

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Ю. Шульпекова, кандидат медицинских наук,
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: juliash@mail333.com

Приведены сведения о механизмах развития гепатотоксических реакций, индуцированных воздействием лекарственных препаратов, об основных типах патогистологических и биохимических изменений в печени. Дается краткая характеристика шкал для оценки вероятности связи между приемом лекарственного средства и поражением печени. Представлены основные подходы к лечению лекарственных гепатопатий.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, митохондрии, перекисное окисление липидов, эссенциальные фосфолипиды.

В силу своего анатомического положения и сложности внутриклеточных биохимических процессов печень представляет собой орган, пожалуй, наиболее уязвимый для негативного действия лекарств.

По данным статистики стран Западной Европы и Америки, лекарственное поражение печени служит ведущей причиной развития острой печеночной недостаточности и наиболее частым показанием к трансплантации печени [13].

Как известно, гепатотоксическое действие лекарственных препаратов может реализоваться: путем прямого повреждающего (токсического) влияния (неблагоприятные побочные реакции типа А); по механизму идиосинкразии (неблагоприятные побочные реакции типа В).

Реакции типа А обусловлены непосредственным повреждающим действием лекарственного вещества, зависят от дозы, в целом предсказуемы и достоверно воспроизводятся в экспериментах. Склонность к токсическому повреждению зависит от содержания в организме веществ, усиливающих или нейтрализующих действие токсина. Характерный пример — передозировка ацетаминофена (парацетамола), при которой степень повреждающего действия одной и той же дозы препарата у разных пациентов может различаться, что связано с исходным состоянием антиоксидантных систем клетки. В условиях нарушения функций других органов (например, почек) в зависимости от генетически детерминированной скорости метаболизма, при сопутствующем приеме других лекарств фармакодинамика препаратов изменяется, что также влияет на степень повреждающего действия.

Реакции типа В труднопредсказуемы, не зависят от дозы препарата и не связаны с его непосредственным фармакологическим эффектом. В основе реакций типа В лежит индивидуальная лекарственная непереносимость — идиосинкразия, которая возникает из-за особенностей строения ферментов (метаболический тип) или по механизму гиперчувствительности (иммунологический тип). Реакции типа В трудно воспроизвести в эксперименте, они регистрируются при массовом, широком использовании препарата.

В подавляющем большинстве случаев лекарственные гепатопатии развиваются по механизму идиосинкразии.

ПАТОГЕНЕЗ

Главной мишенью воздействия лекарств в гепатоците в большинстве случаев служат митохондрии, эндоплазматический ретикулум и его фрагменты — микросомы; нарушение их функции может иметь крайне неблагоприятные последствия для всей клетки.

Липофильные лекарственные вещества подвергаются биотрансформации с участием цитохрома СYP-450, а в дальнейшем экскретируются в водорастворимой форме. В процессе окисления лекарств в связи с высвобождением активных форм кислорода возникает потенциальная опасность развития окислительного стресса, а также выработки гаптенных и неоантигенов, провоцирующих реакции гиперчувствительности.

Активные метаболиты лекарств могут связывать и инактивировать ферменты печени, что особенно характерно для препаратов с низким терапевтическим индексом.

Риск повреждения митохондрий и микросом зависит от возраста (определяет экспрессию изоформ СYP-450), генетических особенностей (различия в скорости ацетилирования, полиморфизм СYP-450 и т.д.), фоновых заболеваний печени, степени снабжения печени кислородом. Ряд растительных препаратов, компоненты которых конвертируются в высокореактивные соединения, могут изменять активность цитохромов. Некоторые препараты (например, рифампицин) вызывают повышение активности ферментов СYP-450.

Образование реактивных метаболитов, которые «съедают» запасы глутатиона, алкилирование белков, вызывают нарушение функций митохондрий, снижение электрического трансмембранного потенциала и образование «пор» в их мембранах. Одновременное нарушение работы АТФ-синтазы сопровождается резким дефицитом энергии в клетке. Поврежденная мембрана митохондрий — «ворота», через которые входит сигнал о гибели клетки. Она клетки может наступать по механизму некроза или апоптоза. Повышение концентрации в цитоплазме ионизированного кальция вследствие его выхода из митохондрий и эндоплазматического ретикула сопровождается некротической реакцией, а высвобождение внутренних белков митохондрий ведет к апоптозу (через активацию нуклеаз, конденсацию ядра и цитоплазмы без нарушения целостности плазматической мембраны).

При повреждении органелл страдают функции мембранных переносчиков органических анионов и желчных кислот, а также различных молекул, регулирующих метаболические процессы в клетке.

Лекарственные реакции могут повреждать не только гепатоциты, но и холангиоциты, клетки Купфера, клетки Ито. Один из примеров изолированного воздействия лекарства только на паренхиматозные клетки печени — фиброз печени, индуцированный метотрексатом: препарат стимулирует превращение звездчатых клеток в миофибробласты, продуцирующие коллаген. Сулиндак конкурентно подавляет функцию переносчика желчных холангиоцитов, что ведет к развитию холестаза. Циклофосфамид и азатиоприн при истощении запасов восстановленного глутатиона в эндотелии вызывают вторичный фиброз с обструкцией синусоидов — веноокклюзионную болезнь.

В лекарственном поражении печени важную роль играют клетки мезенхимального происхождения. Клетки эндотелия и макрофаги активируются под действием хемо-

таксических факторов (в частности, лейкотриенов), выделяющихся из поврежденных гепатоцитов. Активированные клетки паренхимы вырабатывают воспалительные медиаторы (интерлейкин-1 β – ИЛ1 β , фактор некроза опухоли- α – ФНО α) и активные формы кислорода, повышающие восприимчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию. На примере ацетаминофениндуцированного поражения печени показано, что подавление активности макрофагов и введение антагонистов ФНО α предотвращают развитие некрозов паренхимы.

В целом среди основных «сценариев» лекарственного повреждения печени можно выделить следующие:

- перекисное окисление липидов – ПОЛ (развитие жировой дистрофии, повреждение мембран органелл и гибель клеток);
- окислительный стресс (резкий дефицит глутатиона с последующим нарушением гомеостаза кальция и повреждением клеток);
- подавление β -окисления жирных кислот (гиперпродукция активных молекул кислорода, развитие стеатоза, активация ПОЛ и прогрессирующий фиброз);
- подавление синтеза белков вследствие угнетения РНК-полимераз (нарушение метаболизма с развитием жировой дистрофии печени и гибелью клеток);
- нарушение синтеза гема из-за подавления печеночной оксидазы копропорфириногена и декарбоксилазы уропорфириногена (развитие вторичной копропорфирурии, уропорфирурии, поздней кожной порфирии);

- нарушение каналикулярного транспорта желчных кислот (при выраженном холестазах может наблюдаться вторичное повреждение гепатоцитов желчными кислотами);
- иммуноаллергические реакции как результат образования неоантигенов на поверхности гепатоцитов;
- канцерогенез (повреждение ДНК клеток печени высокоактивными метаболитами лекарств; преимущественно повреждается ген р53).

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

Реакции типа А могут вести к развитию некроза, стеатоза, холестаза и в редких случаях – канцерогенеза в печени. Реакции типа В, развивающиеся по механизму метаболической идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза или некроза, развивающиеся по механизму иммунологической идиосинкразии – развитием стеатоза или некроза.

В зависимости от клинической картины можно выделить 3 основных типа повреждения: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный.

Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени определяется при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза (причем АЛТ/щелочная фосфатаза – (ЩФ) >5), холестатический – при повышении активности ЩФ более чем в 2 раза (АЛТ/ЩФ >2), **смешанный** – при повышении АЛТ и ЩФ (2<АЛТ/ЩФ<5).

Пациенты с гепатоцеллюлярным типом повреждения печени, как правило, моложе. При этом типе поражения чаще развивается острая печеночная недостаточность. По данным испанских ученых, к развитию острой печеночной недостаточности предрасполагают принадлежность к женскому полу, гепатоцеллюлярный тип повреждения печени, высокий уровень билирубина. Гепатоцеллюлярный тип повреждения, протекающий с выраженной желтухой (общий билирубин >2,5 мг/дл), ассоциирован с неблагоприятным прогнозом – так называемое правило Хая (Huy's rule). Примерно 10–12% таких больных погибают или подвергаются трансплантации печени. Длительно сохраняющаяся желтуха способствует нарушению питания, похуданию, развитию инфекций, почечной недостаточности.

Холестатический и смешанный типы повреждения печени наиболее присущи пациентам с сопутствующими заболеваниями. Частота смертельных исходов при холестатическом повреждении ниже, не превышает 5–7%.

При субмассивном и массивном некрозе смертность может достигать 86%. Выраженные некрозы не свойственны холестатическому и смешанному вариантам лекарственного поражения печени.

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Для оценки вероятности связи заболевания печени с приемом лекарственного препарата предложено несколько шкал. Наиболее известные из них – Шкала Naranjo (табл. 1), G.P. Aithal и соавт. (табл. 2) и Шкала RUCAM.

Согласно накопленным данным, при разрешении клинических и биохимических признаков гепатопатии в большинстве случаев можно говорить о полном выздоровлении пациента. Однако некоторые медикаменты (изониазид, нитрофурантоин, флуклоксациллин, амиодарон, метотрексат, рамиприл, хлорпромазин, диклофенак) могут вызывать хроническое течение болезни и приводить к развитию цирроза печени (ЦП).

Таблица 1

Шкала Naranjo*			
Характеристика	Да	Нет	Сомнительно
Описание неблагоприятной побочной реакции в литературе	+1	0	0
Развитие неблагоприятной побочной реакции после назначения препарата	+2	-1	0
После отмены препарата снижение или исчезновение неблагоприятной побочной реакции	+1	0	0
Возникновение неблагоприятной побочной реакции при повторном назначении	+2	-1	0
Наличие других причин, объясняющих развитие неблагоприятной побочной реакции	-1	+2	0
Развитие реакции при назначении плацебо	-1	+1	0
Повышенная концентрация препарата в крови	+1	0	0
Дозозависимый характер, неблагоприятные побочные реакции	+1	0	0
Ранее перенесенные неблагоприятные побочные реакции при назначении препарата этой группы	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей	+1	0	0

*При сумме баллов ≥ 9 – достоверная связь; 5–8 баллов – вероятная; 1–4 балла – возможная связь; ≤ 0 баллов – развитие неблагоприятной побочной реакции маловероятно.

В части случаев (от 5,7 до 39%) в течение нескольких лет после разрешения основных симптомов (спустя 3 мес от развития лекарственной гепатопатии по гепатоцеллюлярному типу и 6 мес – по холестатическому или смешанному) можно обнаружить резидуальные отклонения от нормы в анализах крови. Пока прогностическое значение этих отклонений остается неясным, однако их принято расценивать как признаки хронического заболевания печени. Особенно они характерны для холестатического типа ее повреждения. Впоследствии у большинства больных показатели нормализуются.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Исходное наличие у пациента заболевания печени, как правило, повышает риск проявления реакций типа А и В. Например, повреждающее действие изониазида чаще наблюдается у лиц, инфицированных вирусами гепатита и(или) ВИЧ. Жировая болезнь печени также предрасполагает к развитию неблагоприятных лекарственных реакций. Непосредственные причины этого продолжают изучаться; возможно, у таких больных снижена способность печени к регенерации. В проспективном исследовании DILIN показано, что наличие сахарного диабета – независимый фактор риска развития тяжелого лекарственного повреждения печени.

До сих пор вопрос о вкладе алкоголя в патогенез лекарственного поражения печени остается открытым. Вероятно, оно во многом определяется состоянием питания и возрастом пациента. Тем не менее употребление алкоголя учитывается в Шкале RUCAM.

Комбинированное воздействие ацетаминофена и алкоголя повышает риск тяжелой токсической реакции. Есть данные о том, что продолжительный прием алкоголя увеличивает риск негативного влияния противотуберкулезных препаратов, что, вероятно, можно объяснить индукцией CYP2E1 и повышенной продукцией высокореактивных метаболитов под действием алкоголя. Однако некоторые исследования это опровергли.

Роль курения и диеты недостаточно изучена.

Данные анамнеза об уже имевшей место неблагоприятной реакции печени на какой-либо препарат свидетельствуют о большей вероятности развития таких реакций на другие лекарства.

Более частое развитие реакций у лиц старшего возраста, возможно, объясняется более широким спектром применяемых препаратов. Молодой возраст предрасполагает к проявлению токсичных свойств вальпроевой кислоты и аспирина (синдром Reye).

Женщины в большей степени, чем мужчины, подвержены влиянию галотана, флуклоксациллина, изониазида, нитрофурантоина, хлорпромазина, эритромицина, мужчины – азатиоприна.

ЭОЗИНОФИЛИЯ И ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОПАТИИ

Признаки гиперчувствительности – лихорадка, сыпь, эозинофилия в крови – встречаются при лекарственной гепатопатии в 20–25% случаев. На примере повреждения, индуцированного дисульфирамом, показано, что развитие эозинофильной инфильтрации в печени ассоциировано с лучшим краткосрочным прогнозом, а участки апоптоза

(«выпадения» гепатоцитов) или некрозы – с плохим. Связь эозинофильной инфильтрации и эозинофилии в периферической крови с более благоприятным прогнозом продемонстрирована и для других препаратов. У таких больных существенно ниже уровень общего билирубина в крови, а фатальные исходы крайне редки.

Механизм защитного действия эозинофилии при лекарственной гепатопатии недостаточно ясен. По-видимому, он обусловлен высокой активностью противовоспалительного цитокина ИЛ10 у этих больных.

ЛЕЧЕНИЕ

При лекарственной гепатопатии раннее распознавание этиологического фактора имеет решающее значение. Отмена препарата в большинстве случаев позволяет свести к минимуму степень повреждения печени и сопровождается саморазрешением процесса.

Таблица 2

Шкала оценки вероятности лекарственного повреждения печени*

Характеристики	Балл
Сроки развития симптомов от начала приема препарата: 4 дня – 8 нед (или <4 дней при повторном назначении) <4 дней или >8 нед	3 1
Сроки от момента отмены препарата до развития симптоматики: 0–7 дней 8–15 дней >15 дней (исключая препараты с длительным периодом выведения, например амиодарон)	3 0 -3
Сроки от момента отмены препарата до снижения уровня АЛТ или аспартатаминотрансферазы – АСТ <2 норм: <6 мес (холестатический или смешанный тип повреждения) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип) >6 мес (холестатический или смешанный тип) или 2 мес (гепатоцеллюлярный тип)	3 0
Исключение других возможных причин (вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, механическая желтуха, ишемический гепатит, др.): полностью исключены отчасти исключены другой тип поражения печени вероятен	3 0 -1
Внепеченочные проявления (сыпь, лихорадка, артралгия, эозинофилия, цитопения): 4 или более 2–3 1 отсутствуют	3 2 1 0
Намеренное или случайное повторное назначение: симптоматика возобновляется симптоматика не возобновляется	3 0
Данные о токсичных свойствах данного препарата: есть нет (препарат на рынке <5 лет) нет (препарат на рынке >5 лет)	2 0 -3

* Результат: >17 баллов – определенный; 14–17 – вероятный; 10–13 – возможный; 6–9 – маловероятный; <6 – исключается; показатель >9 – обладает чувствительностью 70–88% и специфичностью 92–99%.

При назначении многих лекарственных препаратов, особенно дающих дозозависимый эффект, необходим периодический контроль серологических печеночных тестов. В случаях применения лекарственных средств, действие которых на печень непредсказуемо, такой мониторинг оказывается менее ценным. Активность АЛТ рассматривается как более специфичный показатель, чем активность АСТ. При повышении уровня АЛТ в 2–3 раза в сравнении с верхним пределом нормы необходимо проявить осторожность и чаще контролировать данный показатель. Повышение уровня АЛТ в 4–5 раз – показание для отмены лекарственного препарата.

Строго специфичных схем лечения лекарственной гепатопатии не разработано. При быстрой положительной динамике, свойственной саморазрешающемуся процессу, нет необходимости в назначении дополнительного лечения.

Если же дополнительная лекарственная терапия представляется необходимой (например, в случаях длительно сохраняющихся и выраженных симптомов), она главным образом выполняет функцию вспомогательного лечения и способствует более быстрому разрешению болезни.

Едиственный специфичный метод лечения именно лекарственного повреждения – применение N-ацетилцистеина на ранних стадиях отравления ацетаминофеном. Показано, что при поражении, индуцированном вальпроатом натрия, положительное действие оказывает L-карнитин. К сожалению, специфичных антидотов против большинства лекарственных препаратов не разработано.

Показания к назначению кортикостероидов при лекарственном поражении пока отчетливо не определены. Кортикостероиды подавляют системные реакции гиперчувствительности.

Рекомендации по ведению лекарственно-индуцированных гепатопатий, протекающих с длительно сохраняющимся холестазом, сходны с таковыми при первичном билиарном ЦП. Как правило, показана урсодеооксиголевая кислота. Для облегчения зуда можно дополнительно назначать холестирамин. Длительность терапии определяется индивидуально.

При выраженной желтухе показан плазмаферез, так как высокий уровень билирубина ассоциирован с высокой вероятностью осложнений.

Вопрос о целесообразности применения кортикостероидов и урсодеооксиголевой кислоты в лечении хронической лекарственной гепатопатии, протекающей с персистирующими изменениями биохимических тестов даже после отмены «причинного» лекарства, остается открытым. Для оценки возможного риска и пользы от назначения названных препаратов необходимы дальнейшие исследования.

При лекарственном поражении печени, особенно при холестатическом варианте его течения, патогенетически оправдано назначение S-аденозилметионина, который стимулирует процессы метилирования и транссульфурирования в клетке, благодаря чему способствует пополнению в ней запасов антиоксидантов, восстановлению целостности клеточных мембран и ферментов, существенно улучшает транспорт компонентов желчи.

Препараты эссенциальных фосфолипидов (в частности, Эссенциале Н) нашли достаточно широкое применение как средства вспомогательной терапии лекарственных ге-

патопатий. Механизмы лечебного действия фосфолипидов при лекарственном поражении печени во многом сходны с таковыми при ее алкогольной болезни: блокада ПОЛ, восстановление целостности клеточных мембран, антифибротическое действие.

Антиокислительный эффект обеспечивается благодаря тому, что жирные кислоты в структуре эссенциальных фосфолипидов являются моно- и полиненасыщенными; это придает им свойство своеобразных «ловушек» свободных радикалов. Целостность клеточных мембран под действием эссенциальных фосфолипидов восстанавливается, т.к. они замещают фосфолипиды, подвергшиеся перекисному окислению. Как показано в экспериментах, эссенциальные фосфолипиды препятствуют «утечке» цитохрома из поврежденных митохондрий в цитоплазму клетки, восстанавливают работу ферментных систем, локализующихся на мембранах.

Один из важных аспектов действия эссенциальных фосфолипидов – их противовоспалительный эффект, доказанный в экспериментах. В частности, введение эссенциальных фосфолипидов способствует восстановлению запасов арахидоновой кислоты – источника синтеза субстанций, регулирующих процесс воспаления.

Эссенциальные фосфолипиды снижают всасывание холестерина в кишечнике, положительно влияют на уровень липопротеидов высокой и низкой плотности, что может вносить дополнительный вклад в лечение лекарственной гепатопатии у больных с исходно имевшейся жировой дистрофией печени.

В многолетнем исследовании эффективности эссенциальных фосфолипидов у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С и принимавших алкоголь, показана их способность снижать активность сывороточных трансаминаз. Антифибротическое действие продемонстрировано в экспериментах: эссенциальные фосфолипиды подавляют активацию звездчатых клеток и продукцию проколлагена, а также повышают активность коллагеназы, расщепляющей новообразованный коллаген.

Все перечисленные эффекты обосновывают применение препаратов эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале Н) как эффективных средств лечения лекарственных поражений печени – главным образом, обусловленных нарушением функций митохондрий и ПОЛ.

Заслуживает внимания и продолжает изучаться эффективность силибинина, β-каротина, полифенолов, витаминов Е и С, кверцетина, флавоноидов в составе гинкго билоба, цинка, селена. Эти вещества обладают антиоксидантными, антифибротическими свойствами и, что доказано в экспериментах, положительно влияют на структуру и функцию клеточных мембран.

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В части случаев при лекарственной гепатопатии возникают показания к неотложному проведению ортотопической трансплантации печени (ОТП). Важно своевременно выявить эти показания, для чего целесообразно использовать Шкалу MELD (Model for End-Stage Liver Disease), по которой можно определить кратковременный прогноз болезни в зависимости от нескольких показателей (уровней креатинина, общего билирубина, международного нормализованного отношения, причины поражения печени) и провести стратификацию пациентов по группам риска

Эссенциале® форте Н



- **Уникальная формула на основе натуральных компонентов.**
- **Восстанавливает структуру и функцию гепатоцитов.**
- **Обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойством.**
- **Оказывает антифибротический эффект.**

**Естественное
восстановление
клеток печени**

1. Мембраностабилизирующий эффект:

- 1) E. Kuntz, H.-D. Kuntz. //Hepatology. Principles and Practice. 3-d Edition, 2008.
- 2) E. Kuntz, The "essential" phospholipids in hepatology. Experimental and clinical experiences. // Progr. Hepatol. Pharmacol. 1995; 1:156-167
- 3) P.M.Kidd, Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage// "Alternative Medicine Review", 1996. Vol. 1, N4, p. 258-274

2. Антиоксидантный эффект

- 1) Aleinik S.I., Lieber C.S.: Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine//Alcohol Alcoholisms 2003; 38:208-212

- 2) E. Baronna, G.A.Zeballos, et al.//Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyenylphosphatidylcholine.//Alcoh. Clin. Exp.Res. 2002; 26:883-889

3. Антифибротический эффект

- 1) Charles S. Lieber, David G. Weiss, et al.//Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenylphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease//Alcohol. Clin. Exp. Res., Vol 27, No11, 2003; pp 1765-1772.
- 2) Xiaoli Ma, Jingbo Zhao, Charles S. Lieber. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression// "Journal of Hepatology", 1996; 24; 604-613.

Рег. номер: П № 011496/01 от 31.03.2006. RU.PCH.09.03.02

sanofi aventis
Будем - здоровее

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

Таблица 3

Корреляция Шкалы MELD и выживаемости больных		
Индекс MELD, баллы	Срок, мес	Выживаемость, %
ФЭГДС	3	74
	6	66
	12	59
20	3	52
	6	40
	12	30
30	3	11
	6	5
	12	2

(табл. 3). Хотя Шкала MELD обычно применяется для оценки прогноза при ЦП, она пригодна и при тяжелом течении лекарственной гепатопатии.

Формула для расчета индекса MELD:

$MELD = 10 \times (0,957 \ln(\text{креатинин}) + 0,378 \ln(\text{общий билирубин}) + 1,12 \ln(\text{МНО}) + 0,643 \times X)$, причем $X=0$ при алкогольной этиологии или холестатическом типе, $X=1$ при другой этиологии заболевания. Формула для расчета онлайн представлена на сайте www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html.

Еще одна шкала для определения показаний к трансплантации печени – Критерии королевского колледжа (Kings College criteria). Так, при отравлении ацетаминофеном в критерии для определения показаний к ОТП входят: $pH < 7,3$ (независимо от выраженности энцефалопатии); протромбиновое время > 100 с (или МНО $> 7,7$); уровень сывороточного креатинина $> 3,4$ мг/дл при наличии энцефалопатии III–IV стадии.

В других случаях лекарственных поражений печени, согласно Критериям, показания к трансплантации печени возникают, если нарастает лактатацидоз, протромбиновое время составляет > 100 с (независимо от выраженности энцефалопатии) или имеются любые 3 из следующих критериев:

- возраст < 10 лет или > 40 лет;
- галотановый гепатит или идиосинкразическая реакция;
- продолжительность желтухи > 7 дней до появления энцефалопатии;
- протромбиновое время > 50 с;
- уровень сывороточного билирубина > 17 мг/дл.

Литература

1. Бугаева А. Эссенциальные фосфолипиды в лечении острых и хронических заболеваний печени // Здоровье Украины. – 2009; 1–2: 36–37.
2. Буевров А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. – 2001; 1: 16–18.
3. Ивашкин В.Т., Буевров А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2009; 5: 24–29.

4. Aithal G., Day C. The natural history of histologically proved drug induced liver disease // Gut. – 1999; 44 (5): 731–735.

5. Aithal G., Rawlins M., Day C. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions // J. Hepatol. – 2000; 33: 949–952.

6. Andrade R., Lucena M., Fernández M. et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. – 2005; 129 (2): 512–521.

7. Andrade R., Robles M., Fernández-Castañer A. et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists // World J. Gastroenterol. – 2007. – 13 (3): 329–340.

8. Arundel C., Lewis J. Drug-induced liver disease in 2006 // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2007; 23 (3): 244–254.

9. Björnsson E., Davidsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice // J. Hepatol. – 2009; 50 (3): 511–517.

10. Björnsson E., Kalaitzakis E., Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007; 25 (12): 1411–1421.

11. Björnsson E., Nordlinder H., Olsson R. Clinical characteristics and prognostic markers in disulfiram-induced liver injury // J. Hepatol. – 2006; 44 (4): 791–797.

12. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. – 2005; 42 (2): 481–489.

13. Chalasani N., Fontana R., Bonkovsky H. et al; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // Gastroenterology. – 2008; 135 (6): 1924–1934, 1934, e1–e4.

14. Cross F., Long M., Banner A. et al. Rifampinisoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculous patients in a U.S. Public Health Service Cooperative Therapy Trial // Am. Rev. Respir. Dis. – 1980; 122 (2): 349–353.

15. Dechene A., Treichel U., Gerken G. et al. Effectiveness of a steroid and ursodeoxycholic acid combination therapy with drug-induced subacute liver failure // Hepatology. – 2005; 42: 358A.

16. Fountain F., Tolley E., Chrisman C. et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic // Chest. – 2005; 128 (1): 116–123.

17. Ostapowicz G., Fontana R., Schidt F. et al. U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Ann. Intern. Med. – 2002; 137 (12): 947–954.

18. Pachkoria K., Lucena M., Crespo E. et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM)). Analysis of IL-10, IL-4 and TNF-alpha polymorphisms in drug-induced liver injury (DILI) and its outcome // J. Hepatol. – 2008; 49 (1): 107–114.

19. Pande J., Singh S., Khilnani G. et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study // Thorax. – 1996; 51 (2): 132–136.

20. Schmidt L., Dalhoff K., Poulsen H. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity // Hepatology. – 2002; 35 (4): 876–882.

21. Zimmerman H. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.

DRUG-INDUCED LIVER LESIONS

Yu. Shulpekova, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper presents information on the mechanisms responsible for the development of hepatotoxic reactions induced by drugs and on the main types of pathohistological and biochemical changes in the liver. It briefly characterizes the scales assessing the likelihood of an association between the use of a drug and liver injury. Basic approaches to treating drug-induced hepatopathies are outlined.

Key words: drug-induced liver injury, mitochondria, lipid peroxidation, essential phospholipids.