

## АНТИБИОТИКИ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕСЯ В ПЕЧЕНИ, И ИХ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

**Фазлиддинов Жанобиддин Зайнобиддинович**

*Самаркандский государственный медицинский университет, студент 6 курса,  
факультет «Лечебное дело» +998 93 179 11 13 / [doctorfazliddinov1@gmail.com](mailto:doctorfazliddinov1@gmail.com)*

**Собирова Комила Давроновна**

*Самаркандский государственный медицинский университет, Факультет фармации,  
студентка 3 курса*

*+998991258024 / [kamilasoburova6@gmail.com](mailto:kamilasoburova6@gmail.com)*

**Научный руководитель: Исламова Камола Акрамовна**

*Доцент кафедры внутренних болезней №1, PhD,*

*Самаркандский государственный медицинский университет,*

*Самарканд, Узбекистан*

**Аннотация:** Печень является основным органом метаболизма лекарственных средств в организме. Многие антибиотики метаболизируются именно в печени и превращаются в активные или неактивные метаболиты. Однако в некоторых случаях такие метаболиты могут оказывать токсическое воздействие на печень и вызывать лекарственно-индуцированную гепатотоксичность. В данной статье проведён углублённый анализ фармакокинетических свойств антибиотиков, метаболизирующихся в печени, механизмов их гепатотоксического действия, факторов риска и клинических проявлений. Установлено, что такие препараты, как изониазид, амоксициллин-клавуланат, рифампицин, эритромицин и тетрациклин обладают высоким гепатотоксическим потенциалом. Также подчёркивается роль генетического полиморфизма, лекарственных взаимодействий, возраста пациента и состояния печени в развитии токсичности. В статье освещается необходимость индивидуального подхода, усиления мониторинга и важности фармакогенетического тестирования для безопасного применения антибиотиков. Представлены практические рекомендации для клинической практики.

**Ключевые слова:** Антибиотики, метаболизм в печени, гепатотоксичность, изониазид, амоксициллин-клавуланат, рифампицин, эритромицин, ферменты CYP450, фармакокинетика, лекарственно-индуцированное повреждение печени, идиосинкразические реакции, холестатический гепатит, клинический мониторинг, фармакогенетика, безопасность лекарств.

**Введение:** Антибиотики считаются одним из важнейших достижений современной медицины в борьбе с инфекционными заболеваниями. Они широко применяются для эффективного лечения бактериальных инфекций, однако влияние этих лекарственных средств на организм, в частности на такие жизненно важные органы, как печень, не всегда безопасно. Печень является основным органом, отвечающим за биотрансформацию, то есть метаболизм, многих лекарственных веществ в организме. Через печень проходит метаболизм множества антибиотиков, которые превращаются в активные или неактивные метаболиты, а их выведение из организма зависит от качества метаболизма. Однако некоторые антибиотики, метаболизирующиеся в печени, могут образовывать токсичные метаболиты или оказывать негативное влияние на ферментные системы. Это состояние вызывает клинический синдром, известный как «лекарственно-индуцированное повреждение печени» (DILI — Drug-Induced Liver Injury). Гепатотоксичность может проявляться в различных клинических формах — от лёгкого повышения ферментных показателей до тяжелой печёночной недостаточности. В последние годы количество случаев DILI, связанного с применением антибиотиков, увеличивается. Особенно высокая гепатотоксичность отмечается у антибиотиков, активно метаболизирующихся в печени, таких как изониазид, амоксициллин-клавуланат, рифампин, эритромицин, тетрациклин. Для обеспечения безопасности применения этих антибиотиков необходимо глубоко изучать механизмы их метаболизма, причины гепатотоксичности, факторы риска, а также развивать методы клинического мониторинга и индивидуального подхода. В данной статье научно исследуются основные виды антибиотиков, метаболизирующихся в печени, их риск гепатотоксичности, патогенетические механизмы, клинические проявления и стратегии безопасного применения.

**Цель:** Целью данной научной работы является разработка научно-аналитических основ предотвращения развития лекарственно-индуцированного повреждения печени (DILI) путём изучения фармакокинетических характеристик антибиотиков, метаболизирующихся в печени, механизмов их гепатотоксического действия, факторов риска и клинических проявлений. Также важным направлением исследования является разработка рекомендаций и предложений по безопасному и индивидуальному применению антибиотиков в клинической практике, обоснование значимости фармакогенетического подхода и клинического мониторинга.

**Материалы и методы исследования:** Данное научно-аналитическое исследование проводилось комплексным подходом в период 2024–2025 гг. В исследовании использовались современные научные источники, клинические

наблюдения и методы статистического анализа в области фармакологии, клинической фармации, внутренних болезней и токсикологии. Материалы и методы исследования описаны следующим образом:

#### 1. Дизайн и направление исследования:

Исследование проводилось на основе фармакологического и клиническо-аналитического подхода и включало следующие этапы:

- Глубокий анализ литературных источников: изучены более 150 научных статей и отчетов на международных (PubMed, Scopus, Medline, WHO, FDA) и локальных ресурсах по темам метаболизма антибиотиков в печени, механизмов гепатотоксичности, факторов риска и клинических проявлений.
- Ретроспективный клинический анализ: изучены результаты амбулаторного и стационарного наблюдения 60 пациентов, принимавших антибиотики и у которых отмечено повышение показателей печёночных ферментов, за период 2020–2024 гг. в нескольких лечебно-профилактических учреждениях Узбекистана.

#### 2. Объект и предмет исследования:

- Объект исследования: пациенты, принимавшие антибиотики, метаболизирующиеся в печени, и изменения их печёночной функции.
- Предмет исследования: механизмы гепатотоксического действия антибиотиков, процессы метаболизма (основное внимание уделено системе ферментов CYP450), клинические проявления и методы мониторинга.

#### 3. Основные антибиотики, использованные в исследовании:

В качестве основных объектов анализа рассматривались следующие препараты:

- Изониазид — метаболизируется через фермент CYP2E1, связан с риском гепатонекроза.
- Рифампин — мощный индуктор ферментов, высокое взаимодействие с другими лекарствами.
- Амоксициллин-клавуланат — хлестатический гепатит, связанный с клавулановой кислотой.
- Эритромицин — метаболизируется через CYP3A4, ассоциирован с гепатотоксичностью.
- Тетрациклин — может вызывать жировую дистрофию и тяжелую гепатотоксичность.

4. Клинические и лабораторные показатели: Изучались следующие показатели пациентов:

➤ Биохимические анализы: АЛТ (аланин аминотрансфераза), АСТ (аспартат аминотрансфераза), общий билирубин, ЩФ (щелочная фосфатаза), ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза).

➤ Клинические симптомы: желтуха, боли, слабость, тошнота, учащённое сердцебиение, зуд кожи.

➤ Степень гепатотоксичности: оценивалась по шкале RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) с присвоением баллов, определяющих степень вероятности гепатотоксического эффекта (надежный, вероятный, возможный и др.).

#### 5. Статистический анализ и обработка данных:

- Статистический анализ проводился с использованием программ SPSS 23.0 и MS Excel.

- Оценивались средние значения, стандартные отклонения (SD), доверительные интервалы (CI), значимость различий при  $p < 0,05$ .

- С помощью корреляционного анализа выявлялись связи между степенью гепатотоксичности и возрастом пациента, типом антибиотика, сопутствующим приёмом других лекарств.

**6. Этика исследования:** В рамках исследования клинические данные были анонимизированы, и требования конфиденциальности строго соблюдались. Анализ проводился на основе реальных клинических случаев с отобранными пациентами, чьи личные данные не раскрывались. Получено разрешение соответствующего этического комитета.

#### Результаты исследования:

##### 1. Распределение гепатотоксического воздействия антибиотиков:

Гепатотоксическое действие антибиотиков, метаболизирующихся в печени, проявляется в различных клинических формах, каждая из которых имеет свои специфические механизмы и симптоматику.

Группа антибиотиков	Тип гепатотоксичности	Основные клинические симптомы	Частота случаев в анамнезе (%)
Эритромицин (макролиды)	Внутрипеченочный холестаза	Желтуха, тошнота, повышение ALP	18–25%
Рифампицин	Дозозависимый гепатит	Повышение ALT, AST, некроз гепатоцитов	20–35%
Доксициклин (тетрациклины)	Микрососудистый стеатоз	Тошнота, слабость, повышение ALT	10–20%

Клиндамицин	Острый гепатит	Боль в животе, холестаза	15–20%
Хлорамфеникол	«Синдром серой печени»	Цианоз, гипотензия, печёночная недостаточность	Редко, но тяжёлые случаи

Эритромицин и другие макролидные антибиотики часто вызывают внутрипеченочный холестаза. При этом нарушается отток желчи, что приводит к развитию желтухи и тошноты у пациентов, а в лабораторных анализах отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы (ALP). Согласно литературным данным, риск гепатотоксичности у пациентов, получавших макролиды, составляет около 18–25%.

Рифампицин отличается дозозависимой формой гепатита. Он индуцирует ферментные системы печени, что приводит к повреждению гепатоцитов. В результате повышаются уровни ALT и AST, а клетки печени подвергаются некрозу. Вероятность развития гепатотоксичности при приеме рифампицина может достигать 20–35%.

Доксициклин и другие тетрациклины связаны с микрососудистым стеатозом печени, то есть жировой дистрофией. Пациенты отмечают тошноту, слабость, а также повышение уровня ALT. Риск гепатотоксичности для этой группы антибиотиков оценивается в 10–20%.

Гепатотоксичность клиндамицина проявляется преимущественно в виде острого гепатита и холестаза. Многие пациенты жалуются на боли в животе. Частота гепатотоксичности составляет 15–20%.

Хлорамфеникол применяется реже, однако способен вызвать тяжёлое гепатотоксическое поражение — «синдром серой печени». При этом развиваются цианоз, гипотензия и печёночная недостаточность, и такие случаи часто протекают тяжело. Несмотря на редкость, последствия данного воздействия крайне опасны.

**2. Клинические проявления и симптомы, обусловленные воздействием антибиотиков:** Гепатотоксичность, вызванная антибиотиками, метаболизирующимися в печени, проявляется различными клиническими признаками.

Желтуха — самый явный показатель гепатотоксичности, выявляемый у 22% пациентов, принимавших эритромицин, и у 28% — рифампицин. Этот симптом связан с нарушением функции печени и повышением уровня билирубина.

Боли в животе чаще всего отмечаются у пациентов, получавших рифампицин (40%) и эритромицин (35%), что указывает на воспалительные процессы печени или холестаза. У пациентов, принимавших клиндамицин и доксициклин, боли в животе также встречаются, но реже.

Тошнота является одним из наиболее

распространённых симптомов гепатотоксичности при приеме антибиотиков. Частота её возникновения достигает 50% при приёме рифампицина, 45% — эритромицина и 40% — доксицилина.

Повышение уровней печёночных ферментов (особенно ALT и AST) является практически универсальным признаком гепатотоксичности для всех антибиотиков. У пациентов, принимавших рифампицин и эритромицин, повышение ферментов отмечалось в 100% случаев. Для доксицилина и клиндамицина этот показатель составлял около 90–85%, для хлорамфеникола — 80%.

*Ниже представлена таблица распределения клинических симптомов по группам антибиотиков:*

Группа антибиотиков	Желтуха (%)	Боли в животе (%)	Тошнота (%)	Повышение ферментов печени (%)
Эритромицин	22	35	45	100
Рифампицин	28	40	50	100
Доксициклин	15	25	40	90
Клиндамицин	18	30	35	85
Хлорамфеникол	10	15	25	80

Данные свидетельствуют о важной роли клинических симптомов при выявлении гепатотоксичности антибиотиков. Особое внимание должно уделяться регулярному контролю пациентов, а при необходимости — снижению дозировки или замене препарата.

Степень повреждения печени варьируется и может быть классифицирована как лёгкая, средняя и тяжёлая, основываясь на уровнях ферментов ALT и AST, а также клинических симптомах.

- **Лёгкая степень:** повышение ALT и AST менее чем в 3 раза от нормы. При этом симптомы минимальны (лёгкая усталость, кратковременная тошнота), состояние обычно нормализуется самостоятельно. Частота встречаемости — 50–60%.

- **Средняя степень:** повышение ALT и AST в 3–5 раз от нормы. Возможны тошнота, лёгкая желтуха. Рекомендуются снижение дозы или профилактические меры. Частота — 25–30%.

- **Тяжёлая степень:** повышение ALT и AST более чем в 5 раз с выраженным увеличением билирубина. Клинически — тяжелое состояние с желтухой, болями в животе, слабостью, возможна печёночная недостаточность. Частота — 10–15%. Требуется срочная медицинская помощь и замена антибиотика.

*Ниже представлена таблица степеней гепатотоксичности с их характеристиками и частотой случаев:*

Степень гепатотоксичности	Характеристика	Частота случаев (%)
Лёгкая (ALT/AST < 3× нормы)	Минимальные симптомы, преходящие	50–60
Средняя (ALT/AST 3–5× нормы)	Тошнота, лёгкая желтуха	25–30
Тяжёлая (ALT/AST > 5× нормы, высокий билирубин)	Тяжёлые клинические проявления	10–15

Таким образом, при использовании антибиотиков, метаболизирующихся в печени, крайне важно регулярное наблюдение за уровнем ферментов и клиническими признаками гепатотоксичности для обеспечения безопасности пациента и повышения эффективности терапии. Индивидуальные особенности пациента и внешние факторы существенно влияют на риск гепатотоксичности.

*Основные факторы риска, повышающие вероятность развития гепатотоксичности:*

Фактор риска	Риск гепатотоксичности	Примечание
Наличие ранее существующих заболеваний печени	Высокий (35–40%)	Повышенная чувствительность печени к токсинам
Полипрагмазия (приём множества препаратов одновременно)	Средний (20–25%)	Взаимодействие лекарств и нагрузка на печень
Увеличение дозы и длительности лечения	Высокий (30–35%)	Длительный или высокодозный приём увеличивает риск
Возраст (дети и пожилые)	Средний (15–20%)	Изменённый метаболизм и снижение детоксикации

Учитывая данные факторы риска, при подготовке пациентов к терапии необходимо проводить оценку и внедрять индивидуальный подход. Это позволит эффективно предупреждать гепатотоксичность и сохранять здоровье пациента.

**Заключение:** Антибиотики, метаболизирующиеся в печени, несмотря на свою эффективность, представляют серьезный риск гепатотоксичности для здоровья пациентов. Исследования показывают, что такие антибиотики, как эритромицин, рифампицин, доксициклин,

клиндамицин и хлорамфеникол, оказывают негативное влияние на функцию печени в различной степени. Их гепатотоксичность проявляется в форме внутрипеченочного холестаза, дозозависимого гепатита, микрососудистого стеатоза и острого гепатита. Степень гепатотоксичности определяется клиническими симптомами и лабораторными показателями, при этом у примерно 10–40% пациентов отмечается различная степень поражения печени. Выделены основные факторы риска гепатотоксичности — наличие хронических заболеваний печени, полифармакотерапия, высокие дозы и длительность лечения, а также возраст. Эти обстоятельства подчеркивают необходимость регулярного мониторинга функции печени, учета факторов риска и индивидуального подхода при выборе терапии. Рекомендуется отдавать предпочтение антибиотикам с меньшим гепатотоксическим потенциалом, снижать дозу и сокращать длительность лечения.

**Рекомендации:**

1. Перед назначением антибиотиков необходимо оценить состояние печени пациента и проводить регулярный мониторинг печеночных ферментов в процессе лечения.
2. Для пациентов из группы высокого риска, особенно с хроническими заболеваниями печени, целесообразно выбирать альтернативные антибиотики с меньшей вероятностью гепатотоксичности.
3. Минимизировать полифармакотерапию и согласовывать принимаемые препараты для снижения нагрузки на печень.
4. Оптимизировать дозировку и продолжительность лечения с целью уменьшения риска дозозависимой гепатотоксичности.
5. Повышать осведомленность медицинских работников и пациентов о рисках гепатотоксичности, а также поощрять своевременное обращение при появлении первых симптомов.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1. Karimova N., Tursunov B. Antibiotiklarning gepatotoksik ta'siri va ularni oldini olish usullari. *O'zbekiston Tibbiyot Jurnal*i. 2023; 12(1): 23–30.
2. Akhmedov S., Yusupov M. Antibiotiklar va jigarning metabolizmi: klinik kuzatuvlar. *Tibbiyot Ilmi va Amaliyoti*. 2022; 9(4): 45–53.
3. Rasulova F., Mamatqulova D. Antibiotiklar qo'llanilishi va jigar shikastlanishining klinik jihatlar. *Jarrohlik va Terapiya jurnali*. 2021; 5(2): 12–18.

4. Yusupov M., Islomova D. Antibiotik terapiyasining jigar faoliyatiga ta'siri: klinik tadqiqotlar. *Tibbiyot fanlari jurnali*. 2020; 14(3): 34–40.
5. Mamatqulov A., Karimov S. Antibiotiklar va gepatotoksiklik: mintaqaviy tahlil. *Sog'liqni saqlash tizimi jurnali*. 2023; 7(1): 78–85.
6. Hosack T., Damry D., Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2023; 16: 17562848231163410.
7. Sharma N.R., Wagle A., Bist M., et al. Clarithromycin-induced acute liver injury in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023; 85: 4629–4632.
8. Wang R., Li Y., Xia X. Severe liver injury induced by minocycline in a hepatitis B patient: a case report. *Frontiers in Pharmacology*. 2024; 15: 1516217.
9. Park J.H., Hong S., Jun D.W., et al. Prevalence and clinical characteristics of antibiotics associated drug-induced liver injury. *Annals of Translational Medicine*. 2021; 9(8): 642.
10. Martínez M.A., Vuppalandhi R., Fontana R.J., et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(2): 369–376.
11. Chen Y., Yang X.Y., Zeckel M., et al. Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*. 2011; 34(1): 73–82.
12. Gu S., Rajendiran G., Forest K., et al. Drug-induced liver injury with commonly used antibiotics in the All of Us Research Program. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2023; 114(2): 404–412.
13. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Safety*. 2009; 32(1): 55–68.
14. Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017; 65(4): 1267–1277.