DOI: 10.33667/2078-5631-2021-1-31-43

Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19

О.Д. Остроумова[1], А.П. Переверзев[1], Е.Е. Павлеева[2], Р.Р. Романовский[3]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
[3]ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) – достаточно частое осложнений фармакотерапии на которое приходится около половины (40–50%) случаев острого повреждения печени. Холестатический вариант ЛИПП характеризуется повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношением аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 при хроническом течении. Частой причиной его развития являются лекарственные средства (ЛС) для лечения инфекционных заболеваний, такие как бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды, амфениколы, линкозамиды, макролиды, фторхинолоны, препараты для лечения туберкулеза и др. Особенную актуальность данная проблема приобрела в период пандемии COVID-19. Широкое применение азитромицина, гидроксихлорохина, интерферонов, лопинавира, а также других ЛС для лечения COVID-19 также способствовало увеличению случаев ЛИПП в том числе с холестазом. В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями в случае подозрения на лекарственный генез поражения печени необходимо в первую очередь прекратить прием подозреваемого препарата и, при необходимости, назначить гепатопротекторы, например, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛИПП с холестазом, в том числе вызванных приемом антибактериальных ЛС, подтверждены результатами ряда рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Среди всех препаратов УДХК выделяется Урсосан®, поскольку его эффективность подтверждена в ряде исследований, в том числе в исследованиях в условиях реальной клинической практикой. Данный препарат возможно применять длительно (в том числе несколько месяцев), что актуально для пациентов, вынужденных получать долгосрочную или пожизненную терапию ЛС с потенциальным гепатотоксическим действием (например, препараты для лечения туберкулеза, противоревматические средства и т.д.) При холестатических заболеваниях печени средняя суточная доза Урсосана® составляет 12–15 мг/кг, при необходимости – 20 мг/кг (при массе тела пациента 75–100 кг дозировка будет равна двум таблеткам Урсосана Форте® по 500 мг).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *лекарственные поражения печени, лекарственно-индуци- рованные поражения печени с холестазом, фармакотерапия, антибактериальные лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции, COVID-19, урсодезоксихолевая кислота.*

Благодарности. *Работа выполнена без спонсорской поддержки.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era

O.D. Ostroumova[1], A.P. Pereverzev[1], E.E. Pavleeva[2], R.R. Romanovsky[3]

[1]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia
[2]Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
[3]Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Drug-induced liver injury (DILI) is a fairly frequent adverse drug reaction, which accounts for about half (40–50%) of cases of acute liver damage. The cholestatic variant of DILI is characterized by an increase in the activity of alkaline phosphatase (ALP) above the two upper limits of the norm (ULN) or the ratio of alanine aminotransferase (ALT) / ALP ≤ 2 in chronic course. A common cause of the cholestatic variant of DILI is a use of drugs for the treatment of infectious diseases, such as beta-lactam antibiotics, Aminoglycosides, Amphenicol, Lincosamides, macrolides, fluoroquinolones, antituberculosis drugs, etc. This problem has acquired particular urgency during the COVID-19 pandemic. The widespread use of azithromycin, hydroxychloroquine, interferons, lopinavir, and other drugs for the treatment of COVID-19 also contributed to an increase in the incidence of DILI. In accordance with clinical guidelines in case of suspicion of a drug-induced liver damage, one should stop use of suspected drug and, if necessary, prescribe hepatoprotectors, for example, ursodeoxycholic acid (UDCA). The effectiveness of the use of UDCA in patients with DILI, including those caused by the intake of antibacterial drugs, has been confirmed by randomized placebo-controlled clinical trials. The effectiveness of UDCA -drug Ursosan® has been confirmed in real life clinical practice. This drug can be used for long-term (up to several months), or lifelong treatment with hepatotoxic drugs like antituberculosis and antirheumatic drugs. The daily dose of Ursosan® is 12–15 mg/kg, if necessary – 20 mg / kg (with a weight of a patient about 75–100 kg, daily dose will be equal to two tablets of Ursosan Forte®, 500 mg).

KEY WORDS: *drug-induced liver damage, drug-induced liver damage with cholestasis, pharmacotherapy, antibacterial drugs, adverse drug reactions, COVID-19, ursodeoxycholic acid.*

Acknowledgements. *The study was performed without external funding.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.*

Введение

Общая распространенность лекарственного поражения печени (ЛИПП) составляет более одного случая на 10 тысяч лекарственных назначений [1], при этом на долю осложнений фармакотерапии приходится около половины (40–50 %) случаев острого повреждения печени [2, 3].

Выделяют гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный варианты ЛИПП [6, 7]. Холестатический вариант характеризуется повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) выше двух верхних границ нормы (ВГН) или соотношением аланинаминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 при хроническом течении.

Кроме того, различают несколько фенотипов ЛИПП [8–10]:

- холестатический, в том числе острый внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией, хронический внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией, холестаз с развитием билиарного склероза, холестаз с исчезновением желчных протоков (20–40 % всех случаев ЛИПП);
- смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический (12–20 % всех случаев ЛИПП) [8–10, 4, 11, 12].

Как правило, лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) редко приводит к смерти, но характеризуется длительным, иногда хроническим течением [4].

По мнению ряда авторов [4–5], большое количество случаев ЛИПП остаются недиагностированными из-за нередко бессимптомного, латентного течения, неправильной интерпретации симптоматики и (или) данных лабораторных методов исследования, недостаточной настороженности практикующих специалистов здравоохранения в отношении риска развития осложнений лекарственной терапии [4, 5].

С повышенным риском развития ЛИППХ ассоциирован прием многих ЛС, таких как, например, ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований, сахароснижающие препараты, ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и др. [13–17].

Распространенность ЛИПП на фоне приема антибактериальных препаратов варьирует от единичных случаев, ассоциированных с использованием фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (риск гепатотоксичности ≤ 0,00007 назначения) до ≤ 0,02 для ко-тримоксазола и амоксициллин + клавулановая кислота [18].

Важно, что риски развития антибиотик-ассоциированных ЛИППХ могут увеличиваться при одновременном применении нескольких противомикробных средств одновременно. Например, зарегистрированы лишь отдельные случаи холестатического гепатита на фоне приема этамбутола, однако риски значительно повышаются при комбинированной терапии с изониазидом (6 %), рифампицином (30 %) и пиразинамидом (50 %) [18].

Степень тяжести поражения печени варьирует от бессимптомного повышения «печеночных» трансаминаз до случаев острой печеночной недостаточности в том числе с летальным исходом. Так, из-за большого числа сообщений о случаях развития серьезных нежелательных реакций (НР) были отозваны с рынка тровафлоксацин, гатифлоксацин, темафлоксацин, телитромицин [18–21].

Антибактериальные средства, прием которых ассоциирован с развитием ЛИППХ, патофизиологические механизмы развития ЛИППХ, а также уровень доказанности причинно-следственной связи «лекарственное средство (ЛС)-ЛИППХ» представлены в *таблице.*

Отдельные антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с риском развития лекарственного поражения печени

Амоксициллин + клавулановая кислота. Описано большое количество случаев развития клинически выраженного острого ЛИПП на фоне приема амоксициллина-клавуланата [19, 23, 24]. Считается, что данная комбинация в настоящее время является одной из наиболее частых причин ЛИПП в США и Европе [19,25]. Симптомы (кожный зуд и желтуха) манифестируют обычно в период от нескольких дней до 8 недель (в среднем около 3 недель) после начала терапии и часто возникают после завершения курса антибиотикотерапии [19, 25]. В биохимическом анализе крови определяются характерные для холестатического типа ЛИПП повышение ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы [26, 27]. У детей гепатотоксичность амоксициллина-клавуланата обычно протекает без желтухи, но на фоне выраженной тошноты, рвоты и болей в животе [27, 28]. Поскольку ЛИППХ может проявляться через несколько дней или недель после прекращения терапии амоксициллином + клавулановой кислотой, специалисты практического здравоохранения могут не связать повреждение печени с приемом данного препарата. Образование аутоантител встречается нечасто.

Точный механизм гепатотоксичности амоксициллина-клавуланата неизвестен, но, вероятно, он имеет иммуноаллергическое происхождение [19]. При ЛИППХ на фоне лечения данным препаратам могут возникать аллергические проявления: сыпь, лихорадка, артралгии и эозинофилия. Предполагают также, что повреждение печени ассоциировано с клавуланатом, а не с амоксициллином, поскольку повторное назначение амоксициллина в монотерапии не приводило к рецидиву симптоматики, в то время как повторное назначение его в комбинации с клавуланатом обычно сопровождается более тяжелым повреждением печени, возникающим вскоре после возобновления терапии [19, 29, 30]. Имеются сведения, что и другие ингибиторы бета-лактамазы (тазобактам и сульбактам) могут вызывать подобное поражение печени [19, 31].

ЛИППХ, ассоциированное с приемом амоксициллина-клавуланата, протекает длительно (желтуха может сохраняться от 4 до 24 недель), но редко приводит к тяжелой печеночной недостаточности или смерти, хотя имеется описание случаев летальных исходов на фоне применения данной комбинации у пациентов с имеющимися заболеваниями печени (например, цирроз печени), или в случае многократного повторного введения препарата [19, 32]. Кроме того, сообщалось о редких случаях длительного

Таблица

***Антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИППХ** [1, 13, 14, 18, 19, 22]*

Группа ЛС / препарат	Тип ЛИПП	Предполагаемый (-ые) механизм (-ы) гепатотоксичности	Уровень доказанности
Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины			
Амоксициллин + клавулановая кислота	Различные клинико-морфологические типы, в том числе холестатический и смешанный	Предположительно, иммуноопосредованные реакции	A
Флуклоксациллин	Холестатический тип	Точный механизм не установлен, предположительно, прямое гепатотоксическое действие	B
Оксациллин	Холестатический тип	Точный механизм не установлен, предположительно, прямое гепатотоксическое действие	B
Бета-лактамные антибактериальные препараты: цефалоспорины			
Цефтриаксон	Чаще гепатоцеллюлярный тип, но встречается и холестатический тип	Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	B
Бета-лактамные антибактериальные препараты: карбапенемы			
Меропенем	Редко ассоциируется с ЛИПП; холестатический тип (описание отдельных случаев)	Вероятно, иммуноаллергические реакции	D
Аминогликозиды			
Амикацин	Очень редко вызывает холестатический гепатит (описание клинических случаев)	Предположительно, одно из проявлений генерализованной аллергической реакции по типу гиперчувствительности	E
Гентамицин	Тип ЛИПП обычно смешанный, описано развитие холестатического гепатита	Наиболее вероятно, иммуноаллергические реакции	E
Амфениколы			
Хлорамфеникол	Обычно гепатоцеллюлярный, но редко бывает холестатический	Идиосинкразическая реакция, предположительно, иммуноопосредованная	B
Линкозамиды			
Клиндамицин	Характер повышения печеночных ферментов соответствует обычно гепатоцеллюлярному или смешанному типу ЛИПП, но может быть и холестатический тип	Неизвестен	B
Макролиды			
Азитромицин	Типичный клинико-морфологический вариант – холестатический гепатит	Предположительно, аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	A
Кларитромицин	Различные типы ЛПП, чаще холестатический		B
Эритромицин	Обычно холестатический гепатит		B
Тетрациклины			
Доксициклин	Различные типы ЛИПП, в том числе холестатический, в большинстве случаев – смешанный тип	Предположительно, иммуноаллергические реакции	B
Тигециклин	Холестатический тип ЛИПП (описание отдельных клинических случаев)	Неизвестен	E
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Единичные случаи печеночно-клеточного и холестатического гепатита	Предположительно, иммуноаллергические реакции	B
Левофлоксацин	Печеночно-клеточный и холестатический гепатит		A
Моксифлоксацин	Печеночно-клеточный и холестатический гепатит		B
Антибактериальные препараты для лечения туберкулеза			
Этамбутол	Холестатический гепатит	Предположительно, иммуноаллергические реакции	C
Пиразинамид	Центролобулярный и холестатический типы поражения печени	Точно не установлен, но, предположительно, образованием токсичных метаболитов в печени	A
Рифампицин	Холестатический гепатит	Точно не установлен, но, предположительно, образование токсичных метаболитов в печени или реакции гиперчувствительности	A
Сульфонамиды			
Сульфасалазин	Холестатический или смешанный	Точно не установлен, предположительно, реакции гиперчувствительности	D
Сульфаметоксазол / триметоприм (ко-тримоксазол)	Холестатический или смешанный	Точно не установлен, но, предположительно, обусловлен реакциями гиперчувствительности	D

Примечание: ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени, ЩФ – щелочная фосфатаза. Оценка вероятности [19]: A – хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; B – весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; C – вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D – возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E – маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* – недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

холестаза и развития синдрома исчезающих желчных протоков [33]. Поскольку повторное введение амоксициллина-клавуланата приводит к рецидиву ЛИПП, его следует избегать. С другой стороны, сам по себе амоксициллин безопасен и не вызывает рецидивов ЛИПП, поэтому его повторное назначение возможно, однако следует более тщательно мониторировать биохимические параметры, отражающие функцию печени [19].

Флуклоксациллин. В литературе описано более 600 случаев холестатического гепатита, ассоциированного с приемом флуклоксациллина. Характерная для данного заболевания симптоматика манифестирует с появлением выраженных желтухи и кожного зуда, которые могут впервые появиться даже через несколько недель после прекращения приема препарата и сохраняться длительное время, в том числе в течение нескольких месяцев после выздоровления [19, 22, 34]. Летальные исходы случаются редко. Гистологическая картина характеризуется явлениями застоя желчи с воспалением воротного тракта и различной потерей желчных протоков. Как правило, данная реакция развивается при приеме препарата свыше 14 дней [19, 34]. Механизм развития данного осложнения точно не установлен, предположительно, это прямое гепатотоксическое действие флуклоксациллина [19, 22, 34].

Оксациллин. Прием оксациллина ассоциирован с двумя формами гепатотоксичности [19, 22, 34]:

1) выраженное, но проходящее повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, как правило, на фоне внутривенной терапии высокими дозами;
2) длительно текущее идиосинкразическое повреждение печени, как правило, холестатического типа.

Высокие дозы оксациллина при внутривенном введении могут вызывать повышение уровня АЛТ в сыворотке крови в диапазоне 2–20 ВГН, как правило, после 1–3 недель терапии [19, 22, 34]. Уровни щелочной фосфатазы повышаются, как правило, незначительно. Возможно также возникновение гипертермии, болей в животе, тошноты. У некоторых пациентов выявляется эозинофилия, однако сыпь и артралгии встречаются редко. Желтуха, как правило, не развивается. Нормализация биохимических показателей происходит через 1–2 недели после прекращения приема оксациллина или снижения дозы [19, 22, 34]. Редко, через 1–6 недель от начала приема оксациллина, развивается холестатический гепатит, для которого характерно затяжное течение вплоть до нескольких недель или месяцев, который у некоторых пациентов может сопровождаться синдромом исчезновения желчного протока [19, 22, 34]. Иммуноаллергические проявления, сыпь, лихорадка, эозинофилия у таких пациентов могут иметь место, но не характерны. Аутоантитела, как правило, не обнаруживаются. Механизм гепатотоксичности связан с прямым повреждением печени, а также реакциями идиосинкразии. Пациентам с гепатотоксическими реакциями на оксациллин следует избегать повторного назначения пенициллинов [19, 34].

Хлорамфеникол. Гепатотоксическое действие хлорамфеникола обычно протекает с желтухой, но также может сопровождаться развитием апластической анемии или тяжелой тромбоцитопении. Отмечено, что желтуха возникает у 10–25% пациентов с апластической анемией, которая развивается обычно в течение 1–2 месяцев после начала приема хлорамфеникола [19, 22]. Наиболее высокий риск развития апластической анемии и повреждения печени – у пациентов, перенесших несколько курсов терапии хлорамфениколом, или в случае его длительного применения. Наиболее распространенный паттерн поражения печени – гепатоцеллюлярный, но в редких случаях наблюдается холестатический тип, сопровождающийся развитием желтухи, кожного зуда и выраженным повышением ЩФ. Иммуноаллергические и аутоиммунные особенности проявляются редко. В большинстве случаев течение благоприятное, но описаны случаи развития острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов без поражения костного мозга и апластической анемии. Механизм развития нежелательной реакции точно не установлен, но, вероятно, является иммуноопосредованной. Таким образом, очевидной, что поражение печени, обусловленное приемом хлорамфеникола, часто носит тяжелый характер, но в большинстве случаев заканчивается благоприятным исходом. Важно, что в случае развития острой печеночной недостаточности у пациентов, принимающих хлорамфеникол, возможно затруднение ее проведения из-за сопутствующей аплазии костного мозга [19, 22].

Клиндамицин. Поражение печени на фоне лечения клиндамицином может протекать как в форме временного повышения «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно возникающим после нескольких дней внутривенного введения высоких доз препарата, так и в форме острого идиосинкразического повреждения ткани печени. Повышение уровней АЛТ в сыворотке крови на фоне парентерального введения клиндамицина, как правило, варьирует в диапазоне 2–10 ВГН и развивается в течение 5–15 дней от начала терапии [19, 22]. Характерно также развитие таких симптомов, как желтуха, незначительное повышение активности щелочной фосфатазы, которые быстро снижаются после прекращения приема клиндамицина или снижения дозы.

Идиосинкразическое поражение печени может развиваться в период 1–3 недель после начала приема препарат независимо от пути введения [19, 22]. Паттерн нарушения функции печени, как правило, печеночно-клеточный или смешанный, но может быть холестатическим. Аллергические проявления, такие как сыпь, лихорадка и эозинофилия типичны, но часто слабо выражены и могут полностью отсутствовать. Аутоантитела обычно не образуются. Имеется описание случаев развития повреждения печени в совокупности с тяжелыми реакциями гиперчувствительности, такими как синдром Стивенса–Джонсона или другие серьезные кожные реакции [19, 22]. Нарушение функции печени обычно бывает легкой или средней степени тяжести и быстро проходит при прекращении лечения, сведения о летальных исходах отсутствуют, точный механизм повышения печеночных трансаминаз во время терапии высокими дозами клиндамицина неизвестен. Идиосинкразические реакции на клиндамицин напоминают иммуноаллергические типы гепатита, которые возникают после приема многих типов антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины [19, 22].

Азитромицин. Как и в случаях терапии другими макролидными антибиотиками, прием азитромицина ассоциирован с преходящим и бессимптомным повышением аминотрансфераз в сыворотке крови, которое наблюдается у 1–2 % пациентов, даже на фоне короткого курса приема препарата (2–3 дня), но частота увеличивается пропорционально увеличению длительности терапии [19, 23]. Азитромицин также может вызывать клинически выраженное повреждение печени, хотя и относительно редко, в том числе с развитием острой печеночной недостаточности и летального исхода. Риск развития тяжелых ЛИПП на фоне терапии азитромицином повышен у пациентов с уже существующим хроническим заболеванием печени [19, 28].

Типичное повреждение печени, вызванное азитромицином, проявляется явлениями самоограничивающегося холестатического гепатита, возникающего в течение 1–3 недель после начала приема [19, 28]. Типичные симптомы – утомляемость, желтуха, боль в животе и кожный зуд, также могут присутствовать лихорадка и эозинофилия, но иммуноаллергические проявления обычно нехарактерны. Желтуха может сохраняться в течение полугода или даже более [19, 28, 35]. Возможно развитие синдрома исчезающих желчных протоков и хронической печеночной недостаточности, что в конечном итоге диктует необходимость проведения трансплантации печени [19, 28, 35]. Азитромицин также может вызывать и гепатоцеллюлярное повреждение печени. В этих случаях возможна задержка манифестации симптомов в течении 1–3 дней. Уровни аминотрансфераз в сыворотке крове увеличены, а активность ЩФ редко превышает 2 ВГН, хотя без надлежащего лечения может повышаться до более высоких уровней [19, 22, 36–37]. Гепатоцеллюлярные формы поражения печени азитромицином могут быть тяжелыми и приводить к острой печеночной недостаточности и смерти или необходимости проведения экстренной трансплантации печени [36–37].

В большинстве случаев выздоровление наступает в течение 4–8 недель [19, 22, 35–38]. Оценка вероятности причинно-следственной связи – А (хорошо известная причина клинически очевидного поражения печени) [19, 22, 35–38]. Причина идиосинкразического поражения печени, вызванного азитромицином, неизвестна, но скорость манифестации симптомов позволяет предположить гиперчувствительность. Незначительные повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови обычно протекают бессимптомно и быстро проходят независимо от того, был ли отменен азитромицин. Отмена азитромицина обычно приводит к регрессу симптоматики. Вероятна перекрестная реактивность с другими антибиотиками группы макролидов [19, 35–38].

Кларитромицин, как и другие макролидные антибиотики, ассоциирован с развитием редких (1–2 % пациентов), обычно протекающих бессимптомно, преходящих случаев повышения уровней аминотрансфераз в сыворотке крови, которые особенно часто встречается у пожилых пациентов, принимающих более высокие дозы кларитромицина. Кларитромицин также может вызывать острое клинически значимое повреждение печени с желтухой, которая встречается с частотой 3,8 на 100 тысяч назначений [19, 22]. Клиническая симптоматика обычно развивается в течение первых 1–3 недель после начала лечения и может возникнуть даже после прекращения приема кларитромицина [19, 22]. Наиболее характерно развитие холестатического и, в редких случаях, гепатоцеллюлярного типа поражения печени, который имеет более тяжелое клиническое течение, вплоть до острой печеночной недостаточности. Выздоровление функции печени, как правило, происходит в течение 4–8 недель после отмены препарата [19, 22]. Точный механизм повреждения печени неизвестен, но, предположительно, связан с реакциями гиперчувствительности. Кларитромицин интенсивно метаболизируется микросомальной системой цитохрома Р450 и является мощным ингибитором CYP 3A4, по этой причине он может вызывать серьезные лекарственные взаимодействия с агентами, метаболизируемыми CYP 3A4, что, в свою очередь, в некоторых случаях может привести к повреждению печени из-за межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма. Незначительное повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, как правило, проходит самостоятельно и не требует отмены кларитромицина. Острое повреждение печени с желтухой может протекать длительно и сопровождаться синдромом исчезновения желчных протоков. Описаны редкие случаи летального исхода вследствие нарушения функции печени на фоне приема кларитромицина [19, 22]. В случае гепатотоксических реакций на фоне кларитромицина рекомендуется избегать назначения других макролидных антибиотиков [19, 22].

Эритромицин ассоциирован с низкой частотой повышения уровня «печеночных» трансаминаз сыворотки крови, которые протекают бессимптомно. Клинически значимое поражение печени на фоне эритромицина встречается редко, но из-за высокой частоты его использования эритромицин является одной из наиболее частых причин ЛПП. Клинические симптомы гепатотоксичности эритромицина сходны с таковыми на фоне приема других макролидов, и обычно это симптомы холестатического гепатита умеренной активности. Клиническая симптоматика развивается обычно в течение 1–3 недель от начала терапии и включает боль в правом верхнем квадранте живота и желтуху, которые могут сопровождаться развитием эозинофилии и лихорадки, реже сыпи. Паттерн повреждения печени – холестатический, но встречается и смешанный. Нарушение функции печени обычно купируется самостоятельно в течение 4–8 недель [19, 22]. Однако описаны и случаи острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени. Точный механизм поражения печени неизвестен, но, предположительно, он связан с реакциями гиперчувствительности. У пациентов, имеющих в анамнезе поражение печени на фоне эритромицина, в дальнейшем не рекомендуется назначение любых макролидов [19, 22].

Доксициклин. Доксициклин ассоциирован с редкими случаями повреждения печени, обычно возникающими в течение 1–2 недель после начала терапии. Паттерн повреждения печени варьирует от гепатоцеллюлярного

до холестатического, но чаще – смешанный [19, 22]. Для заболевания характерно внезапное начало, которое может сопровождаться реакциями гиперчувствительности, такими как лихорадка, сыпь и эозинофилия (DRESS-синдром). Заболевание в большинстве случаев имеет доброкачественное течение: восстановление функции печени происходит обычно в течение 4–6 недель, но имеется ряд сообщений о случаях тяжелого и длительного холестатического поражения печени [19, 22]. Точный механизм поражения печени, неизвестен, но, предположительно, имеет иммуноаллергическую этиологию. Не было зарегистрировано ни одного случая острой печеночной недостаточности на фоне терапии доксициклином, хотя описаны редкие случаи развития синдрома исчезающих желчных протоков [19, 22].

Цефтриаксон. Выявлена причинно-следственная связь между введением цефтриаксона и иммуноаллергической формой холестатического гепатита. Это идиосинкразическая реакция, которая встречается очень редко. Клинические симптомы (боли в животе, тошнота, зуд, желтуха) возникают в течение 1–4 недель после начала терапии [19]. Характерен холестатический паттерн поражения печени с повышением уровней ферментов сыворотки и иммуноаллергические признаки – лихорадка, сыпь и эозинофилия, которые обычно протекают легко и проходит самостоятельно [19]. Механизм развития ЛИПП, вероятно, обусловлен реакциями гиперчувствительности. Выздоровление происходит быстро, в течение 1–2 недель [19, 28, 39, 40].

Левофлоксацин. Тяжесть поражения печени на фоне приема левофлоксацина варьирует от небольшого и кратковременного повышения уровня ферментов сыворотки до самоограничивающегося гепатоцеллюлярного повреждения, холестатического гепатита и острой печеночной недостаточности. Клиническая картина и течение ЛИППХ типичны для всей группы фторхинолонов, ЛИПП на фоне их приема с большой долей вероятности является класс-эффектом [19]. Латентный период до манифестации клинических проявлений обычно короткий (от 1 до 3 недель), начало острое, описаны различные типы ЛИПП, в том числе холестатический гепатит [19, 25, 28, 35]. Иммуноаллергические признаки, такие как лихорадка, сыпь и эозинофилия, встречаются часто, но носят легкий преходящий характер. Аутоантитела выявляются редко. Повреждение печени обычно купируется самостоятельно, хотя и имеется описание нескольких случаев развития острой печеночной недостаточности, длительно существующей желтухи, холестаза и синдрома исчезающих желчных протоков [19]. Хотя поражение печени на фоне приема левофлоксацина встречается редко, класс фторхинолонов является одним из наиболее частых причин клинически выраженного ЛИПП, в том числе со смертельными исходами и случаями хронизации процесса [19, 28]. Оценка вероятности – А (точно установленная причина клинически очевидного поражения печени) [19]. В основе механизма развития поражения печени, по всей видимости, лежат реакции гиперчувствительности.

После прекращения приема препарата обычно происходит полное выздоровление пациента, клинические симптомы и признаки исчезают, как правило, быстро – через 4–8 недель [19]. При повторном назначении левофлоксацина характерен рецидив симптоматики [19]. Имеются также данные о наличии случаев перекрестного повреждения печени между различными фторхинолонами, потому рекомендуется избегать дальнейшего применения как левофлоксацина, так и других фторхинолонов у пациентов с ЛИПП [19, 41–43].

Моксифлоксацин. Прием моксифлоксацина, как и других фторхинолонов, ассоциирован с редкими (1–3 %) случаями развития ЛИПП, характеризующимися повышением уровней «печеночных» ферментов сыворотки крови, протекающими в большинстве случаев бессимптомно и купирующимися самостоятельно даже без отмены препарата, хотя имеются сведения о единичных случаях тяжелого и даже летального острого повреждения печени [19]. Симптоматика развивается в период от 1 дня до 3 недель от начала терапии или через несколько дней после прекращения приема препарата, и характеризуется развитием тошноты, усталости, болей в животе, желтухи [19]. Характерны как холестатический, так и печеночно-клеточный паттерны повреждения печени [19]. Во многих (но не во всех) случаях наблюдаются выраженные аллергические проявления с лихорадкой и сыпью, а повреждение печени может происходить в контексте генерализованной реакции гиперчувствительности. Аутоантитела обычно отсутствуют. Холестатическое повреждение печени обычно протекает длительно, но проходит самостоятельно, хотя был опубликован по крайней мере один случай хронического холестаза и синдрома исчезающих желчных протоков [19, 25, 28, 35, 44, 45]. Выздоровление наступает, как правило, в течение 4–8 недель [19]. Степень достоверности причинно-следственной связи – В (редкая, но вероятная причина клинически очевидного поражения печени). Точный механизм повреждения печени неизвестен, но, вероятно, обусловлен реакциями гиперчувствительности. Поскольку, как уже было упомянуто выше, отмечена перекрестная чувствительность между различными фторхинолонами, в случае развития ЛИПП, ассоциированного с приемом моксифлоксацина, не рекомендуется повторное назначение любых фторхинолонов [19, 40, 46, 47].

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, вызывает повышение уровня «печеночных» трансаминаз сыворотки крови приблизительно у 1–3 % пациентов [19, 22]. Однако редко ципрофлоксацин может приводить к развитию тяжелых, в том числе с летальными исходами, случаев острого повреждения печени. Как правило, симптоматика манифестирует в период от 2 дней до 2 недель с развитием тошноты, усталости, болей в животе, потемнением мочи и появлением желтухи. Тип поражения печени – печеночно-клеточный или холестатический [19, 22]. У пациентов с холестатическим типом поражения печени изменения в сыворотке крови, обычно, сохраняются длительное время и проходят самостоятельно. Тем не менее при приеме ципрофлоксацина и других фторхинолонов имеются описания случаев развития как хронического холестаза, так и синдрома исчезающих желчных протоков [19, 22]. Наконец, возможна трансформация печеночно-клеточного типа в смешанный или холестатический. Во многих (но не во

всех) случаях наблюдались аллергические проявления с лихорадкой, сыпью и эозинофилией. Аутоантитела обычно отсутствуют. В основе механизма развития гепатотоксичности, предположительно, лежат реакции гиперчувствительности. Повторное назначение препарата приводит к рецидиву симптоматики. Таким образом, пациентам с ЛИПП следует рекомендовать избегать повторного назначения фторхинолонов [19, 22].

Амикацин. Нарушение функции печени на фоне приема амикацина встречается крайне редко и характеризуется повышением уровня ЩФ или аминотрансферазы в сыворотке крови [19, 48]. Описаны очень редкие случаи холестатического гепатита, возникающие в течение 1–3 недель после начала терапии и протекающие с кожной сыпью, лихорадкой, а иногда и эозинофилией. Обычно выздоровление наступает в течение 1–2 месяцев [19, 48]. Случаев острой печеночной недостаточности и синдрома исчезающих желчных протоков не описано. Оценка достоверности причинно-следственной связи – E (маловероятная причина клинически очевидного поражения печени). Точный механизм нарушения функции печени не установлен, но предполагается, что оно обусловлено генерализованной реакцией гиперчувствительности. Поражения печени на фоне аминогликозидов характеризуются благоприятным исходом. Пациентам с любой формой нарушения функции печени на фоне аминогликозидов, рекомендуется избегать их повторного применения [19, 49].

Пиразинамид. Комбинированная терапия туберкулеза с использованием пиразинамида часто ассоциирована с преходящим и бессимптомным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, как правило, менее 5 ВГН [19, 22]. Поскольку пиразинамид используется только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, его вклад в развитие нарушений функции печени остается не до конца изученным. Как правило, симптоматика развивается через 4–8 недель от начала терапии и может сопровождаться появлением сыпи, лихорадки и эозинофилии, образованием аутоантител. Наиболее частый тип повреждения – печеночно-клеточный [19, 22]. Морфологическая картина характеризуется острым гепатитом с портальным и дольчатым воспалением, гепатоцеллюлярным некрозом и холестазом различной степени выраженности [19, 22]. Точный механизм повреждения печени пиразинамидом неизвестен, но препарат активно метаболизируется в печени, поэтому, возможно, ЛИПП на фоне его приема связано с образованием промежуточного токсичного продукта метаболизма. Кроме того, гепатотоксичность пиразинамида чаще отмечается при приеме более высоких доз, на основании данного факта можно предположить наличие прямого токсического действия [19, 22]. Известны случаи затяжного и длительного течения с летальным исходом [19, 22]. Перекрестное поражение печени с другими противотуберкулезными препаратами не описано [19, 22].

Рифампицин. Прием рифампицина ассоциирован с повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке приблизительно у 10–20% пациентов, при этом у большинства из них уровни билирубина (как общего, так и непрямого) повышаются в течение первых нескольких дней терапии рифампицином, после чего они снижаются до исходного уровня. Кроме того, терапия рифампицином ассоциируется с изолированным повышением как общего, так и прямого билирубина в течение нескольких недель после начала терапии данным препаратом без признаков повреждения печени [19, 22]. Такие изменения наиболее часто наблюдаются у пациентов с тяжелым сопутствующим заболеванием печени, таким как, например, цирроз, а также у людей с синдромом Дубина–Джонсона или мутациями в гене, кодирующем такой транспортный белок, встроенный в мембрану гепатоцита, как транспортная АТФаза для билирубинглюкуронида и производных глутатиона MRP2 (*англ.* multidrug resistance-associated protein 2; другое название – ATP-binding cassette sub-family C member 2, ABCC2), что облегчает поступление билирубина в клетку путем диффузии.

На фоне приема рифампицина также описаны редкие случаи клинически выраженного поражения печени, в том числе с летальным исходом [19, 22]. Поскольку рифампицин обычно назначают в комбинации с изониазидом и (или) пиразинамидом, двумя другими известными гепатотоксичными агентами, острое повреждение печени у пациентов, принимающих рифампицин, возможно, обусловлено именно комбинированным воздействием нескольких гепатотоксичных препаратов, и вычленить вклад каждого конкретного препарата крайне затруднительно. Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что комбинированная терапия этими препаратов более часто вызывает повреждение печени, чем монотерапия каждым из них по отдельности [19, 22]. Симптоматика поражения печени на фоне приема рифампицина, развивается, как правило, в течение 1–6 недель от начала приема. Паттерн поражения печени обычно гепатоцеллюлярный, но возможно также развитие холестатического и смешанного варианта ЛИПП [19, 22]. Внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь, артралгии, отек лица и эозинофилия, встречаются редко, как и образование аутоантител. Механизм гепатотоксичности рифампицина недостаточно изучен, но данный препарат интенсивно метаболизируется в печени несколькими цитохромами, включая CYP 3A4, что позволяет предположить образование продуктов метаболизма, которые либо являются токсичными, либо могут вызывать иммунологические реакции.

Тяжесть поражения печени варьирует от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови и желтухи без видимого поражения печени до тяжелой фульминантной печеночной недостаточности и смерти. После прекращения приема препарата обычно наступает полное выздоровление [19, 22]. С целью профилактики потенциальных осложнений со стороны печени на фоне приема рифампицина рекомендуется проведение регулярного мониторинга печеночных ферментов в сыворотке крови [19, 22].

Поражение печени и COVID-19

Прошедший 2020 год был ознаменован пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, унесшей миллионы жизней по всему миру. Данная инфекция в подавляющем большинстве случаев протекает с поражением

верхних и нижних дыхательных путей, однако описаны и случаи поражения других органов, включая печень [50]. В литературных источниках представлено более 23 статей, посвященных данной тематике [50]. Как правило, поражение печени на фоне COVID-19 имеет легкую степень тяжести, однако описаны и отдельные, редкие случаи тяжелого повреждения печени, с развитием печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом [50].

Выделяют несколько механизмов поражения печени на фоне COVID-19 [51]:

- прямое повреждающее действие вируса на печень;
- иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов вследствие цитокинового шторма.

По данным Z. Yang и соавт. [52], *SARS-CoV* оказывает преимущественно прямое повреждающее действие на клетки печени [52]. При аутопсии тел пациентов, погибших от COVID-19, была выявлена возможность *SARS-CoV* проникать в клетки печени [53].

Морфологически поражение печени при COVID-19 характеризуется развитием гепатоцеллюлярного некроза, клеточной инфильтрацией и жировой дегенерацией. Также на аутопсии могут быть выявлены умеренный микровезикулярный стеатоз и легкое воспаление в лобулярной и портальной области, однако данные находки не являются специфическим и могут быть вызваны как сепсисом, так и ЛИПП [54].

Подобно *SARS-CoV*, *SARS-CoV-2* для внедрения в клетку необходимо связаться с белком ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ 2) [55]. АПФ2 экспрессируется во многих органах и тканях, включая легкие (альвеолярные клетки II типа), желудочно-кишечный тракт (эпителиальные клетки пищевода, энтероциты подвздошной и толстой кишки), гепатобилиарную систему (гепатоциты и холангиоциты), сердечно-сосудистую систему (клетки миокарда), почки (клетки проксимальных канальцев и клетки мочевого пузыря), а также поджелудочную железу [56]. В гепатобилиарной системе АПФ2 экспрессируется преимущественно в холангиоцитах и в меньшей степени – гепатоцитах, *SARS-CoV-2* поражает преимущественно холангиоциты, которые играют крайне важную роль – они участвуют в регенерации и адаптивном иммунном ответе, нарушение их функции может приводить к повреждению гепатобилиарной системы, что биохимически проявляется повышением маркеров, характерных для холестатического паттерна поражения печени [57–60].

Нарушение регуляции врожденного иммунного ответа является еще одним механизмом повреждения печени у пациентов с COVID-19, характеризующимся повышением провоспалительных маркеров (С-реактивный белок [СРБ], интерлейкин-6 [ИЛ-6]) и изменениями в общем анализе крови (лимфопения, увеличение количества нейтрофилов) [59, 61, 62]. Воспаление печени, опосредованное активацией клеток врожденного иммунитета и высвобождением цитокинов, является хорошо известной причиной повреждения печени [63], при этом увеличение СРБ выше 20 мг/л и лимфопения (количество лимфоцитов ниже $1{,}1 \times 10^9$/л) являются независимыми предикторами риска развития выраженного повреждения печени и летального исхода [63].

Другой потенциальной причиной поражения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией является ЛИПП, ассоциированное с применением прежде всего азитромицина и гидроксихлорохина [64]. Хотя ЛИПП на фоне гидроксихлорохина встречаются редко, тем не менее в литературе описано несколько случаев развития острого повреждения печени с желтухой на фоне применения данного препарата [19]. Риск развития ЛИПП значительно повышается при наличии в анамнезе поздней кожной порфирии. У таких пациентов гидроксихлорохин может вызвать острое повреждение печени с внезапным появлением лихорадки и заметным повышением уровня ферментов в сыворотке крови и усиленной экскрецией порфиринов, что, по всей видимости, вызвано внезапной мобилизацией порфиринов. Вероятность причинно-следственной связи – С [19]. Риск развития поражения печени увеличивается при комбинированном применении гидроксихлорохина с азитромицином, который, как хорошо известно, часто приводит к развитию НР со стороны печени [19].

Нарушать функцию печени могут и другие ЛС, применяемые для лечения коронавирусной инфекции.

Интерферон-бета. Его применение ассоциировано с повреждением печени, которое в большинстве случаев развивается на фоне повторяющегося ежедневного или несколько раз в неделю введения, протекает бессимптомно или в легкой форме, а клинические проявления носят дозозависимый транзиторный характер с умеренным повышением уровня печеночных трансаминаз [19]. Тем не менее известны случаи повреждения печени с желтухой с тяжелым течением, в том числе с летальным исходом. В этих редких случаях желтуха и симптомы обычно появлялись через 2–12 месяцев после начала лечения, повреждение печени протекало по печеночно-клеточному типу [19]. Механизм повреждения печения на фоне терапии интефероном-бета точно не установлен, однако, по всей видимости, повреждение печени обусловлено иммуноаллергическими реакциями [19].

Терапия *интерфероном-альфа* или пегинтерфероном-альфа также почти у половины пациентов ассоциирована преимущественно с преходящим бессимптомным легким или умеренным повышением уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови [19]. Важно отметить, что у 1–2 % людей, получающих интерферон-альфа в течение 24–48 недель, развивается аутоиммунный гепатит, проявляющийся выраженным повышением активности аминотрансфераз в сыворотке и желтухой. Этот осложнение обычно возникает в течение 1–2 месяцев после начала терапии, но имеются описания случаев его возникновения и в более поздний период или даже после завершения терапии. Тип поражения печени, как правило, печеночно-клеточный с появлением в сыворотке крови у некоторых пациентов антинуклеарных антител или антител к микросомам печени [19]. Сообщается также о случаях первичного билиарного цирроза, саркоидоза и гранулем печени после терапии интерфероном [19].

Лопинавир. Введение его у 3–10 % пациентов ассоциировано как с умеренным, так и выраженным (более 5 ВГН)

повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Тип поражения печени варьирует от печеночно-клеточного до холестатического или смешанного [19]. Как правило, симптоматика купируется самостоятельно, однако имеется ряд сообщений о смертельных случаях [19, 22]. Кроме того, на фоне совместного применения лопинавира, ритонавира и других антиретровирусных средств возможно обострение сопутствующего хронического гепатита В или С, которое обычно возникает через 2–12 месяцев после начала терапии, протекает по печеночно-клеточному типу и сопровождается увеличением сывороточных уровней ДНК вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С. Механизм гепатотоксичности лопинавира может быть связан с его метаболизмом в печени под действием цитохрома CYP 3A4 с образованием токсичного промежуточного продукта [19].

Ритонавир. Повышение уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови от умеренного до сильного (более чем в пять раз выше ВГН) обнаруживается почти у 15 % пациентов, принимающих ритонавир в составе антиретровирусной терапии, чаще у лиц с сопутствующим ВИЧ-инфекцией или вирусным гепатитом С [19]. Во многих ситуациях трудно установить причинно-следственную связь между повреждением печени и приемом ритонавира, поскольку он используется в комбинации с более высокими дозами других ингибиторов протеаз. Прием данных препаратов ассоциирован с острым повреждением печени, возникающим через 1–8 недель после начала лечения и характеризуется различными паттернами поражения печени: от печеночно-клеточного до холестатического. Иммуноаллергические признаки (сыпь, лихорадка, эозинофилия) встречаются нечасто, как и образование аутоантител. Также инициация комбинированной противовирусной терапии, в составе которой есть ритонавир, может привести к обострению основного хронического гепатита В или С у лиц с наличием этой сопутствующей патологии [19]. Причина нарушения функции печени на фоне терапии ритонавиром точно не установлена. Известно, что ритонавир интенсивно метаболизируется в печени под действием цитохрома CYP 3A4, который он ингибирует. Вследствие этого возможно токсичного промежуточного метаболита, который повреждает печень [19].

Фавипиравир. Данные о реакциях гепатотоксичности на фоне приема фавипиравира ограничены. Известно, что фавипиравир экстенсивно метаболизируется в печени и в исследованиях на различных моделях животных отмечались случаи увеличения в сыворотке крови АСТ, АЛТ, ЩФ, общего билирубина, а также повышенная вакуолизация гепатоцитов [19, 22, 65]. Также известно, что фавипиравир может усиливать гепатотоксическое действие парацетамола, назначаемого пациентам с COVID-19 для борьбы с пирексией [66].

Барицитиниб. В клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности применения барицитиниба для лечения ревматоидного артрита повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке наблюдалось приблизительно у 17 % испытуемых, получавших барицитиниб, по сравнению с 11 % в группе плацебо. Эти повышения, как правило, были незначительными и преходящими, а повышение активности печеночных ферментов выше 5 ВГН наблюдалось менее чем у 1 % пациентов, принимавших барицитиниб [19, 22].

Данные о безопасности применения барицитиниба в сочетании с ремдесивиром при тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, представлены лишь в небольших сериях случаев и недостаточным количеством информации о гепатотоксичности [19, 22]. Пациенты с тяжелой формой инфекции SARS-CoV-2 часто имеют повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови и желтуху, обусловленные в том числе действием самого вируса. Степень увеличения риска повреждения печени на фоне применения барицитиниба у пациентов с COVID-19 до конца не изучена, однако потенциально данный препарат в совокупности с гепатотоксичностью самого вируса может приводить к серьезным нарушениям функции печени [19].

Таким образом, как сама инфекция COVID-19, так и ЛС, применяющиеся для ее лечения, в том числе гидроксихлорохин и азитромицин (см. раздел данной статьи «Отдельные антибактериальные ЛС, прием которых ассоциирован с риском развития лекарственного поражения печени») и активация иммунной системы человека (цитокиновый шторм) могут стать причиной развития нарушения функции печени. Кроме того, для лечения бактериальных инфекций, которые могут осложнять течение COVID-19, 3,5–14,3 % пациентов [19, 22] требуется назначение антибактериальных препаратов с известным гепатотоксическим действием, например амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины, в том числе цефтриаксон.

На сайте *clinicaltrials.gov* представлена информация о проведении многоцентрового наблюдательного кросс-секционного исследования по изучению распространенности поражения печени у пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19. Одной из целей этого исследования является также выявление факторов риска развития нарушений функции печени [67].

Лечение лекарственно-индуцированных поражений печени с холестазом

В случае подозрения на лекарственный генез поражения печени необходимо в первую очередь прекратить прием подозреваемого препарата и, при необходимости, назначить гепатопротекторы [6]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Лекарственные поражения печени», подготовленными В. Т. Ивашкиным и соавт. [8], «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых», разработанными Л. Б. Лазебником и соавт. [6], а также европейскими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (the European Association for the Study of Liver, EASL) [68], пациентам с ЛИППХ рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые способствуют защите пациента от цитотоксиче-

ского действия желчи и поражения клеточных структур гепатоцитов свободными радикалами, усилению гепатобилиарной секреции, повышению уровня глутатиона [69–70].

Эффективность такого подхода в реальной клинической практике продемонстрирована в описании клинического случая пациентки 20 лет без отягощенного хроническими заболеваниями анамнеза, которая обратилась за медицинской помощь с жалобами на тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области и пожелтение кожи, которые отмечала в течение 5 дней. Прием ЛС, биологически активных добавок, наркотических средств и алкоголя отрицала. Жизненно важные показатели были в пределах нормы, за исключением наличия синусовой тахикардии. При физикальном осмотре были выявлены пожелтение конъюнктивы, болезненность в эпигастрии без спленомегалии или гепатомегалии. По данным клинического и биохимического анализов крови: лейкоциты – 13,5 × 10^3/мкл, гемоглобин – 13,8 г/дл, тромбоциты – 250 × 10^3/мкл, протромбиновое время – 13,6 с, МНО – 1,04, альбумин – 3,6 г/дл, АСТ – 39 Ед/л, АЛТ – 57 Ед/л, ЩФ – 207 Ед/л, общий билирубин – 6,9 мг/дл, липаза – 50 Ед/л, амилаза – 93 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 141 Ед/л, ферритин – 232 нг/мл и церулоплазмин – 51 мг/дл. В серологическом анализе сыворотки крови отсутствовали антигены вирусных гепатитов, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, антинуклеарные, антимитохондриальные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза обнаружен спазмированный и дилятированный желчный пузырь. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии внепеченочной или внутрипеченочной обструкции желчных путей выявлено не было, поэтому было принято решение о проведении биопсии печени. При гистологическом исследовании обнаружены плотные портальные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов в перидуктальной зоне и просветах желчных протоков, а также скопление эозинофилов в перидуктальной области, признаки умеренного холестаза. Общая архитектоника печени была сохранена, заметного фонового стеатоза или фиброза не наблюдалось. При окраске методом ШИК-реакция (окраска реактивом Шиффа) внутрицитоплазматических включений не выявлено. Таким образом, гистологическая картина соответствовала картине острой обструкции внутрипеченочных желчевыводящих протоков, осложненной восходящим холангитом или лекарственным холестатическим гепатитом. После тщательного сбора лекарственного анамнеза было выявлено, что пациентка за четыре месяца до госпитализации принимала амоксициллин + клавуланатом 825 + 125 мг каждые 12 часов в течение 10 дней по поводу синусита. На основании полученных данных был выставлен диагноз лекарственного холестатического гепатита. Больной были назначены преднизолон и УДХК, на фоне лечения наблюдалось улучшение клинического состояния и лабораторных показателей, пациентка была выписана из стационара и продолжила лечение амбулаторно с еженедельным контролем функции печени путем биохимического анализа крови [71].

Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛППХ, в том числе вызванных приемом антибактериальных ЛС, подтверждены результатами ряда рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Так, в проспективном исследовании S. M. Lang и соавт. [72] изучали эффективность назначения УДХК с целью уменьшения поражения печени у пациентов с туберкулезом, получающих антимикобактериальные ЛС. Выявлено, что на фоне лечения УДХК у 77,8 % пациентов происходили нормализация «печеночных» ферментов и улучшение клинической картины. Исходя из полученных результатов, авторы считают, что назначение УДХК может быть использовано с целью профилактики потенциальных осложнений фармакотерапии антимикобактериальными средствами [72].

В работе Y.-S. Huang [73] было показано, что у пациентов, получавших УДХК, уровень ЩФ был статистически значимо более низким по сравнению с группой контроля (плацебо) [73].

В исследовании эффективности и безопасности совместного применения УДХК и глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с тяжелым ЛИПП гепатоцеллюлярного и холестатического типов было выявлено, что добавление в схему лечения УДХК способствует быстрой нормализации биохимических показателей (билирубин, «печеночные» трансаминазы), отражающих функцию печени независимо от режима дозирования ГКС (пульс-терапия в течение 3 дней или постепенное снижение дозы в течение нескольких недель) [74].

В проспективном пилотном исследовании [75] по оценке гепатопротективных эффектов УДХК (250–500 мг три раза в сутки), у пациентов в возрасте 19–90 лет, принимающих противотуберкулезные средства (изониазид [H], рифампицин [R], пиразинамид [Z] и этамбутол [E] по схеме 6HR 2ZE), были продемонстрированы нормализация повышенных уровней «печеночных» трансаминаз и билирубина, а также улучшение клинического состояния. Нежелательных реакций не наблюдалось. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что прием УДХК пациентами, находящимися на противотуберкулезной терапии, в том числе антибиотиком рифампицином, будет способствовать улучшению функции печени в случае развития гепатотоксических реакций [75].

Потенциальные механизмы гепатопротективного действия УДХК на фоне применения различных антибактериальных ЛС изучались в экспериментах на моделях животных. Так, в экспериментальной работе на крысах линии Sprague-Dawley GA El-Sherbiny и соавт. [76] исследовали роль оксидативного стресса в патогенезе поражения печени, вызванного приемом комбинированного препарата амоксициллин + клавулановая кислота, и протективное влияние УДХК (анализировались уровни восстановленного глутатиона и малонового диальдегида, а также активность миелопероксидазы и продукция ак-

тивных форм кислорода в гомогенате печени). Выявлено, что прием УДХК способствовал снижению уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в сыворотке крови. Также было показано, что прием УДХК способствовал нормализации уровня восстановленного глутатиона и препятствовал повышению концентрации малонового диальдегида, миелопероксидазы и активности продукции активных форм кислорода в печени. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что как минимум часть протективных эффектов УДХК в случае нарушения функции печени на фоне приема амоксициллина + клавулановой кислоты обусловлен ее антиоксидантным действием [76].

В другой работе X. Chen и соавт. [77] изучали гепатопротективные эффекты УДХК на модели животных (мыши линии CD-1) с нарушением функции печени, вызванным приемом изониазида и рифампицина в течение недели. УДХК вводилась животным *per os* за 30 минут до приема изониазида и рифампицина. Было продемонстрировано, что прием УДХК приводил к значительному ослаблению окислительного стресса и уменьшению выраженности апоптоза. Авторы предположили, что наблюдаемые протективные эффекты УДХК связаны с регуляцией экспрессии генов белков – регуляторов апоптоза – регулятора апоптоза Bcl-2 (*англ.* apoptosis regulator Bcl-2, Bcl-2 – B-cell lymphoma 2; *рус.* В-клеточная лимфома-2) и Bcl-2-ассоциированного X-протеина (Bcl-2-associated X-protein, Bax) в печени [77].

В третьем исследовании, проведенном на мышах линии Wistar, FEM Ali и соавт. [78] изучали потенциальные механизмы гепатопротективного действия УДХК у животных с гентамицин-индуцированным поражением печени. Было показано, что прием УДХК способствовал значительному улучшению функции печени, снижению выраженности окислительного стресса, апоптоза и воспалительных реакций. По мнению авторов, УДХК ингибирует апоптоз за счет подавления экспрессии гена Bax, расщепляющей каспазы-3, и усиления экспрессии гена белка регулятора апоптоза В-клеточной лимфомы экстра-большого размера (англ. B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL). Также было выявлено, что УДХК снижает выраженность воспалительной реакции за счет подавления транскрипционного ядерного фактора каппа-би-65 (*англ.* nuclear factor kappa B-p65, NF-κB-p65) и фактора некроза опухоли-альфа. Кроме того, по данным электронной микроскопии, на фоне введения УДХК наблюдалось восстановление функции митохондрий [78].

Среди всех препаратов УДХК выделяется Урсосан®, поскольку его эффективность подтверждена в условиях реальной клинической практикой [6, 8, 79–81]. Данный препарат возможно применять длительно (в том числе несколько месяцев), что актуально для пациентов, вынужденных получать долгосрочную или пожизненную терапию ЛС с потенциальным гепатотоксическим действием (например, препараты для лечения туберкулеза, противоревматические средства и т. д.) При холестатических заболеваниях печени средняя суточная доза Урсосана® составляет 12–15 мг/кг, при необходимости – 20 мг/кг (при массе тела пациента 75–100 кг дозировка будет равна двум таблеткам Урсосана Форте® по 500 мг). В первые 3 месяца терапии суточная доза препарата разделяется на 2–3 приема. В случае улучшения биохимических показателей крови суточную дозу препарата принимают однократно на ночь [82]. Длительность терапии определяется лечащим врачом, может составлять от 6 месяцев до нескольких лет [82].

Заключение

Таким образом, ЛИППХ, ассоциированное с приемом антибактериальных средств, является нередким осложнением, оно требует ранней диагностики и своевременной коррекции лечащим врачом. Одним из способов лечения ЛИПП, вызванных назначением антибактериальных средств, в соответствии с российскими рекомендациями по ЛИПП является назначение УДХК Урсосан®.

Список литературы / References

1. *Официальный сайт Агентства по контролю безопасности лекарственных средств и продукции медицинского назначения Новой Зеландии Medsafe. Available at: https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm (дата обращения: 26.02.2021).*
   The official website of the New Zealand Agency for the Safety of Medicines and Health Products Medsafe. Available at: https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AntibioticsSept2012.htm (accessed 02.26.2021).
2. *Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. В.Т. Ивашкин, М.: ИД М-Вести. 2005. 536 с.*
   Ivashkin V.T. Diseases of the liver and biliary tract. A guide for doctors. 2nd ed. V.T. Ivashkin, M.: ID M–Vesti. 2005. 536 p.
3. *Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002 Dec 17; 137 (12): 947–54. https://doi. org/10.7326/0003–4819–137–12–200212170–00007.*
4. *Laura Morales M., Natalia Vélez L., Octavio Germán Muñoz M. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. Rev Col Gastroenterol. 2016; 31 (1): 34–45.*
5. *Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwakar JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. Gastroenterology. 2014 Jul; 147 (1): 96–108. e4. https://doi. org/10.1053/j.gastro.2014.03.045*
6. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова ЕН., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.*
   Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovskiy A. Yu., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorskiy I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Maev I.V., Minushkin O.N., Raikhelson K.L., Smirnova EN., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Medicinal liver damage (DIL) in adults. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020; 174 (2): 29–54. https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.
7. *Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). Трансплантология. 2011; (1): 13–21.*
   Galimova S.F. Medicinal lesions of the liver (part 1). Transplantology. 2011; (1): 13–21.
8. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 101–131. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131*
   Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Mayevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Medicinal lesions of the liver (clinical guidelines for physicians). Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2019; 29 (1): 101–131. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131
9. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition, 2012: 645–760.*
10. *Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. Int J Mol Sci. 2016; 17 (5): 714. Published 2016 May 12. DOI: 10.3390/ijms17050714.*

11. *Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. Clin Liver Dis. 2013; 17 (4): 519-vii. https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.015*
12. *Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008; 14 (44): 6774–6785. https://doi.org/10.3748/wjg.14.6774*
13. *Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (2): 66–76.*
    Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-associated fatty liver disease. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020; 8 (2): 66–76.
14. *Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. Качественная клиническая практика. 2020; (3): 61–74.*
    Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Cholestatic variant of drug-induced liver damage. Good clinical practice. 2020; (3): 61–74.
15. *Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. Медицинский алфавит. 2020; (19): 47–55.*
    Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis. Medical alphabet. 2020; (19): 47–55.
16. *Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестазом. Часть 1: фокус на препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека. 2020; 27 (13): 49–57.*
    Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E., Komarova A.G. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 1: focus on drugs for the treatment of cardiovascular disease. Pharmateca. 2020; 27 (13): 49–57.
17. *Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Гусенбекова Д.Г., Павлеева Е.Е. Лекарственно-индуцированное повреждение печени с холестазом. Часть 2: фокус на сахароснижающие лекарственные средства. Фарматека. 2020; 27 (№ 14): 28–36.*
    Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Gusenbekova D.G., Pavleeva E.E. Drug-induced liver injury with cholestasis. Part 2: focus on hypoglycemic drugs. Pharmateca. 2020; 27 (No. 14): 28–36.
18. *Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (7): 1431–46. https://doi.org/10.1093/jac/dkr159. Epub 2011 May 17.*
19. *LiverTox® – ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам лекарственного поражения печени. Available at: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_Iact.html (дата обращения 16.02.2021).*
    LiverTox® is a resource for healthcare practitioners on liver drug damage. Available at: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_Iact.html (date accessed 02.16.2021).
20. *Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Ann Intern Med. 2006; 144 (6): 415–20. https://doi.org/10.7326/0003–4819–144–6–200503210–00121.*
21. *Public statement on Levviax (Telithromycin): Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-levviax-telithromycin-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (дата обращения 16.02.2021).*
22. *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.*
23. *Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015; 148 (7): 1340–52. e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006.*
24. *Peroux JL, Peroux E, Jais F, Philit F, Chichmanian RM. Hépatotoxicité de l'Augmentin: responsabilité de l'acide clavulanique? A propos d'un cas [Augmentin hepatotoxicity: responsibility of clavulanic acid? Apropos of a case]. Gastroenterol Clin Biol. 1992; 16 (1): 102–3. French.*
25. *Zimmerman HJ. Hepatic injury from the treatment of infectious and parasitic diseases. In, Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999, pp. 589–638.*
26. *van den Broek JW, Buennemeyer BL, Stricker BH. Cholestatische hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin) [Cholestatic hepatitis caused by a combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin)]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1988; 132 (32): 1495–7. In Dutch.*
27. *Dowsett JF, Gillow T, Heagerty A, Radcliffe M, Toadi R, Isle I, Russell RCG. Amoxycillin/clavulanic acid (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis. Dig Dis Sci. 1989; 34: 1290–3.*
28. *Moseley RH. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 463–82.*
29. *Cleau D, Jobard JM, Alves T, Gury S, Rey B, Vuillemard M, Noirot A, Floriot C, Wagschal G, Vieille J, et al. Hépatite cholestatique due à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Un cas et revue de la littérature [Cholestatic hepatitis induced by the amoxicillin-clavulanic acid combination. A case and review of the literature]. Gastroenterol Clin Biol. 1990; 14 (12): 1007–9. French.*
30. *Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug rechallenge after drug-induced liver injury: a systematic review. Hepatology. 2010; 52: 2216–22.*
31. *McDonald C, Cotta MO, Little PJ, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Is high-dose β-lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients? Minerva Anestesiol. 2016; 82 (9): 957–65.*
32. *deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, Kleiner DE, Bonkovsky HL; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. Dig Dis Sci. 2016; 61 (8): 2406–2416. https://doi.org/10.1007/s10620–016–4121–6.*
33. *Chawla A, Kahn E, Yunis EJ, Daum F. Rapidly progressive cholestasis: An unusual reaction to amoxicillin/clavulanic acid therapy in a child. J Pediatr. 2000; 136 (1): 121–3. https://doi.org/10.1016/s0022–3476(00)90064–7.*
34. *Devereaux BM, Crawford DH, Purcell P, Powell LW, Roeser HP. Flucloxacillin associated cholestatic hepatitis. An Australian and Swedish epidemic? Eur J Clin Pharmacol. 1995; 49 (1–2): 81–5. https://doi.org/10.1007/BF00192363.*
35. *In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 463–82.*
36. *Longo G, Valenti C, Gandini G, Ferrara L, Bertesi M, Emilia G. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. Am J Med 1997; 102: 217–8.*
37. *Chandrupatla S, Demetris AJ, Rabinovitz M. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. Dig Dis Sci. 2002; 47 (10): 2186–8. https://doi.org/10.1023/a:1020170807742.*
38. *Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Azithromycin-induced hepatoxicity. Am J Med. 2005 Dec; 118 (12): 1438–9. https://doi.org/ 10.1016/j.amjmed.2005.06.048.*
39. *Norrby SR. Side effects of cephalosporins. Drugs 1987; 34 (Suppl 2): 105–20*
40. *Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, A Chirino R, Dávalos M, Méndez-Sánchez N, Arrese M, Schinoni M, Lucena MI, Andrade RJ. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. Ann Hepatol. 2014; 13 (2): 231–9.*
41. *Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, Hayashi PH; DILIN Research Group. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9 (6): 517–523. e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.019.*
42. *Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. CMAJ. 2012 Oct 2; 184 (14):1565–70. https://doi.org/10.1503/cmaj.111823.*
43. *Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. Am J Health Syst Pharm. 2014; 71 (1): 37–43. https://doi.org/10.2146/ajhp130165.*
44. *No authors listed. Moxifloxacin – a new fluoroquinolone antibacterial. Drug Ther Bull. 2004; 42: 61–2.*
45. *Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. Curr Med Res Opin. 2007; 23 (6): 1403–13. https://doi.org/10.1185/030079907X188099. Epub 2007 May 8. Erratum in: Curr Med Res Opin. 2007; 23 (9): 2303. Dosage error in article text.*
46. *Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. CMAJ. 2012 Oct 2; 184 (14): 1565–70. https://doi.org/10.1503/cmaj.111823.*
47. *Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013 Jun; 144 (7): 1419–25, 1425. e1–3; quiz e19–20. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006.*
48. *Martines G, Butturini L, Menozzi I, Restori G, Boiardi L, Bernardi S, Baldassarri P. Amikacin-induced liver toxicity: correlations between biochemical indexes and ultrastructural features in an experimental model. Rev Med Univ Navarra. 1988 Jan-Mar; 32 (1): 41–5.*
49. *Lietman PS. Liver disease, aminoglycoside antibiotics and renal dysfunction. Hepatology. 1988 Jul-Aug; 8 (4): 966–8. https://doi.org/10.1002/hep.1840080442.*
50. *Ghoda A, Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. Cureus. 2020 Jul 31; 12 (7): e9487. https://doi.org/10.7759/cureus.9487.*
51. *Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. United European Gastroenterol J. 2020 Jun; 8 (5): 509–519. https://doi.org/10.1177/2050640620924157.*
52. *Yang Z, Xu M, Yi JQ, Jia WD. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005 Feb; 4 (1): 60–3.*
53. *Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, Faure P, Akhavan P, Low DE, Kain KC. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. J Infect Dis. 2005 Jan 15; 191 (2): 193–7. https://doi.org/10.1086/426870.*
54. *Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8 (4): 420–422. https://doi.org/10.1016/S2213–2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Feb 25.*
55. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16; 181 (2): 271–280. e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.*
56. *Liu F, Long X, Zou W, et al. Highly ACE 2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. medrxiv Preprint 3 March 2020: 2020.2002. 2028.20029181. https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181.*
57. *Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioxiv Preprint 4 February 2020: 2020.2002.2003.931766. https://doi.org/10.1101/2020.02. 03.931766.*
58. *Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical Features of COVID- 19 related liver damage. medRxiv Preprint 28 February 2020: 2020.2002. 2026.20026971. https://doi.org/10.1101/ 2020.02.26.20026971.*

59. *Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May; 5 (5): 428–430. https://doi.org/10.1016/S2468–1253(20)30057–1.*
60. *Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. Epub ahead of print 14 March 2020. https://doi.org/10.1111/liv.14435.*
61. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223): 497–506. https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)30183–5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 30.*
62. *Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, Wang L, Chen Y, Liu W, Zhang K, Wu Y, Yang Z, Tao J, Feng J, Liu K, Ye X, Wang R, Zhang X, Zha Y. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting with Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. J Infect Dis. 2020; 221 (11): 1775–1781. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa113. Erratum in: J Infect Dis. 2020; 222 (3): 519.*
63. *McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. Gastroenterology. 2016; 151 (6): 1087–1095. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.048.*
64. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Available at: https://minzdrav.gov.ru (дата обращения: 25.01.2021).*
Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 9 (10/26/2021). Available at: https://minzdrav.gov.ru (date accessed: 01/25/2021).
65. *Официальный сайт Агентства по контролю лекарственных средств и изделий медицинского применения Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) Report on the Deliberation Results: Avigan Tablet 200 mg (Favipiravir). Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf (дата обращения: 26.02.2021).*
The official website of the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Report on the Deliberation Results: Avigan Tablet 200 mg (Favipiravir). Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf (date accessed: 02/26/2021).
66. *Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: https://www.drugbank.com (дата обращения: 26.02.2021).*
Information resource for practical health care professionals Drugbank. Available at: https://www.drugbank.com (date accessed: 02/26/2021).
67. *Информационный ресурс для специалистов практического здравоохранения clinicaltrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380Liver Injury in Patients With COVID-19 (дата обращения: 26.02.2021).*
Clinicaltrials.gov, an information resource for healthcare practitioners. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358380Liver Injury in Patients With COVID-19 (date accessed: 02/26/2021).
68. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009; 51 (2): 237–267. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009*
69. *Садовникова И. В., Садовникова В. В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007; (17): 1: 69.*
Sadovnikova I. V., Sadovnikova V. V. Clinical and experimental substantiation of ursosanotherapy for toxic drug hepatitis. Russ. Journ. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. 2007; (17): 1: 69.
70. *Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. Hepatol Commun. 2017; 1 (8): 726–735. Published 2017 Sep 11. DOI: 10.1002/hep4.1088.*
71. *Ahmed S, Onteddu NK, Jabur A, Vulasala SSR, Kolli S. Delayed Presentation of Drug-Induced Hepatic Injury. Cureus. 2020;12(8): e9713. Published 2020 Aug 13. https://doi.org/10.7759/cureus.9713*
72. *Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. Int J Mycobacteriol. 2019; 8 (1): 89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18*
73. *Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxy-cholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. Available at: https://www. gastrojournal.org/article/S0016–5085(10)63727–4/pdf (дата обращения: 11.02.2021).*
74. *Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011; 84 (1): 54–59. https://doi.org/10.1159/000322298*
75. *Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. Int J Mycobacteriol. 2019 Jan-Mar; 8 (1): 89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.*
76. *El-Sherbiny GA, Taye A, Abdel-Raheem IT. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of hepatotoxicity caused by amoxicillin-clavulanic acid in rats. Ann Hepatol. 2009 Apr-Jun; 8 (2): 134–40.*
77. *Chen X, Xu J, Zhang C, Yu T, Wang H, Zhao M, Duan ZH, Zhang Y, Xu JM, Xu DX. The protective effects of ursodeoxycholic acid on isoniazid plus rifampicin induced liver injury in mice. Eur J Pharmacol. 2011 May 20; 659 (1): 53–60. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.03.007.*
78. *Ali FEM, Hassanein EHM, Bakr AG, El-Shoura EAM, El-Gamal DA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH. Ursodeoxycholic acid abrogates gentamicin-induced hepatotoxicity in rats: Role of NF-κB-p65/TNF-a, Bax/Bcl-xl/Caspase-3, and eNOS/iNOS pathways. Life Sci. 2020 Aug 1; 254: 117760. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117760. Epub 2020 May 8.*
79. *Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; (10) 2: 147–52.*
Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I. et al. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of treatment with statins in patients with diseases of the liver, gallbladder and (or) biliary tract (RACURS study). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014; (10) 2: 147–52.
80. *Ивашкин В. Т., Жаркова М. С., Маевская М. В., Лапшин А. В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. Российские медицинские вести. 2009; (2): 78–83.*
Ivashkin V. T., Zharkova M. S., Mayevskaya M. V., Lapshin A. V. A case of severe drug-induced hepatitis induced by prolonged use of cordarone. Russian medical news. 2009; (2): 78–83.
81. *Сивякова О. Н., Шманова Н. Ю., Дулеба А. П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. https://doi.org/10.26442/2075–1753_2018.5.71–74*
Sivyakova O. N., Shmanova N. Yu., Duleba A. P. A case of multiple side effects of amiodarone. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. https://doi.org/10.26442/2075–1753_2018.5.71–74
82. *Государственный реестр лекарственных средств Available at: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 11.02.2021).*
State Register of Medicines Available at: https://grls.rosminzdrav.ru (date of access: 11.02.2021).

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.03.2021
Принята в печать / Accepted 10.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, *д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии[1]. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru*
ORCID: https://orcid.org/0000–0002–0795–8225. eLibrary SPIN: 3910–6585

Переверзев Антон Павлович, *к.м.н. доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии[1]. E-mail: acchirurg@mail.ru*
ORCID: https://orcid.org/0000–0001–7168–3636. eLibrary SPIN: 4842–3770

Павлеева Елена Евгеньевна, *к.м.н. ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии[2]. E-mail: pavleeva.elena@mail.ru*
ORCID: https://orcid.org/0000–0002–2923–6450

Романовский Ростислав Русланович, *ординатор II года по специальности «терапия»[3]. E-mail: rostislavxd45@gmail.com*
ORCID: https://orcid.org/0000–0001–5553–856X

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
[3]ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: *О. Д. Остроумова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.*

About authors

Ostroumova Olga D.[1] *E-mail: ostroumova.olga@mail.ru*
ORCID: https://orcid.org/0000–0002–0795–8225. eLibrary SPIN: 3910–6585

Pereverzev Anton P.[1] *E-mail: acchirurg@mail.ru*
ORCID: https://orcid. org/0000–0001–7168–3636. eLibrary SPIN: 4842–3770

Pavleeva Elena E.[2] *E-mail: pavleeva.elena@mail.ru*
ORCID: https://orcid.org/0000–0002–2923–6450

Romanovsky Rostislav R.[3] *E-mail: rostislavxd45@gmail.com*
ORCID: https://orcid.org/0000–0001–5553–856X

[1]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

[2]Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

[3]Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: *Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.*

Для цитирования: Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Павлеева Е. Е., Романовский Р. Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID 19. *Медицинский алфавит.* 2021; (1): 31–43. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43

For citation: Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Pavleeva E. E., Romanovsky R. R. Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID 19 era. *Medical alphabet.* 2021; (1): 31–43. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43