

Глава 28

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ, ПРОТЕКАЮЩЕЕ С ХОЛЕСТАЗОМ

Печень является основным органом, ответственным за биотрансформацию и элиминацию ЛС из организма. В силу своей барьерной функции она регулярно подвергается воздействию ксенобиотиков и иных веществ, которые попали в кишечник или образовались в нем. Поэтому функция печени нередко может нарушаться под воздействием определенных факторов и особенно на фоне приема ЛС. Считается, что на ЛИПП приходится до 7% всех сообщений о НР ЛС, которые могут как вызывать прямое повреждение гепатоцитов, так и нарушать функцию и структуру желчных протоков или сосудов печени [1].

Существует несколько классификаций ЛИППХ. Так, по МКБ-10 данный тип нарушений кодируется как [2]:

К.71 — токсическое поражение печени.

Включены:

- лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

Исключены:

- алкогольная болезнь печени (К.70);
- синдром Бадда — Киари (I82.0);

Более подробно классификация ЛИПП представлена в главе 26 «Лекарственно-индуцированные поражения печени» настоящей монографии.

Существует также патогенетическая классификация ЛИПП, которая предусматривает 2 варианта повреждения органа [2]:

а) прямое повреждающее действие (тип А): дозозависимый эффект — при достижении определенной дозы препараты оказывают непосредственное повреждающее действие на печень; механизм — непосредственное повреждение клеточных структур; эффект воспроизводим

и предсказуем; латентный период короткий; гистологические изменения — некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени;

б) не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В): токсический эффект не зависит от дозы; токсический эффект идиосинкразический — индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента; латентный период от нескольких дней до нескольких месяцев; механизм — образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или индивидуальная гиперчувствительность — идиосинкразия.

Согласно третьей классификация — по типам поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛИПП) различают [2, 3]:

а) гепатоцеллюлярный вариант — характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с ВГН или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 ;

б) холестатический вариант — типично повышение активности ЩФ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении;

в) смешанный вариант — свойственно повышение активности АЛТ > 2 ВГН и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ при хроническом течении.

Токсическое поражение печени с холестазом, вызванное приемом ЛС, по своей сути является НР, и, следовательно, к ней применима соответствующая классификация НР, которые подразделяют на 4 типа — А, В, С и D [4, 5]:

- тип А — предсказуемые НР, которые обусловлены непосредственно фармакологическим действием ЛС или возникают в результате межлекарственных взаимодействий;

- тип В — непредсказуемые, не зависящие от дозы НР (например, реакции идиосинкразии или анафилаксии);

- тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция);

- тип D — отсроченные эффекты ЛС.

По аналогии с рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [2], Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [4] в своих клинических рекомендациях подразделяет ЛИПП на собственно гепатотоксические (категория А) и идиосинкразические реакции (категория В). В этих рекомендациях выделены несколько фенотипов ЛИПП, среди них присутствует и холестатический вариант [4, 6, 7]:

2. Холестатический вариант:

а) острый внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрации(-ей);

б) хронический внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрации(-ей);