

Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики

Е.О. Шелихова, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Drug-induced liver injury: new diagnostic options

E.O. Shelikhova, I.L. Klyaritskaia, E.V. Maksimova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, фактор-некроза опухоли-альфа, вирус иммунодефицита, впервые диагностированный туберкулез.

Резюме.

Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики

Е.О. Шелихова, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

На сегодняшний день идиосинкразическое лекарственно-индуцированное поражение печени – нозология, бросающая вызов гепатологам, гастроэнтерологам и врачам общей практики, вследствие множества лекарственных препаратов, диетических и травяных добавок, обладающим потенциальным гепатотоксическим потенциалом. Трудность диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) связана с отсутствием специфических биомаркеров, а также множественностью клинических форм ЛИПП.

Целью исследования являлось определение возможности использования сывороточной концентрации фактора некроза опухоли -альфа (ФНО-α) в роли предиктора развития лекарственного поражения печени при проведении противотуберкулезной терапии.

Материал и методы исследования. Было рандомизировано 105 пациентов с диагнозом впервые диагностированный туберкулез легких (ВДТБ), находящихся на противотуберкулезной терапии согласно I или III режимам. В результате рандомизации было выделено четыре группы пациентов: 1 группа: пациенты с ВДТБ (n=29), 2 группа: пациенты с ВДТБ и ЛИПП (n=22), 3 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ (n=28), 4 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ и ЛИПП (n=26).

Результаты и их обсуждение: Уровень ФНО-α был повышен у пациентов всех исследуемых групп, однако, в группах ЛПП (2-й и 4-й) был отмечен достоверно более высокий уровень ФНО-α ($p < 0,05$) по сравнению 1-й и 3-й группами контроля. При определении предикторной роли ФНО-α в возникновении ЛПП у всех исследуемых больных коэффициент детерминации составил 0,54, после 2

Шелихова Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: ya.shelikh@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klyar3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

недель противотуберкулезной терапии составил 0,66, что позволяет говорить о существенной предикторной роли данного фактора на риск ЛИПП. Более сильная предикторная роль ФНО- α на риск развития ЛИПП выявлена в группе пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВДТБ, где коэффициент детерминации составил 0,77

Выводы

При проведении противотуберкулезной терапии сывороточный уровень ФНО- α может быть использован в роли предиктора развития лекарственного поражения печени.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, фактор-некроза опухоли-альфа, вирус иммунодефицита, впервые диагностированный туберкулез.

Abstract

Drug-Induced Liver Injury: New Diagnostic Options

E.O. Shelikhova, I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova

Today, idiosyncratic drug-induced liver damage is a nosology that challenges hepatologists, gastroenterologists and general practitioners, due to the many drugs, dietary and herbal supplements that have potential hepatotoxic potential. The difficulty in diagnosing drug-induced liver injury (DILI) is associated with the absence of specific biomarkers, as well as the many clinical forms of DILI.

The aim of the study was to determine the possibility of using serum concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) as a predictor of the development of drug damage to the liver during anti-tuberculosis therapy.

Materials and research methods. 105 patients with a diagnosis of first diagnosed pulmonary tuberculosis who have been receiving anti-TB treatment according to I or III regimen were randomized. Four groups of patients were identified as a result of randomization: group 1: patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis (FDPT) (n=29), group 2: patients with FDPT and DILI (n = 22), group 3: patients with co-infection FDPT/HIV (n=28), Group 4: patients with co-infection FDPT/HIV and DILI (n=26).

Results and discussion: The level of TNF- α was increased in patients of all studied groups, however, in the DILI groups (2nd and 4th), a significantly higher level of TNF- α was observed ($p < 0.05$) compared to 1 and 3 control groups. When determining the predictor role of TNF- α in the occurrence of DILI (in all studied patients, the determination coefficient was 0.54, after 2 weeks of anti-tuberculosis therapy it was 0.66, which suggests a significant predictor role of this factor on the risk of DILI. A stronger predictor role of TNF- α on the risk of developing DILI was detected in the group of patients co-infected with HIV/FDPT where the determination coefficient was 0.77.

Conclusions. When conducting anti-tuberculosis therapy, serum levels of TNF- α can be used as a predictor of the development of drug damage to the liver.

Key words: drug-induced liver damage, tumor necrosis factor-alpha, immunodeficiency virus, first diagnosed tuberculosis.

Трудность диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) связана с отсутствием специфических биомаркеров, а также множеством клинических форм ЛИПП. Наиболее поздние клинические рекомендации, посвященные данной нозологии были изданы Европейской ассоциацией по изучению болезней печени в 2019 г. [1].

ЛИПП классифицируется на внутреннее или прямое (предсказуемое, собственно гепатотоксическое) и идиосинкразическое (непредсказуемое). Возникновение прямого лекарственного поражения печени обычно предсказуемо и тесно коррелирует с дозой препарата. Доза, необходимая для повреждения печени, у разных пациентов может варьировать, но практически всегда при приеме гепатотоксической дозы будет развиваться ЛИПП. Наиболее частой причиной такого поражения является парацетамол [2, 4]. В отличие от прямого ЛИПП, развитие идиосинкразического поражения

является непредсказуемым и имеет разнообразные клинические проявления и обычно не возникает у большинства пациентов, принимающих данное лекарственное средство. Лекарственные вещества, наиболее часто вызывающие ЛИПП, представлены в таблице 1.

К наиболее гепатотоксичным травам относят растения, содержащие алкалоиды пирролизидина, дубровник обыкновенный, атрактилис камеденосный; растения, содержащие масло мяты болотной, большой чистотел, перец опьяняющий, или кава-кава, а также цимицифуга или черный стеблелист [3, 4]. В таблице 2 представлены растения и диетические добавки, обладающие гепатотоксическим потенциалом.

До сегодняшнего дня не определены специфические биомаркеры ЛИПП. Для диагностики и определения степени тяжести рекомендуется использовать уровни АЛТ/АСТ, общий билирубин, ЩФ и ГГТП, однако, необходимо помнить о внепеченоч-

Лекарственные вещества, наиболее часто вызывающие ЛИПП

Прямое ЛИПП	Идиосинкразическое ЛИПП	
Ацетаминофен	Аллопуринол	Лапатиниб
Амиодарон	Амиодарон	Метилдопа
Анаболические стероиды	Амоксициллина-клавулат	Миноциклин
Антиметаболиты	Бозентан	Нитрофурантоин
Холестирамин	Дантролен	Пазопаниб
Циклоспорин	Диклофенак	Фенитоин
Вальпроевая кислота	Дисульфирам	Пиразинамид
ВААПТ- препараты	Фелбамат	Статины
Гепарин	Фенофибрат	Пропилтиоурацил
Никотиновая кислота	Флуклоксацин	Сульфонамид
Статины	Флутамид	Тербинафин
Такрин	Галотан	Тиклопидин
	Изониазид	Толваптан
	Кетоконазол	Толкапон
	Лефлюномид	Тровафлоксацин
	Лизиноприл	

Табл. 2

Растения и диетические добавки, обладающие гепатотоксическим потенциалом

Повсеместно распространенные растения	Растения, произрастающие в Азии (Китай, Япония, аюрведическая медицина)	Диетические добавки
<p>Растения, содержащие алкалоиды пирролизидина: <i>Crotalaria</i> (Кротальярия), <i>senecio</i> (крестовник), <i>heliotropium</i> (гелиотроп), <i>Symphytum officinale</i> (окопник лекарственный), <i>Teucrium chamaedrys</i> (дубровник обыкновенный), <i>Teucrium polium</i> (дубровник войлочный), <i>Atractylis gummifera</i> (Атрактилис камеденосный), <i>Callilepis laureola</i> L., <i>Mentha pulegium</i> (мята болотная), <i>Hedeoma pulegioides</i> (блеховник мятовидный), <i>Chelidonium majus</i> (чистотел большой), <i>Piper methysticum</i> (перец опьяняющий, или кава-кава), <i>Camellia sinensis</i> (Камелия китайская), <i>Actaea racemosa</i> (цимицифуга ветвистая), <i>Cimicifuga racemosa</i> (Клопогон кистевидный), <i>Morinda citrifolia</i> (Моринда цитрусолистная, или нони), <i>Serenoa</i> (Сереноа), <i>Azadirachta indica</i> (Ним), <i>Catha edulis</i> (Кат), <i>Borago officinalis</i> (бурачник лекарственный), <i>Cassia angustifolia</i> (Сенна), <i>Larrea tridentata</i> (Ларрея трёхзубчатая, или креозотовый куст).</p>	<p><i>Lycopodium serratum</i>, <i>Ephedra</i>, Sho-Saiko-To, Dai-Saiko-To, Chaso and Onshido A, Boh-Gol-Zhee/Bu Ku Zi, <i>Polygonum multiflorum</i>, <i>Ganoderma lucidum</i>, <i>Brena officinalis</i>, <i>Dysosma pleiantha</i>.</p>	<p>Усиновая кислота и другие вещества: LipoKinetix, Ucp-1, Оху ELITE. Hydroxycut, Linoleic acid (линолевая кислота), Plethoryl, Запрещенные анаболические андрогенные стероиды.</p>

ных причинах увеличения данных биохимических маркеров. Так, увеличение АСТ характерно для повреждения скелетной и сердечной мышцы, поджелудочной железы. ЩФ увеличивается при беременности, заболеваниях костной системы, слюнных желез. ГГТП повышается при заболеваниях почек, легких и поджелудочной железы [5, 6].

Необходимо помнить, что диагноз ЛИПП остается диагнозом исключения и требует проведение диагностики другой этиологической природы поражения печени, в т.ч. алкогольной, вирусной, аутоиммунной, наследственной, метаболической и ишемической. Однако, наличие хронического заболевания печени не исключает возможность ЛИПП и как правило служит фактором риска его развития [1, 4].

Для определения причинно-следственной связи предложено использовать шкалу CIOMS/RUCAM. Данная шкала была названа в честь французской фармацевтической компании, организовавшей ее разработку. Шкала хорошо зарекомендовала себя в качестве количественного метода оценки причинно-следственной связи приема лекарственного препарата с развитием ЛИПП. Хотя впоследствии было предложено несколько других методов оценки [7, 14, 15]. Однако, практика доказала, что CIOMS/RUCAM остается наиболее рациональным, всеобъемлющим и удобным методом с относительно высокой точностью диагностики ЛИПП [<http://livertox.nlm.nih.gov/rucam.html>. Accessed 28 Mar 2017]. CIOMS/RUCAM постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последнее обновление было произведено в 2016 г. [8, 9, 15, 16, 17].

В настоящее время выделяют несколько фенотипов (клинических форм) ЛИПП: идиосинкразическое ЛИПП, реакция на прием лекарственного препарата в виде эозинофилии и системных реакций (DRESS-синдром), лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит, вторичный склерозирующий холангит, гранулематозный гепатит, острая печеночная недостаточность, лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени, дуктопенический синдром, узловая регенераторная гиперплазия и образование опухолей печени [10-13].

Тип ЛИПП определяется при помощи R-значения, определяемого как [1, 4, 18]:

$R = (\text{фактический уровень АЛТ/АЛТ ВГН}) / (\text{фактический уровень ЩФ/ЩФ ВГН})$.

- гепатоцеллюлярный тип: АЛТ ≥ 3 ВГН и $R \geq 5$;
- холестатический тип: ЩФ ≥ 2 ВГН и $R \leq 2$;
- смешанный тип ЩФ ≥ 2 ВГН, АЛТ ≥ 3 ВГН и $2 < R < 5$,

где ВГН – верхняя граница нормы.

Цель исследования

Целью исследования являлось определение возможности использования сывороточной концентрации фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α) в роли предиктора развития лекарственного пораже-

ния печени при проведении противотуберкулезной терапии.

Материал и методы

В ходе исследования скринировано 352 пациентов с диагнозом впервые диагностированный туберкулез легких (ВДТБ). Из них: 23 пациента не подписало информированное согласие пациента на обработку персональных данных и добровольное согласие пациента о участии в исследовании; у 67 выявлены положительные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV); у 89 выявлено злоупотребление алкоголем; 43 пациента получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ); у 25 пациентов было выявлено наличие фиброза печени (более F2) по данным ФиброТеста. Данные пациенты не были включены в исследование.

Было рандомизировано 105 пациентов с диагнозом ВДТБ, находящихся на противотуберкулезной терапии согласно I или III режимам. Средний возраст пациентов составил $45,34 \pm 9,63$ лет. У 54 пациентов из 105 была впервые верифицирована ВИЧ-инфекция. Данная группа пациентов не получала высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в течение первых 2 месяцев приема противотуберкулезной терапии (пациенты с количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл и/или пациенты с низкой социальной активностью) [16]. В группах пациентов с ВДТБ и ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ выявили тех, у которых на фоне противотуберкулезной терапии в течение первых 2 месяцев развилось лекарственно- индуцированное поражение печени. В результате, в двух больших группах больных с ВДТБ и ко-инфекцией ВДТБ /ВИЧ были выделены по две подгруппы пациентов с ЛИПП и без ЛИПП.

В результате рандомизации было выделено четыре группы пациентов:

- 1 группа: пациенты с ВДТБ (n=29),
- 2 группа: пациенты с ВДТБ и ЛИПП (n=22),
- 3 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ (n=28),
- 4 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ и ЛИПП (n=26).

Критерии включения:

- Возраст от 18 до 60 лет.
- Подписание информированного согласия пациента на обработку персональных данных и добровольного согласия пациента о участии в исследовании.

Диагностированный врачом-фтизиатром впервые диагностированный туберкулез легочной локализации (ВДТБ).

Впервые верифицированная врачом-инфекционистом ВИЧ-инфекция без проведения ВААРТ (у пациентов 2-й и 4-й группы).

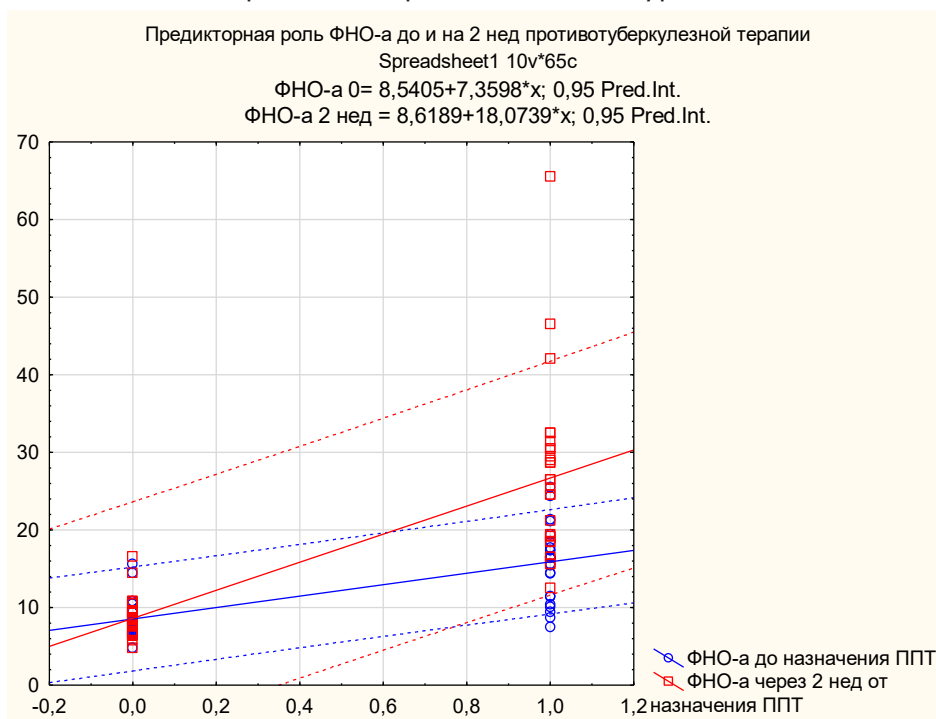


Рис. 1. Динамика и предикторная роль ФНО-а во всех исследуемых группах до и через 2 недели после начала ПТТ

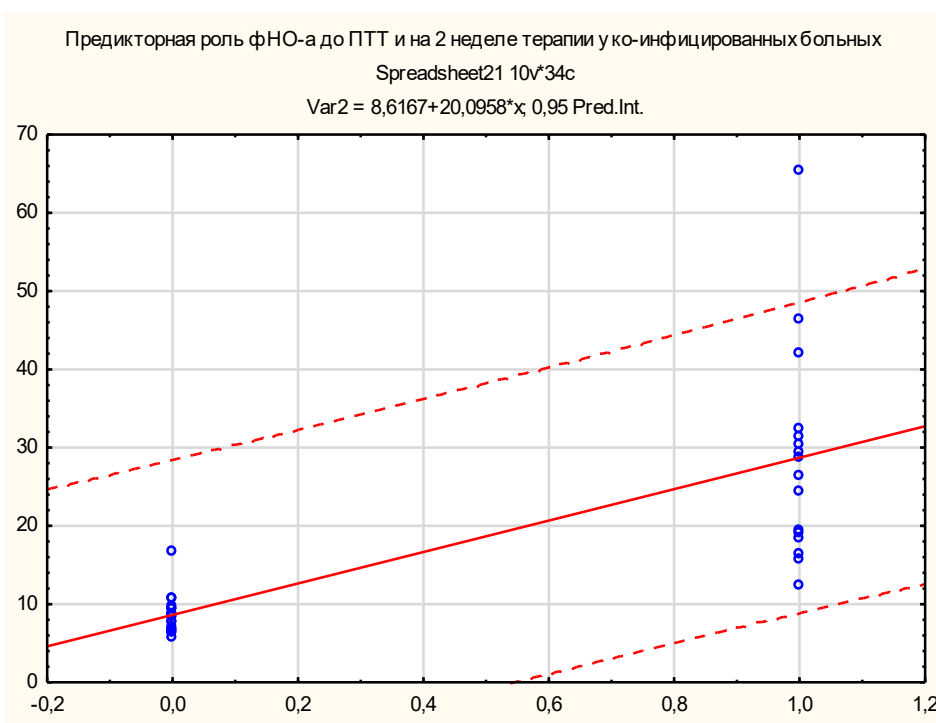


Рис. 2. Динамика и предикторная роль фактора некроза опухоли-альфа у коинфицированных больных ВИЧ/ВДТБ о и через 2 недели после начала ПТТ

Критерии исключения:

Отсутствие согласия на обработку персональных данных или участия в исследовании.
 Туберкулезный процесс внелегочной локализа-

ции.

Наличие другой этиологии поражения печени.
 Отсутствия комплайенса.

Результаты и их обсуждение

Уровень ФНО-α был повышен у пациентов всех исследуемых групп, однако, в группах ЛПП (2-й и 4-й) был отмечен достоверно более высокий уровень ФНО-α ($p < 0,05$) по сравнению 1-й и 3-й группами контроля.

При определении предикторной роли ФНО-α в возникновении ЛПП у всех исследуемых больных коэффициент детерминации составил 0,54 ($\beta = 0,32$; $p = 0,008$), после 2 недель противотуберкулезной терапии (ПТТ) составил 0,66 ($\beta = 0,49$; $p = 0,0002$), что позволяет говорить о существенной предикторной роли данного фактора на риск ЛИПП (рисунок 1).

Более выраженная предикторная роль ФНО-α на риск развития ЛИПП выявлена в группе пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВДТБ, где коэффициент детерминации составил 0,77 ($\beta = 0,75$, $p = 0,0001$) (рисунок 2).

Выводы

При проведении противотуберкулезной терапии сывороточный уровень ФНО-α может быть использован в роли предиктора развития лекарственного поражения печени – коэффициент детерминации составил 0,66 ($\beta = 0,49$; $p = 0,0002$) у исследуемых больных и 0,77 ($\beta = 0,75$, $p = 0,0001$) у больных, ко-инфицированных ВДТБ/ВИЧ.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
2. Karahalil, B. Hepatotoxicity is associated with statins/ B. Karahalil // *Arb Hig Rada Toksikol.* – 2017. – Vol. 68. – P.254-260.
3. Andrade Raul J. Hepatic Damage by Natural Remedies/ Raul J. Andrade // *Semin Liver Dis* 2018; 38(01): 021-040 DOI: 10.1055/s-0038-1623518
4. Yue-cheng, Yu. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. / Yue-cheng Yu // *Hepatol Int.* – 2017. – Vol. 11. – P. 221-241. DOI 10.1007/s12072-017-9793-2
5. Green R.M.. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests/ Richard M.Green // *GASTROENTEROLOGY* 2002;123:1367-1384
6. Marrone, G. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind/ G.Marrone // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2017. – Vol. 21 (1 Suppl). – P. 122-134.
7. Maria, VAJ. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug induced hepatitis/ VAJ Maria, RMM Victorino // *Hepatology.* 1997. – Vol. 26(3). – P. 664-669.
8. Бугеверов, А.О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности/ А.О. Бугеверов // *Доктор.Ру.* – 2016. – № 2(119). – С. 57-64.
9. Галимова, С.Ф. Лекарственные поражения печени/ С.Ф. Галимова // *РЖГТК.* -2014. – № 1. – С. 21.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373-9.
11. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:6-11.
12. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naibitt DJ, Park BK, Wendland T, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy.* 2012;67:58-66.
13. Björnsson E. Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury/ Einar S. Björnsson // *Liver Immunology.* – 2013. – pp 401-412
14. Кляритская П.А. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени: клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов / П.А. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Е.И. Григоренко // *Крымский терапевтический журнал.* – 2016. – № 1 (28). – С. 5-11.
15. Кляритская П.А. Эффективность дифференцированного подхода в терапии лекарственного поражения печени / П.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко // *Крымский терапевтический журнал.* – 2018. – № 4. – С. 38-45.
16. Yue-cheng, Yu. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. / Yue-cheng Yu // *Hepatol Int.* – 2017. – Vol. 11. – P. 221-241.
17. Клинический протокол по лечению и помощи при ВИЧ/СПИД для европейского региона ВОЗ: офиц. текст. – 2011. – 552 с.
18. Повреждение печени при сочетании инфекций -вируса иммунодефицита человека и туберкулеза / П.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилюди // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – No 8 (144). – С. 17-22