

УДК 615.06

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

С.В. Мальцев, В.М. Давыдова, Г.Ш. Мансурова
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Казань, РФ

Drugs damage of the liver in children

Maltcev S.V., Davydova V.M., Mansurova G.S.

Kazan State Medical Academy

The article presents information on the mechanisms of hepatotoxic reactions induced by the influence of drugs, the main types of biochemical changes in the liver, the principles of diagnosis and treatment of drug hepatopathy. The scale RUCAM to assess the likelihood connection between taking the drug and liver disease and clinical characteristics liver damage by drugs in children induced by paracetamol, NSAIDs, some antimicrobial agents (macrolides, isoniazid) are given.

Key words: liver damages, children's age.

Лекарственные поражения печени у детей

Мальцев С.В., Давыдова В.М., Мансурова Г.Ш.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Казань, РФ

В статье представлены сведения о механизмах развития гепатотоксических реакций, индуцированных воздействием лекарственных препаратов, основных типах биохимических изменений в печени, принципах диагностики и лечения лекарственных гепатопатий. Приведена шкала РИСАМ для оценки вероятности связи между приемом лекарственного средства и поражением печени. Дана клиническая характеристика лекарственных поражений печени у детей, индуцированных парацетамолом, НПВП, некоторыми антимикробными средствами (макролиды, изониазид).

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, детский возраст.

Адрес для корреспонденции:

Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Волкова д. 18; тел.: 8(843) 236-96-88; E-mail: maltc@mail.ru

Побочное действие лекарственных препаратов, по современной терминологии – нежелательные лекарственные реакции (НЛР), определяют как вредные и непреднамеренные эффекты, возникающие вследствие применения того или иного лекарственного средства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения или диагностики. Наиболее частым и опасным побочным эффектом лекарственной терапии является гепатотоксичность. Печень, как главный орган, в котором метаболизируются лекарства, особенно подвержена повреждающему действию медикаментов и токсинов. Лекарственные поражения печени (ЛПП) – наиболее частая причина прекращения разработки новых лекарственных средств (ЛС) [1,2,3]. В развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности и наиболее частым показанием к трансплантации печени [1,4,5].

В настоящее время наиважнейшим условием применения ЛС у детей является отсутствие значимых (серьезных) побочных реакций, доказанных проведенными крупномасштабными клиническими испытаниями. Широкомасштабные исследования эффективности и безопасности ЛС проводятся и после их регистрации. Контролирующие организации могут вводить ограничения на их использование, вносить дополнительные предостережения в инструкции и даже отзываться с фармацевтического рынка. Так, в 70-е годы прошлого столетия появились убедительные данные о том, что применение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться синдромом Рея (Reye) с развитием токсической энцефалопатии и жировой дегенерации внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. Ограничения, внесенные в США на применение ацетилсалициловой кислоты у детей, привели к значительному снижению синдрома Рея с 555 случаев в 1980 году, до 96 – в 1987 году и 2 – в 1997 году. Приказом Фармкомитета РФ от 25.03.99 назначение ацетилсалициловой кислоты при острых вирусных инфекциях (ОРВИ, грипп, ветряная оспа) разрешено с 15-летнего возраста. Вместе с тем, под строгим контролем врача ацетилсалициловая кислота может применяться у детей при ревматических заболеваниях.

В марте 2005 г. принято решение о запрете применения в качестве жаропонижающего средства у детей нимесулида (Найз, Нимулид) из-за его гепатотоксичности (4:1000 детей всех возрастов). Известны летальные исходы у детей от вызываемого им токсического гепатита. Препарат запрещен к применению у детей в подавляющем большинстве стран мира [6].

Компанией «GlaxoSmithKline Consumer Healthcare», строго контролирующей безопасность парацетамола (ацетаминофен), в течение 2003 года было зарегистрировано 106 случаев побочных эффектов препарата у взрослых (примерно 1 случай на 1 млн. употреблявших препарат, из них серьезных – 34 (20%). У детей было зарегистрировано 107

случаев побочных эффектов на парацетамол (примерно 1 случай на 127,1 тыс. получивших препарат детей), из них серьезных – 8 (7%). Описан случай фульминантной печеночной недостаточности при превышении родителями дозы парацетамола (150мг/кг) в течение нескольких дней [7]. Рекомендуемая суточная доза 50 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата.

Центр экспертизы безопасности ЛС Минздравсоцразвития России направил информационное письмо от 22.04.2011 г. с указанием на возможность серьезного поражения печени при использовании азитромицина – антибиотика из группы макролидов, широко применяемого в педиатрической практике. В послерегистрационном периоде появились сообщения о гепатотоксичности ряда макролидов и фторхинолонов, в некоторых случаях с летальным исходом [1,3]. На основании этого, Контрольно-разрешительный орган США (FDA) и Европейское медицинское агентство приняли решение о внесении соответствующих предупреждений в инструкцию по их медицинскому применению.

Истинная частота развития ЛПП неизвестна. Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени лекарственно-индуцированные поражения печени составляют от 0,7% до 20% [8,9]. В детском возрасте ЛПП встречаются реже, чем у взрослых. В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту ЛПП, что связано с увеличением количества производимых лекарств, одномоментным использованием нескольких препаратов, а также с приемом не прошедших клинические испытания «натуральных» растительных и других веществ, включая разнообразные биологически активные пищевые добавки, многие из которых оказывают токсическое влияние на печень. Так, в Японии за 30-летний период констатирован 11-кратный рост лекарственной гепатотоксичности [10].

Фармакокинетика лекарств включает 4 этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскреция метаболитов с мочой или желчью. Только печень выводит из организма все липофильные субстанции, включая лекарственные препараты, путем биотрансформации их в водорастворимые. Повреждение печени – от субклинических форм до фатальной печеночной недостаточности описано почти для 1000 лекарственных средств [8,11,12]. В группу гепатотоксичных препаратов, в том числе и в детском возрасте, входят антимикробные и противогрибковые средства, нестероидные противовоспалительные и противосудорожные препараты, анестетики, психотропные ЛС.

Метаболизм лекарственных веществ в печени условно делят на три фазы. Первая фаза – при поступлении препарата в гепатоцит при участии монооксигеназ, цитохром С – редуктазы и системы ферментов цитохрома P450 проис-

ходит его гидроксилирование или окисление с образованием токсических метаболитов, которые могут инактивировать ферменты печени, повреждать митохондрии, снижать электрический трансмембранный потенциал и приводить к гибели клетки по типу некроза или апоптоза. Примерами ЛС, метаболизирующихся с образованием опасных для клеток печени субстанций, могут служить парацетамол, изониазид, меркаптопурин, метотрексат, тетрациклин и др. Вторая фаза заключается в биотрансформации метаболитов, направленной на снижение их токсичности, а именно конъюгации их со многими эндогенными молекулами. В этих реакциях принимают участие различные ферменты, такие как глюкуронилтрансферазы, сульфатазы, глутатион S-трансферазы, ацетиламинотрансферазы, образуются водорастворимые соединения. Третья фаза – экскреция образованных субстанций из печеночной клетки. На сегодняшний день изучены различные молекулярные механизмы лекарственных поражений печени (табл.1)

Таблица 1

Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени (Буеверов А.О., 2001)

Переокисление липидов
Денатурация белков
Истощение запасов АТФ
Нарушение функции митохондрий
Образование свободных радикалов
Образование гаптен
Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами
Блокада транспортной РНК
Связывание с мембранными рецепторами
Нарушение гомеостаза кальция
Разрушение клеточного цитоскелета

Факторы, влияющие на развитие ЛПП, могут быть генетически обусловленные и связанные с воздействием внешней среды. Безусловно, имеет значение доза и продолжительность приема, концентрация препарата в сыворотке крови (например, парацетамол и метотрексат). Генетическая варибельность ферментов системы цитохрома Р450 и приобретенный в результате действия факторов внешней среды полиморфизм состава и активности конъюгационных систем гепатоцита лежат в основе индивидуальной восприимчивости, объясняя тот факт, что один и тот же препарат у различных пациентов способен вызвать различные ЛПП. Например, холестатические реакции на амоксициллин с клавулановой кислотой связаны с определенными классами системы HLA.

К факторам, повышающим риск ЛПП, относят возраст (дети моложе 3-х лет), полипрагмазию (употребление одновременно 3-х и более препаратов), трофологический статус (ожирение или снижение массы тела), наличие острого или хронического заболевания печени, наличие других заболеваний, особенно выделяют РА, диабет, ХПН, ВИЧ-инфекцию.

С патогенетической точки зрения выделяют две группы ЛПП:

- 1) токсические, обусловленные прямым повреждающим действием лекарственных метаболитов, дозозависимые, предсказуемые, возникают в течение нескольких дней от начала терапии (неблагоприятные побочные реакции типа А);
- 2) идиосинкразические, подразделяемые на метаболические и иммуноаллергические, которые развиваются непредсказуемо в различные сроки (от недели до года и более) от начала приема препарата в обычных терапевтических дозах (неблагоприятные побочные реакции типа В).

Реакции типа В не зависят от дозы препарата, обусловлены индивидуальной лекарственной непереносимостью – идиосинкразией, которая возникает из-за особенностей строения ферментов, генетически детерминированных (метаболический тип) или по механизму гиперчувствительности (иммунологический тип). Реакции типа В трудно воспроизвести в эксперименте, они регистрируются при массовом, широком использовании препарата. Лекарственные поражения печени, обусловленные иммуноопосредованным механизмом, клинически проявляются гипертермией, сыпью, эозинофилией, формированием антиядерных антител. В подавляющем большинстве случаев лекарственные гепатопатии развиваются по механизму идиосинкразии.

При ЛПП в патологический процесс могут вовлекаться, кроме гепатоцитов, другие клетки печени (холангиоциты, звездчатые клетки Ито, эндотелиальные клетки), чем объясняется формирование большого разнообразия клинико-морфологических вариантов заболевания: некроз, жировая дистрофия, нарушение функции печеночных клеток при отсутствии ее структурных нарушений, холестаза, прогрессирующий фиброз печени с исходом в цирроз. В зависимости от клинической картины выделяют три основных типа повреждения печени: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Хотя спектр патологических изменений печени весьма обширен, подавляющее их большинство представлено гепатитом.

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).

При гепатоцеллюлярном типе чаще развивается острая печеночная недостаточность. Выраженная желтуха с высоким уровнем билирубина (общий билирубин > 2,5 мг/дл) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом – так называемое правило Хая (Hy 's rule), примерно 10-12% таких больных погибают или подвергаются трансплантации печени. При субмассивном и массивном некрозе смертность может достигать 86%.

Холестатический и смешанный типы повреждения печени присущи пациентам с сопутствующими заболеваниями. Частота летальных исходов не превышает 5-7%.

Возможно развитие ЛПП в виде бессимптомных форм, проявляющихся приростом основных биохимических показателей цитолиза гепатоцитов, внутрипеченочного холестаза, а также нарушения детоксицирующей и синтетической функции печени (АЛТ, ЩФ, билирубин, протромбиновый индекс).

Принципы диагностики лекарственных поражений печени.

Первый шаг к установлению диагноза «лекарственное поражение печени» – тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема, при исключении других причин, в первую очередь вирусных гепатитов (гепатит А, В, С, ЦМВ, Эпштейна - Бар и др.), метаболических и холестатических заболеваний печени и билиарной системы.

Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени рекомендуются учитывать следующие параметры [13]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции.
2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата: повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней.
3. Исключение других причин поражений печени.
4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата.

Клинические проявления лекарственно-индуцированных заболеваний печени, как правило, неспецифичные и могут колебаться от отсутствия или наличия слабовыраженных симптомов, таких как тошнота, потеря аппетита, абдоминальный дискомфорт с незначительными нарушениями лабораторных тестов, до выраженного цитолитического и холестатического синдромов с желтухой, развитием острой печеночной недостаточности. У ряда больных могут развиваться системные иммуноопосредованные гиперчувствительные реакции, когда наряду с вовлечением в процесс печени появляется лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, эозинофилия.

Большая роль в диагностике типа лекарственного поражения печени принадлежит оценке биохимических проб печени с выделением синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Маркерами цитолиза гепатоцитов (активность процесса) является повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина. При этом выделяется низкая активность с повышением уровня АЛТ, АСТ до двух норм и нормальным сывороточным билирубином, высокая активность – с содержанием АЛТ, АСТ

свыше 5 норм с повышенным уровнем сывороточного билирубина.

Биохимическими маркерами синдрома холестаза являются повышение в сыворотке крови ГГТП, ЩФ и, в ряде случаев, общего билирубина с преобладанием конъюгированного.

Для синдрома иммунного воспаления характерно наряду с повышением уровня АЛТ и АСТ увеличение содержания гамма-глобулинов в полтора и более раз, а также ЦИКов и иммуноглобулинов.

При наличии синдрома печеночно-клеточной недостаточности отмечается снижение протромбинового индекса и, нередко, - уровня альбуминов.

Выявить ЛПП позволяют биохимические критерии, представленные в табл. 2 [1,2].

Таблица 2

Показатели параклинического исследования (биохимического), свидетельствующие о ЛПП (Aithal G.P, Watkins P.B. et al, 2011)

1	АлАт: 5- и более кратное превышение верхней границы нормы
2	АлАт: 3- и более кратное повышение при одновременном 2- и более кратном повышении концентрации билирубина
3	Щелочная фосфатаза (ЩФ): 2- и более кратное превышение верхней границы нормы (особую диагностическую ценность данный симптом приобретает при сопутствующем повышении концентрации 5' – нуклеотидазы, γ- глутамил- транспептидазы и при отсутствии установленной костной патологии, способствующей повышению ЩФ).
Уровень убедительности доказательств – 2b (описанные/ретроспективные когортные исследования)	

Для оценки вероятности связи заболевания печени с приемом лекарственного препарата рекомендуется использовать критерии Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [1,14]: чувствительность - 86%, специфичность - 89%, положительная прогностическая ценность -93% (табл.3).

Таблица 3

Критерий Roussel-Uclaf (RUCAM) определения связи лекарственного препарата/биологически активной добавки с повреждением печени (Danan G., Benichou C, 1993)

Показатель	Балл
Время начала НР (нежелательной реакции ЛПП) (момент выявления лабораторного феномена или клинического проявления)	0 до 2
Длительность НР (ЛПП)	-2 до 3
Факторы риска	0 до 2
Ответ на повторное назначение ЛС	-2 до 3
Исключение не связанного с ЛС ЛПП	-3 до 2
Вероятность связи ЛПП с ЛС	0 до 2
Применение других препаратов	0 до 3

Время начала НР и ее длительность варьируют, находясь в зависимости от характера внутрипеченочного поражения: гепатоцеллюлярное, холестатическое, смешанное. В последнем случае сроки увеличиваются. Диапазон результирующий суммы от -8 до 14.

Окончательный результат распределяется на 5 категорий, описывающих вероятность связи принятого ЛС с поражением печени: I) связь высоко вероятная (>8 баллов); II) связь вероятна (6-8); III) связь возможна (3-5); IV) связь маловероятна (1-2); V) связь исключена (<0).

Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с отдельными группами препаратов.

Парацетамол (ацетаминофен). После назначения в терапевтической разовой дозе 10-15 мг/кг (не более 60 мг/кг в сутки) лечебный эффект наступает через 30 мин и длится в течение 2-4 часов. Элиминация происходит путем биотрансформации в печени – до 90-95% от принятой дозы. Под влиянием цитохрома Р-450 в печени может происходить повышенное образование метаболитов парацетамола – производных цистеина и меркаптуровой кислоты, увеличение которых коррелирует со степенью поражения печени. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка, обусловленные степенью зрелости системы цитохрома Р-450 [15,16,17]. Одновременный прием с парацетамолом таких ЛС, как фенobarбитал, зиксорин, рифампицин, индуцирующих систему Р-450, может способствовать повышенному образованию токсичных метаболитов. Образующиеся метаболиты и сам парацетамол у новорожденных выводятся медленнее, чем у взрослых. Повторное и неконтролируемое введение препарата способствует его кумуляции в организме ребенка. Такие лекарственные препараты, как изониазид, циметидин, ранитидин, пробенецид снижают клиренс парацетамола. Кроме того, задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функции печени и почек.

Острое отравление парацетамолом возможно при случайном или преднамеренном употреблении препарата. У детей токсический эффект развивается при приеме разовой дозы более 100 мг/кг. Клинические проявления могут отсутствовать на протяжении многих часов после приема большой дозы парацетамола. У нелеченных больных выделяют 4 стадии отравления (табл.4).

Таблица 4

Стадии при отравлении парацетамолом (Румак Б.Х., 1994)

Стадия	Время в ч., после приема лекарства	Признаки
I	½ - 24	Анорексия, тошнота, рвота, чувство разбитости, бледность кожных покровов, потливость
II	24 - 48	Исчезновение перечисленных симптомов. Появление болей в правом подреберье. Повышение уровня билирубина, печеночных ферментов, удлинение протромбинового времени, снижение концентрации V и VIII факторов свертывания крови. Олигурия.
III	72 - 96	Возврат анорексии, тошноты, рвоты, недомогания. Значительные нарушения функционального состояния печени.
IV	4 дня – 2 недели	Нормализация функции печени

Должна настораживать динамика клинической картины: гастроинтестинальные симптомы то появляются, то самопроизвольно исчезают. Средняя продолжительность «светлого промежутка» в среднем составляет до 2-х суток, после чего манифестируются признаки гепатита, при этом подъем трансаминаз может достигать 500-кратного уровня. У 30% развивается фульминантная печеночная недостаточность, у 20% - некроз дистальных почечных канальцев. Возможно также токсическое поражение миокарда. В случае выздоровления в течение 5-10 дней клинико-лабораторная симптоматика исчезает без остаточных изменений.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В медицинской литературе последних лет появляется все больше сообщений о гепатотоксичности НПВП. Практически любой препарат из этой группы может быть причиной ЛПП. Повреждение печени может возникать непосредственно после начала терапии, в процессе 2-3-недельного курса лечения, спустя недели и даже месяцы после его завершения. У 5-27% пациентов такие повреждения протекают бессимптомно и выявляются лишь по повышению активности трансаминаз плазмы. Клинико-морфологические формы могут быть в виде острого гепатита, холестаза, желтой атрофии печени с развитием фульминантной печеночной недостаточности [18,19].

Наиболее широко изучена гепатотоксичность первого из НПВП - ацетилсалициловой кислоты (аспирин). На фоне приема салицилатов возможно развитие такого грозного осложнения, как синдром Рея (Reye) [15,17]. Данный синдром наблюдается почти исключительно у детей и подростков с лихорадкой вирусного происхождения. Это острое заболевание, проявляющееся токсической энцефалопатией и сопровождающееся жировой дегенерацией внутренних органов преимущественно печени и мозга, летальность 50-85%. В основе синдрома Рея лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β-окисления жирных кислот. Морфологически заболевание характеризуется признаками жировой дегенерации печени, вся паренхима печени перегружена жиром, отсутствуют некрозы и воспалительные инфильтраты. Острая энцефалопатия сопровождается отеком мозга, дегенерацией нейронов с поражением митохондрий.

Клиническая картина. Через 3-7 суток от начала заболевания внезапно на фоне выздоровления от банальной простудной или кишечной инфекции появляется постоянная неукротимая рвота. Быстро, иногда в течение нескольких часов, изменяется поведение больного, нарушается сознание, появляются атаксия, судороги и, наконец, кома. Обращает на себя внимание гепатомегалия: печень умеренно увеличена, иногда болезненная при пальпации. Желтухи практически никогда не

бывает. У большинства больных имеются геморрагические проявления в виде петехиальной сыпи, экхимозов, реже гематурии или рвоты «кофейной гущей». Наиболее постоянным и характерным лабораторным признаком является гипераммониемия: концентрация аммиака крови повышается в 5-10 раз. Активность аминотрансфераз сыворотки повышена от 2 до 10 раз по сравнению с нормой при нормальном уровне билирубина. Уже в первые дни токсикоза не исключается развитие почечной недостаточности (олигурия, азотемия и др.).

Прогноз заболевания обуславливается степенью коматозного состояния (табл.5) - чем меньше ребенок (первые два года жизни), тем выше риск неблагоприятного исхода.

Таблица 5
Стадии синдрома Рея (Румак Б.Х., 1994)

Первая	сонливость, заторможенность, неадекватная реакция на распрос, рвота, но ребенок способен ходить
Вторая	ступор, затрудненная речь, ребенок не может передвигаться, не контактирует с окружающими
Третья	делирий, двигательное возбуждение, гиперрефлексия, гипервентиляция, появление патологических рефлексов, клонус стоп, зрачковые рефлексы и самостоятельные дыхательные движения сохранены
Четвертая	кома, декортикационная ригидность, гиповентиляция, сменяющаяся отсутствием самостоятельного дыхания, угасание и отсутствие зрачкового рефлекса
Пятая	судороги, остановка дыхания

Диклофенак. Считающийся «золотым стандартом» НПВП диклофенак натрия (вольтарен) также обладает гепатотоксичным действием. Описаны клинические признаки, данные гистологии и ультраструктура цитолитически-холестатического гепатита, вызванного диклофенаком. Повреждения печени могут быть тяжелыми и даже смертельными. Симптомы появляются в промежутке от одной недели до одиннадцати месяцев, чаще в течение первых трех месяцев от начала лечения. Клиническая картина включает желтуху, кожный зуд, лихорадку, боли в животе, тошноту, рвоту и сыпь. Билирубин и ЩФ - умеренно, а трансаминазы - часто заметно повышены. В большинстве случаев это результат токсического действия метаболитов, реже связано с реакцией гиперчувствительности.

Частота нежелательных побочных эффектов со стороны печени при терапии диклофенаком оказалась в 4,7% - 5,3 раза выше, чем при терапии цефекоксиком или ибупрофеном.

Нимесулид (Найз, Нимулид). В настоящее время в литературе нет единого мнения о гепатотоксичности нимесулида. Имеется большое количество сообщений из разных стран о развитии фульминантного гепатита на фоне приема нимесулида, в том числе сообщения о патологическом воздействии препарата на печень у детей с описанием случаев, сочетавшихся с синдромом Рея. Однако в ряде исследований гепатотоксичность нимесулида признана незначительной. Применение нимесулида в качестве жаропонижающего в настоящее время недопустимо.

Индометацин. Фатальные случаи, связанные с тяжелым нарушением функции печени при применении индометацина у детей, послужили основанием для того, чтобы не рекомендовать этот препарат до 11-летнего возраста.

Изучение гепатотоксичности новых селективных НПВП в детской практике требует масштабных мультицентровых исследований: в настоящее время мелоксикам (мовалис) в РФ разрешен для использования у детей с 12-летнего возраста.

Антимикробные препараты.

Макролиды широко применяются во всем мире. Мониторингу их безопасности уделяется пристальное внимание. Практически все макролиды обладают гепатотоксичностью, выраженной в разной степени. Однако применяемые в клинической практике дозировки недостаточны для проявления прямого гепатотоксического эффекта макролидов. Для развития нежелательных реакций (НР) требуется наличие факторов риска: повышенная доза препарата, генетическая предрасположенность, одновременный прием ЛС, потенцирующих неблагоприятный эффект макролидов, наличие фонового заболевания печени. Особая осторожность требуется при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов в высоких дозах, особенно в педиатрической практике. Тяжелые НР описаны при применении азитромицина и кларитромицина [1].

Азитромицин. Признаки повреждения печени, проявляющиеся бессимптомным повышением маркеров цитолиза и иногда клиническими симптомами, встречаются достаточно часто, в том числе и в детской популяции. Помимо бессимптомной, а также нетяжелой клинически манифестной формы ЛПП на фоне приема азитромицина, описаны случаи внутрипеченочного холестаза /холестатического гепатита.

С 1991 года начали поступать сообщения о развитии гепатоцеллюлярного некроза, в ряде случаев с летальным исходом, в том числе и среди детей, ассоциируемых с приемом азитромицина. В этой связи, в 2000 году от регулирующих органов поступила рекомендация о внесении в инструкцию указания на возможность развития гепатонекроза, острой печеночной недостаточности и летального исхода. Эксперты FDA в 2011 году в очередной раз подтвердили необходимость присутствия данного предупреждения в инструкции.

Эритромицин. Гепатотоксичность описана более 40 лет назад: дозозависимое и, возможно, иммуноаллергическое повреждение (некроз) гепатоцитов. Риск развития ЛПП, преимущественно легкой степени, при применении эритромицина оценивается как высокий: повышение уровня ферментов цитолиза наблюдалось у 15%, а развитие явных признаков гепатита у 2% пациентов, принимавших препарат не менее 2-х недель. Прогноз благоприятный: клинические и биохимические изменения исчезают через 2-5 недель. В единичных случаях симптомы холестаза сохранялись до 3-6 месяцев.

Кларитромицин. Риск гепатотоксичности аналогичен эритромицину, возможно развитие холестатического гепатита при приеме повышенных доз. Появление новых сообщений о развитии связанных с препаратом эпизодов острой печеночной недостаточности потребовало внесения изменений в инструкцию, в частности предостережения о возможности развития гепатонекроза, острой печеночной недостаточности и летального исхода.

Джозамицин. По данным клинических исследований, частота легких НР при применении препарата составляет 4,8-8%, возможно развитие нетяжелых форм холестатического гепатита. До настоящего времени в литературе отсутствуют сообщения о развитии тяжелых форм ЛПП даже при использовании сверхвысоких доз препарата. Это определяет приоритет применения джозамицина у наиболее чувствительной категории пациентов – беременные женщины и дети.

Противотуберкулезные препараты практически все обладают гепатотоксическим действием.

Изониазид. Через 4-6 месяцев от начала лечения может развиваться гепатит, часто протекающий латентно. У 1% больных изониазид вызывает цитолитическую желтуху и в 10-20% случаев подъем трансаминаз не менее, чем в 3 раза. Продолжение приема препарата может привести к развитию фульминантной печеночной недостаточности. Изониазид усиливает токсичность парацетамола вследствие индукции ферментных систем цитохрома Р-450.

При назначении препаратов, способных вызвать гепатонекроз и острую печеночную недостаточность, для обеспечения безопасности пациента необходимо периодически оценивать состояние печеночных функций, уделяя особое внимание биохимическим изменениям – предвестникам развития лекарственного повреждения печени.

Лечение

При лекарственной гепатопатии раннее распознавание этиологического фактора имеет решающее значение. Отмена препарата в большинстве случаев позволяет свести к минимуму степень повреждения печени и приводит к быстрому разрешению симптомов.

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

При назначении многих лекарственных препаратов, особенно дающих дозозависимый эффект, необходим периодический контроль серологических печеночных тестов. 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 настороженность 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 необходима, например при длительно сохраняющихся и выраженных симптомах, она выполняет функцию вспомогательного лечения для более быстрого разрешения болезни.

Единственный специфичный метод лечения именно лекарственного повреждения – применение N-ацетилцистеина на ранних стадиях отравления ацетаминофеном (парацетамолом) в первые 16 часов: максимально быстрое введение N-ацетилцистеина в дозе 140 мг/кг перорально с последующим переходом на 70 мг/кг каждые 4 часа.

Показано, что при поражении, индуцированном вальпроатом натрия, положительное действие оказывает L-карнитин. К сожалению, специфичных антидотов против большинства лекарственных препаратов не разработано. Ускорению регресса патологических изменений в печени способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических препаратов, таких как урсодеоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, альфа-липоевая кислота, адеметионин. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций гиперчувствительности используют глюкокортикостероиды в виде небольших доз преднизолон.

Урсодеоксихолевая кислота показана при лекарственных гепатопатиях, протекающих с длительно сохраняющимся холестазом. Для уменьшения зуда назначается холестирамин. При выраженной желтухе показан плазмаферез, так как высокий уровень билирубина ассоциирован с высокой вероятностью осложнений.

Препараты эссенциальных фосфолипидов (в частности, Эссенциале Н) широко применяются как средство вспомогательной терапии ЛПП, способствуя более быстрой регенерации печеночных клеток после отмены причинного препарата. Эссенциальные фосфолипиды при длительном приеме, не менее 3-х месяцев, способствуют активации и защите фосфолипидзависимых ферментных систем, улучшают детоксикационную функцию печени, восстанавливают ее клеточную структуру, улучшают регенерацию и тормозят формирование в ней соединительной ткани.

В части случаев при лекарственной гепатопатии возникают показания к неотложному проведению трансплантации печени. Так, при отравлении парацетамолом используют Критерии Королевского колледжа (Kinqs College criteria): рН < 7,3 (независимо от выраженности энцефалопатии); протромбиновое время > 100с (или МНО > 7,7); уровень сывороточного креатинина > 3,4 мг/дл при наличии энцефалопатии III-IV стадии [20,22,23].

Заключение

По статистическим данным, около 50% побочных реакций на лекарственные препараты является следствием ошибок медицинского персонала [22]. Проблема лекарственной гепатотоксичности занимает важное место в клинической практике врачей всех специальностей, занимающихся лечебной работой. Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций ЛС существенно осложняет возможность их предотвращения. Препараты, прошедшие все необходимые исследования, могут представлять опасность в отношении развития малопредсказуемых реакций гиперчувствительности. При назначении практически любого медикаментозного средства надо иметь в виду возможность развития лекарственного поражения печени.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? РМЖ 2011; 18:1118-121.
2. Aithal J., Watkins P., Andrade R. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011; 89(6): 806-815.
3. Navarro V., Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *The new England journal of medicine*. 2006; 354 (7): 731-739.
4. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic disease. *Pathologie-biologie*. -1999; 47(9):928-937.
5. Chalasani N., Fontana R., Bonkovsky H. Drug induced liver injury Network (DILIN). *Gastroenterology*. 2008; 135:1924-1934.
6. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста.- М., 2006, С.44.
7. Dover Study «Ibuprofen versus paracetamol in pediatrics fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded Study И.К. *Current medical research and opinion*. 2007;23 (9):200-207.
8. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. *Гастроэнтерология*. 2011;2:35-41.
9. Vuppalanchi R., Liongpunsakue S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncrastic drug-induced liver injury in the USA. *Am.J.Gastroenterol*. 2007; 102:558-562.
10. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей./Под ред. В.Т. Ивашкина. // М: Издат. дом М-Вести, 2005, с.122-131.
11. Andreo P., Retoldini T, Nagio F. et al. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment. *J.*

12. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic disease. *Pathologie-biologie*. 999; 47(9):928-937.
13. Benichou E. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatology*. 1990;11:272-276.
14. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. 1 A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug – induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology* 1993; 46 (11): 1323-1330.
15. Запруднов А.М. Синдром Рея в детском возрасте. Парацетамол в педиатрической практике. М.: Стерлинг хелс, 1995, с.59.
16. Ребенок и лекарство. Справочное пособие для детских врачей. Под ред. Проф. А.Д.Царегородцева. М.: Издательство «Оверлей», 2008, т.4:164-165.
17. Румак Б.Х. Лекарственное поражение печени. Синдром Рея. Педиатрия, пер. с англ., рук-во, книга 8//Под ред. Р.В. Бергмана, В.К. Вогана. М.: Медицина, 1994:238-241.
18. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Гешева З.В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Педиатрия*. 2009; 5: 155-160.
19. Муравьев Ю.В., Осипова Е.В., и др. Токсическое повреждение печени диклофенаком натрия. *Клин. фармакология и терапия*. 2002;2:94-96.
20. Шульпекова Ю.Н. Лекарственные поражения печени. *Врач, специальный выпуск*. 2010:4-8.
21. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени. РМЖ, гастроэнтерология. 2001; (9):13-14.
22. Радченко В.Г. Лекарственные поражения печени. // Новые СПб-б врачев. Новости. 2004;4:25-29.
23. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под ред. Ивашкина В.Т., Буеверова А.О. М.: Издательство «Литера», 2009:158-167.
24. Byornsson E., Olsson K. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*, 2005; 42: 481-489.
25. Hughes B. Industry concern over EИ hepatotoxicity guidance. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7 (9):719.

References

1. Belousov Yu.B. Lekarstvennyye porazheniya pecheni, assotsiiruyemyye s makrolidami. Ochevidna li svyaz? // RMZh 2011; 18: 1118-1121.
2. Aithal J., Watkins P., Andrade R. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2011; 89(6): 806-815.
3. Navarro V., Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *The new England journal of medicine*. 2006; 354 (7): 731-739.

4. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic disease. *Pathologie-biologie*. 1999; 47(9):928-937.
5. Chalasani N., Fontana R., Bonkovsky H. Drug induced liver injury Network (DILIN). *Gastroenterology*. 2008; 135:1924-1934.
6. Tatochenko V.K. *Prakticheskaya pulmonologiya detskogo vozrasta*. M.: 2006:44.
7. Dover Stady «Ibuprofen versus paracetamol in pediatrics fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded Study И.К. Current medical research and opinion. 2007;23 (9):200-207.
8. Kovtun A.V., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. i dr. Lekarstvenno-indutsirovannyye porazheniya pecheni. *Diagnostika i lecheniye. Gastroenterologiya*, 2011;2:35-41.
9. Vuppalanchi R., Liongpunsakue S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncrastic drug-induced liver injury in the USA. *Am.J.Gastroenterol.*- 2007; 102: 558-562.
10. Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey: Rukovodstvo dlya vrachey./Pod red.V.T. Ivashkina. - M: Izdat. dom M-Vesti, 2005:122-131.
11. Andreo P., Retoldini T, Nagio F.et al. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment. *J. Gastroenterol Hepatol*. 1999:158-67.
12. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic disease. *Pathologie-biologie*. 1999; 47(9):928-937.
13. Benichou E. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatology*. 1990;11:272-276.
14. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. 1 A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug – induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology* 1993; 46 (11): 1323-1330.
15. Zaprudnov A.M. *Sindrom Reya v detskom vozraste. Parasetamol v pediatricheskoy praktike*. M.: Sterling khels, 1995:59.
16. *Rebenok i lekarstvo. Spravochnoye posobiye dlya detskikh vrachey*. Pod red. Prof. A.D.Tsaregoroditseva. M.: Izdatelstvo «Overley», 2008,t.4:164-165.
17. Rumak B.Kh. Lekarstvennoye porazheniye pecheni. *Sindrom Reya*. *Pediatriya*, per. s angl., ruk-vo, kniga 8// Pod red. R.V. Bergmana, V.K. Vogana. M.:Meditsina, 1994:238-241.
18. Zholobova Ye.S., Konopelko O.Yu., Gesheva Z.V.Gepatotoksichnost nesteroidnykh protivovspalitelnykh preparatov. *Pediatriya*,2009; 5: 155-160.
19. Muravyev Yu.V., Osipova Ye.V., i dr. Toksicheskoye povrezhdeniye pecheni diklofenakom natriya.//*Klin.farmakologiya i terapiya*. 2002;2:94-96.
20. Shulpekova Yu.N. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. *Vrach, spetsialnyy vypusk*. 2010:4-8.
21. Buyeverov A.O. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. *RMZh, gastroenterologiya*. 2001; (9): s.13-14.
22. Radchenko V.G. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. *Novyye SP-b vracheb. Novosti*. 2004;4:25-29.
23. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v gepatologii*. Pod red. Ivashkina V.T., Buyeverova A.O. M.: Izdatelstvo «Literra»,2009:158-67.
24. Byornsson E., Olsson K. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*,2005; 42: 481-489.
25. Hughes B. Industry concern over EИ hepatotoxicity guidance. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7 (9):719.

Сведения об авторах:

Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Волкова д. 18; тел.: 8(843) 236-96-88; E-mail: maltc@mail.ru

Давыдова Валентина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Волкова, 18; тел. 8(843)236-96-88; E-mail: gsm98@mail.ru

Мансурова Гузель Шамилевна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Волкова д. 18; тел.: 8(843) 236-96-88; E-mail: gsm98@mail.ru

© С.В. Мальцев, В.М. Давыдова, Г.Ш. Мансурова, 2013