

# Лекарственно-индуцированные поражения печени: коллизии тандема «лекарства-печень» в детской практике

Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев, Л.В. Богомаз

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва  
e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

## Сведения об авторах

1. Харитоновна Любовь Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ Минздрава России, Scopus Author ID: 7004072783

2. Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (РНИМУ) Минздрава России, главный редактор журнала «Медицинская сестра», Scopus Author ID: 56848239000

3. Богомаз Людмила Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования ФДПО РНИМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0786-1909>

## Резюме

Известно более 1200 лекарств с доказанными побочными печеночными эффектами. Дети (особенно новорожденные и младенцы) представляют собой уникальную популяцию со специфическими характеристиками всасывания, метаболизма и выведения лекарственных средств, которые могут предрасполагать к гепатотоксичности. Существуют многочисленные факторы риска гепатотоксичности, связанных с особенностями пациентов и препаратами, а также описание некоторых механизмов и видов лекарственного поражения печени, включая классификационные подходы к их градации. В статье излагаются принципы некоторых методов лечения и профилактики гепатотоксичных эффектов, индуцированных лекарственными средствами. У детей наиболее часто фиксируется лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков, психотропных средств и нестероидных противовоспалительных препаратов. Основным клиническим типом гепатотоксичности является острый гепатит с летальностью 10%. Важна своевременная диагностика, что требует проводить мониторинг активности печеночных ферментов у лиц, получающих потенциально опасные лекарства.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, дети, лекарственно-индуцированный холестаза, мониторинг за функциями печени, медицинская сестра.

**Для цитирования:** Харитоновна Л.А., Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Лекарственно-индуцированные поражения печени: коллизии тандема «лекарства-печень» в детской практике. Медицинская сестра. 2022; 24 (5): СТР DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-05-09>

**Drug-induced liver lesions: collisions of the «medicine-liver» tandem in pediatric practice**

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev, L.V. Bogomaz

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

## Information about the authors

1. Lyubov A. Kharitonova, MD, Professor, Head of Department Pediatrics with infectious diseases in children, Faculty of Additional Professional Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Scopus Author ID: 7004072783

2. Konstantin I. Grigoryev, MD, Professor of Department Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, «The Nurse» journal Editor-in-Chief, Scopus Author ID: 56848239000

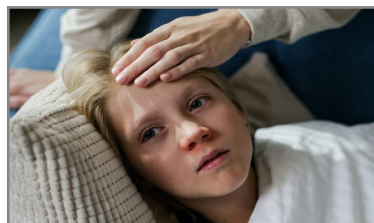
3. Lyudmila V. Bogomaz, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-0786-1909>

## Abstract

Peptic ulcer is a chronic relapsing disease characterized by the formation of a defect in the wall of the stomach and / or duodenum. The incidence of upper gastrointestinal bleeding is 30–150 per 100,000 adults per year, and in most cases they result in hospitalization. In 68% of cases, people are over 60 years old, and 27% are over the age of 80 years. Mortality from PU continues to be high (5-10%, up to 15%). The cause of occurrence is a combination of predisposing internal (genetic markers, microflora) and external factors. A significant contribution to the development of peptic ulcer is prescribed by the bacteria *Helicobacter pylori*. At the moment, as a conservative treatment, it is recommended to focus on antibiotic therapy in order to eliminate the pathogen and reduce its pathological effect on the wall of the affected organ. Of the available spectrum of antibiotics, metronidazole is considered the most suitable, since it has high activity against *Helicobacter pylori* when administered orally, efficiency in short courses of treatment, high bioavailability, good penetration into organs and tissues.

**Key words:** drug-induced liver injury, children, drug-induced cholestasis, monitoring of liver functions, nurse.

**For citation:** Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Bogomaz L.V. Drug-induced liver damage: collisions of the drug-liver tandem in pediatric practice. *Meditsinskaya sestra (The Nurse)*. 2022; 24 (5): 50–56. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-05-09>



Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной которых является применение лекарственных средств (ЛС). По МКБ-Х — К71 — токсическое поражение печени.

Лекарственные поражения печени относятся к числу серьезных и распространенных заболеваний, следующих по частоте после вирусных гепатитов. В равной степени это касается детей. В настоящее время известно около 1200 ЛС практически всех фармакологических классов, способных вызвать ЛИПП, при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000 [1].

Если при приеме большинства ЛС в терапевтических дозах побочные или нежелательные эффекты, проявляющиеся морфофункциональными изменениями печени, возникают редко и отражают, как правило, индивидуальную непереносимость (идиосинкразию), то отдельные препараты обладают прямой гепатотоксичностью и могут вызывать как острые, так и хронические поражения печени. Количество случаев гепатотоксичности выросло в последние 10–15 годы в разы, что связано, в основном, с введением в клиническую практику новых ЛС и стандартами агрессивного лечения.

Наиболее часто с побочными реакциями в виде поражения печени имеют дело детские фтизиатры [2], онкогематологи [3], психиатры и неврологи [4]. Приходится проводить мониторинг за показателями печени практически всем больным, получающим базовую специфическую терапию. Например, у 20% больных, принимающих препарат изониазид, наблюдается цитолиз гепатоцитов, что проявляется увеличением активности трансаминаз и других ферментов-маркеров цитолиза в крови. В то же время, желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек возникает редко – только у 2-3 %.

Частота госпитализаций, связанных с ЛИПП, составляет в токсикологических центрах 5-20%, а частота фатальных исходов при лекарственных поражениях печени достигает 7–12% [5-6].

Существуют несколько факторов, которые искажают сведения о частоте поражений печени при приеме ЛС у детей, обычно в сторону недоучета:

- высокий процент безрецептурных продаж и отсутствия врачебного наблюдения;
- сезонные колебания приема ЛС – рост применения жаропонижающих средств и антибиотиков в осенне-зимний период;
- отсутствие в большинстве случаев клинически явных признаков поражения печени;
- недобросовестная статистика («знаю, но молчу»);
- неверное толкование причин поражения печени, в том числе недооценка возможности ятрогений лекарственного происхождения.

**Этиология и патогенез.** В большинстве случаев речь идет о значительном превышении терапевтической дозы или длительном приеме препарата с потенциально опасным гепатотропным действием. Играет роль ослабление иммунной защиты, повышенная чувствительность больного ребенка, следует учитывать феномен рикошета при синдроме отмены препарата. Дети (особенно раннего возраста) представляют собой уникальную популяцию со специфическими характеристиками всасывания,

метаболизма и выведения ЛС, которые могут предрасполагать к гепатотоксичности.

В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные (тубазид, фтивазид) и антибактериальные средства, затем противоревматические средства, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Почти все современные НПВП обладают гепатотоксичностью, количественно выраженной в большей или меньшей степени; то же касается гормональных средств, цитостатиков, гипотензивных, антиаритмических и противосудорожных (фенобарбитал и др.) препаратов, многих биологически активных добавок.

ЛС способны вызывать различные по характеру и степени выраженности поражения печени:

- острый гепатит (парацетамол, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, азатиоприн и др.);
- хронический гепатит (изониазид, сульфаниламиды и др.);
- цирроз печени (меркаптопурин);
- внутрипеченочный холестаз (дждоламицин, кларитромицин, рифампицин, метилтестостерон);
- молниеносный (фульминантный) гепатит (парацетамол, вальпроевая кислота и др.);
- факторы, обуславливающие риск развития лекарственного поражения печени:
- одновременный прием 2-х лс и более в случае, когда 1 препарат может блокировать микросомальные ферментные системы печени, необходимые для метаболизма другого средства [7];
- возраст: чем младше ребенок, тем больше риск повреждения печени (особенно у новорожденных и детей первого года жизни);
- доза и длительность приема лс;
- лекарственно-пищевые взаимодействия;
- заболевания печени;
- ревматические заболевания, при которых требуется длительно использовать большие дозировки НПВП;
- нарушение функционального состояния почек.

**Метаболизм ЛС.** Патогенез поражения печени во многом объясняется процессами метаболизма ЛС.

При пероральном приеме препараты всасываются в кровь и по системе воротной вены попадают в печень, где преимущественно и осуществляется их биотрансформация. Метаболизм лекарственных веществ обычно проходит в три этапа:

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

*Первая фаза* обеспечивает метаболизм большинства ЛС. Липофильные соединения подвергаются окислению под влиянием микросомальной системы ферментов, называемых оксидазами смешанных функций, или монооксигеназами. Основными компонентами этой системы являются цитохром P450-редуктаза и цитохром P450-гемопротеин.

Идентифицировано более 50 изоферментов или изоформ системы P450. Каждый цитохром может катализировать метаболизм нескольких лекарственных соединений,

Типы ЛИПП [11]  
Types of drug-induced liver injury

Таблица 1.  
Table 1.

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2 × ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2 × ВПН	≤2
Смешанный	>2 × ВПН	>2 × ВПН	2–5

**Примечание:** ВПН - кратность к верхнему пределу нормы; R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН)

что создает основу для взаимодействия лекарств. В метаболической биотрансформации образуются метаболиты, которые могут обладать даже большей гепатотоксичностью, чем само лекарство [8].

Вторая фаза биотрансформации обеспечивает связывание образовавшихся в результате реакций I фазы метаболитов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные и ацетильные группы и др.). Как результат образуются нетоксичные соединения, которые выводятся с желчью или мочой (третья фаза). Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ.

Система цитохрома P450 играет ведущую роль как в обезвреживании ЛС, так и в развитии ЛИПП. Каждый изофермент системы P450 кодируется отдельным геном, полиморфизм которых может оказывать влияние на активность этих ферментов и, как следствие, изменять индивидуальную реакцию на ЛС. При одновременном приеме нескольких препаратов, конкурирующих за один участок связывания на ферменте, происходит изменение метаболизма ЛС с меньшей активностью. Ингибирование изоформ P450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма ЛС [9].

Помимо собственно токсического эффекта, значительный вклад в развитие ЛИПП вносят иммунные механизмы: аутоантитела к неоантигенам, цитотоксические Т-лимфоциты, синтез провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента

Выделяют прямой и непрямой типы повреждения печени. Прямой зависит от дозы ЛС, обусловлен действием самого препарата на клетки печени и такие органеллы, как митохондрии, микросомы, лизосомы. К препаратам с облигатным дозозависимым гепатотоксическим действием относят парацетамол, некоторые антибиотики (тетрациклины и др.), антимагнетолиты, азатиоприн, андрогены, эстрогены и др., приводящие к некрозу гепатоцитов.

Молекулярные механизмы поражений печени разнообразны, хотя наибольшее значение имеют:

- усиление перекисного окисления липидов.
- денатурация белков.
- истощение запасов атф.
- нарушение функций митохондрий.
- образование свободных радикалов.
- образование гаптенных.
- связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами.
- блокада транспортной рнк.
- связывание с мембранными рецепторами.
- нарушение гомеостаза кальция.
- разрушение клеточного цитоскелета.

Непрямой путь не связан с дозой ЛС и реализуется реже. Наблюдается при приеме препаратов различных фармакологических групп: амоксициллин клавуланат, изониазид, диклофенак, нитрофурантоин, сульфаметоксазол/триметоприм, рифампицин, инфликсимаб, ибупрофен и др. Непрямой тип отражает индивидуальную реакцию организма ребенка как проявление гиперчувствительности/идиосинкразии к ЛС; он также может быть обусловлен образованием нехарактерных для обычного метаболизма препарата химических соединений [10].

Для гепатотоксичных повреждений характерно нарушение билирубинового обмена и сосудистые нарушения (дилатация синусов, веноокклюзия). При морфологическом исследовании выявляется фокальный некроз гепатоцитов, жировая дистрофия, гранулематоз, холестаз, мононуклеарноэозинофильная инфильтрация и др. Большое значение в развитии гепатотоксического действия ЛС придают индивидуальным особенностям организма, наличию сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта, других органов и систем, состоянию питания и др.

**Классификация и морфологические особенности поражения печени.** Клинико-морфологические формы могут быть в виде острого гепатита, холестаза, желтой атрофии печени с развитием фульминантной печеночной недостаточности. ВОЗ, точнее CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences), предложила выделение определенных типов поражения печени ЛС согласно показателю R (см. табл. 1).

Кроме того, рекомендуется применять термин «острое повреждение печени» при длительности заболевания менее 3 мес., «хроническое» — при длительности заболевания более 3 мес. Это положение основано на том, что фиброз печени формируется через 3 мес. от начала процесса гепатоцеллюлярного типа, при холестатическом типе термин «хроническое» применим при длительности заболевания более 6 месяцев. Диагноз хронического ЛИПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени.

Первая группа характеризуется транзиторными изменениями метаболизма билирубина, но без морфологических изменений в печени.

Вторая группа – поражение печени воспалительного и холестатического характера, напоминающие вирусный гепатит. У детей появляются боли в животе, желтушное окрашивание кожи, темная моча, лихорадка. Повышается активность трансаминаз (прежде всего АЛТ), некоторых дегидрогеназ, возможно увеличение  $\gamma$ -глобулинов — свидетельство цитолиза и воспаления. Если преобладает холестаз, у детей появляются слабость, диспепсические расстройства, кожный зуд, желтуха, гепатомегалия.

Третью группу составляют редкие поражения печени, в основе которых лежат внутриспеченочные нарушения циркуляции и гранулематозные изменения. У детей они могут протекать бессимптомно, их выявление возможно при обследовании больного (лабораторные характеристики, КТ, динамическая гепатобилисцинтиграфия).

**Фенотипы лекарственных поражений печени.** Для ЛИПП характерно разнообразие клинико-морфологических вариантов [12]. Согласно А. Ortega-Alonso и соавт. [13], выделяются следующие фенотипические формы поражения (табл. 2).

**Клиническая картина.** Остановимся на некоторых клинических формах ЛИПП.

Клинико-морфологические формы (фенотипы) ЛИПП  
Clinical and morphological forms (phenotypes) of drug-induced liver injuries

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Острое повреждение гепатоцитов	Изониазид, ацетилсалициловая кислота, ранитидин, сульфаниламиды	Лобулярная преимущественно лимфоцитарноплазмочитарная инфильтрация ± дистрофия и некроз гепатоцитов, очаговая дезорганизация печеночных балок, холестаза отсутствует
Аутоиммунопо-добный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, ипилиму-маб	Плазмоклеточная перипортальная инфильтрация
«Чистый» холестаз	Анаболические стероиды, эстрогены	Холестаз в цитоплазме гепатоцитов и/или дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления
Холестатический гепатит	Фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин, ранитидин	Портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание централобулярного холестаза
Гранулематозный гепатит	Изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол	Эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза
Хронический гепатит	Парацетамол, диклофенак, изониазид, ме-тотрексат, метилдопа, азатиоприн	Инфильтрация портальных трактов и перипортальной зоны, фиброз портальных трактов с распространением в паренхиме
Макровезикулярный стеатоз	Тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5-фторурацил, метотрексат, тамоксифен	Накопление в гепатоцитах крупных липидных капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Микровезикулярный стеатоз	Вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин	Диффузное накопление мелких капель липидов в гепатоците с центральным расположением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Неалкогольный жировой гепатоз	Тамоксифен, амиодарон	Макро- и микровезикулярный стеатоз, гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов без значительной инфильтрации
Синдром исчезающих желчных протоков	Амоксициллин-клавуланат, сульфаниламиды	Отсутствие межлобульных желчных протоков более, чем в 50 % портальных трактов в биоптате
Фиброз/цирроз	Изониазид, метотрексат, метилдопа, папаверин	Нарушение архитектоники печени, тяжелый септальный фиброз, образование ложных долек (узлов регенерации гепатоцитов)

*Хронический лекарственный гепатит.* По клиническим проявлениям напоминает острый или аутоиммунный гепатит. У части больных вначале появляются слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, затем желтуха. Возможно появление на коже телеангиоэктазий, на ладонях — пальмарной эритемы. В биохимическом анализе крови: повышение концентрации билирубина, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), снижение протромбинового индекса, альбумина и др. В других случаях возможны постепенное развитие заболевания, сохранение в течение длительного времени диспепсического и астенического синдромов. Возможны появление субиктеричности склер, тяжести в правом подреберье, повышение активности трансаминаз, ЩФ. При продолжении приема ЛС, вызвавшего гепатит, симптоматика, как правило, прогрессирует, а при отмене лекарства состояние больного улучшается. Сохранение этих симптомов на протяжении 3 мес свидетельствует о формировании хронического лекарственного гепатита.

*Лекарственно-индуцированный холестаз* обычно ассоциируется с антибиотиками (цефтриаксон, макролиды, пенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, макролиды), НПВП (диклофенак, ибупрофен, нимесулид и др.), глюкокортикостероидами, антисекреторными препаратами, каптоприлом, сартанами, статинами, сульфаниламидами, анаболическими стероидами, с эстрогенами, производными сульфанилмочевины и некоторыми фитопрепаратами (большой чистотел, солодка). Он может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока».

Различают 3 основных механизма развития лекарственно-индуцированного холестаза:

- холестаз, обусловленный обструкцией мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков. он

может протекать остро и саморазрешаться после отмены ЛС или же принимает затяжное течение, приводя к вторичному билиарному циррозу.

- холестаз, связанный с нарушением гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит).
- холестаз, вызванный внепеченочной обструкцией (лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит).

В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно-индуцированного холестаза, выделяют также воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный холестаз (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин).

В качестве клинических вариантов описаны «фенотиозиновый» и «стероидный» лекарственноиндуцированный холестаз [14]. Холестаз «фенотиозиновый» встречается у пациентов, получающих эритромицин и трициклические антидепрессанты. В его основе лежит сочетание реакций идиосинкразии и гиперчувствительности замедленного типа.

Характеризуется острым началом с лихорадкой, значительным повышением уровня трансаминаз и ЩФ. При отмене ЛС обычно наступает полное разрешение, но в редких случаях возможно прогрессирование в билиарный цирроз печени.

Холестаз «стероидного» типа не сопровождается выраженным гепатоцеллюлярным воспалением. Для него характерно постепенное развитие с повышением уровня ЩФ; активность аминотрансфераз обычно не изменяется. После отмены препарата наступает полное излечение.

*Лекарственно-индуцированный билиарный сладж* обычно развивается на фоне применения цефалоспоринов (цефтриаксон, цефтазидим) и НПВП.

Протекает бессимптомно, но у некоторых больных может развиваться типичный приступ желчной колики.

Цефтриаксон индуцирует обратимый сладж желчи у 25-45% пациентов. У 2% больных, получающих цефтриаксон, развивается холелитиаз, нередко требующий хирургического вмешательства.

Есть сообщения о способности циклоспорина, антикоагулянтов, наркотических и антихолинергических средств вызывать желчно-каменную болезнь (ЖКБ) через стадию билиарного сладжа [15].

Особые механизмы для формирования билиарного сладжа и желчных камней характерны для детей раннего возраста. Часто эти изменения в стенке желчного пузыря носят обратимый характер [16].

**Стеатогепатит.** Лекарственно-индуцированный стеатогепатит развивается на фоне длительного приема ЛС, особенно ГКС, противомаларийных препаратов, амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция. Следует учитывать, что для развития лекарственно-индуцированного стеатогепатита существенно наличие в качестве фона предрасполагающих факторов — сахарного диабета, ожирения центрального генеза и дислипидемии.

**Синдром Рея.** Гепатотоксичность НПВП нашла многочисленные подтверждения. Практически любой препарат из этой группы может быть причиной ЛИПП. Повреждение печени может возникать сразу после начала терапии, в процессе курсового лечения, спустя недели и даже месяцы после его завершения. У четверти пациентов такие повреждения протекают бессимптомно и выявляются лишь по повышению активности трансаминаз плазмы.

Наиболее широко изучена гепатотоксичность первого из НПВП – у ацетилсалициловой кислоты (аспирина). На фоне приема салицилатов возможно развитие такого грозного осложнения, как синдром Рея (Reye). Данный синдром наблюдается почти исключительно у детей и подростков с лихорадкой вирусного происхождения. В связи с этим даже наложен запрет на использование аспирина при ветряной оспе и кори, хотя круг заболеваний на фоне лечения АСК-содержащими препаратами лихорадок вирусного происхождения, при которых возможно развитие синдрома Рея, включают ОРВИ, энтеро- и ротавирусные инфекции, в редких случаях гепатит А и ВИЧ, а также бактериальные инфекции. Клиническая картина синдрома Рея характеризуется острым течением заболевания, проявляющимся токсической энцефалопатией с жировой дегенерацией внутренних органов преимущественно печени и мозга. Летальность 50-75%. В основе синдрома Рея лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот [17].

**Диагностика.** Лекарственные поражения печени считаются одними из сложных в клинико-диагностическом отношении. Диагноз ЛИПП является диагнозом исключения и, как правило, требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени.

Важен анамнез с указанием на прием ЛС и уточнением всех принимаемых больным ребенком препаратов за последние несколько месяцев, так как гепатотоксическое действие иногда может быть отсроченным. Нужно доказать связь клинических проявлений с употреблением препарата одновременно с изменениями функционального состояния печени.

Проводят комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, включая УЗИ, КТ, динамическую гепатобилисцинтиграфию, пункционную биопсию печени. Биохимические методы предусматривают определение активности внутриклеточных энзимов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, изоэнзим ЛДГ5), малатдегидрогеназы (МДГ, изоэнзимы МДГ 3 и 4),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и др. К биохимическим критериям диагностики ЛИПП относятся (при исключении иных причин) следующие:

- АЛТ: 5-кратное и более превышение верхней границы нормы.
- АЛТ: 3-кратное и более превышение верхней границы нормы при одновременном 2- и более кратном повышении концентрации билирубина.
- ЩФ: 2-кратное и более превышение верхней границы нормы (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ)

При гистологическом исследовании определяют гранулемы, наличие эозинофилов в воспалительном инфильтрате, зону демаркации между участком некроза и непораженной паренхимой печени. Хотя все эти признаки нельзя считать патогномичными, они могут быть использованы для разграничения вирусного, аутоиммунного и иных поражений печени [18].

Важным для оценки состояния пациента с ЛИПП является закон Хайя (англ. Hy's law) – уровень билирубина более 3 г/дл связан со смертностью, составляющей не менее 10% случаев [19].

О лекарственном повреждении следует всегда помнить при установлении этиологии любого острого и хронического заболевания печени.

**Дифференциальная диагностика.** Проводят дополнительные исследования: определение маркеров вирусных гепатитов, антинуклеарных, антимитохондриальных АТ, АТ к гладкой мускулатуре, железа крови, церулоплазмину,  $\alpha$ 1-антитрипсина и др. (табл. 3). Исключаются врожденные обменные заболевания, способные стать причиной поражения печени: гликогенозы – I типа (болезнь фон Гирке), III типа (болезнь Кори), IV типа (болезнь Андерсена), VI типа (болезнь Гирса) – заболевания, связанные с избыточным накоплением в клетках печени гликогена. Хронические поражения печени лекарственного генеза следует отличать от липоидозов: болезни Гоше (накопление в ретикулогистиоцитарных клетках азотосодержащих цереброзидов) и болезни Нимана-Пика (накопление в ретикулоэндотелиальных клетках фосфолипидов, главным образом сфингомиелина). Исключают галактоземию и фруктоземию и т.д.

**Лечение.** При подозрении и особенно при подтверждении острых лекарственных поражений печени препарат, вызвавший эти явления, необходимо немедленно отменить. Высококалорийная (90–100 ккал/кг в сутки) диета, богатая белками (2 г/кг) и углеводами, способствует восстановлению функции печени.

Назначается комплексное лечение, включающее дезинтоксикацию, глюкокортикостероиды (ГКС), урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Синдромальная терапия включает коррекцию водно-электролитных нарушений, стабилизацию гемодинамики, лечение острой почечной недостаточности и т.д. В частности, при

Основные исследования, которые применяются при дифференциальной диагностике ЛИБП [12]

Таблица 3.

Table 3.

Basic tests used in the differential diagnosis of drug-induced liver injury

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	Анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-PHk, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHk; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона-Коновалова	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда — Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

**Примечание.** CMV — цитомегаловирус; EBV — вируса Эпштейна — Барр; HSV — вирус простого герпеса; HEV — вирус гепатита E; HAV — вирус гепатита A; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; HDV — вирус гепатита D; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV — вирус varicella — zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); анти-SMA — антитела к гладким мышцам; анти-LKM-1 — антитела к почечно-печеночным микросомам, тип 1; анти-SLA — антитела к растворимому печеночному антигену.

выраженной желтухе и интоксикации показана инфузионная терапия 5–10% раствором декстрозы и кристаллоидами наряду с применением энтеросорбентов, включая внутривенное введение раствора альбумина. Альбумин, помимо других эффектов, будет выполнять роль дезинтоксиканта.

ГКС (преднизолон) назначают в дозе 0,5–1 мг/кг/сут с постепенным снижением при регрессе клинической симптоматики. ГКС могут быть полезны при аллергической природе гепатотоксичности за счет редукции воспалительной реакции. Однако это не влияет на выживаемость таких больных. Считается, что применение ГКС оправдано также при микровезикулярном стеатозе, вызванном метотрексатом, варфарином или внутривенным введением жировых эмульсий, а также при хроническом гепатите с торпидным течением. Кроме того, примерно до 1/3 больных с острой печеночной недостаточностью имеют сопутствующую надпочечниковую недостаточность, что обуславливает безусловное назначение гормонов [20].

УДХК (Урсосан и др.) воздействует практически на все звенья патогенеза лекарственного/токсического поражения печени, нормализует физиологическое функционирование гепатоцитов, холангиоцитов, биохимические показатели крови, восстанавливает гистологическую структуру печени и функции гепатобилиарной системы в целом.

При легком или среднетяжелом течении заболевания, помимо УДХК (13–15 мг/кг в сутки в 1 или 2–3 приема), назначают фосфолипиды (эссенциальные фосфолипиды) 600 мг 3 раза в день внутрь во время еды или адеметионин по 400–800 мг per os 2 раза в день. Другой вариант — эссенциальные фосфолипиды вводят в/в капельно или струйно медленно в дозе 500–1500 мг/сут в течение 1–2 нед с последующим назначением внутрь в дозе 1800–2500 мг/сут в течение 3–6 мес. При холестатических формах поражения назначение урсодезоксихолевой кислоты обязательно [7].

Эссенциальные фосфолипиды — признанные гепатопротекторы, но оказывают также желчегонное и антифибротическое действие. Среди них выде лим гептрал, Лив-52 и силимарин. Перечисленные препараты обладают универсальным механизмом действия.

Лечение начинают с парентерального введения адеметионина (Гептрал), преимущественно адеметионина 1,4-бутандисульфата (Гептрал) — гепатопротекторная терапия 1-й линии при тяжелых лекарственных повреждениях печени. Он может назначаться как перорально в дозах 800—

1600 мг/сут. (или 10—25 мг/кг/сут.), так и парентерально в дозах 400—800 мг/сут. (5—12 мг/кг/сут.) в зависимости от тяжести состояния и массы тела пациента [21].

Антидотов по защите печени всего три: фолиевая кислота как защита печени от метотрексата, L-карнитин — от депакина, N-ацетил L-цистеин или АЦЦ — от парацетамола. Используют следующие варианты введения N-ацетил L-цистеина:

1. пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа до 72 часов;

2. внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение одного часа, далее 50 мг/кг в течение 4 часов, далее 100 мг/кг в течение 16 часов.

Более эффективной и предпочтительной является пероральная схема приема N-ацетил L-цистеина.

При сильном зуде показан холестирамин, дозу которого следует титровать до облегчения зуда или появления диареи. К сожалению, помимо желчных кислот (источник зуда) холестирамин может связывать другие ЛС. Поэтому прием этих ЛС должен быть дискоординирован — за 1 ч до или через 6 ч после приема холестирамина.

В случае неэффективности или плохой переносимости холестирамина можно использовать рифампицин 600 мг/сут. Облегчение зуда происходит через 1–3 недели от начала лечения и обусловлено индукцией ферментов и увеличением клиренса желчных кислот.

Смягчает зуд в пределах 24 ч однократное внутривенное введение 8 мг ондасетрона, что происходит за счет блокирования 5-HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов на окончаниях сенсорных нервов.

Назначают также тиоктовую кислоту. Препарат снижает токсическое воздействие ЛС, поскольку способствует эффективной репарации ДНК после «окислительного стресса». Важнейшее свойство препарата — антиоксидантное действие

Практически все зарубежные авторы возникновения острой печеночной недостаточности вследствие приема ЛС считают прямым показанием к неотложной трансплантации печени как единственному средству сохранить больному жизнь, поскольку при развитии фульминантного гепатита и гепаторенального синдрома смертность может достигать 80%.

**Профилактика.** Для профилактики лекарственных поражений печени разработаны следующие рекомендации:

1. Строго соблюдать инструкции по применению препаратов.

2. Назначать ЛС с учетом показаний, лекарственных взаимодействий и в соответствии с принципом разумной достаточности.

3. Не назначать ЛС, на которые в анамнезе отмечалась неблагоприятная реакция.

У детей при проведении лекарственной терапии всегда приходится считаться с возможностью морфофункциональных поражений печени. Особого внимания заслуживают дети со склонностью к аллергическим реакциям и заболеваниями, в основе которых лежат иммунопатологические процессы.

В связи с тем, что у детей часто используются НПВП, необходимо к минимуму свести потенциальный риск гепатотоксичности от их назначения. Рекомендуется соблюдать принцип «самая низкая эффективная доза в самый короткий период», то есть больному дают самую низкую эффективную дозу НПВП в течение минимального промежутка времени. В качестве препарата первой линии используются самые безопасные НПВП [22].

Профилактика развития ЛИПП включает в себя тщательное собранный анамнез пациента, изучение коморбидных состояний, знание наличия хронических заболеваний печени, возможных межлекарственных взаимодействий при назначении ЛС, которые уже применяет пациент, а также тщательное мониторирование основных биохимических показателей (АЛТ, ЩФ и билирубин) при назначении препаратов, обладающих потенциальной гепатотоксичностью.

Перспективным выглядит определение генетической предрасположенности. Речь о функциональном и клиническом влиянии генетических вариаций канальцевых транспортеров и их роли в холестазах, индуцированном лекарствами [23]. Также следует учитывать печеночные базолатеральные переносчики ЛС в развитии лекарственно-индуцированного холестаза, которые повышая экспрессию пептидов, транспортирующих органические анионы и другие транспортные белки для захвата лекарств, могут повышать концентрацию некоторых лекарств в печени, тем самым провоцируя холестаза.

### Заключение

Не подвергая сомнению профессиональные, этические, деонтологические и другие аспекты работы врача-педиатра, следует всегда принимать во внимание возможность развития гепатотоксического действия препарата. Гепатотоксичность является главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС.

Препараты, даже прошедшие все необходимые исследования, могут представлять опасность в отношении развития мало предсказуемых реакций гиперчувствительности. Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций ЛС существенно осложняет возможность их предотвращения. Существует генетически детерминированное изменение активности изофермента цитохрома P450, поэтому необходимо с осторожностью назначать ЛС лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций.

Серьезной доказательной базы к использованию гепатопротекторов в профилактике медикаментозных поражений печени у детей до сих пор нет. При назначении практически любого медикаментозного средства надо иметь в виду возможность развития лекарственного поражения печени.

### Литература:

1. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Лекарственные поражения печени у детей. *Практика педиатра*. 2013; № 12 (декабрь): 9–15
2. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63(3): 91–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-91-97
3. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология* 2020;15(4):65–81
4. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Ших Н.В., и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-5.2022-1-14-21.
5. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1):85–115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
6. Tisdale J.E., Miller D.A., eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 1400 p.
7. Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355
8. Björnsson ES. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 602–8. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.062.
9. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7):876–87.
10. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Мед. совет*. 2017; 5: 100–7
11. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999. 146 p.
12. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. *MacSween's Pathology of the Liver*, 6th Edition, 2012: 645–760.
13. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016; 17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714
14. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis*. 2001; Vol. 12: 113–24.
15. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. *Практическая медицина*. 2014; 77 (№1, март): 20–25. Eremina E.Yu. Drug-induced liver injury. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 77 (№1, March): 20–25 (In Russ.)
16. Лупаш Н.Г., Шакарян К.А., Маталаева С.Ю., и др. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста – лечить консервативно или оперативно? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(4): 63–68. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-63-68>.
17. Запруднов А.М. Синдром Рея в детском возрасте. Парацетамол в педиатрической практике. М.: Стерлинг хелс, 1995: 59 с.
18. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., и др. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии. *Педиатрия*. 2016; т. 95. № 6: 10–18.
19. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 789 p.
20. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей СПб.: 2017: 116 с.
21. Казюлин А.Н., Вельшнер Л.З., Бяхов М.Ю., и др. Эффективность сопроводительной терапии адеметонином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации. *Злокачественные опухоли*. 2013; № 3: 16–34.
22. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г., и др. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060
23. Padda M.S., Sanchez M., Akhtar A.J., Boyer J.L. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011; 53(4): 1377–1387. doi: 10.1002/hep.24229

### References:

1. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N. Drug-induced diseases of the liver in children. *Praktika peditra*. 2013; No. 12 (December): 9–15
2. Borzakova S.N., Reyzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2018; 63(3): 91–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-91-97
3. Lariouva V.B., Snegovoy A.V. Possibilities of correcting drug liver toxicity in the treatment of patients with tumors of the blood system. *Onkogematologiya*. 2020;15(4):65–81
4. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Shikh N.V., et al. Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika /Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21 (In Russ.)
5. Ivashekin V.T., Baranovskiy A.Yu., Raikhel'son K.L., et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(1):85-115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
6. Tisdale J.E., Miller D.A., eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 1400 p.
7. Korenskaya E.G., Paramonova O.V. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355
8. Björnsson E.S. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 602–8. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.062.
9. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7):876–87.
10. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Med. soviet*. 2017; 5: 100–7
11. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999. 146 p.
12. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. *MacSween's Pathology of the Liver*, 6th Edition, 2012: 645–760.
13. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016; 17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714
14. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis*. 2001; Vol. 12: 113–24.
15. Eremina E.Yu. Drug-induced liver injury. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 77 (№1, March): 20–25. Lupash N.G., Shakarjan K.A., Matalayaeva S.Yu., Kharitonova L.A. Cholelithiasis in infants – conservative or surgical treatment? *Ros Vestn Perinatol i Peditr*. 2018;63(4):63–68. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-63-68>.
16. Zaprudnov A.M. Reye's syndrome in childhood. Paracetamol in pediatric practice. Moscow: Sterling Health, 1995: 59 p.
17. Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., et al. Problems and prospects of modern pediatric gastroenterology. *Pediatriya*. 2016; 95 (6): 10–18
18. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 789 p.
19. Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., et al. Drug-induced liver injury. Clinical recommendations for doctors St. Petersburg: 2017: 116 p.
20. Kazulin A.N., Velsheiner L.Z., Byakhov M.Yu., et al. Efficiency of accompanying therapy with ademetionine (Heptral) during antitumor drug therapy in patients with oncological diseases of various localization. *Zlokachestvennyye opukholi/Malignant tumors*. 2013; 3: 16–34
21. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Saliev K.G., et al. Drug-induced liver injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: lecture and clinical observation. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060 (In Russ.)
22. Padda M.S., Sanchez M., Akhtar A.J., et al. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011; 53(4): 1377–1387. doi: 10.1002/hep.24229