

УДК: 616.36:616-07-08:616.065

Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Hepatotoxicity in patients of rheumatological profile: characteristics of the course, the possibility of correction

E.V. Maksymova, I.L. Klyarytskaya

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, урсодезоксихолевая кислота, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, ¹³C-метацетиновый дыхательный тест

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это различные клинико-морфологические варианты поражения печени, которые развиваются в ответ на прием лекарственных препаратов (ЛП). Гепатотоксичность (ГТ) представляет собой комплекс метаболических, дегенеративно-воспалительных и некротических изменений в печени, приводящих ко вторичным клеточно-органо-системным сдвигам в организме с развитием интоксикации и полиорганной недостаточности.

ЛПП встречаются с частотой от одного случая на 1000 пациентов до одного случая на 100 000 пациентов, которые принимают лекарства в терапевтических дозах. В настоящее время зарегистрировано более 1000 препаратов, которые обладают способностью вызывать поражение печени.

Многие лекарственные средства (ЛС) потенциально гепатотоксичны [1]. С каждым годом расширяется спектр лекарств, вызывающих поражение печени: в 1991 г. имелись сведения о 748 таких ЛС, в 1992 г. – о 808, к началу 2000 г. – примерно о 1000, и список таких ЛП постоянно увеличивается [2]. В

настоящее время повреждение печени – от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности – описано приблизительно для 1000 ЛС. Из миллионов известных химических веществ более 63 тыс. широко используются, из них около 55 тыс. соединений – лекарства, представляющие опасность для человека [3].

В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа ЛПП, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка. Так, в Японии за 30-летний период констатирован 11-кратный рост лекарственной ГТ [4].

Основными причинами увеличения частоты встречаемости ЛПП в настоящее время являются широкий доступ населения к медицинской информации и массовое распространение самолечения, увеличение количества лекарств в безрецептурной продаже, бурное развитие фармацевтической

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

промышленности (так, например, только в России ежегодно регистрируется около 1500 новых ЛС), увеличение доли нелегальных генериков на фармацевтическом рынке, позднее установление гепатотоксических эффектов у новых лекарств в разных возрастных и национальных группах населения, постарение населения, полипрагмазия, рост числа больных с вирусными и алкогольными поражениями печени, ухудшение экологической обстановки [5].

В клинической практике диагноз лекарственного поражения печени формируется неоправданно редко, так как истинную распространенность оценить весьма затруднительно. Это обусловлено: с одной стороны, нередкими случаями сокрытия побочных эффектов лекарств врачами; с другой – недостаточной осведомленностью об их клинических проявлениях.

Клинические проявления ЛПП могут колебаться от отсутствия или наличия слабо выраженных симптомов с незначительными нарушениями результатов лабораторных тестов (чаще всего в виде незначительного повышения уровня аминотрансфераз) до выраженного цитолитического и холестатического синдромов с желтухой и даже развитием острой печеночной недостаточности с печеночной комой и летальным исходом. При легком течении заболевания в случае отмены препарата наступает быстрое обратное развитие процесса.

Фиброз развивается при большинстве ЛПП, а при лечении цитостатиками является преобладающим признаком. Так, длительная курсовая доза метотрексата, суммарно более 1,5 г, ведет к выраженному фиброзу печени [6]. Согласно данным Larrey D., фиброз печени развивается у 23% пациентов с ревматоидным артритом (РА), лечившихся метотрексатом [7]. Подобные поражения вызывают и другие цитостатики – циклофосфамид, азатиоприн.

Побочные эффекты со стороны печени при проведении терапии метотрексатом включают острый лекарственный гепатит, гипербилирубинемия и фиброз печени. Метотрексат-индуцированная хроническая болезнь печени определяется как спектр заболеваний, включающих стеатоз печени и фиброз, с риском прогрессирования в цирроз печени [6]. Хроническая ГТ обычно развивается после длительного применения метотрексата (обычно в течение 2 или более лет) или достижения общей кумулятивной дозы не менее 1,5 г. Частота встречаемости и тяжесть поражения печени, вызванного метотрексатом, определяется наличием факторов риска ЛПП [8]. Так, при употреблении алкоголя ГТ метотрексата возрастает. Если пациент принимает более 100 мг алкоголя в неделю, то метотрексат приводит к прогрессированию фиброза хотя бы на одних гистологический класс у 18% пациентов, а если доза меньше 100 мг в неделю, то частота прогрессирования составляет около 4,5%

Определение цитокинового статуса при ЛПП

имеет важное прогностическое значение, поскольку уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражает интенсивность альтеративно-деструктивных и регенераторно-восстановительных процессов, их динамику, прогрессирование заболевания.

Патологические изменения печени, как правило, исчезают на фоне отмены причинного препарата (если не исчезают – нужно искать другую причину). Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной ГТ у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям. Наиболее рациональный подход к предупреждению ГТ лекарственных средств при невозможности их отмены – одновременное назначение препаратов с гепатопротективными свойствами [9].

С точки зрения доказательной медицины, к числу наиболее эффективных препаратов для коррекции ЛПП, внутривенного холестаза относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и адеметионин, так как они обладают многогранным спектром действия, который обеспечивает терапевтические возможности их использования [10,11].

Исходя из всего выше сказанного, многочисленные данные о гепатотоксическом действии различных ЛС позволяют сделать вывод, что ЛПП являются одной из важнейших проблем не только для гастроэнтерологов, гепатологов, но и для врачей других специальностей. В развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности и наиболее частым показанием к трансплантации печени.

Большое число потенциально гепатотоксичных препаратов, а также многообразие спектра ЛПП вызывает значительные трудности как в диагностике, так и в лечении этих состояний. До настоящего времени нет четких критериев клинической, лабораторной и морфологической диагностики лекарственных поражений печени, не разработаны единая классификация, стандарты лечения.

ЛПП необходимо диагностировать в наиболее ранние сроки, так как продолжающийся прием ЛС, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания.

Все выше изложенное обуславливает актуальность проблемы дальнейшего изучения особенностей возникновения ЛПП у пациентов ревматологического профиля, находящихся на длительной терапии метотрексатом [12]. Кроме того, перспективными являются разработка методов профилактики, диагностики, мониторинга побочных эффектов в ходе терапии метотрексатом, а также методов лечения с целью уменьшения токсического действия на организм цитостатиков при сохранении достаточной их эффективности, что могло бы найти широкое применение в клинической практике.

Цель исследования

– изучить эффективность различных схем применения УДХК (препарата «Холудексан») в лечении проявлений ЛПП у пациентов с РА на длительной терапии метотрексатом.

Задачи исследования

1. Изучить в сравнении изменение биохимических показателей крови (билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) у пациентов с ЛПП и ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом при назначении различных схем УДХК «Холудексан» (15 мг/кг/сут; 20 мг/кг/сут).

2. Определить динамику показателей ¹³C-метацетинового дыхательного теста (подсчет массы функционирующих гепатоцитов) в ходе лечения препаратом «Холудексан».

3. Выявить динамику теста на критическую частоту мельканий (определение печеночной энцефалопатии) на фоне применения различных схем приема препарата «Холудексан»

4. Изучить динамику уровней ИЛ-6 и ФНО-а у больных с ЛПП на фоне терапии препаратом «Холудексан»

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения Крымского Республиканского учреждения «КТМО «Университетская клиника» ОСП КРУ «Клиническая больница имени Н.А. Семашко». Пациенты с верифицированными ЛПП и РА, длительно получающие метотрексат, были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа (n=15) получала «Холудексан» из расчета 15 мг/кг массы тела/сутки в течение 2 мес.; 2-я группа (n=15) – «Холудексан» из расчета 20 мг/кг массы тела /сутки в течение 2 мес.; 3-я группа – группа контроля (n=15) – только терапию метотрексатом по поводу ревматоидного артрита.

В исследование вошло 25 женщин и 20 мужчин. Средний возраст составил 47,23±5,12 лет. Большая часть пациентов, вошедших в исследование, находилась на терапии метотрексатом в течение 5-10 лет (60% мужчин и 56% женщин).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- ✓ согласие на участие в исследовании и выполнение всех необходимых лечебно-диагностических процедур;
- ✓ верифицированный диагноз РА;
- ✓ длительная (более 12 месяцев) терапия метотрексатом в дозе ≥ 10 мг в неделю;
- ✓ повышение уровня АЛТ и/или щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2 норм; – отсутствие по данным анамнеза и предыдущих исследований наследственных заболеваний печени (болезни Коновалова-Вильсона, гемохроматоза, дефици-

та а1-антитрипсина);

- ✓ отрицательный результат иммуноферментного исследования (ИФА) крови на маркеры вирусных гепатитов В, С и D;
- ✓ отрицательный результат ИФА крови на маркеры аутоиммунных гепатитов.

К критериям исключения из исследования относились следующие:

- ✓ повышение уровня биохимических показателей (АЛТ, ЩФ, билирубина) до начала проведения терапии метотрексатом;
- ✓ доза метотрексата менее 10 мг/неделю;
- ✓ длительность терапии метотрексатом менее 12 месяцев;
- ✓ средняя и высокая активность РА;
- ✓ анамнестические данные об употреблении алкоголя в клинически значимых дозах (более 30 г/сут для мужчин, более 20 г/сут для женщин);
- ✓ острый вирусный гепатит в анамнезе в течение последних 12 месяцев;
- ✓ наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- ✓ наличие хронических диффузных заболеваний печени у кровных родственников 1-й линии родства;
- ✓ женщины детородного возраста, планирующие беременность в течение следующего года; кормящие грудью; беременные;
- ✓ отсутствие комплайенса.

Диагноз ЛПП в группе пациентов с РА считался подтвержденным при: – наличии двух последовательных повышений уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) с как минимум двухнедельным интервалом на фоне терапии метотрексатом или синхронных изменений уровня печеночных ферментов с дозой метотрексата (снижение уровня печеночных ферментов после снижения дозы метотрексата или его отмены); – исключении другой возможной этиологии поражения печени (исключение вирусных и наследственных заболеваний печени, исключение употребления алкоголя в клинически значимых дозах).

Пациенты были обследованы по единому плану, который предусматривал проведение:

- подробного расспроса жалоб и анамнеза и общего осмотра пациента;
- биохимического анализа крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы);
- определение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови больных методом ИФА;
- исследования маркеров вирусных и аутоиммунных гепатитов в крови методом ИФА;
- теста на критическую частоту мельканий (опред-

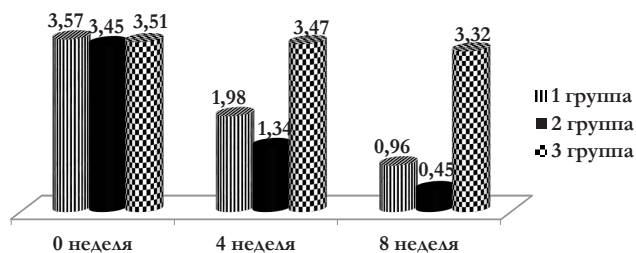


Рис. 1 Динамика уровня АЛТ до, в процессе и после приема Холудексана

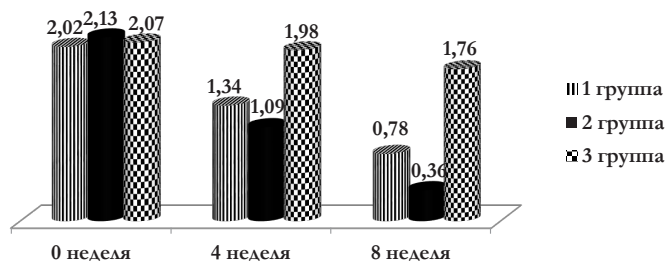


Рис. 2 Динамика уровня АСТ до, в процессе и после приема Холудексана

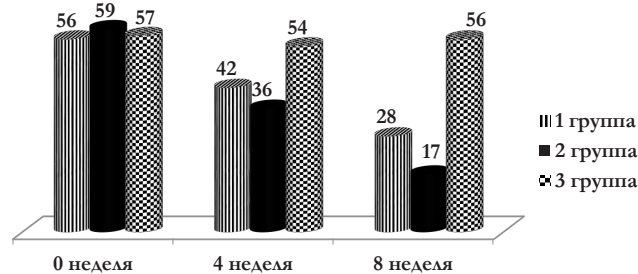


Рис. 3 Динамика уровня общего билирубина до, в процессе и после приема Холудексана

еление степени печеночной энцефалопатии);

- ¹³С-метацетинового дыхательного теста (¹³С-МДТ) (определение массы функционирующих гепатоцитов);

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования нами изучалась динамика уровня биохимических показателей до, в процессе (на 4 неделе) и после лечения (через 8 недель). Было выявлено, что до начала лечения во всех исследуемых группах отмечалось повышение средних значений уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ), билирубина и ЩФ. К 4 неделе была отмечена тенденция к снижению этих показателей в группах 1 и 2, т.е. у пациентов, получавших дополнительно «терапию сопровождения» препаратом «Холудексан», по сравнению с группой контроля. К 8-й неделе наблюдалось достоверное снижение среднего уровня исследуемых биохимических показателей в группе 2 (т.е. в группе, где пациенты получали препарат «Холудексан» в дозе 20 мг/кг/сут) вплоть до достижения нормальных значений, а в группе 1 уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина не превышали 2 верхних границ нормы (рис.1,2,3,4).

В ходе исследования нами изучалась динамика показателей ¹³С-МДТ для определения массы функционирующих гепатоцитов (МФГ). Так, было выявлено, что до начала лечения во всех исследуемых группах наблюдалось умеренное или выражен-

ное снижение детоксикационной функции печени (ДФП): у 86,7% пациентов 1-й группы и у 80% пациентов групп 2 и 3, соответственно. После 8 недель лечения препаратом «Холудексан» в группах 1 и 2 нормализация результатов ¹³С-МДТ произошла более, чем у половины пациентов (у 53,33% пациентов 1-й группы и 66,67% пациентов 2-й группы по сравнению с группой контроля, в которой, наоборот, наблюдалось увеличение числа пациентов со снижением ДФП (табл.1).

По результатам теста на критическую частоту мельканий (КЧМ) до начала лечения во всех группах преобладали пациенты с минимальной печеночной энцефалопатией (минПЭ). После лечения в группах 1 и 2 нормализация результатов теста на критическую частоту мельканий, что свидетельствует об отсутствии ПЭ, была зарегистрирована у 40% пациентов 1-й группы и 60% пациентов 2-й группы. На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности терапии ПЭ с использованием препаратов УДХК (рис.5,6).

При изучении цитокинового статуса (определении уровня ФНО-α и ИЛ-6) у больных с РА, получающих длительную терапию метотрексатом, у которых на фоне терапии развились ЛПП, были выявлены следующие закономерности: уровни ФНО-α и ИЛ-6 в группах пациентов с РА на длительной терапии метотрексатом, у которых развились ЛПП, между собой достоверно не отличались (p>0,05). На

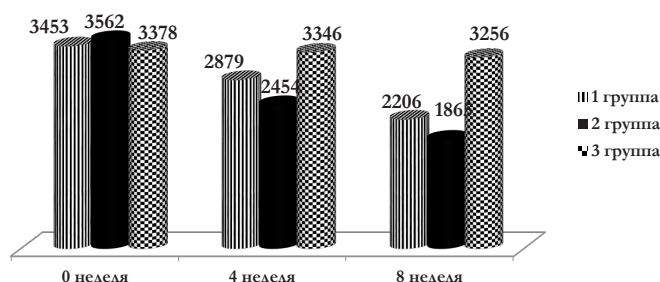


Рис. 4 Динамика уровня ЩФ до, в процессе и после приема Холудексана

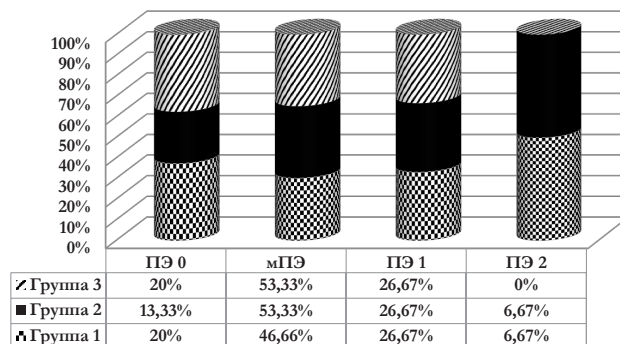


Рис. 5 Распределение степеней ПЭ по группам до лечения

фоне терапии препаратом «Холудексан» было зарегистрировано достоверное снижение уровня исследуемых провоспалительных цитокинов (рис.7, 8) по сравнению с группой контроля, в которой уровни ФНО-α и ИЛ-6 остались на исходном уровне.

Выводы

В ходе исследования по изучению эффективности препарата «Холудексан» было выявлено, что терапия препаратом «Холудексан» на протяжении 8 недель оказалась эффективной в отношении ЛПП у пациентов ревматологического профиля, оказывающим положительное влияние на биохимические показатели (уровень АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина), степень ПЭ и степень нарушения детоксикационной функции печени. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что доза Холудексана 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем 15 мг/кг.

Литература

1. Floyd J. Hepatotoxicity of chemotherapy / J. Floyd, I. Mirza, B. Sachs, M.C. Perry // *Semin. Oncol.* — 2006. — Vol. 33, № 1. — P. 50 – 67.
2. Sgro C. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro, K. Clinard, K. Onazir // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, № 2. — P. 451 – 455.
3. Буторова А.П., Лекарственные поражения печени: учебно-методическое пособие / А.П. Буторова, А.В. Калинин, А.Ф. Логинов. — М., 2010. — 64 с.
4. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity / W. Lee // *N Engl J Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 474 – 485.
5. Полунина Т.Е. Медикаментозные гепатиты / Т.Е. Полунина, П.В. Маев // *Фарматека.* — 2006. — № 12 (127). — С. 63 – 71.
6. Sotoudehmanesh R. Methotrexate Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis / R. Sotoudehmanesh, B. Anvari // *Middle East Journal of Digestive Diseases.* — 2010. — Vol.2, № 2. — P. 104 – 109.
7. Larrey D. Drug-induced liver diseases / D. Larrey // *J Hepatology.* —

2000. — Vol. 32. — P. 77 – 88.

8. Tilling L. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis / L. Tilling, S. Townsend // *Clin Drug Investig.* — 2006. — Vol. 26. — P. 55 – 62.

9. Кляритская П.А. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии у больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска/ П.А. Кляритская, Е.В. Максимова // *Сучасна гастроентерологія.* — 2012. — № 2 (64). — С. 128-135.

10. Vincenzi B. The role of S-adenosyl methionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatinbased regimen / B. Vincenzi, S. Daniele, A.M. Frezza // *Supp Care Cancer.* — 2012. — Vol. 20, № 1. — P. 135 – 139.

11. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmerman // *Cur. Gastr. Reports.* — 2007. — Vol. 3. — P. 38 – 48.

12. Sotoudehmanesh R. Methotrexate Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis / R. Sotoudehmanesh, B. Anvari // *Middle East Journal of Digestive Diseases.* — 2010. — Vol.2, № 2. — P. 104 – 109.

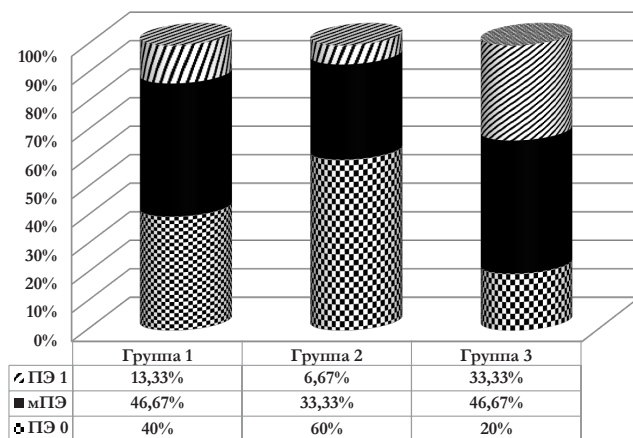


Рис. 6 Распределение степеней ПЭ по группам после лечения

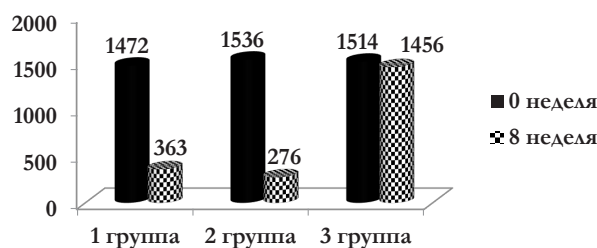


Рис. 7 Динамика уровней ФНО-а на фоне терапии (N – до 50 пкг/мл)

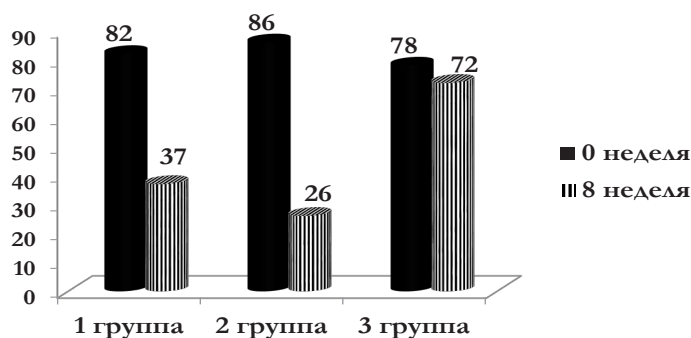


Рис. 8 Динамика уровней ИЛ-6-а на фоне терапии (N – до 5 пкг/мл)

Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Введение. Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это различные клинко-морфологические варианты поражения печени, которые развиваются в ответ на прием лекарственных препаратов. Большое число потенциально гепатотоксичных препаратов, а также многообразие спектра ЛПП вызывает значительные трудности как в диагностике, так и в лечении этих состояний. До настоящего времени нет четких критериев клинической, лабораторной и морфологической диагностики лекарственных поражений печени, не разработаны единая классификация, стандарты лечения.

Цель исследования: изучить эффективность различных схем применения УДХК (препарата «Холудексан») в лечении проявлений ЛПП у пациентов с РА на длительной терапии метотрексатом.

Материалы и методы. Пациенты с верифицированными ЛПП и РА, длительно

получающие метотрексат, были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа (n=15) получала «Холудексан» из расчета 15 мг/кг массы тела/сутки в течение 2 мес.; 2-я группа (n=15) – «Холудексан» из расчета 20 мг/кг массы тела /сутки в течение 2 мес.; 3-я группа – группа контроля (n=15) – только терапию метотрексатом по поводу РА. Диагноз ЛПП основывался на данных комплексного клинико-лабораторного обследования и включал определение уровня биохимических показателей (АЛТ, АСТ,ЩФ, билирубина), определение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а и ИЛ-6), тест на критическую частоту мельканий (для определения степени печеночной энцефалопатии), ¹³С-метацетиновый дыхательный тест (для определения детоксикационной функции печени).

Выводы: препарат «Холудексан» оказался эффективным в отношении ЛПП у пациентов ревматологического профиля, оказывающим положительное влияние на биохимические показатели (уровень АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина), степень печеночной энцефалопатии и степень нарушения детоксикационной функции печени. Доза Холудексана 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем 15 мг/кг.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, урсодезоксихолевая кислота, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, ¹³С-метацетиновый дыхательный тест

Hepatotoxicity in patients of rheumatological profile: characteristics of the course, the possibility of correction

E.V. Maksymova, I.L. Klyarytskaya

Background. Drug-induced liver disease (DILD) is a variety of clinical and morphological variants of liver disease that develop in response to the medication. Significant difficulties in diagnostics and treatment of these conditions are caused by a large number of potentially hepatotoxic drugs, as well as the diversity of spectrum of DILD. So far, there are no clear criteria for clinical, laboratory and morphological diagnosis of DILD; unified classification, treatment standards are not developed yet.

Objective: to study the effectiveness of various schemes of ursodeoxycholic acid (UDCA) (the drug "Choludexan") in the treatment of the manifestations of DILD in rheumatoid arthritis (RA) patients on long-term methotrexate therapy.

Materials and methods. Patients with verified DILD and RA on long-term methotrexate therapy were randomized into 3 groups: group 1 (n=15) had been receiving "Choludexan" 15 mg/kg day for 2 months; group 2 (n=15) had been receiving "Choludexan" 20 mg/kg day for 2 months.; group 3 (control group) (n = 15) had been receiving only standart treatment of RA (methotrexate therapy). The diagnosis of DILD was based on comprehensive clinical and laboratory examination including determination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, determination of proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6), critical flicker frequency test (identification of hepatic encephalopathy), ¹³C-methacetin breath test (identification of liver detoxification function).

Conclusions: The drug "Choludexan" was found to be effective in patients with RA and DILD, has a positive effect on biochemical parameters (ALT, AST, ALP, bilirubin), the degree of hepatic encephalopathy and the degree of impairment of liver detoxification function. Choludexan dose 20 mg/kg was more effective than 15 mg/kg.

Key words: drug-induced liver disease, ursodeoxycholic acid, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, ¹³C-methacetin breath test.