и ингибирующему действию многих факторов (пищевых продуктов, табака, кофеина). Цитохром P450 определяет также последствия взаимодействий лекарственных средств на уровне гепатоцитов и индивидуальные различия в метаболизме лекарств.

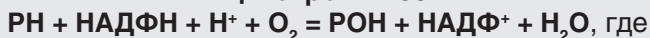
Система цитохром P450 (CYP450) — группа гемопротеинов типа цитохромов b — пигментов, активно связывающих монооксид углерода (CO). Название «CYP450» энзимы получили в силу того, что максимум поглощения света пигментом, связанным с CO, осуществляется при длине волны 450 нм. Семейство энзимов цитохром P450 локализовано преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов.

У человека группа форм цитохромов вместе с флавопротеинами формирует энзиматические комплексы — флавоэнзимы (NADPH-цитохром-P450-редуктаза). Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном. В настоящее время идентифицировано как минимум 55 изоферментов или изоформ системы P450. Существует мнение, что по мере продвижения в изучении генома человека в ближайшее время удастся идентифицировать еще несколько изоферментов системы P450. Эти комплексы образуют три семейства цитохромов (CYP). Семейства обозначаются арабскими цифрами, подсемейства — большой буквой, и индивидуальные изоформы обозначаются цифрами, отражающими номер кодирующего гена².

Реакции микросомального окисления, протекающие при участии CYP450, как правило, зависят от содержания O₂ и НАДФН в клеточной среде. Все формы CYP450 взаимодействуют с двумя атомами кислорода. Один атом кислорода участвует в образовании воды (вот почему эти ферменты еще называют оксидазами со смешанной функцией), а второй атом кислорода активируется для включения в молекулу субстрата (поэтому цитохромы относят к классу ферментов, называемых монооксигеназами), и, таким образом, формируется, в большинстве случаев, гидроксिलированный продукт метаболизма.

Общая схема реакции:

цитохром P450



RH — гидрофобный субстрат реакции

РОН — гидроксिलированный метаболит, способный вступать в реакции конъюгации с ферментами II фазы биотрансформации

НАДФН — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НАДФ⁺ — ионизированный никотинамидадениндинуклеотидфосфат

Цитохром P450, НАДФН-цитохром P450 редуктаза и фосфолипиды биологических мембран, в которые встроены оба фермента, образуют микросомальный монооксигеназный комплекс. На молекулах CYP450 имеются уникальные участки для субстрата, способные связывать лекарства. При этом генетические различия каталитической активности фермента могут служить причиной развития идиосинкразии на лекарство.

² Например, CYP2D6 относится ко 2-му семейству, подсемейству D, кодируется геном 6. Название же самого гена выглядит как CYP 2 D 6.

Установлены основные закономерности протекания ферментативных процессов с участием микросомального монооксигеназного комплекса (рисунок 1).

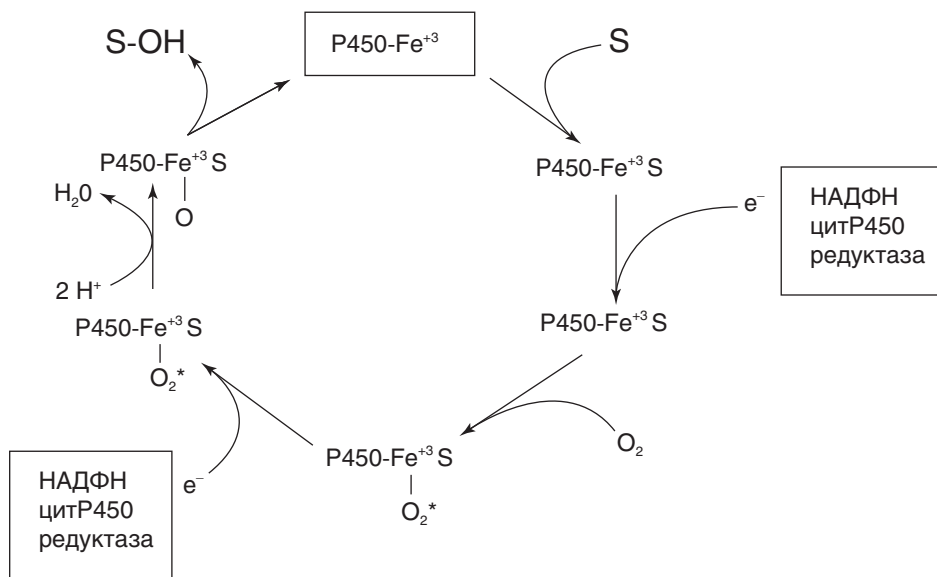


Рисунок 1. Упрощенная схема превращения лекарственного субстрата при участии P450

Как видно из рисунка, на начальном этапе ксенобиотик (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром P450 редуктазы присоединяется электрон, донором которого является восстановленный НАДФН. После этого комплекс взаимодействует с кислородом. После взаимодействия со вторым электроном (донор — НАДФН) происходит активация связанного с цитохромом кислорода, который приобретает способность связывать протоны и образовывать воду. Образовавшаяся при этом форма цитохрома P-450 гидроксилирует субстрат. Введение гидроксильных групп в гидрофобный субстрат увеличивает полярность и растворимость молекул лекарственных веществ, что способствует их выведению из организма. Метаболизируемое лекарственное вещество не связывается непосредственно с геминовой группой цитохрома P450, оно присоединяется к его белковой части.

Поскольку P450 относятся к гемопротеинам, их активность отчасти регулируется процессами синтеза гема, т.е. связана с метаболизмом железа. Нарушение метаболизма, голодание, понижение соотношения НАДФН/НАДФ⁺ могут приводить к снижению активности P450.

Однако микросомальные монооксигеназные ферменты, катализирующие процессы детоксикации, могут активировать инертные химические молекулы до высоко реактивного состояния, образуя токсические метаболиты, способные повреждать клетки печени. Таким образом, воздействие цитохромов P450 может произойти по одному из двух конкурентных путей: метаболической детоксикации либо активации.

Каждый цитохром P450 может катализировать метаболизм не одного, а нескольких лекарственных соединений, подходящих ему по структуре, что создает основу для взаимодействия лекарств, одновременно поступающих в человеческий организм. Например, CYP3A4 отвечает за метаболическое превращение более 50 лекарственных соединений. Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей активностью замедляется, и срок его действия увеличивается. Например, противогрибковый препарат кетоконазол конкурирует с антигистаминным препаратом терфенадин за одну и ту же изоформу CYP3A4. Лекарственное взаимодействие этих средств на уровне цитохрома является причиной значительного повышения терапевтического уровня терфенадина в крови и развития аритмии. При одновременном введении пациенту циклоспорина и эритромицина концентрация уровня циклоспорина в крови повышается, что вызывает его большую токсичность. Это связано с конкурентным связыванием данных препаратов с цитохромом P4503A в печени. В результате этого находящийся в эндоплазматическом ретикулуме эритромицин ингибирует метаболизм циклоспорина пропорционально его концентрации. Данное состояние полностью обратимо при отмене эритромицина.

Ингибирование изоформ P450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма и печеночного клиренса лекарственных субстратов этих изоформ. Наиболее распространенными ингибиторами одной или нескольких изоформ CYP450 являются амиодарон, циметидин, эритромицин, кларитромицин, флувоксамин, флуоксетин, галоперидол, изониазид, метронидазол, нефазодон, пароксетин, сертралин, противогрибковые препараты (флуконазол, интраконазол, кетоконазол), хинидин, ингибиторы протеаз — нелфинавир, сакунавир. CYP3A4 ингибируется грейпфрутовым соком.

Индукция изоформ P450 является следствием увеличения их синтеза, что приводит к интенсификации метаболизма и увеличению пе-

чечного клиренса лекарственных препаратов. Этот процесс еще более сложен, чем ингибирование, и более неоднозначен в предсказании последствий лекарственного взаимодействия. Может быть как самоиндукция, так и индукция метаболизма другого лекарственного соединения. Некоторые фармакологические препараты способны индуцировать несколько различных изоформ (например фенobarбитал). Распространенными индукторами изоформ цитохрома P450 являются антиэпилептические средства (фенитоин), антибиотики типа рифампицина. Известны и «нефармакологические» индукторы, способные существенно менять метаболизм лекарственных соединений. Это полиароматические углеводороды сигаретного дыма (индукторы CYP1A2, участвующие в метаболизме теофиллина) и хроническое употребление алкоголя (индукторы изоформ CYP2E1, участвующие в метаболизме широко используемого препарата парацетамола).

В таблице 4 приведены некоторые обобщенные литературные данные по взаимодействию лекарственных веществ в системе цитохрома P450.

Таблица 4. Основные виды цитохромов P450

Цитохром	Метаболизируемый субстрат	Ингибитор	Индуктор
CYP1A2	амитриптилин, кофеин, кломипрамин, имипрамин, клозапин, мексилетин, эстрадиол, парацетамол, пропранолол, такрин, теофиллин, R-варфарин	циметидин, флувоксамин, фторхинолоновые антибиотики (ципрофлоксацин, норфлоксацин), грейпфрутовый сок	омепразол, фенobarбитал, фенитоин, полициклические ароматические гидрокарбонаты (например шашлык), курение сигарет
CYP2C9	диклофенак, индометацин, лосартан, напроксен, фенитоин, пироксикам, толбутамид, S-варфарин	амиодарон, хлорамфеникол, циметидин, флуконазол, флуоксетин, изониазид, омепразол, сертралин, сульфинпиразон	рифампицин
CYP2C19	кломипрамин, клозапин, диазепам, имипрамин, лансопразол, омепразол, фенитоин, пропранолол	флуоксетин, флувоксамин, изониазид, омепразол, сертралин	рифампицин
CYP2D6	амитриптилин, хлорпромазин, кломипрамин, клозапин, кодеин, дезипрамин, декстрометорфан, доксепин, флуоксетин, галоперидол, имипрамин, лабеталол, метадон, метопролол, прокаинамид, прометазин, пропафенон, пропранолол, тироридазин, тимолол	амиодарон, циметидин, галоперидол, мибефрадил, хинидин, пропафенон, все ингибиторы обратного захвата серотонина	

Цитохром	Метаболизируемый субстрат	Ингибитор	Индуктор
CYP2E1	кофеин, этанол, парацетамол, теофиллин	циметидин, дисульфирам	этанол, изониазид
CYP3A4	амиодарон, амитриптилин, аторвастатин, бупренорфин, карбамазепин, кларитромицин, кломипрамин, клоназепам, кокаин, кортизол, циклофосфамид, циклоспорин, дексаметазон, дигитоксин, дилтиазем, диазепам, доксорубицин, эритромицин, фелодипин, фентанил, имипрамин, кетоназол, лоратадин, миконазол, мидазолам, нифедипин, эстрадиол, омепразол, пропафенон, хинидин, симвастатин, теофиллин, верапамил, винкристин, варфарин	амиодарон, каннабиноиды, циметидин, кларитромицин, клотримазол, дилтиазем, эритромицин, грейпфрутовый сок, кетоназол, метронидазол, миконазол	карбамазепин, глюкокортикоиды, фенитоин, рифампицин, сульфадимидин

Таким образом, с учетом высокой частоты назначения комбинированной терапии несколькими лекарственными препаратами особенно важно обращать внимание на их возможные взаимодействия, в том числе на основании изменения функции цитохрома P450. В настоящее время пока еще нет доступных методов определения генотипической формулы системы цитохром P450. Однако понимание механизмов взаимодействия «цитохром P450 — лекарственный препарат» позволит практически врачам предотвратить или существенно уменьшить потенциально негативное взаимодействие лекарств.

4. Основные механизмы гепатотоксичности лекарственных веществ.

Zimmerman в 1978 г. предложил относить вещества, вызывающие поражение печени, к одной из двух групп: (1) облигатные гепатотоксиканты и (2) повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов (идиосинкрасические).

Облигатные гепатотоксиканты вызывают предсказуемый дозозависимый эффект, как правило, воспроизводимый в опытах на экспериментальных животных.

У небольшой части людей лекарственные вещества, не проявляющие свойства гепатотоксикантов в эксперименте, тем не менее, вызывают по-

ражения печени. В основе явления лежат генетически детерминированные особенности метаболизма ксенобиотиков и иные причины повышенной восприимчивости организма к лекарственному веществу. Хотя восприимчивость часто рассматривают как гиперчувствительность, доказательств в пользу истинной аллергической реакции обычно недостаточно, поэтому предпочтительнее употреблять термин «идиосинкразическая» реакция. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимый характер. Критерии, позволяющие различить эти формы, представлены в таблице 5. Но на практике четко провести различия между прямой гепатотоксичностью и идиосинкразией удается не всегда. Более того, у восприимчивых больных некоторые лекарственные соединения, которые прежде причисляли к аллергенам, по-видимому, непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов через промежуточные токсические метаболиты.

Таблица 5. Токсические и идиосинкразические поражения печени при действии лекарственных веществ

Параметры	Токсическое поражение печени	Идиосинкразическое поражение печени
Предсказуемость	Да	Нет
Зависимость от дозы	Да	Нет
Воспроизводимость в экспериментах на животных	Да	Нет
Поражение других органов	Возможны	Очень редко
Основной патогенетический механизм	Дозозависимое образование токсических метаболитов	Иммунные нарушения
Примеры лекарственных средств по основному гепатотоксическому действию	Парацетамол, аспирин, тетрациклины, гризеофульвин, амиадорон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины, цитостатические антибиотики	Эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин

При токсических поражениях печени лекарственное вещество недостаточно теряет при биотрансформации свою токсичность и/или в процессе метаболизма исходно нетоксичного соединения возникают промежуточные или конечные гепатотоксические метаболиты в количестве, превышающем емкость систем биотрансформации (передозировка лекарств, де-

фицит субстратов конъюгации, коферментов и ферментов, необходимых для детоксикации, воздействие индукторов или ингибиторов метаболизирующих ферментов). Токсическое вещество может непосредственно воздействовать на структуру гепатоцита (например токсический метаболит парацетамола — N-ацетил-p-бензохинона) и/или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболические реакции (например торможение синтеза белка при применении цитостатических антибиотиков). Большинство прямых гепатотоксикантов вызывают дозозависимый некроз печени, часто при наличии влияний на другие органы (например почки). Классическим препаратом с облигатным гепатотоксическим действием является парацетамол.

Причинами идиосинкразии на лекарство могут быть генетические различия в активности метаболизирующих ферментов. Наличие генетических дефектов в защитных механизмах увеличивает чувствительность к токсическим метаболитам, продуктам конъюгации метаболитов с белками и другими макромолекулами. Например, у лиц с наследственно низким уровнем изофермента CYP2D6 (таблица 4) препараты типа дебризохина, пергекселина, пропранолола, хинидина, дезипрамина, гидроксиллируемые этим ферментом, имеют очень длительный период полувыведения, а следовательно, и высокую вероятность токсических проявлений. Дефицит изоферментов M1 и T1 глутатион-S-трансферазы повышает гепатотоксичность такрина у больных с болезнью Альцгеймера.

Индивидуальная повышенная чувствительность может быть обусловлена иммунными нарушениями, когда лекарственное вещество (или один из его метаболитов) выступает в роли гаптена или полугаптена, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, в результате чего образуются антигены, тропные к гепатоцитам. Последние разрушаются с образованием аутоантигенов, на которые по законам иммунологии образуются антитела к собственным гепатоцитам, разрушающие их. Таким образом, процесс может приобрести аутоиммунный характер. По такому типу развивается галотановый гепатит. Повреждение печени, связанное с галотаном, обычно встречается после повторного воздействия препарата через сравнительно короткие интервалы; необъяснимая лихорадка в послеоперационном периоде после галотановой анестезии является предупредительным сигналом.

Идиосинкразическое поражение печени может быть обусловлено и развитием на фоне воздействия экзогенного вещества извращенной метаболической реакции с образованием неестественных рецепторных и транс-

портных белков, а также ненормальных компонентов клеточных органелл. Идиосинкразическое поражение печени возникает после латентного периода в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев после воздействия лекарственного вещества.

Основу токсического действия лекарственных веществ на печень составляют повреждения гепатоцитов. Механизмы, лежащие в основе гепатотоксического действия лекарственных веществ (таблица 6), тесно связаны между собой, часто взаимообуславливают друг друга по типу «порочного круга».

Таблица 6. Основные механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия лекарственных препаратов

Физико-химические механизмы гепатотоксичности	Иммунные механизмы гепатотоксичности
<ul style="list-style-type: none"> • Активация свободнорадикальных процессов. • Повреждение плазматической и цитоплазматической мембран. • Нарушение функций митохондрий. • Нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза. • Дизагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума. 	<ul style="list-style-type: none"> • Образование неоантигенов и аутоантител. • Функционирование киллерных лимфоцитов. • Синтез провоспалительных цитокинов. • Активация системы комплимента.

4.1. Активация свободнорадикальных процессов в печеночных клетках при воздействии лекарственных препаратов.

Повреждение клеток печени редко бывает обусловлено самим лекарственным препаратом; как правило, оно провоцируется его токсическим метаболитом.

Одним из возможных результатов метаболизма лекарственных веществ в I фазе биотрансформации является образование реактивных промежуточных продуктов с появлением на внешней орбите молекулы метаболита неспаренного электрона — свободного радикала. Центром образования такого радикала в молекуле ксенобиотика могут быть атомы углерода, азота, кислорода, серы (таблица 7).

Хорошо доказана возможность образования свободных радикалов при метаболизме ацетаминофена, адриамицина (и других цитостатиков антрациклиновой группы), нитрофурантиона, параквата, фенилгидразина, четыреххлористого углерода, бензопирена и т. д.

Появление неспаренного электрона делает метаболит чрезвычайно реакционноспособным. Эти метаболиты — мощные алкилирующие, арилирующие или ацетилирующие агенты — ковалентно соединяются с гепатоцитарными макромолекулами (белками, нуклеиновыми кислотами), необходимыми для жизнедеятельности гепатоцита. Свободные радикалы вступают внутри клетки в многочисленные реакции, отнимают водородные атомы от ненасыщенных жирных кислот и являются инициаторами перекисного окисления липидов. Свободные радикалы могут также активировать молекулярный кислород путем одновалентного восстановления последнего до супероксид-аниона (O_2^+). Супероксид при взаимодействии с водой с большой скоростью дисмутирует с образованием перекиси водорода (H_2O_2) и чрезвычайно активного оксиданта — гидроксильного радикала (OH^+). Некоторые металлы с переменной валентностью (медь, железо) способны катализировать в организме реакции такого типа.

Высокая реакционная способность промежуточных лекарственных соединений представляет значительную опасность для клетки. Электрофильные метаболиты не только образуют ковалентные связи с самыми разными макромолекулами гепатоцитов, но и провоцируют каскад цепных реакций с образованием активных радикалов из липидов, аминокислот, нуклеиновых кислот самой клетки, что приводит к некрозу гепатоцита. Некроз наиболее выражен в зоне 3 ацинуса, где отмечается самая высокая концентрация микросомальных ферментов, а давление кислорода в крови синусоида минимальное.

В результате образования свободных агрессивных радикалов повреждаются самые разные структуры-мишени: липидные мембраны, свободные аминокислоты, полисахариды, нуклеиновые кислоты, рецепторные молекулярные комплексы, транспортные протеины. Интегральный эффект такого каскада радикал-инициирующих реакций приводит к значительному нарушению физиологии печеночной клетки и к ее повреждению (таблица 7).

Таблица 7. Механизмы токсического действия свободных радикалов

Примеры свободных радикалов	Основные механизмы действия
O_2^+ супероксид-анион-радикал	Разобщение окисления и фосфорилирования
H^+ водородный радикал	Связывание с протеинами
HO^+ гидроксил-радикал	Связывание с РНК и ДНК
RO^+ алкоксил-радикал	Перекисное окисление липидов
ROO^+ перексил-радикал	Окисление SH-групп
H_2O_2 перекись водорода	Активация звездчатых клеток (продуцентов коллагена)
NO^+ нитроксил радикал	Истощение коэнзимов

На макроскопическом уровне это проявляется некрозом ткани, развитием фиброза, а в отдаленном периоде — появлением новообразований. Биохимическое исследование выявляет значительное повышение трансаминаз. При световой микроскопии в печени видны четко отграниченные некрозы зоны 3, диффузные жировые изменения и легкая воспалительная реакция. Иногда выявляется выраженный перипортальный фиброз. Типичным примером такой реакции может служить интоксикация парацетамолом.

4.2. Механизмы клеточной антирадикальной защиты.

В настоящее время доказано, что свободные активные радикалы в норме в печеночных клетках образуются постоянно. Так, в процессе метаболизма веществ в гладком эндоплазматическом ретикулуме флавопротеины, а в митохондриях окислительные ферменты цепи дыхательных ферментов, постоянно продуцируют некоторое количество супероксид-иона (O_2^+) и перекиси водорода (H_2O_2). Однако содержание в клетке этих и других радикалов жестко контролируется широким спектром биохимических инструментов антирадикальной защиты, включая супероксиддисмутазу, каталазу, селен-зависимые глутатион-пероксидазы (GSH-пероксидазу), селен-зависимые глутатион-редуктазы (GSSG-редуктазу), а-токоферол (витамин E), альфа-каротин, аскорбиновую кислоту, восстановленный глутатион, мочевую кислоту. Отдельные элементы системы защиты действуют комплексно и потенцируют эффект друг друга. Они локализуются либо в гидрофобных, либо гидрофильных структурах клеток (например, токоферол — липофилен, глутатион — гидрофилен).

Наиболее важной реакцией обезвреживания реакционно-способных лекарственных метаболитов является их взаимодействие с биологическими антиоксидантами, и в первую очередь с глутатионом (его содержание в гепатоцитах составляет 10% от всех цитозольных ферментов). Хотя глутатион может взаимодействовать с многочисленными субстратами и неферментативно, наличие в тканях фермента глутатион-S-трансферазы (GST) значительно ускоряет течение процесса, повышает его эффективность. Множественность форм GST, их широкая субстратная специфичность, высокий уровень активности в клетках печени делают систему глутатион-трансфераз наиболее универсальной и значимой для связывания активных метаболитов.

Глутатион и GSH-пероксидаза восстанавливают перекись водорода и другие гидроперекиси до менее токсичных алкоholes и воды. Глутатион-дисульфид, образовавшийся в ходе этой реакции, подвергается обрат-

ному восстановлению до глутатиона с помощью НАДФН-зависимой глутатион-редуктазы.

Глутатион содержится в высокой концентрации в печени (до 5 ммоль).

90% глутатиона находится в цитозоле и остаток — в митохондриях.

В митохондриях глутатион является антиоксидантом, восстанавливает перекись водорода и предупреждает пероксидацию липидов гидроксильным радикалом.

При низкой концентрации глутатиона в клетке повышается ее чувствительность к свободнорадикальному повреждению.

Два других энзима, имеющих большое значение для детоксикации свободных радикалов, — это супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. СОД катализирует преобразование двух супероксидных радикалов в молекулу кислорода и перекись водорода. Образующаяся перекись водорода разрушается с помощью каталазы или глутатион-пероксидазного цикла.

В случае повреждения механизмов антиоксидантной защиты печеночных клеток (например, при диффузных заболеваниях печени любой этиологии) либо при чрезмерном образовании радикалов в процессе метаболизма лекарств, превосходящем по интенсивности возможности защиты (или даже разрушающем эти механизмы), создаются условия для токсического поражения печени. Так, интоксикация преимущественным пульмоноотоксикантом паракватом снижает содержание глутатиона в печени. Предварительное связывание глутатиона диэтилмалеатом приводит к тому, что паракват приобретает свойства преимущественного гепатотоксиканта. Таким образом, резерв глутатиона в клетке имеет особое значение для обеспечения ее антиоксидантной защиты.

Для развития патологического процесса важно, чтобы окислительно-восстановительный цикл превращения лекарственного средства «работал» достаточно долго, с тем чтобы произошло истощение механизмов антирадикальной защиты клетки.

4.3. Повреждение мембран печеночных клеток лекарственными средствами.

При недостаточной эффективности реакций II фазы биотрансформации, истощении антиоксидантных систем клеток лекарственные вещества, и прежде всего промежуточные реактивные продукты их метаболиз-

ма, могут оказывать как прямое, так и опосредованное воздействие на цитоскелет гепатоцитов.

Для того чтобы лучше понять механизм токсического действия лекарств, необходимо кратко остановиться на современных представлениях о строении и функциях мембран печеночных клеток.

Наружная мембрана и многочисленные внутриклеточные мембранные структуры (формирующие эндоплазматический ретикулум, мембрану ядра клетки, митохондрии, аппарат Гольджи, лизосомы) образованы двумя слоями молекул липидов, гидрофобные части которых направлены друг к другу, а гидрофильные в сторону окружающей и внутренней среды клетки.

В каждом миллиграмме нормальной печени человека содержится 171×10^3 паренхиматозных и 31×10^3 синусоидальных клеток (в том числе и клетки Купфера).

Плазматическая мембрана гепатоцитов, обращенная в стороны синусоидов, образует микроворсинки, проникающие в перисинусоидальное пространство.

Общая площадь плазматической мембраны каждого гепатоцита около $8\,000\ \mu\text{м}^2$.

Общая площадь мембран митохондрий одной печеночной клетки оценивается в среднем в $29\,000\ \mu\text{м}^2$.

Основные группы мембранных липидов — фосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин), гликолипиды, нейтральные липиды (холестерол и т. д.). Молекулы липидов легко диффундируют в липидные слои. Время нахождения отдельной молекулы на неизменной позиции составляет 10^{-8} - 10^{-9} сек. В мембрану встроены белковые молекулы, которые часто пронизывают всю ее толщину либо погружаются на различную глубину, локализуясь на внешней или внутренней стороне. Углеводный компонент клеточной мембраны представлен главным образом гликопротеинами, они располагаются на внешней поверхности. Важными свойствами клеточной мембраны гепатоцитов являются ее электрический заряд и электрическая проводимость. Наружная сторона оболочки клеток в состоянии покоя заряжена положительно. Полярность мембраны определяется отчасти асимметричностью липидных слоев, отчасти наличием в ее составе белковых молекул и гликопротеинов. Особое значение имеет градиент концентрации ионов по обе

стороны мембраны, поддерживаемый благодаря энергозатратным транспортным процессам. Таким образом, свойства клеточных оболочек и обмен веществ в гепатоцитах тесно связаны, а вещества, вмешивающиеся в обмен липидов, существенно влияют и на свойства биологических мембран.

Повреждающие воздействия высокореактивных промежуточных метаболитов реализуются, в первую очередь, на мембранных липидах и белках.

Благодаря ненасыщенности углеводородной цепи жирных кислот и непрочности связи атомов водорода с метиленовыми группами, фосфолипиды клеточных мембран наиболее предрасположены к реакции окисления, инициируемой свободными радикалами, образующимися в печеночной клетке. Этому способствует и то обстоятельство, что молекулярный кислород в 7-8 раз лучше растворяется в липидной фазе, чем в воде и гидрофильных сайтах клетки.

При продолжительном во времени и/или при чрезмерном образовании реактивных метаболитов и свободных радикалов в процессе биотрансформации лекарственных средств инициируются реакции перекисного окисления (ПОЛ) мембранных липидов.

Окислительный стресс, пероксидация липидов, связывание токсических метаболитов лекарств с биологически важными клеточными макромолекулами вызывают некроз и апоптоз гепатоцитов.

Повреждения липидного бислоя сопровождаются нарушением вязкости (текучести) мембраны с образованием в ней разрывов, что может непосредственно вести к гибели клетки.

Имеется два механизма гибели гепатоцитов — некроз и апоптоз. Исследования последних лет показали, что различия между апоптотической и некротической смертью клетки не столь очевидны, как это представлялось ранее, и одни и те же факторы могут стимулировать оба процесса, как это доказано в отношении активных форм кислорода и оксида азота при лекарственно-ассоциированных повреждениях печени.

Основными этапами некроза являются набухание гепатоцитов, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов воспалительными клетками. Морфоло-

гически апоптоз характеризуется образованием мембранных пузырей, агрегацией хроматина вблизи ядерной мембраны, конденсацией (сжатием клетки), фрагментацией клетки с образованием апоптических телец и последующим их фагоцитозом. В отличие от некроза при апоптозе не возникает выраженной воспалительной реакции.

Некрозу подвергаются единичные клетки или их группы. Гибель гепатоцитов вокруг центральных вен — достаточно специфический признак лекарственного повреждения печени. Выраженность некроза не всегда пропорциональна принятой дозе лекарства. Механизм повреждения в таких случаях объясняется идиосинক্রазией к его метаболитам. Критической является гибель 65-80% паренхимы печени.

Некроз гепатоцитов зоны 3 могут спровоцировать парацетамол (после приема 7,5-10 г, а у больных с алкоголизмом или при сопутствующем заболевании печени — при приеме всего 4-8 г препарата), четыреххлористый углерод (его действие также усиливается индукторами микросомальных ферментов, например барбитуратами и алкоголем). У больных, получающих салицилаты для лечения коллагеновых заболеваний, также возможно развитие острого повреждения печени с некрозами гепатоцитов 3 зоны ацинуса. У подростков, нюхающих клей, содержащий толуол, или пары бытовых жидкостей, включающих трихлорэтилен, могут развиться желтуха с некрозами печени. Употребление в пищу различных грибов рода *Amanita* может привести к массивной деструкции гепатоцитов 3 зоны при отсутствии значительной воспалительной реакции. Некроз гепатоцитов вызывает норкокаин нитроксид, образующийся при метаболизме кокаина с участием цитохрома P450. Гепатотоксичность кокаина усиливается на фоне приема индукторов ферментов, например фенobarбитала.

Повреждение зоны 3, охватывающее не только гепатоциты, но и мембраны синусоидальных клеток и особенно мелкие печеночные вены, может стать причиной вено-окклюзионной лекарственной болезни. Мелкие печеночные вены зоны 3 особенно чувствительны к токсическому повреждению, в них развивается отек, а в дальнейшем коллагенизация. Сужение малых внутрипеченочных вен с откладыванием фибриногена и эритроцитов ведет к прекращению оттока крови и развитию ишемии печени с вторичным повреждением гепатоцитов. Тотальное облучение в дозе более 12 г, некоторые лекарственные препараты (цитостатики, особенно циклофосфамид, азатиоприн, бусульфан), химические компоненты многих растений (например пиррилизидиновые алкалоиды, содержащиеся в листьях крестовника) проявляют селективную ток-

сичность по отношению к синусоидальным клеткам, инициируя развитие вено-окклюзионной патологии печени.

Некроз гепатоцитов в перипортальной зоне (1 зона ацинуса) возникает при случайном приеме больших доз сульфата железа или желтого фосфора (входит в состав средств, используемых для уничтожения крыс).

Так как система внутриклеточных мембран является мишенью для действия метаболитов лекарственных веществ, среди них можно выделить группу фармпрепаратов с преимущественным воздействием на мембраны митохондрии (таблица 8).

Таблица 8. Механизмы повреждающего воздействия лекарственных препаратов на митохондрии гепатоцитов

Повреждение митохондриальных мембран	Высвобождение ферментов, включая цитохром P450, в цитоплазму и активация апоптотического каскада, запускающего механизм запрограммированной гибели клеток (тетрациклины, нестероидные противовоспалительные препараты).
Подавление β -окисления жирных кислот в митохондриях	Накопление жирных кислот в клетке (стеатоз), вторичная активация ПОЛ. При хроническом воздействии происходит развитие фиброза и цирроза печени (например метаболит вальпроата натрия — 2-пропилпентановая кислота).

Обычно лекарственное поражение печени данного типа ассоциировано с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда (доксциллин, хлортетрацилин, метациклин), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций, или нестероидных противовоспалительных средств. Механизм лекарственного поражения печени при этом обусловлен в основном токсическим действием высокореактивных метаболитов на митохондриальные мембраны, что повышает ее проницаемость для электролитов и низкомолекулярных соединений, ведет к нарушению механизмов окислительного фосфорилирования и истощению резервов АТФ, активации нелизосомальных ферментов.

При реакциях гиперчувствительности некрозы гепатоцитов сопровождаются лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрацией портальных трактов, приводящих к холестазу. Некоторые лекарственные средства повреждают желчные каналцы и протоки, вызывая холестаз без серьезного изменения гепатоцитов (таблица 9).

Таблица 9. Холестатические изменения при лекарственных повреждениях печени

Тип холестаза	Патогенетические механизмы	Морфологические изменения
Межклеточный (канальцевый)	Нарушение транспорта желчи за счет подавления активности Na ⁺ K ⁺ - АТФазы; уменьшения текучести мембран синусоидов; повышение проницаемости стенки каналикулов; повреждение цитоскелета, приводящее к снижению сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов	Желчные тромбы в расширенных каналикулах, дистрофия прилежащих гепатоцитов
Внутриклеточный		Скопление капель желчи в гепатоцитах, некроз гепатоцитов
Смешанный		

Острый холангит, развивающийся на ранних стадиях, в последующем переходит в хронический, для которого характерна дуктопения — отсутствие междольковых желчных протоков не менее чем в 50% мелких портальных трактов. Холестаз вызывают многие лекарства. Особенно большое значение имеют препараты пенициллинового ряда (аугментин, флуклоксациллин), сульфаниламиды (септрим, бактрим), эритромицины, промазины и прокарбазин.

Некоторые препараты подавляют синтез структурных белков и ферментов за счет угнетения РНК-полимеразы II и III. При этом наблюдается развитие стеатоза и некротических изменений (например цитостатические препараты). Активные метаболиты лекарственных препаратов могут повреждать молекулы ДНК клеток печени (например контрацептивы, содержащие повышенные дозы эстрогенов, анаболические стероиды могут провоцировать развитие аденомы печени и, возможно, гепатоцеллюлярной карциномы).

4.4. Нарушение внутриклеточного гомеостаза.

Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза — это наиболее ранний признак цитотоксичности лекарственного соединения. Повреждение гепатоцитов сопряжено с повышением концентрации ионов натрия и кальция (Ca²⁺) и уменьшением концентрации ионов калия в цитозоле.

Обычно поступление Ca²⁺ в печеночную клетку по градиенту концентрации уравнивается его активным выведением, осуществляемым при участии Ca²⁺-транспортной АТФазы. Кроме того, уровень кальция регулируется его депонированием в клеточных органеллах (ядре, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме), а также связыванием внутриклеточными белками.

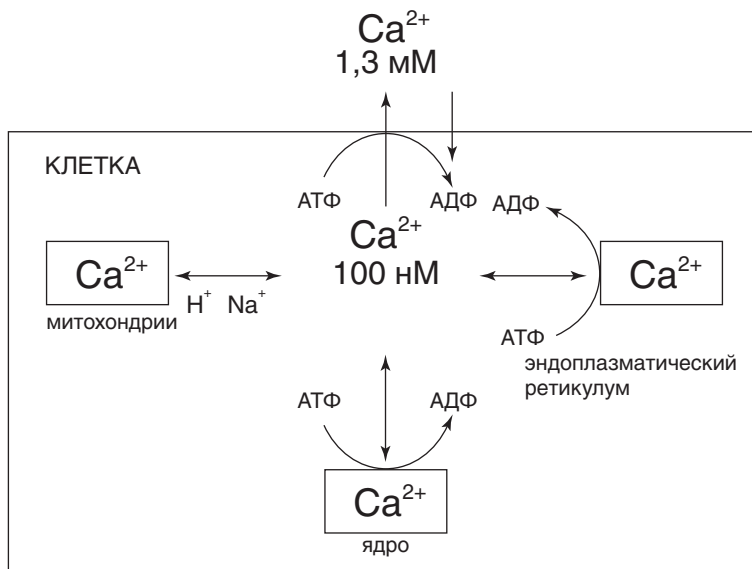


Схема 1. Схема регуляции содержания ионов кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме гепатоцитов

Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме происходит вследствие выхода кальция из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме и за счет повышения проницаемости плазматической мембраны гепатоцита. Повышение концентрации ионов кальция внутри клеток лежит в основе гепатотоксичности ацетаминофена, тетрахлорметана, бромбензола. Так, цитохром Р450 зависимое окисление этих лекарственных средств ведет к образованию электрофильных интермедиаторов, способных образовывать ковалентные связи с тиолсодержащими мембранными белками, которые регулируют гомеостаз кальция. Стойкое повышение содержания Ca^{2+} в цитоплазме приводит к повреждению белковых структур цитоскелета (за счет расщепления актин-связывающих белков нарушается прикрепление филаментов внутриклеточного цитоскелета к плазматической мембране гепатоцита) и неконтролируемой активации катаболических энзимов (фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз).

4.5. Активация ферментов деградации.

Важным механизмом повреждения мембран гепатоцитов является активация ферментов деградации (протеиназы, нуклеазы, фосфолипазы и др.), действующих как в цитозоле, так и на поверхности клеточных мембран.

Так, например, фосфолипазы катализируют гидролиз фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран гепатоцитов. Эти ферменты широко представлены в клетках печени. Особое внимание исследователи уделяют фосфолипазам A_2 — группе липаз, основная функция которых состоит в удалении из мембраны поврежденных фосфолипидов путем высвобождения жирных кислот, подвергшихся пероксидации. Фосфолипазы A_2 являются Ca^{2+} - и кальмодулин-зависимыми ферментами и, следовательно, чувствительными к повышению уровня кальция в цитоплазме. Стимуляция фосфолипазы кальцием приводит к усилению разрушения фосфолипидов мембран и высвобождению арахидоновой кислоты. Последняя является, в свою очередь, является субстратом фермента циклооксигеназы. Превращение арахидоновой кислоты под влиянием фермента приводит к образованию эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простациклинов) — веществ, активирующих воспалительные процессы в тканях. Под влиянием другого фермента, 5-липоксигеназы, арахидоновая кислота превращается в лейкотриены и эйкозатетраеновые кислоты. Эти вещества являются хемотаксисными агентами нейтрофилов — веществами, регулирующими сосудистую проницаемость.

4.6. Иммунные механизмы гепатотоксичности.

Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), активация системы комплемента.

Свойства неоантигенов приобретают белки гепатоцитов, подвергающиеся окислительному повреждению и/или ковалентно связывающиеся с электрофильными метаболитами. Модифицированные белки оказывают два эффекта: 1) как антигены инициируют образование циркулирующих антител; 2) запускают лимфоцитоопосредованную цитотоксичность. Атака цитотоксических лимфоцитов сопровождается апоптозом и некрозом клеток печени (например, воздействие галотана, сульфаниламидов).

Образование цитокинов — это важный элемент поддержания гомеостаза организма. При повреждении клеток печени лекарственными средствами секретируются в избыточном количестве провоспалительные цитокины: ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, ИЛ-8 и др. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах. Считают, что ФНО- α и ИЛ-1 определяют механизмы некроза и на-

рушения транспортных систем, ИЛ-6 стимулирует синтез белков острой фазы, ИЛ-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов.

Итак, выделяют следующие универсальные механизмы лекарственного повреждения клеток печени:

1. *Воздействие на митохондрии*, блокада дыхательной цепи и активация ПОЛ за счет продукции избыточного количества свободных радикалов. Перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембран эндоплазматического ретикулума и митохондрий, приводит к высвобождению ферментов, включая цитохром, в цитоплазму и активации апоптотического каскада, запускающего механизм программированной гибели клеток.

2. *Провокация окислительного стресса* за счет снижения запасов антиоксиданта глутатиона. Нарушение равновесия в антиоксидантной системе ведет к преобладанию окислительных процессов в клетке и повреждению ее структур (например, превышение терапевтической дозы парацетамола).

3. *Подавление β -окисления жирных кислот в митохондриях*. Происходит накопление жирных кислот в клетке (стеатоз), наблюдается вторичная активация ПОЛ.

4. *Подавление синтеза белка в клетке*. Некоторые препараты подавляют синтез структурных белков и ферментов за счет угнетения РНК-полимеразы II и III. При этом наблюдается развитие стеатоза и некротических изменений.

5. *Нарушение синтеза гема*. Подавление печеночной копропорфириноген-оксидазы и уропорфириноген-декарбоксилазы ведет к проявлению вторичной копро- и уропорфиринурии или поздней кожной порфирии.

6. *Подавление транспорта желчных кислот* за счет нарушения каналькулярных транспортных механизмов. Развивается внутрипеченочный холестаз, в клетках накапливаются токсичные желчные кислоты, провоцирующие деструкцию органелл и запуск программированной гибели клеток.

7. *Иммуноаллергические реакции*. Неоантигены, образовавшиеся в результате химического повреждения белков клеток, вызывают активацию цитотоксического звена иммунитета. Атака цитотоксических лимфоцитов сопровождается апоптозом и некрозом клеток печени.

8. *Мутагенное, проопухоловое действие.* Активные метаболиты препарата повреждают молекулы ДНК клеток печени и могут провоцировать развитие аденомы печени и, возможно, гепатоцеллюлярной карциномы.

На практике, нередко наблюдается комбинация разных механизмов гепатотоксического действия. Примером может служить образование промежуточного потенциально токсичного продукта метаболизма парацетамола в реакции I фазы. При передозировке парацетамола или хроническом злоупотреблении этанола (в условиях индукции цитохрома P450) наблюдается избыточное образование N-ацетил-парабензохинонимина. Это соединение истощает запасы клеточного глутатиона и нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях, кроме того, оно необратимо взаимодействует с крупными молекулами клетки. В результате наблюдаются массивные некрозы печени и острая печеночная недостаточность.

5. Морфологические изменения в печени при лекарственном воздействии.

Морфологические изменения при медикаментозном поражении печени могут иметь различную картину в зависимости от патогенетического типа поражения печени и индивидуальных особенностей больного. Выделяют два типа реакции печени на лекарственные препараты: физиологический и патологический (таблица 10).

Таблица 10. Тип реакции печени на медикаментозные воздействия

Тип реакции	Периоды реакции
физиологический	период адаптации
	период стабилизации
	период нормализации (обычно после отмены препарата)
патологический	период адаптации
	период стабилизации
	период декомпенсации ³
	период исходов

В этих реакциях, имеющих циклическое течение, правомерно выделять несколько периодов, имеющих отличительные морфологические и клинико-биохимические проявления.

³ В ряде случаев в связи с отсутствием (или кратковременностью) предшествующих периодов может стать первой стадией.

Адаптивные изменения стереотипны как при физиологических, так и при патологических типах реакций. Первоначально применение лекарственных средств сопровождается адаптивной гиперплазией гладкого эндоплазматического ретикулума, помутнением и опалесценцией цитоплазмы (гепатоциты вида «матового стекла»), гиперплазией митохондрии. Изменения ядра (анизокариоз и удвоение ядра) указывают на повышение активности метаболических процессов. Перечисленные изменения расцениваются как признаки функциональной напряженности клеток, как закономерное проявление адаптационной реакции печени на введение препарата, химическое превращение которого происходит в гепатоцитах. При физиологическом типе реакции количественные соотношения отдельных компонентов компенсаторно-приспособительной реакции не выходят за рамки физиологических границ. После отмены препарата структура и функции печени возвращаются к исходному уровню. При патологическом типе реакции печени продолжающееся воздействие лекарственного средства вызывает перенапряжение функций гепатоцита и ведет к их декомпенсации. Перенапряжение биотрансформационной системы печени проявляется, прежде всего, падением активности микросомальных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ, и появлением морфологических изменений в печени разного характера. Типы морфологических изменений при лекарственно-ассоциированных повреждениях представлены в таблице 11.

Таблица 11. Типы морфологических изменений печени при лекарственном повреждении

Острое повреждение	Хроническое повреждение
<p>1. Реакции со стороны паренхимы: <i>стеатоз:</i> мелкокапельный, крупнокапельный, фосфолипидоз; <i>некроз:</i> единичный, очаговый, диффузный, группы некрозов; <i>холестаз:</i> канальцевый, гепатоцеллюлярно-канальцевый; желтуха.</p> <p>2. Сосудистые изменения: <i>гиперплазия интимы,</i> <i>расширение синусоидов,</i> <i>пелиоз,</i> <i>тромбоз воротной вены.</i></p> <p>3. Воспалительная реакция: <i>инфильтрация.</i></p> <p>4. Сочетанные реакции.</p>	<p>1. Реакции со стороны паренхимы: <i>хронический гепатит;</i> <i>цирроз;</i> <i>первичный холангит.</i></p> <p>2. Сосудистые изменения: <i>веноокклюзионная болезнь,</i> <i>синдром Бадда–Киари.</i></p> <p>3. Воспалительная реакция: <i>гранулемы.</i></p> <p>4. Фиброз.</p> <p>5. Опухоли: <i>аденомы:</i> аденома, фокальная нодулярная гиперплазия; <i>карциномы:</i> гепатоцеллюлярная, холангиоцеллюлярная; <i>саркома,</i> ангиосаркома.</p> <p>6. Сочетанные реакции.</p>

При изменениях по типу стеатоза отмечается накопление липидов в виде мелких или крупных капель в эндоплазматическом ретикулуме (мел-

ко- и крупнокапельный стеатоз соответственно). При продолжающемся приеме препаратов на фоне макровезикулярного стеатоза развиваются некротические изменения. При световой микроскопии в печени видны четко отграниченные некрозы зоны 3, диффузные жировые изменения и легкая воспалительная реакция. Выраженность гибели гепатоцитов в наибольшей степени определяет тяжесть лекарственного поражения. Как правило, развитию некроза предшествует баллонная дистрофия гепатоцитов.

При фосфолипидозе цитоплазма становится пенистой, при электронной микроскопии выявляются кристаллические включения.

Фиброз развивается при большинстве лекарственных поражений печени, но только при некоторых он является преобладающим признаком. Фиброзная ткань откладывается в пространстве Диссе и нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функций гепатоцитов.

Поражение синусоидов может определяться в виде: 1) дилатации (побочное действие контрацептивов), 2) перисинусоидального фиброза (побочное действие азатиоприна, витамина А, цитостатиков), 3) пелиоза (побочное действие контрацептивов, анаболических средств, андрогенов, азатиоприна, хенодезоксихолевой кислоты).

Формирование гранулем отражает локальное скопление макрофагов и лимфоцитов в зонах хронического воспаления и может наблюдаться при воздействии как прямых, так и непрямых гепатотоксинов. Характерный пример — развитие гранулематозной реакции в ответ на введение плазмозаменителя поливинилпирролидона, обладающего большой молекулярной массой и накапливающегося в клетках Купфера.

Некоторые медикаменты вызывают изменения со стороны сосудов: пролиферацию интимы, тромбоз печеночных вен вторично по отношению к пролиферации интимы — синдром Бадда–Киари (контрацептивы), окклюзию малых печеночных вен — веноокклюзионную болезнь (цитостатики, азатиоприн).

Соотношение силы гепатотоксического эффекта лекарства и компенсаторных возможностей печени определяет не только скорость перехода периода декомпенсации в период формирования исходов, но и структуру самих исходов. При благоприятных условиях патологический тип реакции на медикаментозное воздействие после отмены препарата не оставляет никаких (или оставляет минимальные — фиброз печени) последствий.

При неблагоприятном стечении обстоятельств употребление даже минимальной дозы самого «индифферентного» препарата может привести к печеночной коме или обусловить формирование цирроза печени.

6. Клинические проявления и диагностика лекарственных поражений печени.

Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарствами, может быть чрезвычайно разнообразным, однако наиболее часто встречаются острые поражения по типу гепатита (приблизительно в 80% случаев). Хроническое лекарственное поражение печени может быть самостоятельным заболеванием (например, при многолетнем приеме метилдофы), но обычно развивается как исход острого гепатотоксического патологического процесса (при длительном поступлении лекарств или их комбинации).

Тяжесть течения лекарственно-индуцированных заболеваний печени варьирует от бессимптомного повышения трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности.

Помимо симптомов, характерных для заболеваний печени (желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», кровоточивость, увеличение печени и болезненность при ее пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (тошнота, абдоминальный дискомфорт, снижение аппетита, общая слабость, понижение трудоспособности). Желтуха указывает на более тяжелое поражение печени. Хотя возможно развитие острой печеночной недостаточности, тем не менее, в большинстве случаев лекарственные реакции — транзиторные и разрешаются самопроизвольно. При иммуноопосредованном поражении нередко отмечаются миалгии и артралгии, конъюнктивит, ринит, кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка.

Острота и тяжесть течения зависят не только от длительности приема препарата, но и от характера его повреждающего воздействия. Латентный период при использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов, как правило, короткий (патологические проявления развиваются в пределах 48 часов от начала приема). Большинство клинически выраженных гепатотоксических реакций являются непредсказуемыми и развиваются после достаточно длительного латентного периода — от 1-8 недель и до 12 месяцев. Причины такого латентного периода требуют дальнейшего изучения. Возможно, что он необходим для достижения определенной кумулятивной дозы препарата. Обычно иммунные поражения печени, вызванные лекарственными средствами, саморазрешаются после их отмены. В практической деятельности следует иметь в виду, что развитие лекарственных по-

ражений печени при применении потенциально гепатотоксичных лекарств возникает в период от 5 до 90 дней после начала лечения.

В зависимости от степени повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (таблица 12).

Таблица 12. Основные типы острых лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	> 2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2-5

– в случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей, в среднем, в течение 2-х недель
– при холестатическом или смешанном типе поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4-х недель
– биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т. д.)

Чаще встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения (в 2/3 случаях).

Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия, в 6-10 раз — как гиперферментемия средней степени, и более чем в 10 раз — как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики, чаще отмечается умеренное повышение уровня аминотрансфераз. При митохондриальных гепато-цитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). При коэффициенте де Ритиса (АСТ/АЛТ) меньше 1 повышение трансаминаз трактуется как воспалительный тип ответа, больше 1 — как некротический тип. При благоприятном течении активность АЛТ нормализуется в течение нескольких недель после отмены гепатотоксичного препарата. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Особенностью холестатических форм лекарственного поражения печени является нередкое отсутствие гипертрансаминаземии (при канальцевом холестазах), что затрудняет их дифференциальную диагностику от подпеченочных желтух. Желтуха и зуд кожи развиваются бы-

стро вслед за приемом препарата, но общее самочувствие, как правило, не страдает. Лекарственно-индуцированный холестаза обычно выражен умеренно, иногда кожный зуд и повышение уровня ЩФ могут отмечаться в течение нескольких месяцев после отмены лекарства (при паренхиматозно-канальцевом холестазе). В некоторых случаях, при холестатических лекарственных реакциях, возможно развитие стойкого поражения желчных протоков (например, при применении амоксициллина + клавулановая кислота), что приводит к хроническому холестазу с персистирующей симптоматикой.

Выявленные аутоантитела (ANA-антиядерные антитела, АМА-антимитохондриальные антитела, LKM2-аутоантитела к микросомальному антигену печени), как правило, в невысоком титре косвенно указывают на иммуноаллергический патогенез повреждения.

В зависимости от основного типа поражения печени клинические симптомы и изменения биохимических показателей могут варьировать в широких пределах. Некоторые типичные гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов представлены в таблице 13.

Таблица 13. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов (внутренние болезни по Дэвидсону, под редакцией Николаас А., 2009 г.)

Гепатотоксический эффект	Препарат
Холестаза	Хлорпромазин Эстрогены в высоких дозах
Холестатический гепатит	НПВ Статины Амоксициллин + клавулановая кислота
Острый гепатит	Рифампицин Изониазид
Неалкогольный стеатогепатит	Амиодарон
Обструкция венозного оттока	Азатиоприн Бусульфан
Фиброз	Метотрексат

Определить характер гепатотоксической реакции удастся не всегда. Например, применение комбинированных пероральных контрацептивов может вызвать повышение показателей ЩФ. Однако при этом биопсия печени демонстрирует лишь центрлобулярный стаз желчи, без какой-либо реакции в области портальных трактов или явлений гепатоцеллюлярного поражения. После отмены препарата следует полное выздоровление. Этот тип холестаза

развивается приблизительно у 1-2% женщин, использующих оральные контрацептивы. Считается, что развитие холестаза при употреблении этих препаратов обусловлено генетически и связано с усилением физиологического влияния половых гормонов на формирование желчи в печени, а не с иммунологической чувствительностью или токсическим влиянием на клеточные мембраны. Отмечено, что у женщин с холестазом беременных очень часто развивается холестаз при назначении оральных контрацептивов, и наоборот.

6.1. Основные клинко-морфологические типы лекарственных поражений печени

У человека лекарственные поражения печени могут напоминать практически все существующие заболевания печени. Необходимо учитывать, что один препарат способен инициировать несколько вариантов лекарственного поражения печени (например, изониазид вызывает фульминантную печеночную недостаточность, острый гепатит, фиброз/цирроз). Однако для большинства лекарств характерен определенный тип повреждения. Например, анестетик галотан вызывает некроз печени, а нейролептик хлорпромазин и антибиотик из группы макролидов эритромицин, в первую очередь, индуцируют холестатическую реакцию, которая может сочетаться с гепатитом.

Морфологические изменения печени, характерные для действия различных веществ, приведены в таблице 14.

Таблица 14. Морфологические изменения, вызываемые гепатотоксическими веществами⁴

Морфологические изменения	Класс веществ	Примеры
Холестаз	Анаболические стероиды НПВС Антитиреоидные средства Антибактериальные средства Пероральные контрацептивы Пероральные сахароснижающие средства Нейролептики Противоопухолевые средства Иммунодепрессанты Противосудорожные средства Антагонисты кальция	Метилтестостерон Сулиндак Тиамазол Эритромицин эстолат, нитрофрантоин, рифампицин Норэтинодрел с местранолом Хлорпропамид Хлорпромазин ⁵ Бусульфан, тамоксифен Циклоспорин Карбамазепин Нифедипин, каптоприл, верапамил
Жировая дистрофия печени	Антибактериальные средства Противосудорожные средства Антиаритмические средства Противоопухолевые средства Противовирусные средства	Тетрациклин Вальпроевоая кислота Амиодарон Аспарагиназа, метотрексат зидовудин

⁴ Некоторые вещества могут действовать по-разному на печень и попадают сразу в несколько категорий.

⁵ Изредка вызывают поражения печени, напоминающие первичный билиарный цирроз.

Морфологические изменения	Класс веществ	Примеры
Гепатит	Общие анестетики Противосудорожные средства Гипотензивные средства Антибактериальные препараты Диуретики Слабительные Антидепрессанты НПВС Противогрибковые средства Противовирусные средства Антагонисты кальция Блокаторы рецепторов андрогенов	Галотан ⁶ Фенитоин, карбамазепин метилдофа ⁷ , каптоприл, эналаприл Изониазид ⁸ , рифампицин, нитрофурантоин Хлортиазид Оксафенизатин Ипрониазид, амитриптилин, имипрамин Ибупрофен, индометацин, диклофенак, сулиндак Кетоконазол, флуконазол, интраконазол Зидовудин, диданозин Нифедипин, верапамил, дилтиазем Флутамид
Признаки гепатита и холестаза	Иммунодепрессанты Гиполипидемические средства Статины	Азатиоприн Никотиновая кислота, ловастатин
Токсический некроз	Углеводороды Неорганические вещества Яды грибов Ненаркотические анальгетики Растворители	Четыреххлористый водород Желтый фосфор Яд бледной поганки Парацетамол Диметилформамид
Гранулемы	НПВС Антибактериальные средства Ингибиторы ксантиноксидазы Антиаритмические средства Противосудорожные средства	Фенилбутазон Сульфаниламиды Аллопуринол Хинидин Карбамазепин

Некоторые препараты (например изониазид, нитрофурантоин, метилдофа) вызывают как острый (не отличимый от вирусного), так и хронический гепатит (активный или персистирующий, иногда с мостовидным некрозом печени).

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее часто встречающееся повреждение печени, вызванное лекарственными средствами. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии. Риск развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном применении препарата. В клинической картине в продромальном периоде преобладают диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. С развитием желтушного периода отмечаются потемнение мочи и осветление кала, выяв-

⁶⁻⁸ Иногда вызывает хронический гепатит, мостовидный некроз печени или цирроз.

ляется увеличение и болезненность печени. Повышение аминотрансферазной активности и уровня щелочной фосфатазы находятся в прямой зависимости от цитолиза и распространения некроза печени. Увеличивается уровень γ -глобулинов в сыворотке. При отмене лекарственного препарата, предположительно вызвавшего острый гепатит, регресс клинической симптоматики возникает достаточно быстро. Но смертность среди лиц с установленным диагнозом велика — выше, чем среди больных со спорадическим вирусным гепатитом. В ряде случаев лекарственный гепатит несет опасность фульминантной печеночной недостаточности. При развитии печеночной прекомы или комы смертность достигает 70%. Гистологические изменения в печени могут ничем не отличаться от картины, наблюдаемой при вирусном гепатите. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина (обратимый ингибитор холинэстеразы, применяемый при болезни Альцгеймера), пемолина (слабый стимулятор нервной системы, применяется для лечения гиперкинетического синдрома у детей), клоназепама (противосудорожное средство).

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) лекарственного генеза представляет собой клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени с развитием энцефалопатии, выраженной гипокоагуляцией и другими метаболическими расстройствами, обычно при острой передозировке парацетамола. Токсичность парацетамола тесно связана с его метаболизмом. В терапевтических дозах он метаболизируется преимущественно путем образования конъюгатов с сульфатом и глюкуронидом. Примерно 5-10% препарата окисляется под влиянием изоферментов цитохрома P450 (преимущественно CYP2E1 и CYP3A4) с образованием токсичного метаболита N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI), который обезвреживается глутатионом и выделяется с мочой или желчью. Часть NAPQI, которая не подвергается инактивации, может связываться с гепатоцитами и вызывать некроз клеток. При применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах, в связи с небольшим количеством образующегося NAPQI и адекватными запасами глутатиона, парацетамол не вызывает нежелательных эффектов в отношении печени и имеет отличный профиль переносимости. Однако потребление препарата в высоких дозах — взрослыми в разовой дозе 7,5-10 г или в суточной дозе 4-8 г в течение нескольких дней — приводит к истощению запасов глутати-

она и накоплению токсичного метаболита. Токсичность парацетамола также увеличивается на фоне хронического злоупотребления алкоголем, приводящего, с одной стороны, к индукции цитохрома P450 и усиленному образованию токсичных продуктов метаболизма, с другой — к истощению запасов глутатиона. Усиление гепатотоксичности парацетамола в связи с повышенным образованием NAPQI наблюдается при недостаточном питании. Вследствие усиления активности изофермента CYP2E1 образование токсичного промежуточного метаболита может также увеличиваться при дефиците белка в диете, ожирении, плохо контролируемом сахарном диабете. Его инактивация вследствие уменьшения образования глутатиона снижается у пациентов с хронической белковой недостаточностью. Кроме того, риск гепатотоксичности парацетамола увеличивается при одновременном применении с большим количеством лекарственных средств, способных влиять на его выведение из организма и/или активность CYP2E1. Образование NAPQI может повышаться, а способность к его обезвреживанию — снижаться под влиянием генетически обусловленных изменений активности изофермента CYP2E1 и глутатион-синтетазы. Лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций парацетамол следует назначать с осторожностью. Клинически поражение печени, вызванное препаратом, обычно проявляется при развитии острого гепатоцеллюлярного некроза, т.е. через 2-5 дней после приема парацетамола. К неспецифическим жалобам — на тошноту и слабость — присоединяются желтуха и психоневрологические симптомы. Летальные исходы чаще наблюдаются при превышении разовой дозы в 25 г. Значительно меньшие дозы могут оказаться фатальными для лиц, злоупотребляющих алкоголем. У детей риск развития гепатотоксических реакций парацетамола, в целом, ниже, чем у взрослых.

Реакции идиосинкразии на лекарственные препараты также могут вызывать ФПН. Наиболее часто ФПН бывает обусловлена анестетиками, НПВП, антидепрессантами и изониазидом в комбинации с рифампицином. Описано также развитие ФПН при использовании психостимулятора экстази.

Стеатогепатит. Кортикостероиды, тамоксифен и эстрогены могут выступать в качестве «пусковых» факторов стеатогепатита у предрасположенных лиц, например больных диабетом, ожирением центрального происхождения или гипертриглицеридемией. Иногда лекарственные препараты могут являться и единственной причиной стеатогепатита. Это наиболее характерно для антиаритмического средства (амиодарона) и вазодилататора (пергексила). Оба препарата имеют одинаковый механизм

действия, воздействуя на продукцию АТФ митохондриями и катаболизм жирных кислот. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительной фармакотерапии (более 6 месяцев) и, по-видимому, связан с кумуляцией препаратов. Гистологическая картина напоминает алкогольную болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит. Острые жировые изменения печени могут вызывать тетрациклины, НПВС, а также кортикостероиды, вальпроевая кислота и противоопухолевые препараты. Особенностью стеатогепатита, вызванного некоторыми лекарственными средствами, является его продолжающееся прогрессирование после отмены препарата.

Хронический лекарственный гепатит по клиническим, биохимическим, серологическим и гистологическим проявлениям чрезвычайно напоминает аутоиммунный гепатит. При отмене лекарства состояние больных улучшается. Впервые хронический лекарственный гепатит был описан после приема слабительного средства оксифенисатина ацетата, который в большинстве стран мира уже не применяется. Хронический активный лекарственный гепатит может развиваться латентно, без эпизода острого гепатита при многолетнем приеме метилдофы. После отмены препарата состояние улучшается. Кроме того, хронический лекарственный гепатит могут вызывать также повторные назначения нитрофуранов при рецидивирующей мочевиной инфекции, кломаксина, фенофибрат (гиполипидемическое средство), изониазид (туберкулоциклический), папаверин, миноциклин (антибиотик группы тетрациклинов) и дантролен (мышечный релаксант, применяется для устранения мышечных спазмов при церебральном параличе, рассеянном склерозе и травмах спинного мозга). Миноциклин может вызвать изменения, напоминающие картину хронического аутоиммунного лекарственного гепатита. Хронический лекарственный гепатит чаще развивается у лиц, хронически употребляющих алкоголь.

Поражения печени при лечении хлорпромазином (нейролептик из группы производных фенотиазина), метилтестостероном (андрогенный препарат-синтетический аналог тестостерона), толбутамидом (гипогликемическое средство из группы производных сульфонилмочевины) и некоторыми другими препаратами напоминают билиарный цирроз.

Острый холестаза описан при применении многих препаратов из разных фармакологических групп, в т. ч. эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин и новые макролиды, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопи-

дин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых (тербинафин) средств, НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирберсартан) и антиаритмических (пропафенон) препаратов, фитопрепаратов (большой чистотел, солодка) и др. Лекарственно-индуцированный холестаза может возникать вследствие нарушения гепатоцеллюлярной секреции желчи (изолированный холестаза или холестатический гепатит), обструкции мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков и внепеченочной обструкции (склерозирующий холангит). Механизмы развития гепатоцеллюлярного холестаза включают угнетение различных транспортных систем, повреждения цитоскелета, нарушения гомеостаза внутриклеточного кальция и повышенную проницаемость мембран с регургитацией компонентов желчи в плазму.

Изолированный гепатоцеллюлярный холестаза чаще наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия (холестаза в мелких или междолевых протоках) может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или, напротив, принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда и билиарному циррозу.

Лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит развивается как следствие химической травмы эпителия желчных протоков на фоне введения химиотерапевтических средств непосредственно в печеночную артерию (5 фторурацил, цистплатин, тиабендазол), инъекций этанола в эхинококковые кисты и в опухолевые очаги, или после лучевых воздействий. Проявлением этого типа поражения служит выраженный холестатический синдром; при наличии сегментарных сужений возможно присоединение инфекции. Визуализация желчных протоков осуществляется при УЗИ или при компьютерной томографии (КТ). Затем по показаниям проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или чрезкожную чреспеченочную холангиографию.

Билиарный сладж на фоне приема лекарственных средств может возникать за счет изменения физико-химических свойств желчи, нарушения транспорта желчных кислот в печени, повышенного выделения липидов в желчь. Кроме того, возможна существенная примесь к желчи кальциевых солей лекарственных препаратов. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при назначении клофибратов; сгущение желчи в результате кристаллизации лекарственных веществ, выделяющихся с желчью, возможно при назначении цефалоспоринов (цефтриаксона, цефтазидима). В части случаев проявлением лекарственно-индуцированного билиарного сладжа служит приступ желчной коли-

ки. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определяются признаки эхонеоднородности просвета желчного пузыря в виде гиперэхогенной взвеси или осадка.

Аденомы печени до появления пероральных контрацептивов встречались крайне редко. После того, как в 1970 г. была доказана связь между применением противозачаточных таблеток и образованием аденом, появилось множество дополнительных факторов, подтверждающих данный факт. После пяти лет использования пероральных контрацептивов риск возникновения аденом печени возрастает в 116 раз. Прекращение приема эстроген-содержащих препаратов часто приводит к обратному развитию аденом, а беременность — к рецидиву заболевания.

Пелиоз — печеночная пурпура (образование заполненных кровью полостей, выстланных синусоидальными клетками) формируется вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки и миграции клеток крови через эндотелиальный барьер в синусоиды. В последующем наблюдается развитие перисинусоидального фиброза. Этот тип сосудистого поражения печени отмечается при приеме пероральных контрацептивов, при лечении тамоксифеном рака молочной железы, а у мужчин — при приеме андрогенов и анаболических стероидов. Как правило, заболевание долгое время протекает бессимптомно, но способно приводить к развитию кровоизлияний в печень и печеночной недостаточности. Тогда появляется гепатомегалия и боль в животе, повышается активность ферментов сыворотки крови. Печеночная артериография выявляет растянутые истонченные ветви печеночной артерии и неравномерное контрастирование паренхимы.

Некоторые препараты, в частности алкилирующие агенты, применяемые в онкологии, могут повреждать сосудистый эндотелий с развитием обструкции венозного оттока от печени.

Облитерирующий эндофлебит печеночных вен поражает преимущественно терминальные венулы и вены печени. Заболевание характеризуется развитием гепатомегалии, асцита, периферических отеков, желтухи, появлением болей в правом подреберье, вызванных растяжением капсулы печени. Уровни аминотрансфераз в норме или умеренно повышены. Для установления диагноза часто требуется биопсия печени. При гистологическом исследовании выявляются склеротические изменения вокруг венул и вен, расширенные и переполненные кровью синусы и геморрагические некрозы. Лекарственные препараты, вызывающие сосудистые заболевания печени указаны, в таблице 15.

Таблица 15. Лекарственные препараты, вызывающие сосудистые заболевания печени

Заболевания	Препараты
Облитерирующий эндофлебит печеночных вен	Алкалоиды пирролизидина Противоопухолевые средства (винкристин, азатиоприн, доксорубин, 6-меркаптопурин) Афлатоксин Рентгенотерапия
Тромбоз печеночных вен	Пероральные контрацептивы

6.2. Диагностика лекарственных поражений печени.

Ранняя диагностика лекарственных поражений печени представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты, а также фитотерапию и препараты альтернативной медицины.

В связи с большим количеством малосимптомных лекарственно-ассоциированных заболеваний печени у больных, получающих гепатотоксические лекарственные препараты, и при полипрагмазии целесообразно регулярно (не реже одного раза в две недели, а при длительной терапии один раз в месяц) определять активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышена более чем в 3 раза, препарат отменяют. При небольшом повышении анализ повторяют через неделю. Выявляемое при этом повышение активности трансаминаз служит показанием для отмены препарата⁹. Показаниями к немедленной отмене препарата является появление у больного лихорадки, сыпи или зуда.

Некоторые лекарственные средства способны обусловить развитие цирроза печени без каких-либо клинических проявлений, например метотрексат, используемый в лечении псориаза и ревматоидного артрита. Поражение печени может развиться после нескольких лет приема препарата и не сопровождается биохимическими нарушениями. Хотя фиброз печени, развивающийся на фоне длительной терапии метотрексатом, редко имеет клиническое значение, большинство экспертов рекомендуют проведение биопсии, если кумулятивная доза препарата достигает 1,5-2 г. Метотрексат способствует прогрессированию фиброза у лиц с неалкогольным стеатогепатитом.

⁹ По-прежнему не ясно, безопасны ли лекарства, вызывающие только преходящее повышение трансаминаз, без каких-либо других изменений печени.

Основу диагностики лекарственных поражений печени составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных препаратах с оценкой длительности и дозы получаемых средств, выяснением возможности их приема в прошлом. Необходимо оценить временную связь появления признаков гепатотоксической реакции с первым и последующими приемами лекарственного средства, а также динамику симптомов после его отмены (таблица 16).

Таблица 16. Алгоритм диагностики лекарственных поражений печени

Выяснение всех получаемых пациентом лекарственных средств: <ul style="list-style-type: none">• предписанных;• принимаемых в качестве самолечения. Уточнение гепатотоксичности лекарственных препаратов по данным литературы. Выяснение временного интервала между приемом препарата и началом заболевания ¹⁰ . Скорость нормализации нарушенных функций после прекращения приема препарата. Исключение других причин.

При сборе анамнеза нужно обращать внимание и на прием безрецептурных лекарственных средств (слабительных, снотворных, успокаивающих, снижающих аппетит, противозачаточных).

Следует выяснить особенности питания и прием разнообразных активных добавок к пище, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако обычно позиционируются в качестве средств лечения широкого спектра заболеваний, в том числе и болезней печени. Опасность повреждения печени биодобавками обусловлена несколькими факторами:

1. Многокомпонентным составом, не позволяющим вычлнить конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции.
2. Отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрации.
3. Безрецептурной продажей и агрессивной рекламой в средствах массовой информации.

Описаны случаи фульминантного гепатита у пациентов, принимавших сборы из китайских (тайских, индийских) лекарственных трав для похудения. Острый некроз гепатоцитов описан при приеме таких фитопрепаратов, как дубровник, окопник лекарственный. Достоверно установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к веноокклюзионной болезни. Растения, наиболее часто вызывающие поражения печени, приведены в таблице 17.

¹⁰ При полипрагмазии хронологический критерий трудно оценить.

Таблица 17. Лекарственные растения с потенциальным гепатоксическим действием

Растение	Возможный побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист	гепатит	сенозид
Валериана	гепатит	алкилирующие агенты
Дубровник	гепатит, цирроз	флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаум	гепатит	не известно
Зеленый чай	гепатит	катехин
Кава-кава	гепатит, цирроз	не известно
Карликовый дуб	гепатит	органические кислоты
Камбуча (чайный гриб)	гепатит	не известно
Мелисса болотная	некроз печени	пулегон
Мята болотная	некроз печени	пулегон
Окопник лекарственный	веноокклюзионная болезнь, аденома, цирроз	алколоиды пирролизидина
Омела	гепатит	не известно
Сассафрас	гепатит, рак печени	сарфрол
Стеблелист	гепатит	не известно
Хамелеон белый	гепатит	не известно
Чистотел	гепатит	не известно
Шлемник	некроз	гликозиды

Диагноз поражений печени, ассоциированных с лекарственными средствами, является в большинстве случаев диагнозом исключения. Но во всех случаях появления признаков заболевания печени следует рассматривать вероятность его ятрогенного происхождения, особенно когда речь идет о заболевании, напоминающем вирусный гепатит, у больных среднего и пожилого возраста, главным образом у женщин. Ввиду того что под действием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, дифференциальная диагностика с вирусными гепатитами может быть облегчена благодаря доминирующему повышению активности таких ферментов, как АСТ, γ -глутамилтранспептидаза и лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Международные критерии оценки лекарственных поражений печени, выработанные на консенсусной конференции, предлагают оценивать следующие параметры (Teoh N.C., Farrell G.C., 2003):

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции:

- «предположительный» — от 5 до 90 дней;
- «совместимый» — 90 дней.

2. Течение реакции после отмены препарата:

- «очень предположительное» — снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней;
- «предположительное» — снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения.

3. Исключение альтернативной причины реакции путем тщательного обследования, включая биопсию печени.

4. Положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она соответствует трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Биопсия печени в большинстве случаев не имеет диагностического значения, но позволяет оценить прогноз. В некоторых случаях в крови больших выявляются антитела к определенным изоферментам цитохрома P450, однако их определение проводят только в специализированных лабораториях.

С помощью биохимических и иммунологических исследований, ультрасонографии (а в некоторых случаях и других методов лучевой диагностики) устанавливаются заболевания печени иной этиологии. Но следует помнить, что лекарственное повреждение может накладываться на «классическое» заболевание печени и изменять его течение. Попытка повторного воздействия лекарственного вещества недопустима по этическим соображениям. Диагноз подтверждается, если клинические симптомы, изменения биохимических показателей и гистологические признаки поражения печени исчезают или уменьшаются после прекращения приема лекарства. Биопсия печени может быть показана при подозре-

нии на предшествующую патологию печени или при отсутствии нормализации биохимических показателей после отмены лекарственного препарата. Специфических гистологических изменений для лекарственных поражений печени нет. Нередко обнаруживаются гранулемы, значительная примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкая зона разграничения между участком некроза и непораженной паренхимы. При клинико-морфологических сопоставлениях обращает внимание несоответствие выраженности и объема морфологических изменений с общим относительно удовлетворительным состоянием пациента и умеренными сдвигами показателей печеночных тестов.

Таблица 18. Объем диагностических исследований при подозрении на лекарственно-индуцированное заболевание печени

I этап поликлинический (участковый терапевт, гастроэнтеролог поликлиники)	II этап стационарный (отделения терапевтического или гастроэнтерологического профиля)	III этап гепатологический центр
<p>Изучение хронологии развития и регресса симптомов заболевания¹¹;</p> <p>Общеклинический анализ крови, мочи;</p> <p>Биохимический анализ крови (в динамике): АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, ГГТП, общий белок, глюкоза, холестерин;</p> <p>Протромбиновый индекс;</p> <p>УЗИ брюшной полости;</p> <p>ЭГДС;</p> <p>HBsAg, anti HCV;</p> <p>Рентгенография грудной клетки.</p>	<p>Тщательное изучение лекарственного анамнеза;</p> <p>Биохимический анализ крови: динамика маркеров цитолиза и холестаза, общий белок, альбумин, глюкоза, холинэстераза, железо;</p> <p>Электрофорез белков сыворотки;</p> <p>Иммуноглобулины;</p> <p>КТ брюшной полости;</p> <p>Колоноскопия (при холестазае);</p> <p>ЭРХПГ (при холестазае);</p> <p>Биопсия печени</p>	<p>HBsAg, anti HBs сумм., anti HBc IgM, HBeAg, anti HBe, HBV ДНК,</p> <p>anti HCV, HCV РНК, anti HDV, HDV РНК, anti CMV, CMV ДНК, anti EBV, EBV ДНК;</p> <p>Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой;</p> <p>Трансферрин углеводно-дефицитный;</p> <p>Антитела: ANA, SMA, LKM-1, р-ANCA;</p> <p>Доплеровское сканирование сосудов печени;</p> <p>Биопсия печени.</p>

Относительно сложным представляется уточнение диагноза лекарственно-вирусных и лекарственно-алкогольных гепатитов. Обычно при подобных диагностических сомнениях при наличии репликативных форм вирусной инфекции (ДНК HBV или РНК HCV) вирусный компонент рассматривается как ведущий, и заболевание трактуется как вирусно-лекарственное. Сложнее оценка лекарственно-алкогольных гепатитов из-за ненадежности алкогольного анамнеза. Обычно, если после отмены гепато-

¹¹ Связь развития симптомов заболевания с употреблением лекарственных средств, алкоголем, воздействием бытовых и промышленных гепатотоксических веществ.

токсического лекарственного средства отмечается улучшение биохимических показателей, заболевание трактуется как лекарственно-алкогольное.

Поскольку характер патогенного влияния лекарства на печень может быть разнообразным и сопровождаться развитием различных патоморфологических изменений (от дистрофии и холестаза до фульминантного гепатита), возможно медикаментозное повреждение печени трактовать как «гепатопатия».

Примерные формулировки диагноза:

1. Острый статиновый гепатит с умеренно выраженным цитолитическим синдромом.
2. Острая НПВП (диклофенак) гепатопатия холестатический вариант.
3. Острая нифедипиновая гепатопатия, смешанный тип.
4. Жировая дистрофия печени, ассоциированная с приемом тамоксифена.

Таблица 19. Морфологические проявления лекарственных поражений печени

Тип поражения печени	Отличительные признаки	Лекарственные препараты
Острый, хронический гепатит	Некрозы гепатоцитов, интралобулярная и/или портальная инфильтрация	Статины: симвастатин Нейролептики: хлорпромазин, аминазин Противотуберкулезные: изониазид, рифампицин НПВС: диклофенак Цитостатики: митомин, метотрексат, стрептозотин, L-аспарагиназа Гипотензивные: метилдопа Противоэпилептические: фенитоин Противогрибковые: кетоконазол Антиаритмические: амиодарон Сульфаниламиды: сульфасалазин Ненаркотические анальгетики: парацетамол
Гранулематозный гепатит	Гранулемы в печени	НПВС: фенилбутазон Сульфаниламиды: сульфасалазин Противоподагрические: аллопуринол Антагонисты кальция: дилтиазем Антиаритмические: хинидин
Стеатогепатит	Жировая дистрофия печени с некрозами гепатоцитов	Цитостатики: L-аспарагиназа, актиномицин-D, митомин-С, блеомицин, метотрексат, тамоксифен Антиаритмические: амиодарон Антибиотики: тетрациклин Противоэпилептические: вальпроевая кислота НПВС: ацетилсалициловая кислота Антиангинальные: пергексиллин

Тип поражения печени	Отличительные признаки	Лекарственные препараты
Сосудистые повреждения: а) веноокклюзионная болезнь б) дилатация синусоидов и пелиоз в) обструкция портальных и печеночных вен	Дозозависимые поражения Аневризмоподобное расширение синусов с перисинусоидальным фиброзом Тромбоз венозных сосудов	Иммунодепрессанты: азатиоприн Цитостатики: митомицин, тиогуанин, цитарабин, дакарбазин, индицин-Н-оксид, даунорубицин Иммунодепрессанты: азатиоприн Цитостатики: гидроксикарбамид, тамоксифен Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды Антигонадотропные: даназол Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы
Опухоли (модулярная гиперплазия, аденомы)	Обычно доброкачественные	Цитостатики: метотрексат, тиогуанин Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды
Фиброз	Портальная гипертензия	Цитостатики: метотрексат Иммунодепрессанты: азатиоприн Жирорастворимые витамины: витамин А (1 доза) Препараты мышьяка Препараты железа Антигиреодные: тиамазол, пропилтиоурацил Противоподагрические: аллопуринол Гипотензивные: метилдопа
Холестазы: а) каналикулярный, гепатоканаликулярный б) дуктулярный	Преходящая дозозависимая желтуха Облитерация желчных протоков	Цитостатики: бусульфан, амсакрин, метотрексат Иммунодепрессанты: азатиоприн Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды Нейролептики: хлорпромазин Макролиды: эритромицин Нитрофураны Противоязвенные: циметидин НПВС: фенилбутазон, ибупрофен, напроксен Антигиреодные: мерказолил Противотуберкулезные: стрептомицин, изониазид

По материалам;

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. «Рациональная фармакотерапия в гепатологии», 2009 г., стр. 158.

Байкова И.Е., Никитин И.Г. «Болезни органов пищеварения», 2009 г., том 11, № 1, стр. 1.

Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н. с соавт. «Гепатопротекторы». — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г., стр. 112.

Полунина Т.Е., Маев И.В. «Гепатология для практического врача», Авторская академия, 2009 г., стр. 178.

Агафонова Н.А., к.м.н., г. Москва; Буторова Л.И., к.м.н., г. Москва; Курьшева М.А., к.м.н., г. Нижний Новгород;

Пальцев А.И., д.м.н., г. Новосибирск; Хомерики С.Г., д.м.н., г. Москва; Яковенко Э.П., д.м.н., г. Москва.

7. Лечение лекарственных повреждений печени.

Первым шагом в лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени должна быть отмена лекарственного средства. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных.

Но в практической работе это подчас очень сложная для врача задача, например, при проведении химиотерапии у онкологических больных, комплексного противотуберкулезного лечения или при лечении нервно-психических заболеваний, болезней суставов, сердца и т. д. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксических субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

Наибольшие трудности в лечении возникают при развитии фульминантной печеночной недостаточности.

Необходимость трансплантации при фульминантной печеночной недостаточности парацетамоловой этиологии определяется удлинением протромбинового времени $>6,5$ с или двумя из четырех следующих показателей:

1. возраст менее 10 или более 40 лет;
2. длительность желтухи до развития энцефалопатии свыше 7 дней;
3. протромбиновое время более 3,5 с;
4. уровень сывороточного билирубина выше 17,6 мг%.

Возможность применения антидота N-ацетилцистеина существует только в случае парацетамоловой интоксикации. N-ацетилцистеин является источником глутатиона, который связывает токсические продукты метаболизма парацетамола. Дозу препарата рассчитывают по времени отравления, принятому количеству парацетамола или его концентрации в плазме крови. Даже при развитии тяжело поражения печени при своевременном адекватном лечении большинство пациентов выживают, и практически всегда у них происходит восстановление функции печени. N-ацетилцистеин вводится перорально в дозе 140 мг/кг с последующим переходом на дозу 70 мг/кг каждые 4 часа.

В некоторых случаях предупредить лекарственное повреждение печени можно путем коррекции доз применяемых лекарственных средств.

Например, у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, доза парацетамола не должна превышать 2 г/сут. При реакциях гиперчувствительности следует избегать препаратов, способных вызывать перекрестные аллергические реакции, т. е. представителей той же химической группы, например фенотиазинов, трициклических антидепрессантов, галогенированных анестетиков и т. д.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют терапевтический эффект при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов.

Само понятие «гепатопротекторы» по определению является нестрогим и достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям.

Цель назначения гепатопротекторов при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени— восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток.

Гепатопротекторы — это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов.

Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные энзимы), а также способствуют поддержанию функций гепатоцитов на фоне приема лекарственных препаратов.

В клинической практике прежних лет в качестве гепатопротекторов применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. В настоящее время при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени преимущественно используются лекарства, представленные в таблице 20.

Таблица 20. Препараты, использующиеся при лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени

Препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силимарин)	Легалон, Карсил, Гепабене, Силегон, Силибор, Лепротек
Препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту	Урсофальк, Урсосан
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале форте Н, Эссливер форте, Фосфоглив
Препараты, содержащие адеметионин	Гептрал

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig:

1. достаточно полная абсорбция;
2. наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
3. выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
4. возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
5. подавление фиброгенеза;
6. стимуляция регенерации печени;
7. естественный метаболизм при патологии печени;
8. экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
9. отсутствие токсичности.

Стандартизированный силимарин, немецкий препарат Легалон® (фирма Rottapharm | Madaus), получаемый из плодов расторопши пятнистой, удовлетворяет практически всем этим требованиям.

Немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши был выделен силимарин.

Силимарин — общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикрестин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью.

Фармакологическая активность силимарин-содержащих препаратов в основном связана с силибинином. В препарате Легалон®, по сравнению с

другими лекарствами этого ряда, доля силибинина составляет не менее 60% по отношению к другим фракциям (таблица 21).

Таблица 21а. Сравнительная характеристика силимарин-содержащих препаратов

Торговое название	Содержание силимарина	Содержание силибинина	Дополнительные компоненты
Легалон 70	70 мг	54 мг (77%)	
Легалон 140	140 мг	108 мг (77%)	
Карсил	35 мг	нет указаний	Вспомогательные вещества
Гепабене	50 мг	22 мг (44%)	Сухой экстракт дымянки лекарственной
Сибектан	30 мг	нет указаний	Сухой экстракт из пижмы, зверобоя и березы
Левасил	70 мг или 140 мг	нет указаний	Витамины гр. В (В1, В2, В12, РР)
Силиверин	70 мг	нет указаний	Вспомогательные вещества

Таблица 21б. Соответствие силимарина требованиям, сформулированным R. Preisig

Свойство «идеального» лекарства по R. Preisig	Силимарин	Ссылка
высокая абсорбция	85%	Flora 1998, Pradhan 2006
способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их	да	Pietrangelo 1995, Mira 1994, Bosisio 1992, Koksai E. 2009
способность оказывать противовоспалительный эффект	да	Lecomte 1975, Hashemi S.J. 2009
антифибротические свойства	да	Ferenci 1989, Tsai J.H. 2008
стимуляция регенерации печени	да	Takahara 1986
естественный метаболизм при патологии печени	да	Schandalik R. 1992, Wellington K. 2001
экстенсивная энтерогепатическая циркуляция	да	Hobbs 1992, Vogel G. 1981, Fraschini F. 2002
отсутствие токсичности	да	Rambaldi 2005, O'Shea 2010

Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества фармацевтическая компания Rottapharm | Madaus внедрила специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина. Это позволило повысить биодоступность основного активного ве-

щества — силибинина — до 85% (для сравнения, биодоступность других силимаринов около 20%). Во всех странах действует международный патент на галеновую форму стандартизированного силимарина, увеличивающую всасывание активного вещества.

При приеме внутрь стандартизированный силимарин (Легалон) быстро растворяется и поступает в кишечник. После всасывания в кишке через систему воротной вены 85% силибинина через 45 мин. поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах. В печени силимарин метаболизируется путем конъюгации, не образует активных метаболитов. 80% активного вещества при первом прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронами и сульфатами. Вследствие деконъюгации в кишечнике до 40% силимарина, выделившегося с желчью, вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию. Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Концентрация силибинина после многократного приема стабилизируется, и препарат в организме не накапливается.

При лекарственных поражениях печени стандартизированный силимарин (Легалон) восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает концентрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Так, в исследованиях Гарридо (1991 г.) было показано, что силибинин снижает уровень токсичных метаболитов, образующихся при биотрансформации ацетаминофена (парацетамола) за счет торможения цитохрома P450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы, в частности глюкуронилтрансферазы (тормозит фермент бета-глюкуронидазу, которая катализирует распад глюкуронидов). В большинстве исследований было показано, что именно глюкуронизация и глутатион-S-трансферазная реакция играют основную роль в конъюгации нестабильных молекул, образующихся в I фазе метаболизма лекарств в печени.

Многочисленные исследования доказали, что силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Гепатопротективные свойства силимарина (силибинина) при лекарственном поражении печени связаны не только с восстановлением соб-

ственных антиоксидантных систем печени. Силимарин и сам является антиоксидантом, благодаря наличию в молекуле фенольной структуры. Силибинин связывает свободные радикалы в гепатоцитах и превращает их в менее агрессивные соединения. Тем самым прерывается процесс перекисного окисления липидов и не происходит дальнейшего разрушения клеточных структур. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида — маркера оксидантного стресса, так и предотвращает действие ФНО-а на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса перекисного окисления липидов. Антиоксидантное действие силимарина и торможение реакций перекисного окисления отчетливо продемонстрировано *in vitro*. Флавоноиды расторопши проявляют в 10 раз более высокую антиоксидантную активность, чем токоферол.

Благодаря наличию антиоксидантных свойств, стандартизированный силимарин проявляет противовоспалительную активность. Механизм противовоспалительного действия силибинина дополняется также его способностью ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В-4 в купферовских клетках. В большом количестве экспериментов была показана способность силимарина подавлять активацию NF- κ B в клеточных культурах. NF- κ B — ключевой регулятор воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов.

Противовоспалительный и иммунорегулирующий эффекты обуславливают антифиброзное действие силибинина. Легалон[®], предотвращая действие фактора некроза опухолей (ФНО-а) на клетки Купфера, замедляет активацию звездчатых клеток, снижает коллагенообразование. Имеются данные о замедлении темпов прогрессирования фиброза печени на фоне длительного приема силибинина.

Стандартизированный силимарин повышает резистентность гепатоцитов, стабилизирует митохондриальные мембраны, снижая восприимчивость клеток к некоторым патогенным воздействиям. Блокада фосфодиэстеразы под действием флавоноидов расторопши способствует замедлению распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, как следствие, понижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальций-зависимого процесса активации фосфолипаз.

Силибинин обладает способностью блокировать соответствующие участки связывания на клеточной мембране и транспортные системы, спо-

способствующие переносу токсических веществ через мембрану. Это является главным механизмом лечебного действия силибинина при отравлении бледной поганкой (противодействие яду α -амантину).

Важной направленностью метаболического действия флавоноидов расторопши является способность активизировать синтез белков и фосфолипидов и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Силибинин (Легалон) стимулирует в гепатоцитах активность ядерной РНК-полимеразы А, форсирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, что, в свою очередь, приводит к увеличению количества рибосом и к активации биосинтеза структурных и функциональных белков. Регенеративный механизм действия препарата Легалон обусловлен частичным структурным сходством молекулы силибинина со стероидными гормонами, которые, как известно, могут влиять на синтез рРНК, непосредственно взаимодействуя с РНК-полимеразой А. (Силибинин образует комплекс со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А). При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность его пролиферативного действия.

Эксперты самых влиятельных организаций в мире FDA¹² и EMEA¹³ одобрили применение препарата Легалон® в качестве гепатопротективного средства, с доказанной способностью восстанавливать дезинтоксикационную функцию печени (таблица 22).

Таблица 22. Фармакологические свойства препарата Легалон®, обуславливающие терапевтический эффект при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени

Дезинтоксикационный	Снижает концентрацию токсических метаболитов: – ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; – стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; – облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов.
Антиоксидантный	Восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона). Связывает свободные радикалы. Ингибирует перекисное окисление липидов.
Противовоспалительный	Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов: – Липооксигеназа (лейкотриены); – Циклооксигеназа (ПГЕ2); – ФНО- α . Подавляет активацию NF- κ B – регулятора воспалительно-иммунных реакций.

¹² Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, US FDA, Food and Drug Administration) – правительственное агентство, подчиненное Министерству здравоохранения США.

¹³ EMEA – Европейское агентство лекарственных средств (ЕАЛС, EMEA, European Medicines Agency) – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее.

Мембрано-стабилизирующий	Тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки. Конкурентно замещает токсины на мембране. Поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca^{2+}). Антиоксидантные и противовоспалительные свойства.
Регенеративный	Стимулирует синтез структурных и функциональных белков. Активизирует синтез фосфолипидов. Ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов.
Антифиброзный	Снижает коллагенообразование: <ul style="list-style-type: none"> – предотвращает действие ФНО-а на клетки Купфера; – ингибирует активацию звездчатых клеток; – подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций.

Лечебное действие силибинина продемонстрировано в моделях токсического поражения печени у крыс, вызванного введением тетрахлорметана. В остром эксперименте, при разовом введении тетрахлорметана, назначение флавоноидов расторопши сопровождалось отчетливым снижением степени выраженности цитолиза и холестаза. В хроническом эксперименте с тетрахлорметаном введение силибинина способствовало не только значительному снижению выраженности цитолиза и холестаза, но и снижению фиброзной активности (проколлаген III-пептида).

Легалон® целесообразно применять у больных с лекарственно-индуцированными заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности, профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов (например цитостатиков, НПВП, антиаритмических средств, антидепрессантов, контрацептивов и т. д.), при вынужденной полипрагмазии (особая группа риска — женщины после 40 лет). Лекарственную терапию пациентам, с указанием в анамнезе на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью, следует также проводить под прикрытием Легалона. Работникам вредных химических производств рекомендуется профилактический прием препарата.

Способ применения¹⁴:

1. При лекарственных поражениях печени с умеренно выраженным цитолитическим синдромом по 70 мг 3 раза в сутки в течение 3-4 месяцев.
2. При тяжелых лекарственных повреждениях печени: 140 мг 3 раза в сутки 3-4 недели, с переходом на поддерживающие дозы — 70 мг 3 раза в сутки 3-4 месяца.

¹⁴ Длительность лечения определяется исходя из продолжительности жизни неповрежденных гепатоцитов около 120-150 дней.

3. При хронических интоксикациях печени (лекарствами, промышленными, бытовыми гепатотоксическими соединениями): курсами по 3-4 месяца, 2-3 раза в год.
4. При необходимости медикаментозной терапии пациентам с диффузными заболеваниями печени любой этиологии: 70 мг 3 раза в сутки 3-4 месяца.
5. Для профилактики лекарственных поражений печени работникам вредных производств по 70 мг 3 раза в сутки длительно.

Урсодеоксихолевая кислота УДХК (Урсофальк, Урсосан) — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Гепатозащитное действие УДХК при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени связано, прежде всего, с ее мембраностабилизирующими свойствами. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот: основным компонентом желчи становится нетоксичная третичная желчная кислота. Благодаря наличию гидрофильной группы УДХК встраивается в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, улучшает ее текучесть. Конкурендно ингибируя всасывание гидрофобных желчных кислот в подвздошной кишке, УДХК предупреждает их токсическое влияние на гепатоциты. Антиапоптотический эффект УДХК реализуется путем снижения концентрации Ca^{++} в клетках и предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию ферментов деградации. УДХК подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, ингибирует холестаза-опосредованную иммуносупрессию. Определенное влияние при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени придается холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. В настоящее время УДХК назначают при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени, протекающих с холестазом. Суточные дозы — 8-15 мг/кг массы тела больного.

S-аденозил-L-метионин (Гептрал) является природным веществом, эндогенно синтезируемым из метионина и аденозина. Адеметионин участвует, по крайней мере, в трех типах биохимических реакций, где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов:

1. трансметилировании (биосинтез фосфолипидов);
2. транссульфатировании (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот);
3. аминопропилировании (синтез полиаминов).

При приеме адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Имеются сведения о положительном эффекте адеметионина при лекарственном холестазе.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) не обладают специфическим и тропным действием на печень, но, увеличивая содержание фосфолипидов в диете, опосредованно и неспецифически влияют на метаболизм липидов, в том числе и в гепатоцитах (соответствуют категории БАД). Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Гепатозащитное действие ЭФЛ, очевидно, основывается также на ингибировании ПОЛ, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития лекарственных поражений печени. Однако, очевидно, не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации.

Лечение лекарственных повреждений печени остается традиционно трудной проблемой для практических врачей. Отмена гепатотоксичного препарата зачастую невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента или без существенного ухудшения качества жизни. Вместе с тем, широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно оптимистично оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии лекарственно-индуцированных повреждений печени гепатопротекторами. Примерные схемы терапии, которые, по нашим данным и литературным источникам, являются наиболее эффективными, приведены в таблице 23.

Таблица 23. Схемы патогенетической терапии лекарственных поражений печени

Ведущие патогенетические факторы	Отличительные признаки	Лечение
<p>Острые и хронические гепатиты</p> <p>Образование токсических метаболитов; оксидативный стресс, увеличение ПОЛ, истощение антиоксидантных систем, некроз и апоптоз клеток</p> <p>Включение иммунных и аутоиммунных механизмов</p> <p>Высокий уровень активности без признаков аутоиммунности</p>	<p>Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, нормальный уровень γ-глобулинов</p> <p>Увеличение АЛТ, АСТ, γ-глобулинов, иммуноглобулинов, ЦИК</p> <p>Значительное повышение АЛТ и АСТ</p>	<p>Легалон 140 мг x 3 раза в сутки 3-4 месяца</p> <p>Преднизолонотерапия в начальной суточной дозе 30 мг с постепенным снижением в течение 2-3 недель. При аутоиммунном компоненте УДХК 8-15 мг/кг/сут не менее 2-х месяцев</p> <p>Легалон 140 мг x 3 раза в сутки 3-4 месяца</p>
<p>Стеатоз, стеатогепатит</p>	<p>Гепатомегалия, функциональные пробы не изменены или повышены АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП</p>	<p>Легалон 140 мг x 3 раза в сутки 3-4 месяца или УДХК 10-15 мг/кг/сут</p>
<p>Холестаз</p> <p>Паренхиматозно-каналикулярный: ингибирование Na^+-K^+-АТФазы и других мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул, повреждение мембран.</p> <p>Дуктулярный: нарушение мембран дуктулоцитов, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот</p>	<p>Кожный зуд не выражен, значительное повышение ГГТП, повышение ЩФ (до 2 норм), гипербилирубинемия</p> <p>Кожный зуд выражен, ЩФ>3 норм; ГГТП>4 норм</p>	<p>УДХК 10-15 мг/кг/сут до нормализации биохимических показателей, или адеметионин 400 мг x 2 раза в день</p> <p>УДХК 15 мг/кг/сут до разрешения холестаза</p>
<p>Васкулярные поражения</p>	<p>Признаки портальной гипертензии без цирроза</p>	<p>Легалон 70 мг x 3 раза в сутки, длительный прием для профилактики фиброза</p>
<p>Фиброз</p>	<p>Портальная гипертензия без цирроза</p> <p>Ведущая роль в диагностике принадлежит морфологическим методам</p>	<p>Легалон 140 мг 3 раза в сутки длительный курсовой прием</p>

Таким образом, препаратами выбора для лечения лекарственных поражений печени являются лекарственные средства, имеющие высокодоказательную экспериментально-клиническую базу:

- при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита — Легалон®,
- при холестатическом лекарственном повреждении печени — УДХК или адеметионин.

Критерии эффективности лечения.

Нормализация общего состояния больного, биохимических показателей функционального состояния печени.

Продолжительность лечения зависит от тяжести процесса и составляет от 3-4 недель до нескольких месяцев.

В тяжелых случаях лечение проводится стационарно.

Профилактика лекарственных повреждений печени:

1. не допускать полипрагмазии;
2. не назначать лекарственные средства, на которые в анамнезе отмечалась реакция;
3. при наличии хронических заболеваний печени не рекомендуются лекарственные средства с установленной гепатотоксичностью;
4. постоянный контроль нежелательных реакций со стороны печени у конкретных больных (регулярное исследование активности АЛТ, АСТ, ЩФ каждый месяц первые 6 месяцев лечения, своевременная отмена препарата при нарушении печеночных проб);
5. назначать гепатопротекторы с доказанной эффективностью перед началом лечения или в период применения потенциально гепатотоксичных препаратов.

Заключение.

В печени происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов. При заболеваниях печени любой этиологии, при длительном применении препаратов, полипрагмазии нарушается ее способность метаболизировать лекарственные средства, поэтому при их назначении в обычных дозировках могут возникать неожиданные токсические реакции.

Возможность токсических эффектов лекарственных препаратов всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике печеночной недостаточности, желтухи, повышении трансаминаз. К изолированному повышению маркеров цитолиза на фоне приема лекарств необходимо относиться с большой осторожностью, так как это может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени.

Выявление лекарственных гепатитов по-прежнему остается одной из самых трудных задач внутренней медицины. Диагноз устанавливается редко и, как правило, на стадии желтухи или гепатомегалии. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен и часто имеет сходства с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах.

Следует иметь в виду, в связи с большим количеством малосимптомных лекарственных поражений печени, что у больных, получающих потенциально гепатотоксические лекарственные препараты, целесообразно регулярно определять активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина в сыворотке крови.

Основным методом лечения данной патологии является отмена гепатотоксического средства. Для ускорения восстановления структуры и функции печени используются гепатопротективные средства, подбор которых основан на учете основных патогенетических механизмов развития и характера морфологических изменений в печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить. Клинические перспективы гастроэнт., гепатологии. 2007; 5 (13-18).
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Издат. дом «М-Вести», 2005; с. 217-224.
3. Ильченко Л.Ю., Карлович Т.И. Гепатопротекторы при лекарственных поражениях печени. Фарматека. 2007; 8 (54-58).
4. Кравченко Ю.С., Мараховский Ю.Х. Генетический полиморфизм метаболизма – сухая теория или насущная практика? Медицина 2002; 2.
5. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина. Клиническая фармакология 2011; 2 (130-135).
6. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека. 2007; 13 (14-18).
7. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. М.: ЗАО Издательство БИНОМ 2, СПб.: Невский диалект, 1999; с. 235-247.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998; с. 246–64.
9. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека 2006; 6 (50-55).
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. М.: Медицина, 1999; с. 386-417.
11. Шульпенкова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Врач (спец. выпуск) 2010 (4-8).
12. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Гастроэнтерология 1. 2009. приложение Consilium medicum (27- 31).
13. Abdelmalek M.F, Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2711–77.
14. Aleynik M.K., Leo M.A., Aleynik S.I., Lieber C.S. Polyenyolphosphatidylcholine opposes the increase of cytochrome P-4502E1 by ethanol and corrects its iron-induced decrease. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23 (1): 96–100.
15. Aleynik S.I., Leo M.A., Aleynik M.K., Lieber C.S. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (1): 192–6.
16. Clemmesen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B., Ott P. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease. J Hepatol 2000; 32 (3): 481–7.
17. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin N Am 1995; 24: 787–810.
18. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 650–4.
19. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2002, 2006.
20. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrat in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996; 23: 1464–7.
21. Mi L.J., Mak K.M., Lieber C.S. Attenuation of alcohol-induced apoptosis of hepatocytes in rat livers by polyenyolphosphatidylcholine (PPC). Alcohol Clin Exp Res 2000; 24 (2): 207–12.
22. Ohbayashi H. Twelve-month chronic administration of polyenyolphosphatidylcholine (EPL) for improving hepatic function of fatty liver patients. Progr Med 2004; 24: 1751–6.
23. Oneta C.M., Mak K.M., Lieber C.S. Dilinoleoylphosphatidylcholine selectively modulates lipopolysaccharide-induced Kupffer cell activation. J Lab Clin Med 1999; 134 (5): 466–70.
24. Poniachik J., Baraona E., Zhao J., Lieber C.S. Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases hepatic stellate cell activation. J Lab Clin Med 1999; 133 (4): 342–8.
25. Zern M.A., Leo M.A., Giambone M.A., Lieber C.S. Increased type I procollagen mRNA levels and in vitro protein synthesis in the baboon model of chronic alcoholic liver disease. Gastroenterology 1985; 89 (5): 1123–31.

Оригинальный усовершенствованный

силимарин + селективное

действие на гепатоциты + *АНТИТОКСИЧЕСКИЕ*

СВОЙСТВА + **препятствует**

фиброзированию ткани +

предотвращает развитие жирового гепатоза +

останавливает прогрессирование

заболеваний печени + доказательства

эффективности в многочисленных РКИ +

одобрен FDA



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

Регистрационное удостоверение П №011358/01 от 26.06.2009 и П №011359/02 от 24.06.2009

117198, г. Москва, Ленинский пр-т, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 933-67-94

www.rottapharm-madaus.ru

