

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96

Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени

Буеверов А. О.^{1,2}, Буеверова Е. Л.¹¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, Москва, Россия² ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

The evolution of ideas about medicinal liver damage

A. O. Bueverov^{1,2}, E. L. Bueverova¹¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia² Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Для цитирования: Буеверов А. О., Буеверова Е. Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 89–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96

For citation: Bueverov A. O., Bueverova E. L. The evolution of ideas about medicinal liver damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 89–96. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96

Резюме

Лекарственные поражения печени (ЛПП) относятся к числу основных нежелательных эффектов фармакотерапии. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарств, рост числа ЛПП, вызванных растительными препаратами и биологически активными добавками, а также расширение рынка иммунобиологических препаратов выводят лекарственные средства на роль важнейших этиологических факторов повреждения печени. Для своевременной диагностики ЛПП необходимо учитывать совокупность факторов риска, среди которых в последние годы существенное внимание уделяется биомаркерам. Выбор тактики ведения пациента с ЛПП определяется характером и тяжестью болезни, особенностями применения потенциально гепатотоксического препарата и индивидуальными характеристиками пациента. Назначение препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом иногда требует превентивного назначения средств патогенетической направленности. В составе терапии может быть рассмотрена УДХК (Урсосан), препарат плейотропного действия, эффективно влияющий на основные звенья патогенеза ЛПП. При использовании препаратов с низким гепатотоксическим потенциалом рекомендуется индивидуальный мониторинг биохимических показателей.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, эпидемиология, факторы риска, лечение.

Summary

Medicinal liver damage (LPP) is one of the main undesirable effects of pharmacotherapy. The emergence of new drugs on the pharmaceutical market, an increase in the number of LPP caused by herbal preparations and biologically active additives, as well as the expansion of the market for immunobiological drugs, make drugs the most important etiological factors for liver damage. For timely diagnosis of LPP, it is necessary to take into account the totality of risk factors, among which, in recent years, significant attention has been paid to biomarkers. The choice of tactics for the management of a patient with LPP is determined by the nature and severity of the disease, the characteristics of the use of a potentially hepatotoxic drug and the individual characteristics of the patient. The appointment of drugs with high hepatotoxic potential sometimes requires a preventive prescription of pathogenetic agents. When using drugs with low hepatotoxic potential, individual monitoring of biochemical parameters is recommended.

Keywords: drug damage to the liver, epidemiology, risk factors, treatment.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) не только остаются в ряду самых часто встречающихся нежелательных эффектов лекарственных средств, но и характеризуются нарастающим медицинским и социальным значением. Интерес к этой нозологической группе в современной медицине весьма велик, что отражается в потоке новых публикаций: так, в поисковой системе PubMed по запросу “drug induced liver injury” в период с 2010 по 2016 г. найдено 44738 ссы-

лок, что более чем вдвое превышает аналогичное число ссылок за предшествующее десятилетие (2000–2009 гг.) [1].

В 1965 г. Ганс Поппер (Hans Popper) назвал ЛПП «расплатой за прогресс», ссылаясь на сообщения о гепатотоксичности препаратов своей эпохи – галотана, изониазида, карбамазепина, фенитоина, α-метилдопы [2]. Непрерывный поток сведений о гепатотоксических реакциях как на хорошо изученные, так и на недавно появившиеся на рынке

лекарственные средства выдвигает ЛПП в ряд актуальнейших проблем гепатологии.

Среди причин острых и хронических болезней печени роль лекарственных средств весьма заметна. Более того, ее доля в общей структуре в последние годы увеличивается, что связано как с появлением новых препаратов, так и успехами в борьбе с другими этиологическими факторами, в первую очередь с хроническими вирусными гепатитами [1, 3]. Считается, что гепатотоксические реакции развиваются у 1,4% лиц, получающих терапию и частота их возникновения составляет 13,9–19,1 случаев на 100000 назначений [3–5]. В странах Европы и США побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причины желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и 13–25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Общая частота летальных исходов и случаев выполнения трансплантации печени достигает 9% [5].

Гепатотоксические реакции к концу 1980-х гг. были документированы более чем для 1000 препаратов [6]. Между тем, этот список продолжает постоянно расширяться. Только в последние годы перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств пополнился дронедавроном, ипилимумабом, толваптаном, глифлозинами, а новая информация о гепатотоксичности появилась в отношении азитромицина, дулоксетина, фторхинолонов, статинов, телитромицина, ингибиторов тирозинкиназы [1, 7, 8].

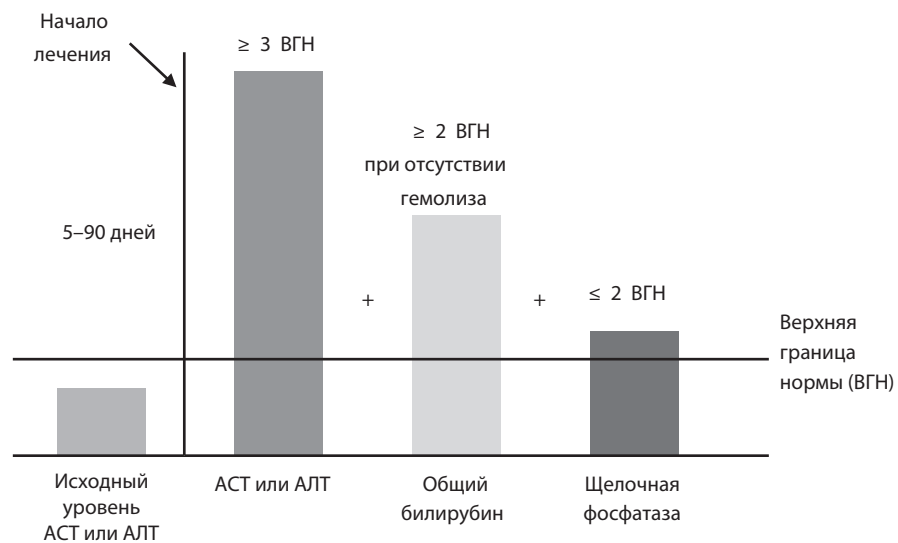
В США причиной 40–50% случаев ФПН выступает парацетамол, еще 11–12% случаев приходится на растительные препараты и биологически активные добавки (БАД), что эквивалентно частоте ФПН вследствие острых вирусных гепатитов и превышает таковую вследствие других этиологических факторов [7]. Для России токсичность высоких доз парацетамола не так актуальна ввиду, во-первых, менее широкого применения, а во-вторых, меньшей его «популярности» в качестве средства суицида.

Безусловно важно учитывать нарастающее количество ЛПП в результате употребления БАД – на 20% за 10-летний период (2005–2015 гг.). Предполагается, что их применение служит причиной от 16 до 72% всех случаев ЛПП, с существенной вариативностью в зависимости от региона; наибольшая частота зафиксирована в Корее [9–11]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, включившем 9 проспективных и 22 ретроспективных исследования показано, что из 7511 случаев ЛПП 1874 были обусловлены приемом лекарственных трав и растительных препаратов. В подавляющем большинстве случаев индуцированные растительными средствами ЛПП были представлены гепатоцеллюлярным типом поражения (78,8%), в то время как на фоне применения синтетических препаратов этот тип встречался лишь в 56,7% случаев [12].

Необходимо принимать во внимание, что оценка распространенности лекарственной гепатотоксичности может быть значительно занижена по сравнению с реальными цифрами. Так, исследование, выполненное во Франции, установило, что истинная частота ЛПП в 16 раз выше официальных статистических данных [13]. Это обусловлено рядом объективных и субъективных причин. В частности, большинство случаев ЛПП, не проявляясь клинически, развивается и разрешается незаметно как для врача, так и для пациента.

Еще в 1978 г. Хайман Циммерман (Human Zimmerman) установил, что острое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой ассоциировано с летальностью $\geq 10\%$; это положение получило дальнейшее подтверждение и было закреплено Food and Drug Administration США как «правило Хая» (“Hu’s Law”) [14]. Согласно «правилу Хая», при исходно нормальных биохимических показателях клинически значимым гепатоцеллюлярное ЛПП может считаться при активности аланиновой (АЛТ) либо аспарагиновой (АСТ) трансаминазы более 3 норм в сочетании с уровнем билирубина более 2 норм (рис. 1). В случае исходно измененных параметров отсчет повышения ведется от базового уровня (рис. 2).

Рисунок 1. Клинически значимое гепатоцеллюлярное поражение печени. Правило Хая-1.



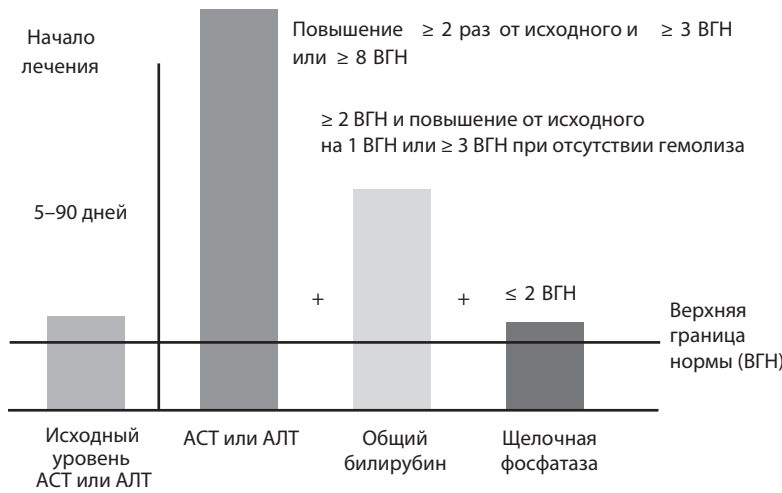


Рисунок 2. Клинически значимое гепатоцеллюлярное поражение печени. Правило Хая-2.

Факторы риска

Женский пол

Большинство исследователей называют женский пол важным фактором риска ЛПП. Вместе с тем это положение дискуссионно, так как потенциально гепатотоксические лекарственные средства у женщин применяются чаще [6]. С другой стороны,

относительная частота ЛПП у них также превышает таковую у мужчин [11]. Согласно некоторым данным, частота ЛПП выше у мужчин в раннем возрасте, а у женщин – в позднем [15].

Пожилой возраст

Риск ЛПП возрастает у лиц старше 55 лет, которые составляют до 1/3 от всех пациентов [3]. Согласно статистике ВОЗ, в общей структуре ЛПП лица от 0 до 17 лет составляют 6%, от 18 до 64 лет – 62%, старше 65 лет – 32% [16]. Для некоторых лекарственных средств, таких как амоксициллин-клавуланат, нитрофурантоин, галотан, изониазид доказана роль возраста в качестве фактора, повышающего частоту ЛПП [4].

В то же время некоторые препараты могут вызывать тяжелые гепатотоксические реакции у детей. Так, применение нимесулида в качестве жаропонижающего средства запрещено у детей в подавляющем большинстве стран мира именно по этой причине [17]. К другим лекарствам, требующим осторожного применения в педиатрии, относятся ампициллин, вальпроевая кислота, дактиномицин, базиликсимаб [18].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Наибольшее значение имеют такие характеристики лекарственных средств как липофильность, степень печеночного метаболизма, суточная и курсовая доза [15, 19, 20]. На основании большого количества наблюдений М. Chen и соавторов вывели «правило двух» («rule-of-two»), согласно которому препараты с высокой липофильностью и назначаемые в дозах более 100 мг являются более гепатотоксичными [19].

Преимущественный – более 50% – метаболизм лекарственного препарата в печени также коррелирует с частотой (но не тяжестью) ЛПП [20]. Корреляция частоты развития ЛПП с длительностью курса установлена для сульфасалазина и диклофенака; зависимость частоты ЛПП от дозировки выявлена для диклофенака, амоксициллина-клавуланата, флуоксациллина [21].

Полипрагмазия

При одновременном приеме менее 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 препаратов – 10%, 10–16 препаратов – 28%, 16–20 препаратов – 54% [15]. Риск ЛПП

возрастает при назначении любых двух потенциально гепатотоксических препаратов; в частности, это правило актуально для противотуберкулезных средств [21].

Фоновая патология печени

В подавляющем большинстве случаев сопутствующее хроническое заболевание печени не увеличивает риск ЛПП. Следовательно, повышенная активность трансаминаз не должна быть основанием для отказа в назначении жизненно важных препаратов (например, статинов) [22, 23].

Однако из этого правила есть исключения. Так, у больных с хронической патологией печени воз-

растает риск гепатотоксичности азитромицина (6,7% vs 1,5%) [3]. Схожие данные получены для аспирина, метотрексата, изониазида, средств для лечения ВИЧ-инфекции [24]. В обзоре Gupta, Lewis упоминается повышенная частота ЛПП у больных хроническими гепатитами В и С на фоне терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами [22]. Эти данные подтверждаются

и другими исследователями. Установлено, что риск ЛПП на фоне терапии изониазидом, рифампицином и/или пиразинамидом в 5 раз выше у больных

хроническим гепатитом С, в 4 раза выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в 14 раз выше у пациентов с коинфекцией хронический гепатит С + ВИЧ [25].

Генетический полиморфизм

Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), ассоциированные с повышенным риском ЛПП, в частности, HLA-B*5701

[26–28]. Для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 установлена сильная ассоциация с проявлением гепатотоксичности флуоксациллина и амоксициллина-клавуланата [29].

Биомаркеры

Унифицированные биомаркеры, позволяющие предсказать развитие ЛПП, на сегодняшний день не идентифицированы. Вместе с тем, перспективным признается изучение микро-РНК, цитоцератина-18 и высокомолекулярной группы бокс-протеина 1 [30].

В качестве потенциальных индикаторов ЛПП, вызванных тровафлоксацином и кларитромицином, повышение уровня которых может предшествовать гипертрансаминаземии, рассматриваются интерферон- γ , интерлейкин-1 α и интерлейкин-6 [31]. Однако клиническая значимость выявления данных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для воздержания от проведения лечения.

Протеомные биомаркеры, такие как аполипопротеин E, относящийся к острофазовым белкам,

также идентифицированы в качестве потенциальных маркеров риска развития ЛПП, в том числе вызванного антибиотиками. В число последних входят амоксициллин-клавуланат, нитрофурантоин, миноциклин, триметоприм-сульфаметоксазол и телитромицин [32]. В этом исследовании повышенная экспрессия аполипопротеина E позволяла распознать ЛПП в 89% случаев. В то же время данный биомаркер – впрочем, как и другие – не позволяет определить этиологический агент при приеме пациентом нескольких препаратов [13]. Накапливаются данные, что изучение полиморфизмов цитохрома P450 2C19 позволяет прогнозировать «печеночную» безопасность бозентана [33].

В роли дополнительных факторов риска рассматриваются злоупотребление алкоголем, ожирение, беременность, трансплантация печени [12, 30].

Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит как вызов нового времени

Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит («ЛИ-АИГ») также обозначается как «ЛПП с аутоиммунными проявлениями», «аутоиммунное ЛПП», «аутоиммуноподобное ЛПП», «иммунопосредованный лекарственный гепатит» [34–38]. Последнее указывает на разнообразие иммунопосредованных органических лекарственных поражений: колит, нефрит, дерматит, пневмонит, тиреодит и т.д.

Можно предположить, что этот вариант ЛПП встречается чаще, чем диагностируется, о чем свидетельствуют работы, прицельно анализирующие подобные случаи. Так, в обзоре Zhao et al. указывается, что доля ЛИ-АИГ составляет до 15% от всех случаев ЛПП [39]. Martínez-Casas et al. из 190 пациентов с ЛПП диагностировали ЛИ-АИГ у 6,3% [40].

Список лекарственных средств, применение которых может приводить к развитию иммунопосредованного поражения печени пополнился ежегодно. Данный вариант ЛПП описан для диклофенака, α -метилдопы, гидралазина, нитрофурантоина, миноциклина, амоксициллина-клавуланата, моксифлоксацина, статинов, фибратов, эзетемиба, метотрексата, интерферона β , маситиниба, БАД [40–42]. В то же время большинство таких реакций представляют собой спорадические случаи (исключением, видимо, является нитрофурантоин). Более значимыми представляются серии наблюдений ЛИ-АИГ на фоне применения иммунобиологических препаратов.

Так, Ghabril et al. представили 34 случая ЛИ-АИГ на фоне применения анти тел к фактору некроза опухоли альфа (анти-TNF α): в 26 случаях – инфлик-

симаба, в 4 – этанерцепта, в 4 – адалимумаба [43]. В другом исследовании частота данного побочного эффекта обозначена как 1 случай на 120 пациентов, получавших инфликсимаб [38].

С позиции генетической предрасположенности можно выделить две группы факторов, ассоциированных с развитием ЛИ-АИГ: обусловленные особенностями метаболизма ксенобиотиков и связанные с иммунологической предрасположенностью. Это может иметь отношение к оценке риска заболевания при применении тех или иных препаратов. Так, гидралазин, α -метилдопа, миноциклин стимулируют развитие АИ-ЛПП через этап образования высокоактивных промежуточных метаболитов, тогда как статины, интерфероны, антагонисты TNF α и другие иммунобиологические агенты непосредственно индуцируют аутоиммунные реакции [26, 44].

Уникальный механизм индукции ЛИ-АИГ реализуют ингибиторы «иммунных контрольных точек». Как известно, для активации цитотоксического лимфоцита, помимо взаимодействия молекулы HLA II класса с антиген-специфическим Т-клеточным рецептором, требуется контакт белка CD28 на лимфоците с белком CD80/86 на антиген-презентирующей клетке. Белок CTLA-4, как и CD28, находится на мембране Т-лимфоцита и конкурирует с CD28 за связывание с CD80/86 на мембране антиген-презентирующей клетки. В случае преобладания контактов CD28 с CD80/86 происходит активация лимфоцита, если же доминируют контакты CTLA-4 с CD80/86, лимфоцит не активируется.

Ипилимумаб – моноклональное антитело против CTLA-4 – способствует растормаживанию противоопухолевого иммунного ответа, но одновременно во многих случаях развиваются аутоиммунные реакции против антигенов различных органов и тканей. Спектр последствий иммунного воспаления весьма широк и включает гепатит, колит, нефрит, пневмонит, тиреоидит, гипофизит, миокардит, перикардит, панкреатит, дерматит, цитопении [35–37].

Сходным эффектом обладают пембролизумаб и ниволумаб – ингибиторы рецепторов PD-1, экспрессирующихся на мембранах активированных иммунных клеток. Взаимодействие этих рецепторов с соответствующими лигандами PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и, таким образом, подавляет активность цитотоксических лимфоцитов. Клетки некоторых опухолей способны усиливать экспрессию PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности, тем самым защищаясь от иммунного лизиса. Соответственно, моноклональные антитела против PD блокируют этот механизм и восстанавливают способность иммунной системы к элиминации злокачественных клеток [37, 44].

Введенные в клиническую практику всего несколько лет назад, ингибиторы CTLA-4 и PD-1 позволили осуществить прорыв в лечении некоторых видов злокачественных новообразований, но при этом актуализировали проблему лекарственно-индуцированной аутоиммунной патологии. Инновационный механизм действия препаратов ожидаемо оказался связан с принципиально новым патогенезом системных побочных эффектов.

ЛИ-АИГ, как правило, характеризуется яркой клинической картиной, позволяющей отличить его от других форм ЛПП. Часто отмечается длительный латентный период – от 3 мес до 1 года и более. В то же время на фоне терапии ипилимумабом дебют лекарственного гепатита обычно отмечается через 3–9 нед; при этом тяжелое поражение печени наблюдается у 2%, с летальным исходом – в 0,2% случаев [37].

Клинические симптомы включают утомляемость, абдоминальный дискомфорт, преимущественно в правом верхнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту, желтуху (появление последней может запаздывать). В отдельных случаях наблюдается развитие тяжелого холестаза с желтухой, сопровождающейся кожным зудом [38, 43].

Активность трансаминаз значительно повышена – в 10–50 раз, при этом преобладание активности АСТ нередко коррелирует с тяжестью заболевания [35]. Подъем активности ЩФ и ГГТП незначительный или умеренный, за исключением холестатического варианта. Уровень билирубина повышен в 2–10 раз, равномерно за счет обеих или преимущественно за счет прямой фракции. На фоне высокой активности заболевания возможно появление признаков печеночной недостаточности: гипоальбуминемии, гипокоагуляции, в отдельных случаях – энцефалопатии. Характерна гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 1,5–2 и более раз, с преимущественным повышением IgG и примерно в половине случаев – появлением типичных для АИГ аутоантител [34, 36].

К характерным гистологическим признакам ЛИ-АИГ относятся воспалительные инфильтраты с примесью плазматических клеток, распространяющиеся на перипортальную зону; апоптоз перипортальных гепатоцитов («межуточный гепатит»); макрофаги, содержащие липофусцин, обнаруживаемые как в портальных трактах, так и в центре дольки. В тех случаях, когда биопсия печени выполнялась после начала терапии преднизолоном, такие макрофаги могут быть единственным признаком воспаления. К частым находкам относятся локализующиеся в портальных и лобулярных зонах эозинофилы, хотя они могут обнаруживаться и при истинном АИГ [35, 37].

Основные отличия между ЛИ-АИГ и истинным АИГ приведены в *таблице 1*.

Отличия ЛИ-АИГ от других вариантов ЛПП изложены выше и суммированы в *таблице 2*.

Признак	ЛИ-АИГ	АИГ
Возраст дебюта, лет	Медиана 53,5	Бимодальное распределение, 10–20 и 45–60
Связь с приемом лекарств	Типична	Возможна
Аутоантитела	60–70%	90%
HLA DR3 и DR4	Как в общей популяции	Часто
Эозинофилы в воспалительном инфильтрате	Нехарактерны	Часто
Медикаментозная иммуносупрессия	Эффективен короткий курс	Длительная, часто пожизненная

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки лекарственно-индуцированного и истинного аутоиммунного гепатита

Признак	ЛИ-АИГ	ЛПП
Возраст дебюта, лет	Медиана 53,5	Любой; чаще у пожилых
Инкубационный период	Часто >3 мес	Различный
Активность АЛТ и АСТ	Высокая	Чаще умеренная
Уровень γ -глобулинов и IgG	Повышен	Нормальный
Гистологическая картина	Ступенчатые некрозы, смешанный воспалительный инфильтрат с эозинофилами и плазматическими клетками	Вариабельная
Поражения других органов	Характерны	Только при аллергическом варианте
Эффективность преднизолона	Высокая	Только при аллергическом варианте

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита и других форм лекарственного поражения печени

Дифференцированный подход к терапии и профилактике

При *гепатоцеллюлярном* варианте ЛПП в большинстве случаев отмена лекарственного средства, вызвавшего гепатотоксическую реакцию («этиологического»), приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. Разрешение в более поздние сроки, либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко. При холестатическом варианте ЛПП улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены «этиологического» препарата. Другой вариант течения ЛПП – бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема «этиологического» препарата – принято обозначать терминами адаптация или толерантность [3, 6].

Учитывая разные формы ЛПП, в каждом индивидуальном случае приходится решать дилемму отмены или продолжения терапии. Очевидно, что при тяжелом быстро прогрессирующем течении ЛПП такой вопрос не возникает. В остальных случаях единая точка зрения на тактику ведения пациентов с ЛПП отсутствует. В настоящее время общепринятые международные рекомендации по ведению пациентов с ЛПП не разработаны, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих специалистов полагают, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены вызвавшего ЛПП препарата. Так, Н. Zimmerman считает, что активность АЛТ менее 5 норм в отсутствие клинических проявлений дают основание продолжить прием препарата с последующим наблюдением за пациентом, в то время как при активности АЛТ выше 8 норм показана незамедлительная его отмена [6]. По мнению большинства авторов, поводом для отмены «этиологического» лекарственного средства служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина, или протромбинового времени – международного нормализованного отношения [7, 14, 22, 44, 45].

Средством с подтвержденной эффективностью в лечении пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола признан *N-ацетилцистеин*. Препарат оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовать их. Не менее важные эффекты *N-ацетилцистеин* включают способность восполнять запасы глутатиона за счет активации его синтеза и обезвреживать

химические субстраты. Предпочтителен пероральный путь назначения в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 140 мг/кг в течение первых 4 ч, затем 70 мг/кг каждые 4 ч. Общая рекомендуемая длительность применения препарата – 72 ч [46, 47].

Как и при других ЛПП, у некоторых пациентов с ЛИ-АИГ отмена индуцировавшего его препарата может привести к редукции патологических изменений лабораторных показателей без дополнительного вмешательства. В частности, такое развитие событий отмечается во многих случаях, обусловленных назначением анти-TNF α [43] и анти-CTLA-4 [37]. Более того, после достижения ремиссии в ряде случаев возможен возврат к прерванному курсу [35, 37].

При повышении активности АЛТ до 5–8 норм и уровня билирубина до 3–5 норм рекомендуется временно прекратить прием «этиологического» препарата, проводить регулярный биохимический мониторинг, и при нормализации показателей возобновить терапию. При повышении АЛТ >8 норм и билирубина >5 норм препарат следует отменить и назначить преднизолон 40–60 мг per os. При рефрактерном течении показано внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг в/в с повышением до 15 мг/кг. В случае отсутствия эффекта от глюкокортикоидов в качестве препаратов резерва рассматриваются мофетила микофенолат и ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и такролимус [34, 35, 38].

Остается не вполне ясным вопрос скорости снижения доз иммуносупрессоров и сроков их отмены ввиду сохраняющегося риска рецидива ЛИ-АИГ, особенно при возврате к прерванному курсу терапии. В этом аспекте целесообразно обратиться к рассмотрению на возможность назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан). УДХК, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и обладает многообразными механизмами действия [48]. В отношении применения УДХК при ЛИ-АИГ наиболее актуальны ее иммуномодулирующие эффекты, включающие уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции Th1- и Th2-цитокинов (интерлейкины-1, 2, 4, 6, TNF α , интерферон- γ), подавление синтеза иммуноглобулинов и взаимодействие с глюкокортикоидным рецептором [49, 50]. Рекомендуемые дозы составляют 10–15 мг/кг массы тела в день [51]. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании Kojima et al. наблюдалось почти трехкратное (11,4% vs 32,4%) уменьшение частоты гепатотоксических реакций на флутамид при назначении минимальной дозировки УДХК – 375 мг/сут [52].

Заключение

Можно выделить три наиболее значимые тенденции, характеризующие ЛПП в первой четверти XXI века:

1. ежегодное появление на фармацевтическом рынке новых лекарств и, как следствие, повышение вероятности нежелательных взаимодействий;

2. рост числа ЛПП, вызванных растительными препаратами и БАД;
3. расширение рынка иммунобиологических препаратов, ведущее к нарастанию числа случаев иммуноопосредованного поражения печени.

Поскольку все эти процессы протекают параллельно, врач практически любой специальности, назначающий фармакотерапию, должен быть осведомлен о типах и «масках» ЛПП, принципах их диагностики и лечения. С ростом фармрынка увеличивается не только число случаев ЛПП, но и многообразие их форм. К числу наиболее значимых вызовов следует отнести нарастающую

частоту ЛИ-АИГ – одного из наиболее тяжелых вариантов ЛПП с потенциально неблагоприятным прогнозом при естественном течении, который, тем не менее, при своевременном распознавании и отмене «этиологического» препарата ЛИ-АИГ может редуцировать даже без специального лечения. Внимание к безопасности новых (да и проверенных временем) лекарств должно быть усилено со стороны как врачей, так и фармакологов. Весьма перспективным направлением повышения безопасности фармакотерапии видится разработка и внедрение в широкую клиническую практику биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения.

Литература | References

1. *Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T.* Drug-induced liver injury: do we know everything? *World J Hepatol.* 2017; 9(10):491–502. doi: 10.4254/wjh.v9.i10.491
2. *Popper H, Rubin E, Cardiol D et al.* Drug-induced liver disease: a penalty for progress. *Arch Intern Med* 1965; 115:128–136.
3. *Chalasanani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ et al.* Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively. *Gastroenterology* 2015; 148:1340–1352.
4. *Giordano CM* Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17:565–573.
5. *Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK et al.* Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144:1419–1425.
6. *Zimmerman HJ.* Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins; 1999.
7. *Lewis JH.* The art and science of diagnosing and managing drug-induced liver injury in 2015 and beyond. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13:2173–2189.e8.
8. *Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH.* Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature. *Drug Saf.* 2018 Oct 20. doi: 10.1007/s40264-018-0743-2.
9. *Suk KT, Kim DJ, Kim CH et al.* A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1380–1387.
10. *Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL et al.* The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA. *Hepatology* 2013; 58:264A.
11. *Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ et al.* Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug-induced liver injury network (DILIN). *Liver Int* 2015; 35:1623–1632.
12. *Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG.* Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol.* 2019; 233:190–196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006.
13. *Sgro C, Clinard F, Ouazir K et al.* Incidence of drug-induced injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451–455.
14. *Temple R.* Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15:241–243.
15. *Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N et al.* Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender. *Hepatology* 2009; 49:2001–2009.
16. *Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A.* Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70:519–526.
17. *Мальцев СВ, Давыдова ГМ, Мансурова ВШ.* Лекарственные поражения печени у детей // *Межд. Журн. педиатрии, акушерства и гинекологии* 2013; 3(2):19–27.
Maltcev S. V., Davydova V. M., Mansurova G. S. Drugs damage of the liver in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013; 3(2):19–27.
18. *Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF.* Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol.* 2017; 36(5):365–379. doi: 10.1177/1091581817721675.
19. *Chen M, Borlak J, Tong W.* High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 58:388–396.
20. *Vuppalanchi R, Gotur R, Reddy KR et al.* Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1550–1555.
21. *de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA.* Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:71–80.
22. *Gupta NK, Lewis JH.* Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1021–1041.
23. *Moctezuma-Velázquez C, Abalde JG, Montano-Loza AJ.* The use of statins in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018; 16(2):226–240. doi: 10.1007/s11938-018-0180-4.
24. *Dienstag J.* Toxic and drug-induced hepatitis. In: Longo D, Fauci A, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 18th edition. New York: McGraw-Hill; 2011.
25. *Ungo JR.* Antituberculous drug-induced hepatotoxicity. Role of hepatitis C virus and Human immunodeficiency virus // *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1871–1876.
26. *Alfirevic A.* Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:376–380.
27. *Urban TJ, Daly AK, Aithal GP.* Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future. *Semin Liver Dis* 2014; 34:123–133.

28. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA association with drug-induced adverse reactions. *J Immunol Res.* 2017; 2017:3186328. doi: 10.1155/2017/3186328/
29. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141:338–347.
30. Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? *F1000Prime Rep.* 2015; 7:34.
31. Cosgrove B, Alexopoulos L, Hang T. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation. *Mol Biosyst* 2010; 6:1195–1206.
32. Bell L, Vuppalanchi R, Watkins P. Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:600–612.
33. Markova SM, De Marco T, Bendjilali N, Kobashigawa EA, Mefford J, Sodhi J, Le H, Zhang C, Halladay J, Rettie AE, et al. Association of CYP2C9*2 with bosentan-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94:678–686.
34. Li CM, Zhang JY, Tang YY, Mao YM. Research advances in drug-induced autoimmune hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016; 24(11):874–876.
35. deLemos AS, Foureau DM, Jackobs C et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features *Semin Liver Dis* 2014; 34(2):194–204.
36. Stine JG, Northup PG. Autoimmune-like drug-induced liver injury: a review and update for the clinician. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 21:1–11.
37. Cheng R, Cooper A, Kench J et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(4):657–666.
38. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G, Jonasson JG, Einarsdóttir R, Ludvíksson BR, Gudbjörnsson B, Olafsson S. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(3):602–608. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.062
39. Zhao SX, Zhang YG, Tan PF. Clinical features of drug-induced autoimmune hepatitis and drug-induced liver injury: a comparative analysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016; 24(4):302–306.
40. Martínez-Casas OY, Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Muñoz-Maya O, Santos O, Donado-Gómez JH, Restrepo-Gutiérrez JC. Differential characteristics in drug-induced autoimmune hepatitis. *JGH Open.* 2018; 2(3):97–104. doi: 10.1002/jgh3.12054.
41. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(1):103–112.
42. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017; 37(2):173–178.
43. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(5):558–564.
44. Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 5:1–14. doi: 10.1080/17425255.2019.1574744.
45. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan – comparison with two previous scales. *Hepatol Res* 2004; 30:148–154.
46. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:91–98.
47. Bari K, Fontana RJ. Acetaminophen overdose: what practitioners need to know. *Clin Liver Dis* 2014; 4:17–21.
48. Denise MH. Use of Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases. *US Gastroenterology review* 2007; 46–49.
49. Suraweera D, Rahal H, Jimenez M, Viramontes M, Choi G, Saab S. Treatment of primary biliary cholangitis ursodeoxycholic acid non-responders: A systematic review. *Liver Int.* 2017; 37(12):1877–1886. doi: 10.1111/liv.13477.
50. Sola S, Amaral JD, Castro RE et al. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF β 1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology* 2005; 42:925–934.
51. Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H, Keihanidoost Z. Ursodeoxycholic acid can improve liver transaminase quantities in children with anticonvulsant drugs hepatotoxicity: a pilot study. *Acta Med Iran.* 2015; 53(6):351–355.
52. Kojima M, Kamoi K, Ukimura O et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study. *Int J Urol* 2002; 9:42–46.