Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени

Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Кочетков А. И.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва

Аннотация. Печень является основным органом ответственным за биотрансформацию и элиминацию лекарственных препаратов (ЛП) из организма, а потому её функция нередко нарушается на фоне приёма ЛП. В данной статье авторы информируют специалистов практического здравоохранения об особенностях токсического лекарственно-индуцированного поражения печени с холестазом (ЛИППХ), вызванного приёмом ЛС. Чаще всего такое поражение печени протекает вследствие приёма некоторых антибактериальных препаратов, препаратов стероидной структуры, барбитуратов и ряда других ЛП. ЛИППХ не имеет патогномоничных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение «печёночных» ферментов, так и развитие острой печёночной недостаточности. Важными методами диагностики являются сбор анамнеза (особенно лекарственного), анализ биохимических показателей крови, данные лучевых методов диагностики. В случае выявления у пациента ЛИППХ необходимо, по возможности, отменить подозреваемый ЛП. Универсальные препараты, рекомендованные для медикаментозной терапии ЛИППХ отсутствуют, однако показано положительное влияние адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты. Специфических мер профилактики ЛИППХ нет, поэтому специалистам практического здравоохранения и пациентам с высоким риском развития ЛИППХ можно рекомендовать соблюдать предписания инструкции по медицинскому применению ЛП, оптимизировать фармакотерапию, бороться с полипрагмазией, регулярно мониторировать уровень печёночных ферментов и другие мероприятия.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени; лекарственные препараты; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированный холестаз; лекарственно-индуцированная болезнь печени с холестазом

Для цитирования:

Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени // *Качественная клиническая практика.* — 2020. — №3. — С.61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74

Drug-induced liver damage with cholestasis

Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI

FSBEI DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Abstract. The liver is the main organ responsible for the biotransformation and elimination of drugs, and therefore its function is often impaired by different medications. In this article, the authors inform practical health care professionals about the possible liver damage with cholestasis caused by drugs (DILI). Most often, DILI is caused some antibacterial drugs, steroids, barbiturates and some other drugs. DILI has no pathognomonic clinical manifestations. The scientific literature describes both an asymptomatic increase of “liver” enzymes and the development of acute liver failure. Important diagnostic methods are the collection of anamnesis (especially the medicinal one), analysis of blood biochemical tests, and data from visual diagnostic methods. If the patient has DILI, it is necessary, whenever possible, to stop intake of a drug. There are no specific drugs recommended for pharmacotherapy of DILI but there is some the positive effect of ademetionine and ursodeoxycholic acid. There are no specific preventive measures for DILI. Healthcare practitioners are recommended not to use drugs off-label, optimize pharmacotherapy and fight with polypharmacy, monitore biochemical tests regularly etc.

Keywords: drug-induced liver damage; drugs; adverse drug reactions; drug-induced cholestasis; drug-induced liver disease with cholestasis

For citation:

Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(3):61-74. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74

Введение

Печень является основным органом ответственным за биотрансформацию и элиминацию лекарственных средств (ЛС) из организма. В силу своей барьерной функции между веществами, попадающими из желудочно-кишечного тракта, и системным кровотоком, она регулярно подвергается воздействию ксенобиотиков и иных веществ, которые попали или образовались в кишечнике. Поэтому функция печени нередко может нарушаться под воздействием определённых факторов и особенно — на фоне при-

ёма ЛС. Считается, что на лекарственное повреждение печени (ЛПП) приходится до 7 % всех сообщений о нежелательных реакциях ЛС, которые могут вызывать как прямое повреждение гепатоцитов, так и нарушать функцию и структуру желчных протоков или сосудов печени [1].

Существует несколько классификаций лекарственно-индуцированных поражений печени, протекающих с холестазом (ЛИППХ).

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);

К71.0 Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаз с поражением гепатоцитов. «Чистый» холестаз.

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

- прямое повреждающее действие (тип А): дозозависимый эффект — при достижении определённой 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;
- непрямое 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 ЛПП) различают [2, 3]:

- гепатоцеллюлярный вариант — характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (ВГН) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥5;
- холестатический вариант — типично повышение активности ЩФ > 2ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤2 при хроническом течении;
- смешанный вариант — свойственно повышение активности АЛТ > 2ВГН и соотношение 2 > АЛТ/ЩФ и > 5 при хроническом течении.

Токсическое поражение печени с холестазом, вызванное приёмом ЛС, по своей сути является нежелательной реакций (НР), и, следовательно, к ней применима соответствующая классификация НР, которые подразделяют на 4 типа — A, B, C и D [4, 5]:

- тип А — предсказуемые нежелательные реакции, которые обусловлены непосредственно фармакологическим действием ЛС или в результате межлекарственных взаимодействий;
- тип В — непредсказуемые не зависящие от дозы нежелательные реакции (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 лекарственно-индуцированные поражения печени на собственно гепатотоксические (категория А) и идиосинкразические реакции (категория В). В этих рекомендациях [4, 6, 7] выделены несколько фенотипов ЛПП:

1. Холестатический вариант:

- острый внутрипечёночный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией;
- хронический внутрипечёночный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией;
- с развитием билиарного склероза;
- с исчезновением желчных протоков;

2. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант.

В основу классификации фенотипов ЛПП положена классификация клинико-морфологических форм ЛПП, предложенная *Ortega-Alonso A и соавт.* [7] в 2016 г. В ней среди прочих форм авторы выделили холестатический гепатит и «чистый» холестаз. Гистологическая характеристика холестатического гепатита включает портальную и перидуктальную инфильтрацию, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание центролобулярного холестаза, а «чистого» холестаза — холестаз в цитоплазме гепатоци-

тов и/или дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления [4, 7].

Существует также и классификация ЛИППХ, основанная на клинической и гистологической картине поражения печени, протекающего с холестазом [8]:

- острый лекарственно-индуцированный холестаз без гепатита. Данный клинико-морфологический вариант лекарственно-индуцированных поражений печени, протекающих с явлениями холестаза, достаточно редкий и протекает с минимальными повреждениями паренхимы или даже без них. Гистологическая картина складывается из явлений «чистого» канальцевого холестаза и, как правило, возникает на фоне приёма анаболических стероидов или эстрогенов;
- острый лекарственно-индуцированный холестаз с гепатитом. Характеризуется явлениями портального воспаления с различной степенью выраженности поражения гепатоцитов и некрозом;
- острый лекарственно-индуцированный холестаз с повреждением желчевыводящего тракта. Эта клинико-морфологическая форма лекарственно-индуцированного холестаза протекает с выраженными проявлениями повреждения желчевыводящего тракта и минимальным вовлечением в патологический процесс паренхиматозных клеток печени;
- хронические лекарственно-индуцированные холангиопатии. Клинические проявления данных лекарственно-индуцированных холестатических нарушений функции печени варьируют от асимптоматических, но сопровождающихся изолированным повышением щелочной фосфатазы (ЩФ) и/или γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТ) и гистологической картиной дуктопении (синдром «исчезающих желчных протоков»).

Наконец, в проекте МКБ-11 ЛИППХ кодируются в разделе DB95.2 как «лекарственно-индуцированная или токсическая болезнь печени с холестазом» (*англ.* drug-induced or toxic liver disease with cholestasis) [1, 9].

В данной статье мы хотели бы остановиться именно на лекарственно-индуцированном поражении печени, сопровождающимся холестазом (ЛИППХ), как относительно редкой и потенциально не распознаваемой патологии.

Цель работы — анализ и систематизация данных о ЛС, которые могут потенциально приводить к развитию ЛИППХ, о патофизиологических механизмах его развития, способах диагностики, лечения и профилактики. Вопросы поражения печени фитотерапевтическими препаратами, продуктами питания и биологически активными добавками в данном обзоре не рассматривались.

Распространённость

Точные данные о распространённости ЛИППХ в общей популяции отсутствуют. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях [10—13] было показано, что среди случаев ЛПП холестаз наблюдается у 20—40 % пациентов, смешанный вариант — у 12—20 %, а гепатоцеллюлярный — у 48—58 % пациентов [10—14]. По данным *Sgro C и соавт.* [15] распространённость ЛПП в общей популяции жителей Франции составляет 13,9 случаев на 100 000 населения в год, среди которых холестатический или смешанный вариант повреждения наблюдается в 33 % случаев [15]. В аналогичном исследовании, проведённом в Исландии [16], было показано, что распространённость ЛПП составляет 19 случаев на 100 000 населения в год, среди которых 32 % случаев — холестатический вариант повреждения, а 26 % — смешанный [16]. Как правило, пациенты с холестатическим/смешанным вариантом ЛПП были старше тех, у которых наблюдалось только гепатоцеллюлярное повреждение (60 лет против 46 лет, p=0,004), что согласуется с результатами других исследований [10—16].

Прогноз

В работе *Zimmerman H и соавт.* [11] было показано, что лекарственно-индуцированная желтуха ассоциирована с тяжёлым поражением печени и плохим прогнозом (смертность до 10 %) [11]. Это явление получило название закон Хая (Hy's law) и позднее было валидировано в серии крупных исследований [10, 12, 13], где количество случаев летальных исходов/необходимости трансплантации печени составило 9—12 % [10, 12, 13]. Первоначально предполагалось, что это правило работает только для печёночно-клеточной желтухи, а негативный прогноз считали обусловленным сопутствующей патологией [17], однако в исследованиях [10, 12, 13] было показано, что ЛИППХ ассоциируется с частотой летальных исходов на уровне 5—14 % [10, 12, 13] (для сравнения частота летальных исходов при печёночно-клеточном и смешанном типе ЛПП составляет 7—13 % [10, 12, 13] и 2 % [10, 12, 13], соответственно), то есть прогноз у пациентов с лекарственно-индуцированным холестатическим типом повреждения не лучше, чем при гепатоцеллюлярном [10, 12, 13].

Патофизиологические механизмы

Основные механизмы развития лекарственно-индуцированного холестаза включают в себя [1]:

1) идиосинкразию и/или развитие реакции гиперчувствительности;
2) избирательное взаимодействие с системами транспорта компонентов желчи на микроструктурном уровне;

3) селективное нарушение захвата и переноса компонентов желчи через мембрану синусоидов;
4) повреждение желчных протоков.

Первый механизм опосредуется формированием реактивных метаболитов и приводит либо к токсическому гепатиту, чаще на фоне передозировки определённых ЛС (например, парацетамола), либо к иммуноаллергическому гепатиту, в основе которого лежит «агрессия» собственной иммунной системы в отношении тканей печени [18, 19]. Иммуноаллергический гепатит представляет собой реакцию идиосинкразии вследствие гиперчувствительности к конкретному агенту и может сопровождаться образованием сывороточных антител (антинуклеарных при применении метилдопы, нитрофурантоина, хлорпромазина, диклофенака, сульфонамидов и нимесулида; антимитохондриальных — при использовании ипрониазида; антител к Е2 субъединице пируватдегидрогеназного комплекса — при поступлении в организм галотана) [20, 21]. В последнем случае галотан непосредственно вызывает повреждение печени посредством формирования комплекса с антигенными детерминантами мембраны гепатоцитов. Такой комплекс связывается антигенпрезентирующими элементами (например, купферовскими клетками печени), в результате чего происходит индукция иммунного ответа, реализуемого CD4+ лимфоцитами. Одним из обязательных условий развития такого каскада является представление на поверхности клетки комплекса — алкилированный пептид (результат взаимодействия ЛС и белков печени) + молекула класса II главного комплекса гистосовместимости [1]. Данный сигнальный путь обеспечивает развитие В-клеточного ответа. Существует и альтернативный вариант развития событий: ЛС может метаболизироваться цитохромом Р450 с образованием реактивных метаболитов, формирующих комплекс с самими же белками цитохрома. Такой комплекс экспонируется на мембране вместе с молекулой класса I главного комплекса гистосовместимости (эндогенное антигенное презентирование) и распознаётся CD8+ лимфоцитами, приводя к цитотоксическому иммунному ответу при повторном контакте с причинным ЛС [1].

Молекулы главного комплекса гистосовместимости имеют низкую аффинность к ЛС, равно как и к эпитопам, образованным комплексами белок+ЛС. Аналогично и Т-клетки в норме склонны демонстрировать толерантность к эпитопам белок+ЛС, что связанно с их клональной анергией в этом отношении. Вероятно, этими факторами можно объяснить сравнительно низкую встречаемость иммуноаллергических реакций в целом и иммуноаллергического холестатического поражения печени, в частности [1].

Второй механизм лекарственно-индуцированного холестаза является одним из наиболее важных и состоит во взаимодействии ЛС с транспортными системами экскреции желчи. Многие препараты, оказывающие холестатический эффект, служат субстратами транспортных белков, расположенных на базолатеральной и каналикулярной мембранах гепатоцитов, которые по своему строению в большинстве случаев принадлежат к суперсемейству аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортёров [22]. Структурно-функциональные особенности последних находят отражение в индивидуальной предрасположенности пациентов к развитию лекарственно-индуцированных нарушений секреции желчи. Вариации в строении и функционировании кассетных транспортёров по аналогии с генетическим полиморфизмом цитохрома Р450, ведущим к изменениям метаболизма ЛС, находятся в центре внимания фармакогеномики как стремительно развивающейся научной области [23]. К примеру, известно, что мутации в гене MDR3, кодирующим экспортирующую помпу для фосфолипидов в печени, способствует возникновению внутрипечёночного холестаза при беременности в силу повышения содержания в крови метаболитов прогестерона [24]. Сходным образом, недавно была описана мутация в структуре ещё одного транспортного белка печени — помпы, выводящей соли желчных кислот (*англ.*, bile salt export pump, BSEP), и, вероятно, её наличие служит причиной развития внутрипечёночного холестаза у подростков, принимающих определённые нестероидные противовоспалительные препараты.

Одним из вариантов умеренно выраженного холестаза, возникающим вследствие воздействия ЛС на транспортные системы компонентов желчи, является так называемая «стероидная желтуха», наиболее частыми триггерами которой служат 17-α-алкилированные стероиды и стероидные контрацептивы [1]. Стероиды, содержащие алкильную или этинильную группу у 17-го атома углерода, вызывают дисфункцию печени почти у всех пациентов, получающих их в высоких дозах. Ряд стероидных контрацептивов способен приводить к холестатическим изменениям, сходным с таковыми при беременности, когда в крови повышен уровень сульфатированных производных прогестерона и собственно стероидов [25]. Предполагается, что причиной внутрипечёночного холестаза при беременности служат отдельные дефекты систем экскреции в желчь сульфатированных стероидов [26].

У людей скорость-лимитирующим этапом в образовании желчи является транспорт солей желчных кислот через плазматические мембраны, расположенные на канальцевой поверхности гепатоцитов, реализующийся за счёт работы BSEP [27]. В ходе исследований мембранных везикул изолятов клеток, экспрессирующих в большом количестве BSEP, было показано, что такие ЛС как циклоспорин А, рифамицин SV, глибенкламид и антагонист эндотелина

бозентан вызывают cis-ингибирование BSEP-опосредованного транспорта таурохолтатов, чем потенциально можно объяснить холестатический эффект указанных препаратов [1]. Интересно отметить, что сахароснижающий препарат из группы тиазолидиндионов — троглитазон, изъятый с рынка в марте 2000 г. в связи со своим гепатотоксическим эффектом, в экспериментальных работах полностью подавлял активность BSEP [28].

Третий механизм лекарственно-индуцированного холестаза сводится к нарушению рядом ЛС захвата в синусоидах веществ, в норме секретируемых с желчью, прежде всего билирубина и применяемого в диагностических целях бромосульфофталеина. К таким препаратам относится рифампицин и рифамицин SV [1], которые метаболизируются в печени и элиминируются с желчью. Рифампицин увеличивает содержание солей желчных кислот в сыворотке крови у 72 % пациентов после приёма первой дозы [29], что указывает на его роль в захвате данных соединений в синусоидах печени. Вероятно, холестатические эффекты рифампицина и рифамицина SV реализуются через влияние на белковые транспортёры органических анионов (*англ.*, organic anion transporting polypeptides, OATP) [1]. Так известно, что рифампицин в концентрации 10 мкмоль/л ингибирует транспорт бромосульфофталеина через OATP8 на 50 %, в то время как активность OATP-A, OATP-B и OATP-C подавляется им лишь порядка 15 %. В отличие от этого рифамицин SV в концентрации 10 мкмоль/л угнетает все типы OATP в печени человека более чем на 50 % [30].

Наконец, четвёртый механизм заключается в прямом повреждении желчных протоков. Таким эффектом обладает, в частности, α-нафтил-изотиоционат, рапсовое масло с примесью анилиновых соединений, отдельные пестициды (например, паракват), 5-флоксуридин и споридесмин [1]. С данным механизмом тесно связан синдром «исчезающих желчных протоков» (*англ.*, vanishing bile duct syndrome), при длительном течении заболевания существует вероятность вторичного билиарного цирроза печени [31].

Роль лекарственно-индуцированной активации ядерных регуляторных каскадов в развитии холестатического поражении печени. Довольно давно была открыта и в настоящее время является общепризнанной роль ряда ЛС (фенитоин, карбамазепин, рифампицин) как индукторов генов цитохрома P450, тем самым они способствуют повышению экспрессии последнего, интенсификации метаболизма его субстратов и предрасполагают к повышению вероятности возникновения межлекарственных взаимодействий [1]. На сегодняшний день появляется всё больше данных, свидетельствующих о влиянии регуляторных каскадов, задействованных в регуляции активности генов цитохрома P450, на экспрессию генов белковых транспортёров печени, которые принимают участие в синтезе желчи. Множество ЛС представляют собой лиганды «орфанных» ядерных рецепторов, таких как X-рецепторы прегнанов (*англ.*, pregnane X receptor, PXR) [32]. Последние интенсифицируют транскрипцию гена MDR1 транспортных белков гепатоцитов человека, что отражается на биодоступности ряда ЛС, например, дигоксина и циклоспорина A [1]. В экспериментальных работах на грызунах показано, что PXR способны активировать гены упомянутых выше белковых транспортёров органических анионов, конкретно OATP2, экспрессия которого повышалась при введении фенобарбитала, представляющего собой лиганд для PXR [33]. Более того, тауролитохолат (соль тауролитохолевой желчной кислоты) аналогичным образом может выступать в виде лиганда PXR и также усиливать экспрессию гена OATP2 [34]. OATP2 является печёночным транспортёром, захватывающим соли желчных кислот, стероидные конъюгаты и ЛС, включая дигоксин. К типовым лигандам PXR, которые индуцируют OATP2, относятся рифампин, RU486 (мифепристон), экстракт зверобоя, клотримазол, троглитазон и фенобарбитал [1].

В экспериментальных работах продемонстрировано, что введение грызунам бактериальных липополисахаридов сопровождалось снижением экспрессии гена, кодирующего белок второго типа множественной лекарственной резистентности (*англ.*, multidrug resistance protein 2, MRP2) — белок формирующий канальцевый транспортёр органических анионов в печени, а также вело к возникновению холестаза, который в реальной практике нередко сопутствует сепсису и токсическому поражению печени [35]. Как установлено, провоспалительный цитокин интерлейкин-1β ингибирует ретиноид-опосредованную активацию промотерных участков генов MRP2 и натрий-зависимый полипептидный котранспортёр таурохолата (*англ.*, Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) посредством снижения в ядре клетки содержания рецепторов ретиноевой кислоты (*англ.*, retinoic acid receptor, RAR) и X-рецептора ретиноидов (*англ.*, retinoid X receptor, RXR) [36]. В дополнение к этому, интерлейкин-1β снижает уровень ядерного фактора-α гепатоцитов, который критически важен для активации транскрипции гена NTCP у грызунов и MRP2 и OATP-C — у человека [1]. В свете представленных данных, можно предполагать, что любой ксенобиотик, вызывающий гепатит, вероятно, влияет и на экспрессию генов белковых транспортёров печени, участвующих в обмене желчи, через изменение содержания важнейших транскрипционных ядерных факторов, на которое в свою очередь оказывают влияние провоспалительные цитокины.

Факторы риска

Факторами риска развития ЛИППХ являются: возраст старше 65 лет, генетическая предрасположенность (для некоторых ЛС), приём алкоголя, сопутствующие заболевания, прежде всего заболевания печени (включая стеатогепатит), ВИЧ-инфекция, повторный курс лечения препаратами, которые потенциально могут вызывать данное осложнение (например, антибиотиками), особенности химического строения молекулы ЛС, высокая липофильность ЛС, билиарная экскреция, приём потенциально гепатотоксичных препаратов в высоких дозах, печёночный метаболизм ЛС (табл. 1) [31, 37].

Возраст и пол являются важными факторами риска развития лекарственно-индуцированного поражения печени. Так, по данным *Lucena MI и соавт.* [38], возраст является независимым фактором риска развития холестатического варианта ЛПП, при этом именно холестатический вариант ЛПП наиболее часто отмечается у лиц пожилого и старческого возраста [38]. В работе *Hussaini SH и соавт.* [41] также были получены данные о том, что возраст старше 65 лет является фактором риска развития лекарственного поражения печени.

Вопрос влияние половой принадлежности на риск развития ЛИППХ остаётся не до конца изученным, а результаты исследований противоречивы. Так, женский пол является фактором риска развития НР в общем [55, 56] и ЛПП, в частности [13, 57, 58]. Имеются также убедительные данные о повышенном риске развития холестаза у женщин на фоне применения некоторых ЛС, например, амоксициллина-клавуланата или комбинированных оральных контрацептивов [41—44]. Однако, по данным *Lucena MI и соавт.* [38], именно холестатический вариант повреждения печения более характерен для мужчин [38]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований, посвящённых изучению взаимосвязи между половой принадлежностью и риском возникновения ЛИППХ.

Влияние генетических факторов на риск развития ЛИППХ изучалось на примере некоторых антибактериальных ЛС пенициллинового ряда, комбини-

Таблица 1

Факторы риска развития ЛИППХ [1, 37—55]

Фактор риска	Комментарий
Возраст	Пожилой и старческий возраст [38—40]
Пол	Данные неоднозначны. В целом — мужской пол [38]. Для отдельных ЛС (амоксициллин+клавулановая кислота, флуклоксациллин, оральные контрацептивы) — женский пол [41—44].
Генетическая предрасположенность	1) Гаплотипы HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602,149; HLA- DQR1*06 — предрасположенность к амоксициллина-клавуланат-индуцированному ЛПП [45—46]. 2) HLA-B*5701 — предрасположенность к флуклоксациллин-индуцированному ЛПП [47—48]. 3) Полиморфизм BSEP 1331T>C — предрасположенность к ЛПП, индуцированному приёмом комбинированных оральных контрацептивов [49]. 4) Высокая частота HLA-DRB1*15 и HLADQB1*06 аллелей и низкая частота DRB1*07 и DQB1*02 аллелей — предрасположенность к ЛПП в целом [49]. 5) Другие генетические аллели, которые потенциально могут быть ассоциированы с риском развития ЛПП: HLA-DRBQ, MDR3 [1, 31].
Регулярный приём алкоголя	Повышение риска ЛПП, в том числе холестатического варианта [31]
Сопутствующая патология	1) Рифампицин — повышенный риск развития у пациентов с первичным билиарным циррозом (в том числе, когда используется как препарат для лечения зуда у данной категории пациентов) [50—51]. 2) Женщины с личным или семейным анамнезом холестатической желтухи во время беременности имеют наибольший риск развития желтухи при приёме оральных контрацептивов [1]. 3) ВИЧ-инфекция [31].
Фармакологические особенности ЛС	1) Особенности химического строения: темафлоксацин, тровафлоксацин — наличие двуфтористой боковой цепи [52]. 2) Приём ЛС в высоких дозах [38, 53]. 3) Приём ЛС, которые преимущественно (50 %) метаболизируются печенью [53]. 4) ЛС с билиарной экскрецией [53]. 5) ЛС с высокой липофильностью (например, хлорпромазин) [54]. 6) Повторный курс лечения препаратами, которые потенциально могут вызывать ЛПП (например, антибиотики).

рованных оральных контрацептивов. Так, амоксициллин-клавуланат является одним из ЛС, которые наиболее часто приводят к повреждению печени по холестатическому или смешанному варианту [10, 12, 13]. Более чем у 57 % пациентов, у которых развилось ЛПП на фоне приёма данного ЛС, был обнаружен гаплотип HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602,149 комплекса гистосовместимости HLA, при этом данный гаплотип был обнаружен только у 12 % пациентов группы контроля [46]. Связь между HLA DRB1*15 и поражением печени была также подтверждена в исследовании *O'Donohue J и соавт.* [46]. В работе *Daly AK и соавт.* [47] было показано, что наличие HLA-B*5701 генотипа у пациента повышает риск развития поражения печени на фоне приёма флуклоксациллина. Полиморфизм генов, кодирующих экспортирующую помпу жёлчных кислот (BSEP) 1331T>C определяет предрасположенность к ЛПП у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы [48]. Стоит отметить, что высокая частота HLA-DRB1*15 и HLADQB1*06 аллелей и низкая частота DRB1*07 и DQB1*02 аллелей определяют предрасположенность к ЛПП в целом [49].

Важным фактором риска является сопутствующая патология. Показано, что женщины с личным или семейным анамнезом холестатической желтухи во время беременности имеют наибольший риск развития желтухи при приёме оральных контрацептивов [1]. Пациенты с ВИЧ-инфекцией также имеют повышенный риск развития ЛПП, механизм подобной взаимосвязи неизвестен [31].

Химические и фармакокинетические особенности ЛС также могут повышать риск развития холестаза: высокая липофильность, преимущественно (50 %) печёночный метаболизм и билиарная экскреция [38, 53, 54]. Приём ЛС в высоких дозах, повторные курсы фармакотерапии препаратами, которые потенциально могут вызывать холестаз, также увеличивают вероятность развития ЛИППХ [37, 31, 53].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

ЛИППХ не имеет патогномоничных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение «печёночных» ферментов, так и развитие острой печёночной недостаточности [31]. Как правило, ЛИППХ — это острое заболевание, симптомы которого регрессируют после отмены препарата, ставшего причиной его развития [31]. Пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье, ухудшение аппетита (вплоть до анорексии), тошноту, рвоту, чувство недомогания, усталости, изменение цвета кожи («желтуха»), склер, кала и мочи, кожный зуд. При клиническом течении, протекающем с реакциями гиперчувствительности, возможно появление жара, сыпи, эозинофилии [31]. При ЛПП, протекающим по типу первичного билиарного цирроза (ПБЦ), возможно появление ксантом, расчёсов на коже и меланодермы, которые, как правило, имеют благоприятное течение, так как редко прогрессируют и отличаются от ПБЦ острым началом симптоматики, атипичной для ПБЦ клинической и гистологической картиной, отсутствием микросомальных антител [31].

Ранним маркёром ЛИППХ в биохимическом анализе крови является повышение ЩФ и γ-ГТ [31]. Отмечается также повышение желчных кислот, билирубина, величина которого зависит от типа повреждения печени [1, 31]. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, в норме или повышены незначительно [31]. Международными биохимическими критериями токсического (в том числе лекарственного) поражения печени, по данным Совета международных организаций по вопросам медицинских наук (*англ.*, Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), являются [59]:

- ЩФ > 2 ВГН или АЛТ/ЩФ ≤2 (поражение печени с холестазом);
- АЛТ/ЩФ ≤2-5 (смешанное печёночно-клеточное/холестатическое поражение печени);
- АЛТ > 2 ВГН или АЛТ/ЩФ ≥5 (печёночно-клеточное повреждение).

Гистологическая картина лекарственно-индуцированного холестаза характеризуется признаками острого (встречается наиболее часто) или хронического поражения, которое не всегда затрагивает паренхиму печени [31, 59]. Имеются определённые корреляции между гистологической, с одной стороны, и клинико-биохимической, с другой, картиной лекарственно-индуцированного холестаза [31, 59]:

А. Внутрипечёночный лекарственно-индуцированный холестаз.

1. Острый патологический процесс.

1.1. Холестаз без гепатита («чистый», простой, канальцевый или неосложнённый холестаз).

Клинические проявления: гриппоподобный синдром (тошнота, анорексия, недомогание).

Гистологическая картина: расширенные канальцы, заполненные сгустками концентрированной желчи, содержащих билирубин, расположенных преимущественно в центрилобулярной зоне (III зона), воспаление и некроз не выражены, либо отсутствуют.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ <3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 1-8 ВГН.

1.2. Холестаз с гепатитом (печёночно-канальцевый гепатит и или смешанный холестатический гепатит).

Клинические проявления: гриппоподобный синдром, симптомы гиперчувствительности, боль в об-

ласти правого подреберья (может мимикрировать и протекать как острый холангит или холецистит).

Гистологическая картина: раннее наступление воспаления портальной вены с наличием или без эозинофилии, некроз гепатоцитов.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН.

1.3. Холестаз с повреждением желчевыводящих путей (холестаз желчных протоков с холангитом).

Клинические проявления: эозинофилия, почечная недостаточность, синдром Стивенса—Джонсона, длительный анамнез желтухи (>6 мес.), может прогрессировать в Синдром исчезновения жёлчных путей.

Гистологическая картина: протоки и канальцы заполнены сгустками концентрированной желчи, содержащих билирубин, без воспалительной реакции в окружающих тканях, распространённый стеатоз, проявления печёночно-клеточного повреждения минимальны или отсутствуют.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН, повышение γ-глутамилтрансферазы.

2. Хронический патологический процесс.

2.1. Неспецифическое повреждение желчевыводящих протоков умеренной выраженности.

Клинические проявления: асимтомная.

Гистологическая картина: минимальные проявления повреждения клеток эпителия желчевыводящих протоков, наличие воспалительной инфильтрации в области портальной трактов.

Биохимические проявления: умеренное повышение ЩФ или **γ**-глутамилтранпептидазы.

2.2. Синдром «исчезающих желчных протоков».

Клинические проявления: гепатоспленомегалия, гиперлипидемия, мальабсорбция, ксантомы, ксантелазмы, со временем может прогрессировать в цирроз.

Гистологическая картина: Потеря ≥50 % междольковых и септальных желчных протоков портального тракта или их полное исчезновение, воспалительная инфильтрация в портальных трактах, фиброз, печёночно-клеточный некроз, явные проявления разрушения желчных протоков.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, отсутствие антимитохондриальных антител, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2—10 ВГН, повышение γ-глутамилтрансферазы, гиперхолестеринемия.

2.3. Подобный первичному склерозирующему холангиту.

Клинические проявления: желтуха развивается в течение 3—6 мес. от начала приёма ЛС.

Гистологическая картина: неспецифические проявления, которые напоминают первичный склерозирующий холангит, выраженное разрушение протоков, печёночно-клеточный некроз.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН, гиперхолестеринемия.

Б. Внепечёночный лекарственно-индуцированный холестаз.

1. Холелитиаз.

Клинические проявления: желчная колика, обтурационный панкреатит (желчными камнями), расширение общего желчного протока

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ.

2.4. Подобный первичному склерозирующему холангиту.

Клинические проявления: желтуха развивается в течение 3—6 мес. от начала приёма ЛС.

Гистологическая картина: напоминает первичный склерозирующий холангит внепечёночных желчевыводящих протоков.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2—10 ВГН.

Выделяют следующие степени тяжести течения ЛПП, в том числе ЛИППХ [2]:

- лёгкая (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин менее 42 мкмоль/л, МНО ниже 1,5);
- умеренная (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин выше 42 мкмоль/л и МНО выше 1,5);
- умеренно тяжёлая (повышение АЛТ, ЩФ, общего билирубина или МНО, госпитализация или её продление в связи с ЛПП);
- тяжёлая (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин выше 42 мкмоль/л и наличие печёночной недостаточности (МНО выше 1,5, асцит или энцефалопатия) или отказ другого органа, например, почек или лёгких, вследствие ЛПП;
- фатальная или трансплантация печени.

Сравнительная характеристика различных типов ЛИППХ представлена в табл. 2.

Ключевым диагностическим способом выявления ЛИППХ является сбор анамнеза [2, 4, 56]. Так, например, в случае эритромицин- или амоксициллин-клавуланат-ассоциированного холестаза нарушение функции печени развивается в течение 2—3 нед. после начала приёма препаратов и после отмены разрешается в период от нескольких недель до нескольких месяцев [1]. Важно расспросить пациента о приёме алкоголя и других ЛС, особенно если он принимает их несколько (полипрагмазия), а также фитопрепаратов, биологически активных добавок. Нередко требуется сбор семейного анамнеза и беседа с родственниками для уточнения деталей [31].

Сбор анамнеза следует дополнить общим (обратить внимание на маркёры воспаления и маркёры реакций гиперчувствительности) и биохимическим (АСТ, АЛТ, ЩФ, γ-ГТ, лактатдегидрогеназа — маркёры, характеризующие тип повреждения печени) ана-

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных типов ЛИППХ [31, 60—69]

Клинический (морфологический) тип					
Признак	**Канальцевый холестаз**	**Паренхиматозно-канальцевый холестаз (холестатический гепатит)**	**Внутрипротоковый холестаз**	**Синдром «исчезающих желчных протоков»**	**Вторичный склерозирующий холангит**
Клинические проявления					
Желтуха	+	++	++	++	++
Кожный зуд	+	+ (может сохраняться несколько месяцев после отмены препарата)	+	+	+
Реакции гиперчувствительности (например, жар, кожные высыпания, эозинофилия)	Не характерны	Да	Не характерны	Не характерны	Не характерны
Гистологическая картина					
Желчные пигменты	+	+	+++	+	+
Воспалительная инфильтрация в портальных трактах	0	++	+/-	+	+
Печёночно-клеточный некроз	-	+	+/-	+	+
Разрушение протоков	0	+	+/-	+++	+++
Холангит	-	+/-	+	+	+
Пурпура (мелкие кровоизлияния в коже и слизистых оболочках)	+	+	-	-	-
Признаки гиперчувствительности	Нет	Да (часто)	Нет	Нет	Нет
Биохимические проявления					
Билирубин	+++	+++	+++	+/+++	+/+++
ЩФ	<3 ВГН	3-10 ВГН	>3 ВГН	>3 ВГН	>3 ВГН
АСТ/АЛТ	1-8 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН
Холестерин	+/-	++	+/-	+++	+++
Примеры ЛС					
Препараты	Анаболические стероиды Атенолол Азатиоприн Барбитураты Карбамазепин Цефтриаксон Хлорамфеникол	Хлорпромазин Эритромицин Ингибиторы АПФ Азатиоприн Бета-каротин Карбамазепин Цефалоспорины Цетиризин	Барбитураты Фенитоин Карбамазепин Аллопуринол Хлорпромазин Хлорпропамид	Хлорпромазин Амитриптилин Амоксициллин/клавуланат Ампициллин Азатиоприн Барбитураты Карбамезепин Циметидин Ципрофлоксацин	Раствор йода Формальдегид Этиловый спирт, Нитрат серебра

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ВГН — верхняя граница нормы; ЩФ — щелочная фосфатаза.

лизами крови и мочи (билирубин в моче — как маркёр тяжести повреждения печени), коагулограммой (протромбин, международное нормализованное отношение (МНО) — маркёры тяжести повреждения печени), серологическим исследованием крови (IgG, IgA, IgM — маркёры аутоиммунного поражения; антиядерные антитела (*англ.*, antinuclear antibodies, ANA); антимитохондриальные антитела (*англ.*, antimitochondrial antibodies, AMA); IgM anti-HA вируса гепатита A; HbsAg, IgM-HBc, Anti-HBc, HBV-DNA к вирусу гепатита B; Anti-HCV*, HCV-RNA к вирусу гепатиту C; Anti-HDV, HDV-DNA к вирусу гепатита D, Anti-HEV, HEV-RNA к вирусу гепатита E; IgM-EBV к вирусу Эпштейна—Барр; IgM-CMV к цитомегаловирусу — дифференциальная диагностика), а также визуализирующими диагностическими методами исследования (УЗИ, холангиоскопия, МРТ, КТ — дифференциальная диагностика, уточнение типа и степени тяжести повреждения печени), при необходимости с генотипированием (выявление факторов риска), биопсией печени [31].

Однако возникновение проявлений холестаза не всегда ассоциировано с применением ЛС. Поэтому возникает необходимость определения степени достоверности причинно-следственной связи между приёмом ЛС и ЛИППХ, для чего рекомендуется использовать шкалу «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (*англ.*, Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), можно также использовать шкалу Наранжо [2, 4, 56]. При проведении оценки причинно-следственной связи обязательно следует исключить наличие у пациента других заболеваний печени (вирусные и аутоиммунные гепатиты, сепсис, первичный билиарный цирроз и др.) [2].

Следует помнить, что ЛПП и ЛИППХ, в частности, являются «диагнозами исключения», в случае наличия холестатического поражения печени необходимо проводить дифференциальный диагноз ЛИППХ с стриктурами желчных протоков, атрезией желчевыводящих путей, острым/хроническим холангитом, острым/хроническим холециститом, холестатическими аутоиммунными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, перекрёстные аутоиммунные синдромы с холестатическим компонентом — аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом или аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным склерозирующим холангитом), вторичным склерозирующим холангитом (например, на фоне холангиолитиаза; ишемическая холангиопатия, инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т. д.), различными бактериальными инфекциями, отторжением аллотрансплантата, врождёнными заболеваниями/аномалиями (недостаточность α1-антитрипсина, муковисцидоз, прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, синдром Алажиля, пороки развития желчных протоков, билиарная гамартома, синдром Кароли, доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз, эритропоэтическая протопорфирия), внутрипечёночным холестазом беременных [4, 66].

Ведение пациентов с ЛИППХ

В случае выявления у пациента ЛИППХ необходимо, по возможности, отменить подозреваемый препарат. Критериями, наличие которых диктует необходимость обязательной отмены препарата при подозрении на ЛИППХ, считают [4, 31]:

- уровень билирубина >3 ВГН;
- международное нормализованное отношение (МНО) >1,5.

Кроме того, показаниями к отмене препарата при любой форме поражения печения являются:

- АЛТ или АСТ >8 ВГН;
- АЛТ или АСТ >5 ВГН на протяжении более 2 недель;
- АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН или МНО >1,5;
- АЛТ или АСТ >3 ВГН, сопровождающиеся слабостью, тошнотой, рвотой, болями или болезненностью при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадкой, сыпью и/или эозинофилией > 5 %.

В случаях невозможности отмены ЛС или отсутствия у пациента явных показаний к отмене препарата, представленных в предыдущем абзаце, следует рассмотреть возможность снижения дозы подозреваемого ЛС. Необходимо также рекомендовать исключение факторов, в том числе нелекарственных, которые потенциально могут ухудшать состояние пациента (курение, приём алкоголя, наркотиков и др.) [4, 31].

Ведение больных с ЛПП лёгкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжёлым ЛПП с развитием печёночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печёночной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом (по закону Хая) [4].

Необходимо, провести коррекцию суточного количества белка в зависимости от состояния пациента и сопутствующей патологии, ограничение потребления тугоплавких жиров (бараний, свиной и др.), жареных блюд и продуктов, богатых холестерином [67].

В настоящее время отсутствуют универсальные препараты, рекомендованные для медикаментозной терапии ЛИППХ. При выборе гепатопротективной терапии необходимо учитывать степень тяжести ЛПП и особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата-индуктора [4].

В российских рекомендациях по ЛПП [4] упоминается препарат адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe), эффективность которого в лечении ЛПП как гепатоцеллюлярного, так и холестатического типа у различных групп онкологических больных на разных режимах химиотерапии подтверждена в ряде зарубежных и российских исследований [4, 68]. Имеются данные об эффективности адеметионина в лечении холестатических форм ЛПП, обусловленных назначением метотрексата, циклоспорина и глюкокортикостероидов, у больных с тяжёлыми формами псориаза [4, 69, 70]. Рекомендуемая схема назначения адеметионина для лечения ЛПП [4]: первоначально 800 мг в сутки внутривенно в течение двух недель, а затем 800—1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение четырёх недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000—1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение четырёх недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке).

Также в российских рекомендациях по ЛПП [4] пациентам с холестатическим типом ЛПП рекомендуется назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в суточной дозе 13—15 мг/кг в сутки в 2—3 приёма, курс лечения может достигать нескольких месяцев — до разрешения явлений холестаза. Эффективность УДХК изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании [4, 71], в которым приняли участие 112 пациентов с ЛПП. Пациенты были рандомизированы в группу УДХК в суточной дозе 13—15 мг/кг (n=54) и группу контроля (n=58). В конце периода наблюдения было обнаружено, что уровень ЩФ был статистически значимо ниже в группе УДХК по сравнению с контрольной группой. Токсическое поражение печени с холестазом упоминается в инструкции к препарату УДХК. Имеются данные о хороших результатах применения комбинации УДХК с глюкокортикостероидами при лечении пациентов с ЛПП, в том числе с холестатическим вариантом [4, 72].

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для лечения ЛПП, протекающих с холестазом, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина 1,4-бутандисульфоната и УДХК в дозе 10—15 мг/кг/сут [4, 73]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза (2015 г.) [74, 75] указывается, что применение УДХК, как и глюкокортикостероидов, и адеметионина, для терапии холестатического варианта ЛПП в ряде случаев может быть успешным.

Частоту развития билиарных стриктур на фоне терапии флоксуридином (противоопухолевый препарат, антиметаболит) можно уменьшить, назначив дексаметазон [65].

Пациенты с ЛИППХ должны находиться под тщательным наблюдением врача как минимум до полного исчезновения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. Однако, поскольку пациенты с острой формой ЛИППХ имеют более высокий риск развития хронического поражения печени, необходимо также организовать и долгосрочное их наблюдение [4].

Профилактика

Специфических мер профилактики ЛИППХ нет, поэтому специалистам практического здравоохранения и пациентам с высоким риском развития ЛИППХ можно рекомендовать следующие общие мероприятия [2, 4, 56]:

- соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению ЛС;
- необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, которые могут привести к повышению риска развития ЛИППХ;
- борьба с полипрагмазией; прежде всего, следует избегать дублирования назначений, например нескольких ЛС с одинаковым механизмом действия или одинаковым действующим веществом;
- регулярный мониторинг ряда биохимических параметров (ЩФ, γ-ГТ, АСТ, АЛТ, МНО);
- консультация врача перед началом приёма любых ЛС, в том числе безрецептурных, и биологически активных добавок;
- избегать избыточного потребления алкоголя.

В онкологии для профилактики ЛПП, ассоциированного с приёмом определённых противоопухолевых препаратов (в том числе, гемцитабина, иматиниба), согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов поддерживающей терапии [74], практикуется профилактическое назначение Ремаксола (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин) 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г). Режим введения Ремаксола различается при разных типах онкологических заболеваний и подробно описан как в рекомендациях Общества специалистов поддерживающей терапии [74], так и в клинических рекомендациях по ЛПП [4].

Заключение

Таким образом, ЛИППХ является достаточно частым осложнением фармакотерапии, которое потенциально может оставаться нераспознанным специалистами практического здравоохранения. Тщательный сбор анамнеза, анализ лабораторных показателей, а также исключение иных потенциальных причин развития холестаза, могут помочь в установлении диагноза ЛИППХ. В случае подозрения на ЛИППХ у пациента необходимо, по воз-

можности, отменить подозреваемый препарат, а, в случае невозможности отмены препарата, — рассмотреть вариант уменьшения его дозы. Чёткое следование данным инструкции по медицинскому применению, уменьшение количества принимаемых пациентом ЛС и регулярный контроль функции печени может способствовать профилактике развития ЛИППХ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. — подготовка обзора литературы, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: acchirurg@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7168-3636
к. м. н, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Остроумова Ольга Дмитриевна
ORCID: 0000-0002-0795-8225
д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Кочетков Алексей Иванович
ORCID: 0000-0001-5801-3742
к. м. н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Pereverzev Anton P.
Corresponding author
e-mail: acchirurg@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7168-3636
PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Ostroumova Olga D.
ORCID: 0000-0002-0795-8225
Dr. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Kochetkov Aleksei I.
ORCID: 0000-0001-5801-3742
PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Gerd A. Kullak-Ublick. Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6102/ (дата обращения: 03.04.2020)

2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т.174. — №2. — С.29—54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29—54. (In Russ).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54

3. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Трансплантология*. — 2011. — №1. — С.13—21. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (part I). *Transplantologiya*. 2011;(1):13—21. (In Russ).]

4. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2019. — Т.29. — №1. — С.101—131. [Ivashkin VT, Baranovsky AYu, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101—131. (In Russ).] DOI: 10.22416/1382- 4376-2019-29-1-101-131

5. Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил. [Sychev DA. (red.). Polipragmaziya v klinicheskoj praktike: problema i resheniya / uchebnoe posobie. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: COP «Professiya», 2018. (In Russ).]

6. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD. MacSween's Pathology of the Liver. 6th Edition. 2012. P.645—760.

7. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. DOI: 10.3390/ijms17050714

8. Manmeet S. Padda, M.D., Mayra Sanchez, M.D., Abbasi J. Akhtar, M.D., and James L. Boyer. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011 April; 53(4):1377—1387. DOI:10.1002/hep.24229

9. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Oficial'nyj sajt Vsemirnoj organizacii zdravoohraneniya (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/classifications/icd/en/ Ссылка активна на: 03.04.2020.

10. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42:481—9.

11. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.

12. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512—21.

13. Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky MD, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterolology* 2008;135(6):1924-1934. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011

14. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1187—95.

15. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451—5.

16. 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(7):1419—25, 1425. e1—3; quiz e19—20

17. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):364—372. DOI: 10.1055/s-0029-1240005

18. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol.* 2000;32(Suppl 1):77—88.

19. Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, et al. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1998;23:443—51.

20. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology*. 1987;7:1333—9.

21. Bourdi M, Larrey D, Nataf J, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest*. 1990;85:1967—73.

22. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*. 1998;339:1217—1227

23. Stieger B, Fattinger K, Madon J, et al. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology*. 2000;118:422—430.

24. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000;33:1012—1021.

25. Sjovall J, Sjovall K. Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels. *Ann Clin Res*. 1970;2:321—37.

26. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000;32:94—106.

27. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, et al. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis*. 2000;20:273—292.

28. Funk C, Ponelle C, Scheuermann G, et al. Cholestatic potential of troglitazone as a possible factor contributing to troglitazone-induced hepatotoxicity: *in vivo* and *in vitro* interaction at the canalicular bile salt export pump (Bsep) in the rat. *Mol Pharmacol*. 2001;59:627—35.

29. Galeazzi R, Lorenzini I, Orlandi F. Rifampicin-induced elevation of serum bile acids in man. *Dig Dis Sci*. 1980;25:108—12.

30. Vavricka SR, van MontfoortJ, Ha HR, et al. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with OATP-C, OATP8, OATP-B and OATP-A of human liver. *Hepatology*. 2002;36:164—72.

31. Morales, Laura, Natalia Vélez, Octavio Germán Muñoz. Hepatotoxicity: a drug-induced cholestatic pattern. *Revista Colombiana de Gastroenterologia.* 2016;31(1):34—45.

32. Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J Biol Chem*. 2001;276:14581—7.

33. Hagenbuch N, Reichel C, Stieger B, et al. Effect of phenobarbital on the expression of bile salt and organic anion transporters of rat liver. *J Hepatol*. 2001;34:881—887.

34. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3369—3374.

35. Bolder U, Ton-Nu H-T, Schteingart CD, et al. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology*. 1997;112:214—225.

36. Denson LA, Auld KL, Schiek DS, et al. Interleukin-1beta suppresses retinoid transactivation of two hepatic transporter genes involved in bile formation. *J Biol Chem*. 2000;275:8835—43.

37. Björnsson ES. (2014) Drug-Induced Cholestasis. In: Carey E, Lindor K. (eds) Cholestatic Liver Disease. Clinical Gastroenterology. *Humana Press, New York, NY.* pp 13—31. DOI 10.1007/978-1-4939-1013-7_2

38. 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(6):2001—9. DOI: 10.1002/hep.22895.

39. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419—25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006

40. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1187—95. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x

41. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(1):15—20. DOI: 10.1097/01.meg.0000250581.77865.68

42. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM). Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44(4):850—856.

43. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1327—1332.

44. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726—735. Published 2017 Sep 11. DOI:10.1002/hep4.1088

45. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181—6. DOI:10.1016/S0016-5085(99)70404-X

46. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000;47(5):717—20. DOI: 10.1136/gut.47.5.717

47. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41(7):816—9. DOI: 10.1038/ng.379

48. Meier Y, Zodan T, Lang C, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol*. 2008;14(1):38—45. DOI: 10.5167/uzh-5274

49. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology*. 2004;39(6):1603—12.

50. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2077—80. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90335-v

51. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50(3):436—9. DOI: 10.1136/gut.50.3.436

52. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(2):400—1. DOI: 10.1086/313680

53. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010;51(2):615—20. DOI:10.1002/hep.23317

54. 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(1):388—96. DOI: 10.1002/hep.26208

55. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(9):928—939. DOI: 10.1177/0960327113512860

56. Raúl J Andrade, Guruprasad P Aithal, Tom H Karlsen, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;70(6):1222—1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

57. Rajani S, Subba RB, Bhawana S. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. *Annals of Pharmacotherapy.* 2004;38(6):1074—1079. DOI: 10.1345/aph.1D525

58. Muaed Jamal Alomar. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22(2):83—94. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.02.003

59. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2011;53(4):1377?1387. DOI:10.1002/hep.24229

60. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004 Feb;8(1):95-132, vii. DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00124-7

61. Larrey D, Erlinger S. 9 Drug-induced cholestasis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1988; 2(2):423—452. DOI:10.1016/0950-3528(88)90010-31988

62. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, Santander C, Fernández Rodríguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 Jan;96(1):60—73. DOI: 10.4321/S1130-01082004000100008

63. Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2003;7(2):311—330. doi:10.1016/s1089-3261(03)00032-1.

64. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):778-87. DOI: 10.1002/hep.21359

65. LiverTox® — ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам лекарственнного поражения печени. [LiverTox® — resurs dlya specialistov prakticheskogo zdravoohraneniya po voprosam lekarstvennnogo porazheniya pecheni. (In Russ).] Доступно по: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html. Ссылка активна на: 16.05.2020.

66. James E. Tisdale, Douglas A. Miller. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978-1-58528-530-3

67. Диетология. 5-е издание (Серия «Спутник врача»). — СПб.: Питер; 2017. — 1104 с.: ил. [Dietologiya. 5-e izdanie (Seriya «Sputnik vracha»). SPb.: Piter; 2017. (In Russ).]

68. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):143—156. [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final results prospective, multicenter program p12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2016;27(2):143—156. (In Russ).]

69. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res*. 2014;5(12):5163—5169. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69

70. Neri S, Signorelli SS, Ierna D. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. *Clin Drug Invest*. 2002;22(3):191—5.c DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006

71. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. https://www. gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf

72. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54—9. DOI: 10.1159/000322298

73. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. — М.: 2014. [Larionova VB, Gromova EG, Snegovoï AV. Klinicheskie rekomendacii po korrekcii gepatotoksichnosti, inducirovannoj protivoopuholevoj himioterapiej. Moscow: 2014. (In Russ).] Доступно по: http://oncology-association.ru/docs/reco- mend/may2015/09vz-rek.pdf. Ссылка активна на: 16.05.2020.

74. Давыдов М.И. (ред.) Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. — М.: АБВ-пресс; 2018. 224 с. [Davydov MI. (red.) Protokoly klinicheskih rekomendacij podderzhivayushchej terapii v onkologii. Obshchestvo specialistov podderzhivayushchej terapii v onkologii (RSASC). 2 izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press; 2018. (In Russ).]

75. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза 2015 год. [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoj associacii i Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza 2015 god. (In Russ).] Доступно по: http://www.gastroe.ru/files/guidelines-rsls-holestasis-2016-01-03.pdf. Ссылка активна на: 16.05.2020.