



И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии у больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска

Ключевые слова

Лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, факторы риска, сахарный диабет, фиброз, метацетиновый дыхательный тест.

Актуальность темы лекарственных поражений печени (ЛПП) обусловлена тем, что гепатотоксичность может возникнуть при применении любых лекарственных препаратов в терапевтических дозах, а клиническое течение и исходы ЛПП непредсказуемы. Для врача ЛПП являются сложной клинической проблемой в связи с тем, что спектр клинико-морфологических вариантов чрезвычайно широк, диагноз устанавливают методом исключения, не разработаны четкие принципы терапии, за исключением отмены лекарственного препарата [3].

Хотя все врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций на лекарственные препараты, в клинической практике этот диагноз устанавливают неоправданно редко. Так, у 2–5 % больных, госпитализированных по поводу желтухи, впоследствии выявляется лекарственное поражение печени; от 15 до 30 % случаев фульминантной печеночной недостаточности и около 40 % случаев острого гепатита у лиц старше 40 лет связаны с приемом лекарств (J.H. Lewis, 1999). В экономически развитых странах доля ЛПП в структуре заболеваемости и смертности населения значительна. Из миллионов известных химических веществ более 63 тыс. широко используют, из них примерно 55 тыс. соединений — это лекарства, представляющие опасность для человека. Ежегодно более 1 млн

человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. — умирают от них [5, 9]. Экономический ущерб составляет более 136 млрд долларов США в год [1]. Истинная частота ЛПП неизвестна из-за отсутствия широкомасштабных фармако-эпидемиологических исследований. Вместе с тем практически все исследователи подчеркивают, что истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить весьма затруднительно. Это обусловлено, с одной стороны, частыми случаями сокрытия врачами от больных побочных эффектов лекарств, с другой — недостаточной осведомленностью об их клинических проявлениях [10].

Лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых гепатотоксических реакций занимают средства противоопухолевой химиотерапии, в частности цитостатики [23, 28]. В последнее время удалось добиться излечения многих злокачественных новообразований, считавшихся ранее фатальными. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии. Однако недостатком полихимиотерапии являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков [11, 17], спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, а также необходимостью поддерживать достаточно

высокую терапевтическую дозу [6, 20]. Выраженность побочных эффектов зависит от препарата, общей и суммарной дозы препарата, а также длительности химиотерапии.

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени достаточно отмены препарата, послужившего причиной их возникновения, для обратного развития патологических изменений. Однако в случае применения химиотерапии у онкологических больных отмена гепатотоксичного препарата сопряжена с непосредственной или отсроченной угрозой для жизни пациента [22, 27]. В таком случае целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени. В связи с этим разработка и использование в клинической практике лекарственных средств, которые уменьшают токсичность цитостатиков без снижения их эффекта, являются актуальной задачей современной медицины.

Наличие ряда факторов (женский пол, ожирение, сахарный диабет, курение и др.) повышает риск развития лекарственного поражения печени [2, 4, 8, 14, 18]. Безусловно, значимыми являются доза препарата, а также длительность приема препарата, концентрация в сыворотке крови [21, 25, 26]. Однако для реализации побочных действий лекарств на печень большее значение имеют особенности организма человека. Так, риск развития лекарственного поражения печени, в частности риска фиброза, повышен у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [7, 8, 19, 24].

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственных гепатитов, недостаточно изучены вопросы патогенеза, отсутствует единая классификация и подходы к лечению. Кроме того, до сих пор не разработаны специфические диагностические тесты медикаментозного поражения печени.

Целью реабилитационных мероприятий при проведении терапии цитостатиками является уменьшение токсического действия на организм этой группы препаратов при достаточной их эффективности. Исследования в этом направлении могут не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, повысить эффективность уже существующих методов терапии, но также при условии применения гепатопротекторов повысить разовые и суточные дозы препаратов для повышения эффективности лечения больных без развития побочных эффектов.

Цель работы — изучить особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии в зависимости от факторов риска.

Материалы и методы

В исследование было включено 88 пациентов с ревматоидным артритом и лекарственными поражениями печени, развившимися на фоне длительной терапии метотрексатом.

В зависимости от факторов риска пациенты были распределены на четыре группы по 22 человека: в 1-ю вошли женщины с сопутствующим сахарным диабетом (СД), во 2-ю — мужчины с СД, в 3-ю — пациенты обоих полов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$), в 4-ю — пациенты обоих полов с нормальным ИМТ, выкуривающие более 20 сигарет в день.

Диагноз ЛПП устанавливали по данным лабораторных методов исследования (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 2 раза по сравнению с нормой) при исключении другой этиологии заболеваний печени (вирусной, аутоиммунной, наследственной), а также алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.

Критерии включения пациентов в исследование:

- взрослые пациенты (старше 18 лет);
- верифицированный диагноз ревматоидного артрита; терапия метотрексатом;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании и проведение всех необходимых диагностических и лечебных процедур;
- повышение уровня АЛТ и/или ЩФ более чем в 2 раза по сравнению с нормой;
- отсутствие по данным анамнеза и предыдущих исследований наследственных заболеваний печени (болезни Коновалова — Вильсона, гемохроматоза, дефицита α_1 -антитрипсина);
- отрицательный результат иммуноферментного анализа (ИФА) крови на маркеры вирусных гепатитов В, С и D;
- отрицательный результат ИФА крови на маркеры аутоиммунных гепатитов.

Критерии исключения из исследования:

- анамнестические данные об употреблении алкоголя в клинически значимых дозах (более 30 г/сут для мужчин, более 20 г/сут для женщин);
- острый вирусный гепатит в анамнезе в течение последних 12 мес;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- беременность, период лактации.

Тип ЛПП определяли в зависимости от степени повышения уровня АЛТ и ЩФ [12] (табл. 1).

Схема обследования пациентов была следующей:

1. Сбор демографических данных, анамнеза.
2. Общеклиническое обследование.
3. Биохимическое исследование крови.

Таблиця 1. Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Цитолитический	Более 2 норм	Норма	Более 5 норм
Холестатический	Норма	Более 2 норм	Менее 2 норм
Смешанный	Более 2 норм	Более 2 норм	2–5 норм

4. Исследование на наличие маркеров вирусных и аутоиммунных гепатитов в крови методом ИФА.

5. Исследование крови на наличие маркеров фиброза (α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин) методом ИФА.

6. Тест на критическую частоту мельканий.

7. Метацетиновый дыхательный тест.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли возможным причинам повышения уровня трансаминаз и ЩФ, уточняли частоту, количество и вид употребляемых алкогольных напитков, заболевания печени в анамнезе.

Клинико-лабораторное обследование включало определение уровня сахара в крови, тест толерантности к глюкозе, биохимическое исследование крови (определение уровня билирубина и его фракций, активности аспарагиновой (АСТ) и аланиновой трансаминаз, ЩФ).

Степень печеночной энцефалопатии (ПЭ) определяли с помощью теста на критическую частоту мельканий с использованием гепатоанализатора Hepatonormtm (Германия) до лечения и на 8-ю неделю лечения. Анализатор частоты мельканий вызывает интрафовеальный световой стимул с импульсами света заданной длины волны и яркости, который постепенно снижается, начиная с частоты 60 Гц [13, 16]. Интрафовеальный стимул получают благодаря вогнуто-выпуклой системе линз, что способствует аккомодации глаза к виртуальной картине источника света. С помощью этого метода частота красного света, который изначально генерируется как высокочастотный импульс (60 Гц), создает у пациента ощущение постоянного света, постепенно умень-

шающегося до мелькания. Пациенту необходимо отметить это изменение нажатием кнопки. Критическую частоту мелькания, на которой меняется восприятие, измеряют несколько раз после этапа практики, высчитывают среднее значение 8–9 результатов измерений. Это среднее значение называется критической частотой мельканий и используется для оценки тяжести ПЭ. Мелькание, как правило, определяется при частоте более 42 Гц. У пациентов с минимальной ПЭ этот показатель составляет менее 39 Гц (критическая величина), при I стадии ПЭ — 35,9–32,0 Гц, при II стадии — 31,9–28,0 Гц, при III стадии — менее чем 27,9 Гц.

Для определения массы функционирующих гепатоцитов (МФГ) был использован ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест (^{13}C -МДТ) [15]. Принцип метода заключается в том, что меченый нерадиоактивным изотопом ^{13}C -метацетин (производное фенаcetина) подвергается в печени ферментативному деметилированию и декарбоксилированию с участием микросомальных ферментов системы цитохрома P450. Конечным продуктом метаболизма ^{13}C -метацетина является $^{13}\text{CO}_2$, интенсивность выделения которого через легкие позволяет судить о функциональном состоянии микросомальных ферментных систем гепатоцитов. В ходе теста получают 10 дыхательных проб: исходную — до приема тестового завтрака (75 мг ^{13}C -метацетина, растворенного в 200 мл чая без сахара), 6 проб в течение первого часа (по одной каждые 10 мин) и 3 — в течение второго часа (по одной каждые 20 мин). Анализ проб проводили на инфракрасном спектрометре IRIS (Германия). В табл. 2 приведены показатели

Таблиця 2. Оценка результатов ^{13}C -метацетинового дыхательного теста

Суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ к 120-й минуте, %	Интерпретация результата
> 35	Стимулированная функция печени
20–35	Нормальная функция печени, МФГ — 100 %
10–20	Умеренное снижение детоксикационной функции печени без цирротических изменений, МФГ — 50–100 %
2–10	Выраженное снижение детоксикационной функции печени с цирротическими изменениями, МФГ — 20–50 %
< 2	Тяжелое снижение функции печени с цирротическими изменениями, МФГ < 20 %

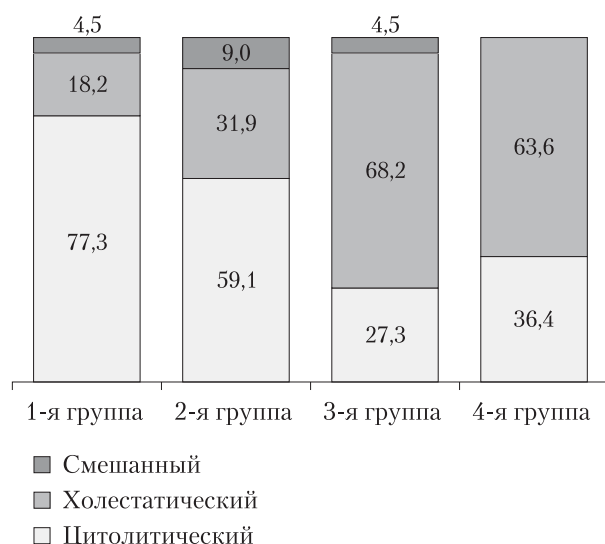


Рис. 1. Частота типов ЛПП в группах до лечения, %

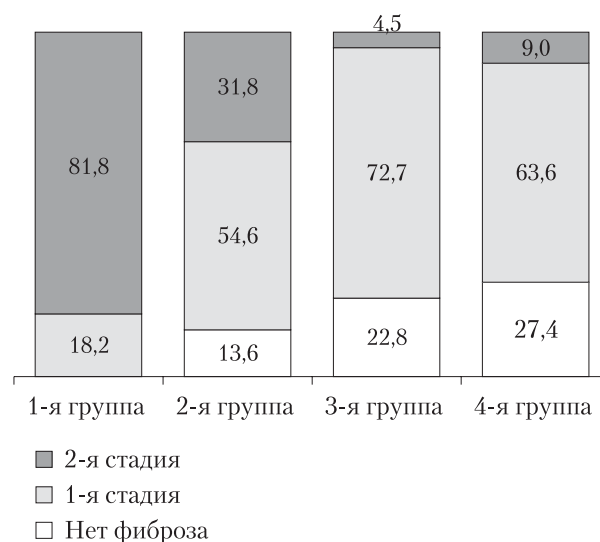


Рис. 2. Частота стадий фиброза в группах до лечения, %

нормальной и патологической суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ и ее соотношение с МФГ. Чувствительность и специфичность теста составляют более 90 % [13, 18].

С точки зрения доказательной медицины, к числу наиболее эффективных препаратов для лечения ЛПП, внутрипеченочного холестаза относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [9, 11, 13], так как они обладают широким спектром действия.

При холестатическом и смешанном варианте ЛПП пациентам мы назначали оригинальный препарат УДХК — «Урсофальк» в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 8 нед, при цитолитическом — препарат адеметионина в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 8 нед.

Результаты и обсуждение

Цитолитический тип ЛПП чаще регистрировали в группах пациентов с СД, особенно у женщин (у 77,3 % пациентов 1-й группы и у 59,1 % — 2-й; $p < 0,05$), а холестатический — в 3-й группе (рис. 1).

По результатам анализа крови на маркеры фиброза выявлено, что 2-я стадия фиброза печени также чаще встречалась в 1-й группе (рис. 2).

По результатам метацетинового дыхательного теста (табл. 3), умеренное снижение детоксикационной функции печени наблюдалось у большинства пациентов в группах с СД (у 77,3 % — в 1-й группе и у 68,2 % — во 2-й).

При проведении корреляционно-статистического анализа выявлено, что гликемия натощак имеет тесную положительную корреляцию как с уровнем АЛТ, так и с уровнем ЩФ, и не коррелирует с уровнем АСТ (рис. 3, 4).

Результаты теста на критическую частоту мельканий свидетельствуют о том, что степень ПЭ была выше в 1-й группе (рис. 5).

Оценку эффективности лечения проводили на 8-й неделе. Наиболее эффективным лечение было в группах пациентов без СД (нормализацию биохимических показателей (уровня АЛТ и ЩФ) наблюдали у 86,4 и 77,3 % пациентов 3-й и 4-й групп соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 3. Результаты метацетинового дыхательного теста до лечения

Группа	Нормальная функция печени	Умеренное снижение детоксикационной функции печени	Выраженное снижение детоксикационной функции печени
1-я	1 (4,5 %)	17 (77,3 %)	4 (18,2 %)
2-я	4 (18,2 %)	15 (68,2 %)	3 (13,6 %)
3-я	11 (50,0 %)	10 (45,5 %)	1 (4,5 %)
4-я	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	0

АЛТ, ммоль/л

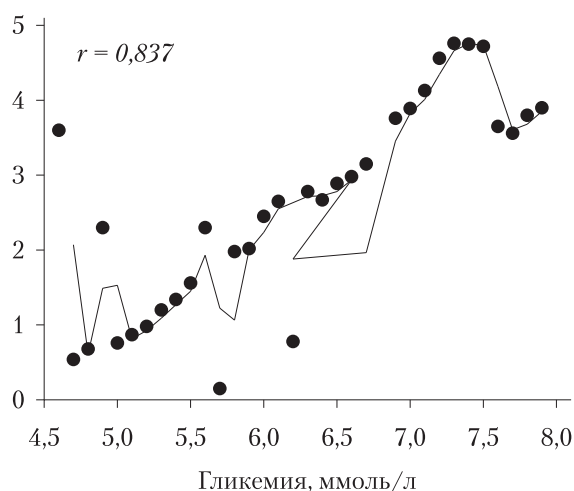


Рис. 3. Корреляция между гликемией натощак и АЛТ

ЩФ, ммоль/(с · л)

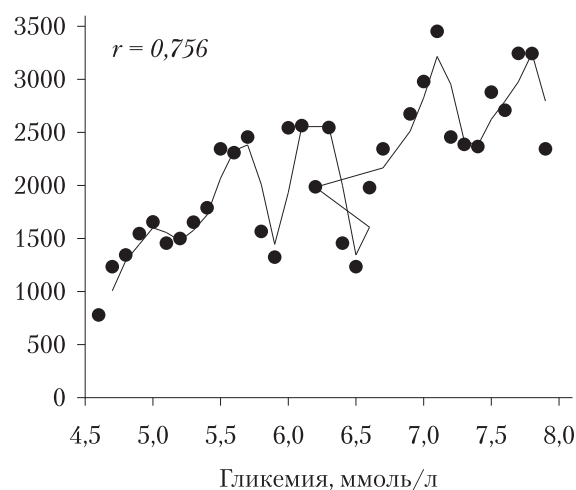


Рис. 4. Корреляция между гликемией натощак и ЩФ

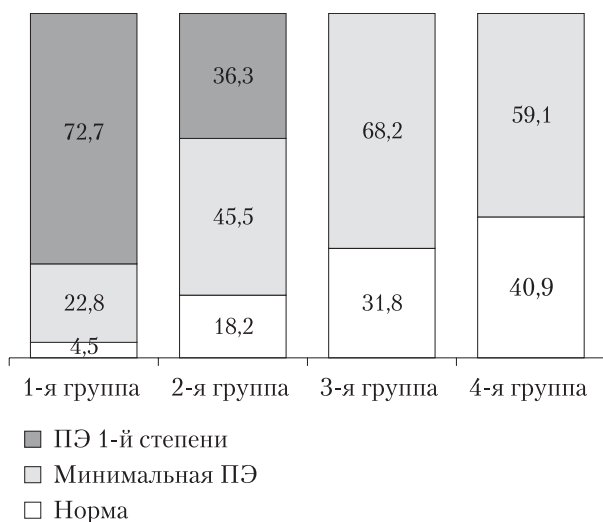


Рис. 5. Частота степени ПЭ до лечения, %

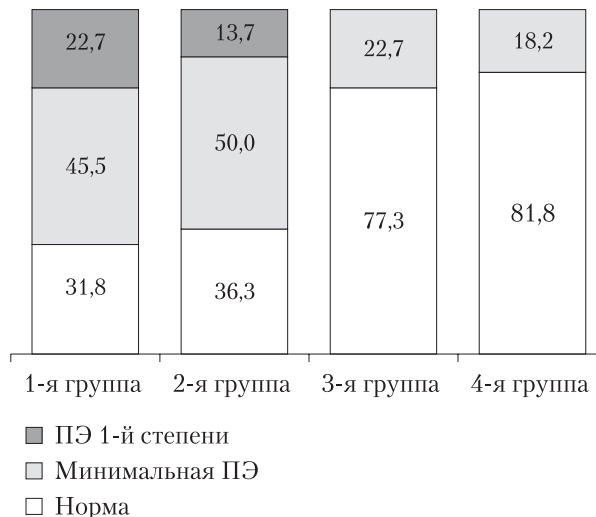


Рис. 6. Частота степени ПЭ после лечения, %

Нормальные показатели теста на критическую частоту мельканий и, соответственно, отсутствие ПЭ были также зарегистрированы у большинства пациентов 3-й и 4-й групп (рис. 6).

В ходе лечения у всех пациентов оценивали приверженность к лечению и переносимость препаратов на основе жалоб и общеклинического обследования. Значимых побочных эффектов, из-за которых пациенты выбыли бы из исследования, не отмечено. Все побочные эффекты были минимальными и не требовали отмены назначенного лечения. Так, у 2 человек в группах пациентов, принимавших «Урсофальк», наблюдали учащение стула, 3 больных в группах пациентов, принимавших препарат адеметионина, жаловались на тошноту и 1 — на головные боли.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что хуже поддающуюся лечению группу составляют больные с сочетанием ЛПП и СД. Лечение таких пациентов представляет сложную задачу, требующую комплексного подхода с привлечением гастроэнтерологов, эндокринологов и ревматологов (в случае развития ЛПП у пациентов ревматологического профиля на фоне длительной терапии метотрексатом).

Выводы

Наиболее значимым фактором риска ЛПП, оказывающим влияние на тип и течение ЛПП, а также на эффективность лечения, является СД. Комбинация СД с другими факторами риска (например, с женским полом) приводит к увеличению стадии фиброза, степени печеноч-

ной энцефалопатии и снижению детоксикационной функции печени.

Терапия на протяжении 8 нед холестатического и смешанного типа ЛПП препаратом

«Урсофальк», а цитолитического — препаратом адеметионина оказалась эффективной, с хорошим профилем безопасности и переносимости.

Список литературы

- Алятин Ю.С. Токсические поражения печени: Учеб.-метод. пособие. — М., 2002. — С. 31—34.
- Гельберг И.С., Вольф С.Б., Врублевская Н.И. и др. Негативные последствия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 4. — С. 12—14.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. — М., 2007. — С. 84—91.
- Ивашкин В.Т. и др. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей. — М., 2002. — С. 222—231.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М., 2004. — С. 9—23, 81—83.
- Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов / Под ред. акад. РАМН проф. В.Г. Кукеса, чл.-кор. РАМН, проф. В.П. Фисенко. — М.: Палей-М, 2001. — С. 56—68.
- Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных // Вестн. интенс. тер. — 2004. — № 3. — С. 1—10.
- Лопаткина Т.Н., Бурневич Э.З. Лекарственные поражения печени // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. — М., 2004. — С. 133—136.
- Раков А. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени. — М., 2006. — 22 с.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 250—251, 423—425.
- Скрипник И.Н., Невоит А.В., Ворошилова Т.А. Медикаментозный гепатит у онкогематологических больных: патогенетические механизмы и корригирующая роль урсодезоксихолевой кислоты // Хвороби печінки в практиці клініциста: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Харків, 1—2.III.07). — Харків, 2007. — С. 272—273.
- Стрелас А.К., Щегерцов Д.Ю., Буйнова Л.Н. и др. Побочные эффекты при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью M. tuberculosis // Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 194.
- Ушколова Е.А. Лекарственные поражения печени // Врач. — 2007. — № 3. — С. 22—26.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 512—521.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: Report of in international consensus meeting // J. Hepatol. — 1990. — Vol. 11. — P. 272—276.
- Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases // Pathol. Biol. (Paris). — 1999. — N 4. — P. 928—937.
- Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 481—489.
- Choi D.W., Leninger-Muller B., Wellman M. et al. Cytochrome p-450-mediated differential oxidative modification of proteins: albumin, apolipoprotein E, and CYP2E1 as targets // J. Toxicol. Environ. Health A. — 2004. — Vol. 67. — P. 2061—2071.
- Hammerschmidt S., Buchler N., Wahn H. Tissue lipid peroxidation and reduced glutathione depletion in hypochlorite-induced lung injury // Chest. — 2002. — Vol. 121 (2). — P. 573—581.
- Hest N.A., Trompenaars M., Baars H. Severe hepatotoxic side-effects related to treatment lateat tuberculosis infection with two months of rifampin and pyrazinamide in the Netherlands // Int. J. Lung Dis. — 2002. — Vol. 6, N 10. — P. 126—127.
- Kaplowitz N. Drug-Induced liver disorders: implications for drug development and regulation // Drug Saf. — 2001. — Vol. 24. — P. 483—490.
- Kim J. An overview of drug-induced liver disease // US Pharm. — 2005. — Vol. 11. — P. 10—21.
- Marino G., Limmerman H.J. Management of druge-induced liver disease // Cur. Gastr. Reports. — 2007. — Vol. 3. — P. 38—48.
- McDonnell M.E., Braverman L.E., Patel K.P. et al. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2191—2193.
- Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to antituberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // Kekkaku. — 2003. — Vol. 78. — P. 339—346.
- Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354 (7). — P. 731—739.
- Nebert D.W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what's their clinical relevance and why do they exist? // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60, N 2. — P. 265—271.
- Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 451—455.

І.Л. Кляритьська, О.В. Максимова

Особливості перебігу і типу лікарських уражень печінки, ефективність терапії у хворих ревматологічного профілю залежно від чинників ризику

У дослідженні вивчали особливості перебігу і типу лікарських уражень печінки, ефективність терапії у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували тривалу терапію метотрексатом, залежно від чинників ризику. Найбільш значущим чинником ризику виявився цукровий діабет. Комбінація цукрового діабету з іншими чинниками ризику (наприклад, жіноча стать) призводить до збільшення стадії фіброзу, ступеня печінкової енцефалопатії і зниження детоксикаційної функції печінки. Доведено ефективність і безпечність терапії холестатичного та змішаного типу лікарських уражень печінки препаратом «Урсофальк», а цитолітичного — препаратом адеметионіну.

I.L. Klyarytskaya, E.V. Maksimova

Peculiarities of the course and type of drug-induced liver disease and effectiveness its therapy of in rheumatological patients depending on the risk factors

The study has been held to investigate the peculiarities of course and types of the drug-induced liver disease in patients with rheumatoid arthritis receiving long-term methotrexate therapy depending on the risk factors. Diabetes mellitus has been revealed as the most significant risk factor. The combination of diabetes with other risk factors (eg, female sex) results in the increase in fibrosis stage, the degree of hepatic encephalopathy and reduction of liver detoxification function. The evidences have been presented for the effectiveness and safety of therapy of cholestatic and mixed variants of drug-induced liver disease with preparation *Ursofalk* and of cytolytic type – with ademetonine. □

Контактна інформація

Клярницька Ірина Львівна, д. мед. н., зав. кафедри
95017, м. Сімферополь, вул. Київська, 69
Тел. (652) 37-34-54

Стаття надійшла до редакції 29 лютого 2012 р.