

УДК 616.36:615.06-616.071

СЛОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Облогина Наталья Борисовна

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Мухина Екатерина Николаевна

*ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Соломония Илона Гивиевна

*ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук,
профессор*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук,
профессор*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Представлен клинический случай лекарственного поражения печени с аутоиммуноподобным компонентом в ответ на прием тирозола по поводу аутоиммунного тиреоидита. Обоснованы актуальные данные по диагностическим критериям заболевания и современные подходы к фармакотерапии.

Ключевые слова: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ,
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ, ТИРОЗОЛ

UDK 616.36:615.06-616.071

DIFFICULTIES IN TIMELY DIAGNOSIS OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN CLINICAL PRACTICE

Oblogina Natalya Borisovna

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Mukhina Ekaterina Nikolaevna

*SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

Solomoniya Ilona Givievna

*SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD, professor

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,
professor*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

A clinical case of drug-induced liver injury with an autoimmune-like component in response to tyrozol administration for autoimmune thyroiditis is presented. The current diagnostic criteria of the disease and modern approaches to pharmacotherapy are discussed.

Key words: DRUG-INDUCED LIVER INJURY,
HEPATOTOXICITY, TYROSOL

Введение

Гепатотоксичность – повреждение печени, вызванное различными веществами. Некоторые лекарственные препараты могут негативно отразиться на органе при чрезмерном приеме или применении в терапевтических дозах [1].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 3–6 % от побочных реакций, связанных с использованием лекарственных препаратов. Важный фактор повреждения жизненно важного органа обуславливает необходимость отмены вызывающего заболевание препарата, госпитализации или трансплантации печени [2, 4].

Истинная распространенность ЛПП остается дискуссионным вопросом и колеблется от 3 до 19 на 100 000 чел. в год. Лекарственные поражения печени часто встречаются при назначении противотуберкулезных и антибактериальных препаратов [2].

Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомных до следующих признаков: желтуха, зуд, тошнота, рвота, аномальные кровотечения, слабость, утомляемость, лихорадка, асцит и др. [5].

Выделяют лабораторные (биохимические) типы ЛПП: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Морфологические виды ЛПП могут быть представлены стеатозом, гепатитом, фиброзом, циррозом, сосудистыми, опухолевыми и комбинированными поражениями [2, 6].

Диагноз ставят на основе временной связи с принимаемым препаратом, отклонениями в результатах анализов и их нормализации после отмены лекарственного средства. При своевременной диагностике и лечении ЛПП считают потенциально обратимым состоянием. По возможности необходима полная отмена препарата, приводящего к повреждению печени [2, 5].

В клинической практике при оценке ЛПП активно используют критерии, предложенные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами

США (FDA) в 2009 г. Они позволяют своевременно выявлять риск неблагоприятного исхода и принимать обоснованное решение о продолжении или отмене терапии. Эти критерии значимы в ситуациях, когда жизненно необходимый подозреваемый лекарственный препарат не имеет терапевтической альтернативы.

Относительно некоторых лекарственных средств (ЛС) с высоким гепатотоксичным потенциалом и отдельных состояний разработаны конкретные рекомендации для решения вопроса о продолжении или отмене лечения, (например, при противоопухолевой терапии) [2, 6].

В статье представлен клинический случай лекарственного поражения печени с аутоиммуноподобным компонентом на прием тирозола по поводу аутоиммунного тиреоидита.

Клинический случай

Пациентка М., женщина, 28 лет. Поступила с жалобами на: кожный зуд, усиливающийся к вечеру, иктеричность склер и кожных покровов, потемнение мочи, светлый кал, дискомфорт в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что больная обратилась за медицинской помощью к врачу-эндокринологу через 3 мес после родов в связи с появлением жалоб на бессонницу, чувство жара, повышенную потливость. В ходе обследования выявлено выраженное снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,0005 мкМЕ/мл.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы определяли признаки выраженных диффузных изменений, характерных для аутоиммунного тиреоидита. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, фаза тиреотоксикоза; гипертиреоз средней степени тяжести.

При длительной терапии рекомендован тирозол в дозе – 10 мг три раза в сутки с последующим лабораторным контролем уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4). Через 3 нед на фоне лечения

пациентка отметила появление иктеричности склер и кожных покровов, потемнение мочи, ахоличный характер кала, а также кожную сыпь генерализованного характера.

В связи с нарастанием указанных симптомов больная обратилась в приемный покой Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи (ККБСМП).

При лабораторном обследовании крови выявлены признаки выраженного холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ) – 7 N, общий билирубин – 12 N, прямой билирубин – 33 N. Это предполагало исключение механической желтухи. Одновременно отмечали признаки цитолитического синдрома минимальной степени активности: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 4N, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 2N.

По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) выявлены признаки холецистолитиаза; эзофагогастродуоденоскопии – недостаточность кардии и признаки гастрита антрального отдела желудка.

Результаты компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП) – признаки диффузных изменений паренхимы печени, мелкий рентгенконтрастный конкремент желчного пузыря, а также симптомы энтеростаза.

Пациентка консультирована врачом-хирургом. Наличие острой хирургической патологии и показаний к экстренному оперативному вмешательству не выявлено.

В рамках диагностического поиска больная консультирована врачом-инфекционистом. Исключены вирусные гепатиты: ПЦР на HAV-РНК, HBV-ДНК, HCV-РНК – отрицательные; антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM, IgG) – отрицательные. По результатам серологического обследования выявлены положительные антитела класса IgG к вирусу Эпштейна – Барр (VEB-NA IgG) и цитомегаловирусу (anti-CMV IgG). Это свидетельствовало

о перенесенной ранее инфекции и не оценивалось как причина текущего поражения печени. Для исключения его аутоиммунного генеза проведено расширенное лабораторное обследование. Выполнено исследование иммуноблот (AMA-M2, Sp100, gp120, SLA/LP, LKM-1), результаты отрицательные. С учетом клинико-лабораторных данных, выраженного холестатического синдрома и результатов инструментальных исследований поставлен диагноз:

Гепатит неуточненный, минимальной степени активности, с синдромом холестаза. Желчнокаменная болезнь, холециститиаз, возможен транзиторный холедохолитиаз.

Рекомендации при выписке: полная отмена тирозола, продолжение лечения адеметионином в терапевтических дозах.

Через 2 мес пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение краевого учреждения с целью дообследования и уточнения диагноза в связи с сохраняющимися лабораторными признаками выраженного холестатического синдрома (общий билирубин – 9 N, прямой билирубин – 15 N, ЩФ – 3 N, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ – 18 N) и нарастающего в динамике цитолитического синдрома (АСТ – 11 N, АЛТ – 13 N).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) печени и органов брюшной полости выявлены признаки желчнокаменной болезни; объемных образований органов брюшной полости не обнаружено. По данным УЗИ гепатобилиарной зоны не получено патологических изменений магистральных желчных протоков с нарушением их проходимости, а также внутрипеченочных образований с явлениями периферического холестаза. Выявлены признаки реактивно измененных лимфатических узлов в воротах печени.

С целью морфологической верификации характера поражения проведена пункционная биопсия. В биоптате печени сохранено дольковое и баллонное строение; визуализируются 7 портальных трактов типичного гисто-

логического строения, гепатоциты с признаками зернистой дистрофии, портальные тракты без признаков фиброза. Отмечали умеренную лимфоцитарную перипортальную и внутридольковую инфильтрацию с вовлечением всех портальных трактов, соответствующую 3-й степени воспалительной активности по классификации Batts – Ludwig (1995).

Заключение: морфологическая картина соответствует умеренной воспалительной активности без признаков фиброза. Рекомендована клинико-морфологическая корреляция для уточнения нозологической принадлежности процесса. Для оценки причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием ЛПП использовали общепринятую шкалу RUCAM, в которой каждый признак оценивали в баллах [2]. У пациентки сумма баллов составила 6, что свидетельствует о «вероятной» связи поражения печени с лекарственным препаратом.

На основании результатов врачебного консилиума выставлен диагноз:

Лекарственно-индуцированное поражение печени, обусловленное приемом тирозола, холестатический вариант с аутоиммуноподобным компонентом, высокой степени активности, фиброз 0 стадии, 6 баллов по шкале RUCAM.

Назначено медикаментозное лечение: преднизолон – 45 мг/сут в течение 2 нед с последующим постепенным снижением дозы на 5 мг каждые 7 дн до полной отмены, препараты урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) из расчета 13 мг на 1 кг массы тела до разрешения холестатического синдрома.

На фоне терапии на амбулаторном этапе отмечена стабильная положительная динамика лабораторных показателей крови – снижение уровня маркеров холестаза и цитолиза.

Обсуждение

Клинический случай демонстрирует сложности своевременной диагностики ЛПП, которые преодолевают врачи-гастроэнтерологи в клинической

практике. Побочные реакции на антитиреоидные препараты, в том числе на тирозол, назначенный пациентке по поводу тиреотоксикоза, возникают менее чем у 10 % больных.

Большинство побочных эффектов выражены незначительно и проходят после прекращения приема препаратов. Холестаз, вызванный тирозолом, встречается редко: в литературных источниках описано менее 30 случаев. Женщины более склонны к развитию ЛПП, индуцированного тирозолом, что обусловлено преобладанием гипертиреоза [7, 8].

Согласно ретроспективным и одному проспективному исследованиям преобладание ЛПП диагностировано среди женщин. Французское проспективное исследование подтвердило приблизительную ежегодную заболеваемость ЛПП – 17 на 100 000 у женщин против 10 на 100 000 у мужчин, статистически значимая разница отсутствует. Исландским исследованием обосновано равномерное распределение ЛПП среди женщин (56 %) и мужчин (44 %).

В исландских и испанских эпидемиологических исследованиях женщины с ЛПП составляли 55 % и 53 % изучаемой популяции соответственно. Таким образом, женский пол – важный фактор риска ЛПП [9].

Скрытый период между приемом препарата и развитием желтухи – от 2 дн до 3 мес, а реакция на лекарственное средство не зависит от его дозы.

Холестаз, вызванный тирозолом, обычно протекает в легкой форме и проходит самостоятельно, а уровень билирубина и другие показатели функции печени нормализуются через 5 дн – 6 мес после прекращения терапии [10]. В представленном клиническом случае этот период составлял 3 нед.

У больной механизм поражения печени обусловлен идиосинক্রазией. В отличие от классических гепатотоксинов прямого действия (например, парацетамола), повреждение печени идиосинক্রазическими ЛПП в значительной степени не зависит от дозы и является непредсказуемым [11, 13].

Точная патофизиология характеризуется многофакторностью: лекарственные/фармакологические (липофильность, доза); окружающей среды и хозяина (генетика, иммунитет, микробиом) [11, 12]. Механизмы развития холестаза, вызванного тирозолом, не изучены в полной мере:

- 1) относительная гипоксия портальной системы приводит к дегенерации и некрозу клеток печени;
- 2) после приема препарата проявляются индивидуальные нарушения метаболизма желчи – синдромы Жильбера и Дубина – Джонсона;
- 3) активные вещества, образующиеся в процессе метаболизма тирозола, повреждают органеллы и строму печени различными путями, в том числе в результате индивидуальных особенностей ферментов цитохрома P450;
- 4) аллергические реакции [8].

Результаты наблюдений позволяют предположить, что основной фактор – аллергическая реакция. Заболевания печени и щитовидной железы взаимосвязаны и влияют друг на друга. При развитии гипертиреоза тироксин вызывает нарушения кровообращения в печени. Повышенная катаболическая активность организма приводит к гипоксии, дистрофии и повреждению клеток.

В то же время благодаря гипертиреозу печень более восприимчива к повреждениям, вызванным недостатком кислорода, инфекциями, факторами вирулентности и фармакологическими препаратами [10]. Тироксин метаболизируется в печени, нарушения в ее работе снижают его инактивацию. Это приводит к повышению уровня тироксина. Холестаз, вызванный тирозолом, оперативно проходит после отмены препарата. Однако в случаях тяжелого гепатита функция печени обычно сильно нарушена. Пациенты, как правило, не переносят антитиреоидные препараты, терапию радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Если гипертиреоз не контролировать, то он может усугубить гепатит [7].

При подозрении на ЛППП проводят тщательное обследование пациента на предмет других форм заболеваний печени, необходимо исключить вирусные гепатиты. У пациентки эти маркеры оказались отрицательными [1].

В мире для диагностики поражения печени используют маркеры – уровни сывороточных печеночных ферментов и билирубина. Цитолитические и холестатические ферменты печени полезны для оценки степени повреждения, однако предусмотрены ограничения. Они не связаны непосредственно с ЛППП и могут усугубляться любым типом заболевания печени.

Повреждение других органов, кроме печени, например, костей и мышц, может привести к всплескам аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Поскольку эти сывороточные маркеры не диффундируют в кровоток до момента повреждения, их невозможно использовать для прогнозирования потенциальной токсичности лечения до или на ранних стадиях токсического поражения печени. Независимо от приема лекарств повышенные уровни печеночных ферментов могут вернуться к нормативным [1, 2].

Исключение лекарственного препарата и назначение гепатотропной терапии – распространенные методы лечения ЛППП [2, 7]. Применение глюкокортикостероидов при идиосинкразических ЛППП рутинно не рекомендовано. Однако эти препараты полезны для пациентов с тяжелым поражением печени, которым не подходит стандартная терапия [2, 14]. Лекарственно-индуцированный гепатит обычно реагирует на преднизолон, который назначают в течение более короткого периода по сравнению с *de novo* или идиопатическим аутоиммунным гепатитом.

Рекомендовано суточное лечение преднизолоном – 0,5–1,0 мг/кг перорально для начального этапа с последующим медленным снижением дозы в течение 6 мес при нормализации печеночных тестов. Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) назначают пациентам с симптомами, связанными со значительным холестазом [9]. Получены данные об эффективных результатах использования сочетания кортикостероидов с УДХК при ЛППП гепатоцеллюлярного и холестатического типов [2]. Такая комбинация выбрана для

лечения пациентки с последующим постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и длительным приемом УДХК в полной дозе.

Для подавляющего большинства пациентов с ЛПП прогнозируют полное выздоровление в процессе отмены препарата. У пациентов с желтухой это может произойти за 30–40 дн, а иногда и до года у больных с тяжелым холестазом. В хроническую форму ЛПП переходит при сохранении изменений со стороны печени более одного года. Уровень смертности от идиосинкразического ЛПП в общей популяции составляет от 1 до 8 %, при этом 1–2 % пациентов нуждаются в трансплантации печени [2, 7, 14].

Выводы

Гепатотоксичность – нежелательный побочный эффект медикаментозной терапии. В определенных случаях в течение первых нескольких недель лечения тирозол вызывает тяжелую, но обратимую холестатическую желтуху. Врачи и пациенты должны знать о редком, но серьезном нежелательном результате.

В то же время важно информировать пациентов о ранних симптомах и побочных эффектах антигиперлипидемических препаратов – агранулоцитоз и токсическое поражение печени. Рекомендовано немедленно прекратить прием препарата и при появлении симптомов обратиться к врачу.

Для предотвращения прогрессирования поражения печени важно выявить и оперативно устранить препарат, послуживший причиной ЛПП, в сочетании с медикаментозной терапией добиться уменьшения симптомов и восстановления нормальных функциональных показателей. Возможность ЛПП не следует исключать у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени.

Список литературы

1. Roy S. A brief overview of drug-induced liver damage / S. Roy, Z. Shah, G. S. Chakraborty // The Egyptian Journal of Internal Medicine. – 2024. – 36:56.
2. Лекарственные поражения печени : клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. – 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/747_2.
3. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver in-jury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model / V. 3rd Lo Re, K. Haynes, K. A. Forde [et al.] // Clin Gastroenterol. Hepatol. – 2015; 13(13):2360–2368.
4. Smith D. A. Drug withdrawals and the lessons within / D. A. Smith, J. M. Davies, P. W. Groundwater // Curr Opin Drug Discov Devel. – 2006. 9: 38–46.
5. Drug-Induced liver injury: a literature review / P. Tandon, M. Malhotra, A. P. Singh [et al.] // Jurnal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2022; 12(5):239–249.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury // J Hepatol. – 2019; 70(6): 1222–1261, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
7. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review / H. Zou, L. Jin, L. R. Wang [et al.] // Oncotarget. – 2016; 7(4): 5088–5091, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6144>.
8. Mikhail N. E. Methimazole-induced cholestatic jaundice / N. E. Mikhail // South Med J. 2004; 97:178–182.
9. Drug-Induced Liver Injury Mayo Clin Proc / M. D. Leise, J. J. Poterucha, J. A. Talwalkar. M. D. Leise, J. J. Poterucha, J. A. Talwalkar // January. – 2014; 89(1): 95–106 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>.
10. A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier / H. Kang, J. D. Choi, I. G. Jung [et al.] // Korean J Intern Med. – 1990; 5:69–73.
11. Stephens C. Mechanisms of drug-induced liver injury / C. Stephens, R. J. Andrade, M. I. Lucena // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2014; 14(4):286–292.
12. Dara L. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications / L. Dara, Z. Liu, N. Kaplowitz // Liver Int. – 2016; 36(2):158–165.
13. Hoofnagle J. H. Drug-induced liver injury - types and phenotypes / J. H. Hoofnagle, E. S. Björnsson // N Engl J Med. – 2019; 381(3): 264–273, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
14. Björnsson E. S. Epidemiology, predisposing factors, and outcomes of drug-induced liver injury / E. S. Björnsson // Clin Liver Dis. – 2020; 24(1): 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.002>.