

Тактика ведения больных лекарственным гепатитом

В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, А. В. Васютин

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

Цель обзора: анализ современных данных по диагностике и лечению лекарственного гепатита (ЛГ).

Основные положения. Ведущими причинами развития ЛГ являются прием антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и противовоспалительных средств. Основными факторами риска этой патологии считают увеличение возраста, употребление алкоголя, полипрагмазию и ожирение. ЛГ — диагноз исключения. Методы лечения этой патологии: отмена препарата, вызвавшего явление гепатотоксичности, и назначении средств с цитопротективной активностью, к которым относят N-ацетилцистеин, адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту и антиоксиданты.

Заключение. Проблема ЛГ в настоящее время вызывает повышенный интерес. Методы диагностики и лечения этой патологии быстро развиваются, что требует внимания практических врачей.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, этиология, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, факторы риска.

Strategies for Managing Drug-Induced Hepatitis

V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, A. V. Vasyutin

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

Objective of the Review: To analyze up-to-date information about the diagnosis and treatment of drug-induced hepatitis (DIH).

Key Points: The leading cause of DIH is the use of antibiotics, antituberculosis drugs and anti-inflammatory medications. The main risk factors for this condition include an older age, alcohol consumption, polypharmacy, and obesity. Drug-induced hepatitis is a diagnosis of elimination. Treatment measures include the discontinuation of the drug that caused hepatotoxicity and the administration of medications with cytoprotective properties, such as N-acetylcystein, ademetonine, ursodeoxycholic acid and antioxidants.

Conclusion: Today, interest in DIH has grown. Methods used to detect and treat this condition are rapidly evolving; this requires practitioners' attention.

Keywords: drug-induced hepatitis, etiology, ademetonine, ursodeoxycholic acid, risk factors.

Лекарственный гепатит (ЛГ) определяется как повреждение печени, вызванное различными медикаментами, травами или другими ксенобиотиками (при исключении иных специфических причин), что проявляется в нарушении функции печени, сопровождающемся изменением результатов печеночных тестов [13]. ЛГ — одно из самых распространенных острых повреждений печени в США, занимающее около 13% в структуре этой патологии [3]. Принято считать, что заболеваемость ЛГ составляет 1 случай на 10–100 тыс. пролеченных пациентов [5]. Вместе с тем частота встречаемости ЛГ может быть значительно более высокой в связи со стертостью его клинической симптоматики и трудностями диагностики [7].

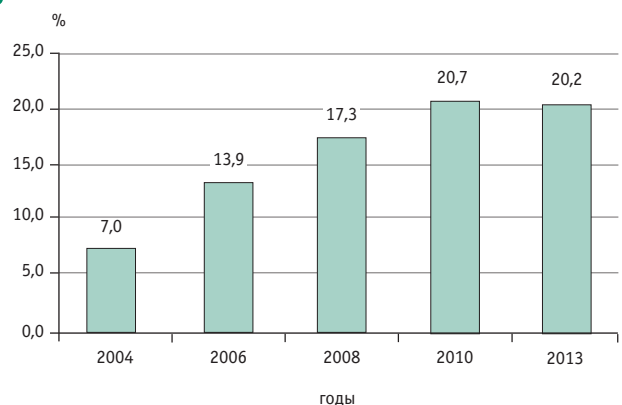
ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Чаще всего причинами ЛГ являются антибиотики и средства лечения заболеваний нервной системы [8]. В этиологической структуре ЛГ в США по мере убывания ведущие позиции занимают амоксициллин, флуоксациллин, противотуберкулезные препараты, статины, диклофенак, нитрофураны, НПВП, фторхинолоны [14]. Один из мэтров американской гепатологии J. Hoofnagle в устном докладе на конференции Американской ассоциации изучения болезней печени в ноябре 2014 г. в Бостоне обратил внимание на увеличение доли трав и пищевых добавок в этиологии ЛГ, которая в последние годы превысила 20% (рис. 1). На Неделе заболеваний органов пищеварения (Digestive Disease Week), проходившей

в мае 2015 г. в Вашингтоне, Y. Zhu доложил о том, что в Китае применение трав стало причиной ЛГ у 29,2% пациентов.

В американском гайдлайне по ЛГ, опубликованном в 2014 г., факторы риска разделены на три группы: связанные с организмом пациента, внешние факторы и факторы, ассоциированные с лекарствами. К первой группе отнесены увеличение возраста, женский пол, беременность, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания. Во вторую группу включены курение табака, употребление алкоголя,

Рис. 1. Доля трав и пищевых добавок в этиологии лекарственного гепатита в США, % (из доклада J. Hoofnagle, представленного на конференции Американской ассоциации изучения болезней печени, Бостон, 2014)



Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@imprn.ru

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, временно исполняющий обязанности директора, главный врач клиники ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: imprn@imprn.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@imprn.ru

сопутствующая инфекция. К третьей группе факторов отнесены увеличение суточной дозы препарата, лекарственные взаимодействия, полипрагмазия [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ДИАГНОЗ

Клинические проявления ЛГ могут быть весьма разнообразными и включают широкий спектр клинических вариантов: от малосимптомных форм, манифестирующих преимущественно изменением печеночных проб, до острой печеночной недостаточности. Симптомы ЛГ обычно возникают через 5–90 дней после начала приема медикаментов. К наиболее частым проявлениям относят лихорадку, кожную сыпь, артралгию, эозинофилию и клинические признаки заболевания печени [12]. Принято выделять три основных клинических формы ЛГ: гепатоцеллюлярную (АЛТ/ЩФ ≥ 5), смешанную (2 < АЛТ/ЩФ < 5) и холестатическую (АЛТ/ЩФ ≤ 2). В различных регионах мира, как правило, преобладает гепатоцеллюлярная форма (рис. 2) [7].

ЛГ является диагнозом исключения. На первом этапе необходимо тщательно собрать анамнез для выяснения, какие медикаменты, лекарственные травы, пищевые добавки в последние 3–4 месяца принимал пациент, и установить возможную взаимосвязь между назначением лекарственных средств и появлением заболевания печени. На втором этапе целесообразно определить клиническую форму ЛГ (гепатоцеллюлярная, холестатическая, смешанная).

В качестве биохимических тестов первой линии для диагностики гепатоцеллюлярной формы применяются: определение серологических маркеров вирусных, паразитарных, аутоиммунных гепатитов; исключение злоупотребления алкоголем, нарушений липидного и углеводного обмена; уточнение выраженности фиброза. Инструментальная диагностика предусматривает проведение УЗИ брюшной полости и эластометрии печени.

Биохимические тесты второй линии направлены на диагностику болезней накопления (болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз), менее распространенных вирусов (вирус гепатита E, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр). При необходимости выполняются биопсия и морфологическое исследование печени.

Диагностика холестатической формы ЛГ начинается с УЗИ брюшной полости для определения ширины холедоха, нахождения возможных конкрементов и новообразований. При сомнениях в наличии механической желтухи применяются МРТ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ. Серологические тесты включают диагностику первичного билиарного цирроза и определение маркеров аутоиммунных проявлений, возможны биопсия и морфологическое исследование печени.

Наиболее адекватно подобный подход изложен в американском гайдлайне (рис. 3) [6]. В качестве дополнения к нему следует рассматривать рекомендации японских ученых диагностировать печеночно-клеточную форму ЛГ в случае однократного повышения АЛТ больше 8 норм, или при повышении АЛТ больше 3 норм и увеличении уровня билирубина больше 2 норм, или при повышении АЛТ больше 5 норм в течение 2 недель. Холестатическую форму ЛГ рекомендуется диагностировать при наличии желтухи и увеличении содержания билирубина в сыворотке крови больше 3 норм [12].

Большинство пациентов с симптоматическим острым ЛГ полностью выздоравливают после прекращения приема лекарственного препарата, вызвавшего заболевание. Хронизация наблюдается у 15–20% лиц с острым ЛГ. Граница

Рис. 2. Частота встречаемости клинических форм лекарственного гепатита в различных странах мира [7], %

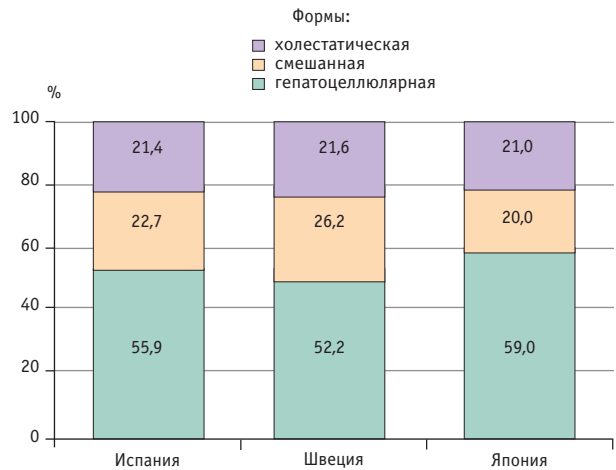


Рис. 3. Алгоритм диагностики лекарственного гепатита [6].

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, РНК — рибонуклеиновая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза



между острым и хроническим ЛГ определяется сроком в 6 месяцев от начала заболевания [6]. Около 10% больных острым ЛГ умирают или нуждаются в трансплантации печени [4]. У пациентов с острым ЛГ, прогрессирующим в острую печеночную недостаточность с развитием коагулопатии и энцефалопатии, прогноз обычно плохой [9].

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

Лечение ЛГ является сложной задачей. Первый шаг — это отмена препарата, предположительно вызвавшего заболевание [11]. Следует учитывать, что универсального антидота при ЛГ не существует [6]. Для лечения ЛГ могут применяться N-ацетилцистеин (преимущественно при ЛГ, вызванном парацетамолом), силимарин, антиоксиданты, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота [7]. Российские авторы соглас-

ны с подобным подходом к терапии ЛГ [1]. Адемeтионин был изучен в отечественном исследовании у 105 больных раком толстой кишки. В группе, получавшей адемeтионин в дозе 1200 мг/сут (60 человек), ЛГ после 12 курсов химиотерапии диагностировали у 33%, а у лиц, не принимавших этот препарат, — в 70% случаев ($p = 0,002$) [2].

Урсодезоксихолевая кислота (в дозах 10–20 мг/кг/сут) может быть полезна пациентам с холестатической формой ЛГ [10]. В американском гайдлайне указано на возможность применения антигистаминных препаратов для лечения зуда у больных ЛГ и кортикостероидных гормонов в случаях выраженного ЛГ, сопровождающегося холестазом и кожными проявлениями [6]. Настойчиво высказывается точка зрения, что нужны новые клинические исследования для изучения эффективности различных методов терапии ЛГ [12].


ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 21–28.
2. Ларионова В. Б. Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии // Эффектив. фармакотерапия. 2013. № 6. С. 46–52.
3. Au J. S., Navarro V. J., Rossi S. Review article: drug-induced liver injury — its pathophysiology and evolving diagnostic tools // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 34. N 1. P. 11–20.
4. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 42. N 2. P. 481–489.
5. Chalasani N. P., Fontana R. J., Bonkovsky H. L., Watkins P. B. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. N 6. P. 1924–1934.
6. Chalasani N. P., Hayashi P. H., Bonkovsky H. L., Navarro V. J. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109. N 7. P. 950–966.
7. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury // J. Clin. Exp. Hepatol. 2012. Vol. 2. N 3. P. 247–259.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лекарственного гепатита (ЛГ) привлекает сейчас всеобщее внимание в связи с ростом частоты и недостаточной разработанностью методов диагностики и лечения этой патологии. Ведущими причинами развития ЛГ являются прием антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и использование противовоспалительных средств. К основным факторам риска его возникновения относят увеличение возраста, употребление алкоголя, полипрагмазию и ожирение.

ЛГ является диагнозом исключения. Методы лечения этого заболевания нуждаются в дальнейшем развитии и в значительной степени заключаются в отмене препарата, вызвавшего явление гепатотоксичности, и назначении средств с цитопротективной активностью.

8. Fontana R. J., Watkins P. B., Bonkovsky H. L., Chalasani N. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct // Drug Saf. 2009. Vol. 32. N 1. P. 55–68.
9. Ostapowicz G., Fontana R. J., Schiødt F. V., Larson A. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. N 12. P. 947–954.
10. Stapelbroek J. M., van Erpecum K. J., Klomp L. W., Houwen R. H. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies // J. Hepatol. 2010. Vol. 52. N 2. P. 258–271.
11. Suk K. T., Kim D. J. Drug-induced liver injury: present and future // Clin. Mol. Hepatol. 2012. Vol. 18. N 3. P. 249–257.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. N 44. P. 6774–6785.
13. Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102. N 3. P. 558–562.
14. Watkins P. B. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development // Clin. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 89. N 6. P. 788–790. 

Библиографическая ссылка:

Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Васютин А. В. Тактика ведения больных лекарственным гепатитом // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 70–72.