



АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Матниезова Зайнабжон Тухтабоевна

*Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али
ибн Сино*

matniyozova.zaynabjon@bsmi.uz

Аннотация: *Наиболее частым и опасным побочным эффектом лекарственной терапии является гепатотоксичность. Печень, как основной орган, где метаболизируются лекарственные препараты, особенно восприимчива к повреждающему действию лекарственных препаратов и токсинов. Лекарственное поражение печени (ЛПП) является наиболее частой причиной прекращения разработки новых лекарственных препаратов. В развитых странах применение лекарственных препаратов является основной причиной печеночной недостаточности и наиболее частым показанием к трансплантации печени.*

Ключевые слова: *антибиотик-ассоциированные, поражение печени, ранний грудной возраст*

В настоящее время важнейшим условием применения лекарственных препаратов у детей является отсутствие значимых (серьезных) побочных реакций, что доказано масштабными клиническими исследованиями. Обширные исследования эффективности и безопасности лекарственных препаратов проводятся даже после их регистрации. Регулирующие органы могут налагать ограничения на их применение, добавлять дополнительные предупреждения в инструкции и даже изымать их с фармацевтического рынка.

В 1970-х годах появились убедительные доказательства того, что применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) при вирусных инфекциях у детей может быть связано с синдромом Рейе, приводящим к токсической



энцефалопатии и жировой дистрофии внутренних органов, прежде всего печени и головного мозга. Ограничения, введенные в США на применение ацетилсалициловой кислоты у детей, значительно снизили заболеваемость синдромом Рейе: с 555 случаев в 1980 году до 96 случаев в 1987 году и всего до 2 случаев в 1997 году. Приказом Фармакологического комитета Российской Федерации от 25 марта 1999 года применение ацетилсалициловой кислоты при острых вирусных инфекциях (ОРВИ, грипп, ветряная оспа) разрешено только с 15-летнего возраста. Однако под строгим медицинским контролем ацетилсалициловую кислоту можно применять у детей с ревматическими заболеваниями.

В марте 2005 года было принято решение о запрете применения нимесулида (Найз, Нимулид) в качестве жаропонижающего средства у детей в связи с его гепатотоксичностью (4:1000 детей всех возрастов). Были зарегистрированы случаи фатального токсического гепатита у детей, вызванного этим препаратом. Нимесулид запрещён к применению у детей в подавляющем большинстве стран мира.

Истинная частота лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛПП) неизвестна. Согласно мировой статистике, лекарственно-индуцированное поражение печени составляет от 0,7% до 20% острых и хронических заболеваний печени. У детей ЛПП встречается реже, чем у взрослых. В последние годы наблюдается чёткая тенденция к росту числа случаев ЛПП, что связано с ростом числа производимых лекарственных препаратов, одновременным применением нескольких лекарственных средств и употреблением «натуральных» растительных и других веществ, включая различные биологически активные добавки к пище, многие из которых оказывают токсическое действие на печень. Например, в Японии частота лекарственно-индуцированной гепатотоксичности за 30 лет увеличилась в 11 раз.

Фармакокинетика лекарственных средств состоит из четырёх этапов: связывание препарата с белками плазмы, транспорт через кровотоки в печень,



поглощение гепатоцитами (печёночный клиренс) и выведение метаболитов с мочой или желчью. Печень – единственный орган, способный элиминировать все липофильные вещества, включая лекарственные средства, путём их превращения в водорастворимые соединения. Повреждение печени – от субклинических форм до фатальной печёночной недостаточности – описано для почти 1000 лекарственных препаратов. Группа гепатотоксичных препаратов, в том числе применяемых в педиатрии, включает противомикробные и противогрибковые средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противосудорожные средства, анестетики и психотропные препараты.

Метаболизм лекарственных средств в печени условно делят на три фазы. В первой фазе, когда лекарственное средство попадает в гепатоцит, оно подвергается гидроксилированию или окислению с участием монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и ферментной системы цитохрома Р450. В результате этого процесса образуются токсичные метаболиты, которые могут инактивировать печеночные ферменты, повреждать митохондрии, снижать трансмембранный электрический потенциал и приводить к гибели клетки через некроз или апоптоз. Примерами лекарственных средств, которые метаболизируются в вещества, вредные для клеток печени, являются парацетамол, изониазид, меркаптопурин, метотрексат, тетрациклин и другие.

Вторая фаза включает биотрансформацию метаболитов для снижения их токсичности путем конъюгации с различными эндогенными молекулами. В этих реакциях участвуют такие ферменты, как глюкуронилтрансферазы, сульфатазы, глутатион-S-трансферазы и ацетиламинотрансферазы, образуя водорастворимые соединения.

Третья фаза – выведение этих веществ из клеток печени.

Факторы, влияющие на развитие лекарственного поражения печени (ЛПП), могут быть генетически обусловлены или связаны с воздействием окружающей среды. Дозировка, продолжительность приема и концентрация препарата в сыворотке крови (например, парацетамола и метотрексата) играют



значительную роль. Генетическая изменчивость ферментных систем цитохрома P450 и приобретенный полиморфизм систем конъюгации гепатоцитов, обусловленный факторами окружающей среды, лежат в основе индивидуальной восприимчивости. Это объясняет, почему один и тот же препарат может вызывать различные проявления ЛПП у разных пациентов. Например, холестатические реакции на амоксициллин с клавулановой кислотой связаны с определенными классами HLA-системы.

Факторы риска развития ЛПП включают возраст (дети до 3 лет), полипрагмазию (одновременный прием трех или более препаратов), состояние питания (ожирение или потеря веса), ранее существовавшие острые или хронические заболевания печени и другие заболевания, такие как ревматоидный артрит, диабет, хроническая болезнь почек и ВИЧ-инфекция.

С патогенетической точки зрения ЛПП подразделяют на две группы:

1) Токсические реакции – вызванные прямым повреждающим действием метаболитов лекарственных препаратов, дозозависимые, предсказуемые и возникающие в течение нескольких дней после начала терапии (нежелательные лекарственные реакции типа А).

2) Идиосинкразические реакции – подразделяются на метаболические и иммуноаллергические типы, которые развиваются непредсказуемо в течение различных временных промежутков (от недель до более года) даже при применении стандартных терапевтических доз (нежелательные лекарственные реакции типа В).

Реакции типа В не зависят от дозы и являются результатом индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов (идиосинкразия). Они возникают из-за генетически детерминированных структурных особенностей ферментов (метаболический тип) или механизмов гиперчувствительности (иммунологический тип). Реакции типа В трудно воспроизвести в экспериментальных условиях и обычно выявляются при широком применении лекарственных препаратов.



Лекарственное поражение печени, опосредованное иммунными механизмами, часто клинически проявляется лихорадкой, сыпью, эозинофилией и образованием антинуклеарных антител. В подавляющем большинстве случаев лекарственные заболевания печени развиваются по идиосинкразическому механизму.

При лекарственном поражении печени (ЛПП) могут поражаться не только гепатоциты, но и другие клетки печени (холангиоциты, звездчатые клетки Ито и эндотелиальные клетки). Это объясняет широкий спектр клинических и морфологических проявлений, включая некроз, жировую дистрофию, дисфункцию печеночных клеток без структурных нарушений, холестаза и прогрессирующий фиброз, приводящий к циррозу. На основании клинической картины ЛПП подразделяют на три основных типа: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Хотя патология печени может быть разнообразной, в большинстве случаев она проявляется гепатитом.

Гепатоцеллюлярный тип диагностируется при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) с соотношением АЛТ/ЩФ > 5 . Холестатический тип определяется при повышении активности ЩФ более чем в два раза по сравнению с ВГН с соотношением АЛТ/ЩФ < 2 . Смешанный тип характеризуется повышением активности как АЛТ, так и ЩФ с соотношением АЛТ/ЩФ от 2 до 5. При гепатоцеллюлярном типе чаще развивается острая печеночная недостаточность. Тяжелая желтуха с высоким уровнем билирубина (общий билирубин $> 2,5$ мг/дл) связана с неблагоприятным прогнозом, согласно правилу Хи, при котором примерно 10–12% таких пациентов умирают или нуждаются в трансплантации печени. В случаях субмассивного или массивного некроза смертность может достигать 86%.

Холестатический и смешанный типы поражения печени чаще встречаются у пациентов с сопутствующими заболеваниями, с более низкой летальностью – 5–7%. ЛПП также может протекать в бессимптомной форме,



проявляясь только биохимическими изменениями, такими как повышение уровня маркеров цитолиза гепатоцитов, внутрипеченочного холестаза и нарушение детоксикационной и синтетической функций печени (повышение уровня АЛТ, ЩФ, билирубина и снижение протромбинового индекса). Первым шагом в диагностике лекарственного поражения печени (ЛПП) является тщательное изучение анамнеза приема лекарств пациентом, включая дозировку и длительность приема, с одновременным исключением других возможных причин, прежде всего вирусных гепатитов (гепатитов А, В, С, ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр и др.), метаболических заболеваний и холестатических заболеваний печени и желчевыводящей системы.

Для подтверждения роли препарата в поражении печени рекомендуются следующие критерии: Временной интервал между введением препарата и началом гепатотоксичности. Скорость восстановления функции печени после отмены препарата (снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 8 дней является показательным). Исключение других потенциальных причин поражения печени. Повторный тест: Аналогичное поражение печени (как минимум двукратное повышение уровня ферментов) при повторном воздействии препарата.

Симптомы ЛПП часто неспецифичны и варьируются от легких или бессимптомных случаев (например, тошнота, потеря аппетита, легкий дискомфорт в животе с минимальными отклонениями лабораторных показателей) до тяжелых гепатоцеллюлярных и холестатических синдромов, включая желтуху и острую печеночную недостаточность. У некоторых пациентов могут развиваться системные иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности, проявляющиеся лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и эозинофилией, а также поражением печени. Биохимическая оценка функции печени имеет решающее значение для диагностики типа поражения печени, различая цитолитический, холестатический, иммуновоспалительный синдромы и синдром гепатоцеллюлярной недостаточности. Маркеры цитолиза (степень



повреждения гепатоцитов): повышенные уровни АЛТ и АСТ. Легкое повреждение: уровни АЛТ и АСТ до $2 \times$ ВГН при нормальном уровне билирубина. Тяжелая травма: уровни АЛТ и АСТ $> 5 \times$ ВГН, с повышением общего билирубина. Маркеры холестаза: повышение ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы) и ЩФ (щелочной фосфатазы). В некоторых случаях повышается общий билирубин, с преобладанием конъюгированного билирубина. Маркеры иммуновоспалительного синдрома: повышение АЛТ и АСТ в сочетании с: повышением уровня гамма-глобулинов ($\geq 1,5 \times$ ВГН), повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов. Маркеры гепатоцеллюлярной недостаточности: снижение протромбинового индекса (ПТИ). Часто низкий уровень альбумина, что указывает на нарушение синтетической функции печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, связанные с макролидами. РМЖ; 2011 г.; 18:1118-121.
2. Болезни печени и желчевыводящие пути: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина // М.: М-Вести, 2023. — С. 122-131.
3. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // РМЖ, гастроэнтерология. — 2021. — № 9. — С. 13-14.
4. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Гешева З.В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препараты // Педиатрия, 2019; 5:155-60.
5. Запруднов А.М. Синдром Рея в детском возрасте. практика. — М.: Стерлинг хелс, 2015. — С. 59.
6. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Гастроэнтерология, 2011; 2:35-41.
7. Муравьев Ю.В., Осипова Е.В. и др. Токсическое повреждение печени диклофенаком Натрий // Клин. фармакология и терапия, 2022; 2: 94-96.
8. Радченко В.Г. Лекарственные поражения печени // Новые СПб врачеб. новости, 2024; 4:25-29.