



Клиническое наблюдение

Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение

Сандлер Ю.Г.¹ • Винницкая Е.В.¹ • Салиев К.Г.¹ • Хомерики С.Г.¹ • Хайменова Т.Ю.¹

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отдел гепатологии¹; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (910) 417 96 41.
E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, заведующая отделом гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknrc.ru

Салиев Кирилл Германович – лаборант-исследователь, отдел гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-7052>

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением заболеваний печени¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Цель – ознакомить врачей общей практики с особенностями клинических проявлений лекарственных поражений печени (ЛПП), индуцированных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые могут протекать с различными проявлениями и морфологическими повреждениями – от бессимптомного повышения трансаминаз и стеатоза печени до хронического гепатита с выраженным фиброзом. **Основные положения.** НПВП – одна из наиболее часто назначаемых в мире групп лекарственных препаратов. Большинство из них обладают низким риском развития гепатотоксичности, однако длительный бесконтрольный прием препаратов пациентом, отсутствие динамического мониторингования со стороны врача могут привести к серьезным поражениям печени, что демонстрирует приведенное клиническое наблюдение. В описанном клиническом примере просматривается крайне редкое повреждение печени по типу хронического гепатита с выраженном фиброзом, развившееся у пациента при длительном применении НПВП. **Заключение.** ЛПП обычно протекают по типу идиосинкразических (непредсказуемых) реакций. Это диагноз исключения, установление которого требует широкой эрудиции врачей, информированности о потенциальных рисках

развития гепатотоксичности лекарственных препаратов, в том числе при лекарственных взаимодействиях. Чтобы свести к минимуму потенциальный риск гепатотоксичности от НПВП, рекомендуется соблюдать принцип приема самой низкой эффективной дозы в течение минимального промежутка времени. Тщательное изучение анамнеза болезни пациента, мониторинг биохимических показателей, клиническое суждение врача остаются решающими в профилактике, своевременной диагностике и лечении ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лекарственные гепатиты, гепатотоксичность, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты гепатопротективного действия

Для цитирования: Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Салиев КГ, Хомерики СГ, Хайменова ТЮ. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060.

Поступила 30.07.2019; доработана 09.09.2019; принята к публикации 07.10.2019; опубликована онлайн 13.11.2019

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Лекарственные поражения печени (ЛПП) остаются одной из лидирующих причин развития острой печеночной недостаточности во всем мире, влияют на заболеваемость и смертность пациентов от болезней печени, представляя собой серьезную

проблему для здравоохранения. ЛПП характеризуются весьма разнообразной картиной клинических фенотипов и различной степенью тяжести, при этом достаточно часто – бессимптомным повышением aminotransferаз без какой-либо иной клинической картины, отсутствием

специфических маркеров, сложностью установления причинно-следственной связи с приемом лекарственных препаратов (ЛП). Увеличение частоты применения ЛП среди стареющего населения с коморбидными состояниями, полипрагмазия, активная разработка новых ЛП и выведение их на фармацевтический рынок, широкое применение биологически активных добавок (БАД) и фитопрепаратов – все это увеличивает вероятность развития ЛПП в клинической практике.

Согласно последним эпидемиологическим данным, ежегодно регистрируется около 20 новых случаев ЛПП на 100 тыс. человек [1, 2]. Проблема заключается в том, что ЛПП, будучи часто встречаемой патологией, по-прежнему остается редко диагностируемым заболеванием, отличается неспецифическим и разнообразным характером проявлений, может возникнуть как непредсказуемое или неотъемлемое повреждение в результате применения сотен ЛП. Все это сопряжено с диагностическими трудностями, несвоевременной отменой ЛП, оказывающих гепатотоксическое воздействие, а также тяжелыми последствиями для пациента. Различные ЛП могут приводить к одному и тому же типу повреждения печени, и при этом один и тот же ЛП может вызвать повреждения печени с различными клиническими проявлениями.

Выделяют предсказуемую, дозозависимую (например, в случае с парацетамолом) и непредсказуемую/идиосинкразическую гепатотоксичность ЛП. Последняя может протекать с иммуноаллергическими и/или метаболическими идиосинкразическими реакциями и поддерживаться врожденной и адаптивной иммунной системой. Идиосинкразическое ЛПП

встречается относительно редко, предполагаемая частота 14–19 случаев на 100 тыс. человек [3]. Идиосинкразические поражения печени проявляются различными формами (острые и хронические гепатиты) и могут иметь разные, в том числе тяжелые последствия: в 2–4% случаев пациенты нуждаются в трансплантации печени, в 8–10% тяжелое течение ЛПП приводит к летальному исходу. В 13–18% случаев ЛПП могут прогрессировать до хронического повреждения печени и цирроза [4, 5].

Наиболее часто ЛПП наблюдаются при применении антибактериальных препаратов (включая противотуберкулезные, противогрибковые), анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), химиопрепаратов, противоэпилептических, некоторых групп сердечно-сосудистых препаратов, иммунодепрессантов (азатиоприн), отдельно следует выделить БАД и фитопрепараты [6–8].

Факторы риска лекарственных поражений печени

Знание факторов риска позволяет не только прогнозировать ЛПП, но и проводить мониторинг клинико-лабораторных показателей для своевременного принятия решения о мероприятиях при развитии гепатотоксичности. Факторы риска ЛПП постоянно уточняются. Их можно разделить на 3 группы: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с особенностями препарата; дополнительные (внешние) факторы (рис. 1). Факторы риска, связанные с ЛП, включают дозу ЛП, его липофильность, степень метаболизма в печени. Со стороны пациента рассматриваются такие факторы риска, как возраст, пол,

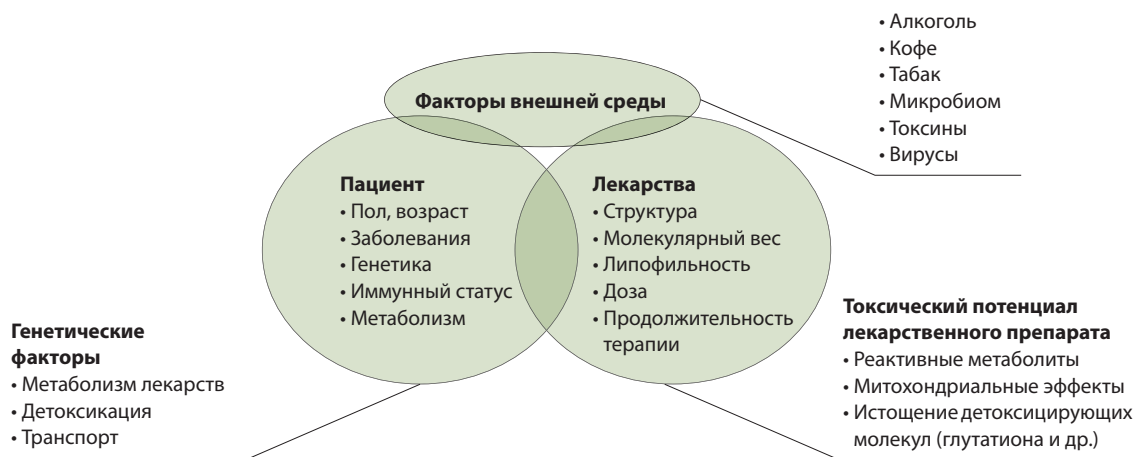


Рис. 1. Факторы, влияющие на лекарственную непереносимость



этнический фактор, уже имеющиеся хронические заболевания печени.

Генетические и иммунологические факторы имеют особое значение в патогенезе ЛПП. В некоторых случаях генетическая предрасположенность пациента может служить фактором риска развития ЛПП. В недавних общих исследованиях по полногеномному поиску ассоциаций (англ. genome-wide association studies – GWAS) установлены устойчивые ассоциации между различными полинуклеотидами в области генов гистосовместимости HLA и индивидуальной восприимчивостью к развитию ЛПП [9]. Курение может индуцировать ферменты цитохрома P450 (CYP), но это не обязательно приводит к ЛПП. Употребление алкоголя является фактором риска развития гепатотоксичности и может предрасполагать к ЛПП. Значение инфекционных факторов, провоспалительных состояний, состояния микробиома как факторов риска ЛПП еще изучается [9, 10].

Нестероидные противовоспалительные препараты: каков фактический риск повреждения печени?

НПВП представляют собой один из наиболее широко используемых классов ЛП в мире и наиболее часто применяемых препаратов в качестве анальгезии [11].

Наряду с антибактериальными препаратами НПВП лидируют в качестве причины развития ЛПП, особенно у женщин и пожилых людей [12].

Хорошо известны основные неблагоприятные последствия НПВП – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [13, 14].

Следует отметить, что точных данных о частоте развития ЛПП при применении НПВП нет. Согласно одним исследованиям, гепатотоксичность НПВП – серьезное, но редкое нежелательное осложнение их применения [14–16]; по данным других авторов, НПВП находятся в одном ряду с такими классами ЛП, как антибактериальные, противогрибковые, противотуберкулезные, противозипилептические препараты, которые нередко вызывают ЛПП [17]. Некоторые НПВП были выведены с рынка из-за сильной гепатотоксичности [11].

На практике гепатотоксическое действие НПВП наблюдают несколько чаще, чем в клинических регистрационных исследованиях. Вероятно, это объясняется тем, что такие исследования включают относительно небольшое число пациентов, не всегда учитывают их коморбидные состояния (например, наличие метаболического синдрома, вирусных гепатитов) и, соответственно, не принимают во внимание факт межлекарственных взаимодействий. А между тем риск ЛПП, индуцированных НПВП, возрастает до 9 раз при одновременном приеме с рядом других ЛП [18]. Кроме того, далеко не всегда учитываются бессимптомные и легкие формы ЛПП, индуцированные НПВП. Все это ставит под сомнение возможность точного установления фактического риска гепатотоксичности НПВП.

Таблица 1. Фенотипические признаки поражения печени, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (адаптировано из [18])

Лекарственный препарат	Частота поражения	Предполагаемый механизм повреждения	Характер поражения
Диклофенак	Низкая	Метаболический, иммунологический	Острый и хронический гепатит Комбинированное повреждение, абсолютный холестаз
Ацетилсалициловая кислота	Низкая	Прямой дозозависимый	Острый и хронический гепатит Синдром Рейно
Ибупрофен	Низкая	Метаболический	Острый гепатит и дуктопения
Напроксен	Низкая	Метаболический	Холестатическое и смешанное повреждение
Нимесулид	Умеренная	Метаболический	Острый гепатит, абсолютный холестаз
Оксикаммы	Низкая	Метаболический	Острый гепатит Массивный и субмассивный некроз, холестаз и дуктопения
Коксибы	Низкая	Метаболический	Острый гепатит и смешанное повреждение

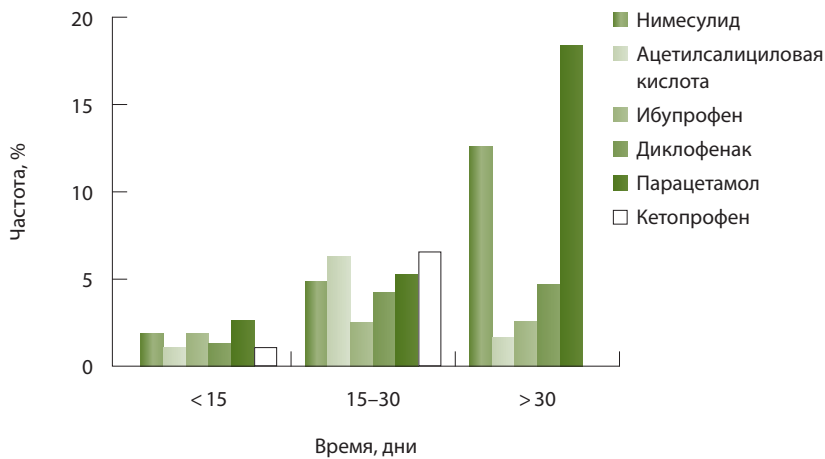


Рис. 2. Зависимость риска поражения печени от длительности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов

Частота ЛПП, вызванных НПВП, зарегистрированными в ряде клинических исследований, колеблется в довольно широких пределах – от 0,29 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,51) до 9 на 100 000 (95% ДИ 6–15) [18]. Есть сообщения о более высоком риске госпитализаций, связанных с гепатотоксичностью НПВП (3–23 на 100 000 пациентов/лет текущего использования этих ЛП) [19]. При этом приводится более широкий разброс частоты госпитализации при ЛПП, вызванных НПВП, по сравнению с прошлыми годами: от 1,2–1,7 до 4,8–8,6 на 100 000 пациентов/лет воздействия [19].

НПВП могут вызывать повреждение печени различного спектра, от бессимптомной переходящей гипертрансаминаземии до фульминантной печеночной недостаточности. В зависимости от различия в химической структуре НПВП клиническая картина повреждений печени, механизмы повреждения, частота ЛПП могут варьировать (табл. 1) [18].

Диклофенак-индуцированное повреждение печени является парадигмой гепатотоксичности, связанной с ЛП, и имеет более высокий риск развития ЛПП. Ряд исследований показали, что генетические факторы, способствующие образованию и накоплению метаболита диклофенака – ацил-глюкуронида, а также усиленный иммунный ответ на наличие белка-метаболита, связаны с увеличением риска развития гепатотоксичности диклофенака. Механизм повреждений, вероятно, ассоциирован с этим белком-метаболитом, вызывающим прямое клеточное повреждение или аутоиммунные реакции [13].

Проведенный анализ рандомизированных контролируемых исследований по выявлению

гепатотоксичности ибупрофена, напроксена, диклофенака, пироксикама, мелоксикама, меклофенамовой кислоты, индометацина, целекоксиба и эторикоксиба у взрослых пациентов (базы данных Embase, PubMed и Cochrane, до 2016 г.) показал: из 698 исследований только 18 соответствовали критериям отбора. Из них в 8 исследованиях отмечены клинически значимые гепатотоксические эффекты при применении целекоксиба, эторикоксиба и диклофенака. При этом наибольшая доля гепатотоксических событий принадлежала диклофенаку – от 0,015 до $4,3 \times 10^{-2}$ [20].

НПВП из класса селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (СИ ЦОГ-2), к которым относятся, например, целекоксиб, мелоксикам, имеют намного более высокий профиль безопасности по сравнению с неселективными. При анализе баз данных MEDLINE (PubMed), LILACS и SciELO (1999–2016) по гепатотоксичности СИ ЦОГ-2 в сравнении с неселективными ингибиторами установлено, что ЛПП, связанные с СИ ЦОГ-2, не показали значительно большего повышения трансаминаз, чем в группе плацебо, и встречаются относительно редко, но включают более тяжелые повреждения печени: от острого холестатического гепатита до тяжелой печеночной недостаточности и необходимости в трансплантации печени [21].

Несмотря на то что продолжительность применения ЛП при идиосинкразической гепатотоксичности незначима, поскольку данный механизм повреждения может развиваться в любой момент от начала приема ЛП, было отмечено, что риск развития ЛПП, индуцированных НПВП, увеличивается для некоторых препаратов при более длительном их применении (рис. 2) [22]. Есть данные рандомизированных клинических исследований применения НПВП у пациентов с артритами, указывающие, что большинство НПВП являются препаратами с низким риском развития серьезных нежелательных явлений в виде ЛПП, а также редкой причиной госпитализаций и смертности (табл. 2) [23].

Механизм повреждения печени при приеме НПВП не совсем понятен. Было высказано предположение, что кислотный фрагмент НПВП или реактивные аддукты их метаболитов могут связываться с белками-хозяевами и вызывать повреждение гепатоцитов только у восприимчивых людей; это объясняет достаточно редкое развитие ЛПП в связи с применением НПВП [20].



Таблица 2. Частота развития серьезных нежелательных явлений, госпитализаций и смертности, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (адаптировано из [23])

Лекарственный препарат	Серьезные нежелательные явления		Госпитализация		Смертность	
	n	% (ДИ)*	n	% (ДИ)*	n	% (ДИ)*
Диклофенак	4640	0,04 (0,01–0,16)	4261	0,00 (0,00–0,09)	5400	0,00 (0,00–0,07)
Мелоксикам	604	0,00 (0,00–0,03)	604	0,00 (0,00–0,03)	1604	0,00 (0,00–0,04)
Ибупрофен	3384	0,00 (0,00–0,01)	3619	0,00 (0,00–0,01)	3651	0,00 (0,00–0,01)
Напроксен	6663	0,06 (0,02–0,15)	6852	0,01 (0,00–0,08)	11686	0,01 (0,00–0,05)
Целекоксиб	11238	0,00 (0,00–0,03)	11238	0,00 (0,00–0,03)	11238	0,00 (0,00–0,03)
Рофекоксиб	7539	0,05 (0,02–0,14)	7539	0,00 (0,00–0,05)	12415	0,00 (0,00–0,03)
Вальдекоксиб	4360	0,02 (0,00–0,13)	3558	0,00 (0,00–0,11)	5948	0,00 (0,00–0,06)
Плацебо	4899	0,00 (0,00–0,08)	4979	0,00 (0,00–0,08)	8821	0,00 (0,00–0,04)

*Приведена доля в процентах от общей выборки; в скобках указан двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для доли

Диагностика

Диагностика ЛПП представляет собой сложную задачу, требующую соблюдения определенного алгоритма, применимого при выявлении любых ЛПП, в частности индуцированных приемом НПВП, и включает:

- тщательный сбор анамнеза;
- оценку временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом ЛП;
- оценку динамики синдромов, характеризующих повреждение печени, после отмены ЛП;
- тщательную оценку состояния больного после повторного (случайного) приема ЛП;
- исключение сопутствующих заболеваний печени.

Поскольку в настоящее время не разработано конкретных маркеров, указывающих на ЛПП, диагноз ставится прежде всего на основании тщательно собранного анамнеза и исключения других заболеваний печени. Лекарственную гепатотоксичность можно предполагать у любого пациента, принимающего ЛП (даже если прием препарата состоялся несколько недель или месяцев назад), БАД, травяные чаи. Наиболее очевидным механизмом, по которому почти все НПВП могут вызывать повреждение печени, представляется идиосинкразия, а не внутренняя токсичность (за исключением ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты). В результате время начала повреждения печени варьируется от недели до нескольких месяцев после начала приема

ЛП. Важно оценить потенциальные факторы риска ЛПП, которые включают в себя анамнестические указания на гепатотоксичные реакции на прием ЛП, очень пожилой или очень молодой возраст, женский пол, множественную лекарственную терапию, иммунологические расстройства (ВИЧ-инфекция), наличие других хронических заболеваний печени. Межлекарственные взаимодействия могут изменять концентрацию лекарственного средства или его метаболита на клеточном уровне, участвующем в инициации, поддержании или разрешении повреждения печени.

Оценка причинно-следственных взаимодействий препарата при возникновении неблагоприятного медицинского события остается одним из наиболее противоречивых вопросов. Не прекращается разработка все более объективных диагностических опций путем создания конкретных инструментов. Так, например, метод для оценки причинно-следственных связей ЛПП с приемом препарата, разработанный французской фармацевтической компанией Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), позволяет на основе данных пациента и характера течения болезни установить наличие связи между лекарственным средством и повреждением печени [24]. Оценка >8 баллов указывает на определенную или очень вероятную связь, 6–8 и 3–5 баллов – на вероятную и возможную соответственно. Оценка 1–2 свидетельствует, что причинно-следственная связь маловероятна, 0 – связь исключена. Однако

метод RUCAM был разработан более 20 лет назад на основе консенсусных мнений группы экспертов-гепатологов и редко используется в повседневной клинической практике, так как не обладает высокой чувствительностью и специфичностью и достаточно громоздкий в применении [9, 25].

Выявление определенного «этиологического» ЛП – необходимый компонент диагностики ЛПП. Интервал между временем воздействия препарата и временем диагностирования ЛПП может оставаться неизвестным и варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев и даже года. После исключения других заболеваний и тщательного анализа анамнеза воздействия препарата необходимо определить, является ли ЛПП результатом патологического влияния единственного препарата или группы лекарственных средств. Важно иметь возможность идентифицировать ЛП, которые могут быть связаны с более высокой частотой развития ЛПП, и оценить совместимость клинических, лабораторных и гистологических (если имеются) характеристик с этим ЛП. Еще один критерий ЛПП – клиническое улучшение состояния пациента при отмене «этиологического» потенциального ЛП, что, как правило, наблюдается в большинстве случаев [26].

Клиническое течение ЛПП обычно классифицируется как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное на основании клинических симптомов, лабораторных профилей и/или гистологических особенностей. Эта классификация может помочь в диагностике. Симптомы ЛПП сильно варьируют и могут включать обычные симптомы любого как острого, так и хронического повреждения печени, такие как усталость, тошнота, боль в животе, лихорадка, темная моча, желтуха и зуд. Характер симптоматики позволяет в ряде случаев дифференцировать гепатоцеллюлярное повреждение от холестатического. Например, зуд обычно возникает рано при холестатических вариантах ЛПП, но развивается позже или не возникает при гепатоцеллюлярном повреждении.

Лабораторные и морфологические особенности лекарственных поражений печени

Диагноз ЛПП обычно основывается на обнаружении изменений биохимических показателей, включающих аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), уровень билирубина. Эти же тесты обычно используются для классификации повреждений печени как гепатоцеллюлярных, холестатических или смешанных (табл. 3) [27]. Используется коэффициент R, который рассчитывается по формуле $R = \text{АЛТ}/\text{ЩФ}$. Для пациентов с развитием острой гепатотоксичности значение R превышает 5. Для применения диагностических тестов всегда требуется исключение острого вирусного гепатита.

Морфологическое исследование печени не играет ключевой роли в оценке ЛПП, поскольку спектр морфологических повреждений, индуцированных ЛП, может различаться и варьирует от мягкого повреждения до массивных некрозов гепатоцитов.

ЛПП характеризуются различными клиническими проявлениями и степенью тяжести: от умеренного бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Ряд исследователей проанализировали разнообразные клинические фенотипы и гистологические особенности ЛПП. Наиболее частыми гистологическими проявлениями были острый (21%) и хронический (14%) гепатит, острый (9%) и хронический (10%) холестаз, а также холестатический гепатит (29%) [28].

Гистопатологические данные настолько часто неспецифичны, что не могут считаться патогномоничными и лишь дополняют клинические данные. Биопсия печени обычно проводится в случае трудности диагностики и необходимости дифференциального диагноза между аутоиммунным гепатитом и лекарственно-индуцированным аутоиммунным гепатитом, поскольку при этих заболеваниях следует использовать разную терапевтическую тактику.

Таблица 3. Типы лекарственных поражений печени (адаптировано из [27])

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	≥ 2	N	≥ 5
Холестатический	N	≥ 2	≤ 2
Смешанный	≥ 2	≥ 2	2-5

АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза



Что нового в диагностике лекарственных поражений печени?

Растет интерес к разработке «персонализированной медицины», где конкретному пациенту предлагается конкретный ЛП на основе его прогнозируемой эффективности, полученной из геномных данных хозяина и/или экспрессии генной ткани [29].

Область диагностики ЛПП продолжает расширяться за счет создания глобальных реестров и новых потенциально токсичных лекарственных агентов, добавляемых каждый год. С учетом необходимости совершенствования современных методов доклинического тестирования и мониторинга ЛПП проводится все больше исследований, направленных на улучшение понимания причин возникновения ЛПП у наиболее восприимчивых людей. Генетические факторы пациента играют определенную роль в риске развития ЛПП и специфичны для каждого препарата. Примером персонализированного подхода может служить генотипирование IL28B перед началом терапии интерфероном для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), и использование экспрессии CD117 в опухолях стромальной ткани желудочно-кишечного тракта для выбора химиотерапии [30, 31].

Геномные и транскриптомические подходы также могут улучшить безопасность, позволяя избегать назначения потенциально опасных ЛП у восприимчивых пациентов. Например, уклонение от применения абакавира у HLA-B*5701 положительных лиц с ВИЧ-инфекцией уменьшило частоту потенциально тяжелой реакции гиперчувствительности с 15% почти до 0 [32]. Такой скрининг уже успешно включен в лечение ВИЧ-инфицированных пациентов по всему миру.

Первое успешное исследование GWAS при ЛПП выявило очень сильную связь между индуцированным флулоксациллином повреждением печени и аллелем HLA-B*5701 на хромосоме 6. Было доказано, что данный аллель в 80 раз увеличивает риск развития ЛПП после воздействия препарата [33].

Опубликовано значительное количество случаев развития гепатотоксичности на фоне приема амоксициллина/клавулановой кислоты (n=201), связанных с геномом. Определенные генотипы лейкоцитарного антигена (HLA-I и HLA-II) создают восприимчивость к развитию ЛПП. Используя одиночные нуклеотидные полиморфизмы, выделенные в результате исследования, удалось доказать их высокую положительную прогностическую ценность для ЛПП амоксициллина/клавулановой кислоты [34].

В связи с трудностями дифференциальной диагностики ЛПП активно исследуют потенциальные биомаркеры в попытке ранней идентификации. Многообещающими можно признать микро-РНК, цитокератин-18, белок группы 1 с высокой подвижностью, однако патогномичного биомаркера до сих пор не найдено [35].

Профилактика и лечение лекарственных поражений печени

В настоящее время для того, чтобы свести к минимуму потенциальный риск гепатотоксичности от НПВП, рекомендуется соблюдать принцип «самая низкая эффективная доза в самый короткий период», то есть пациенты должны принимать самую низкую эффективную дозу НПВП в течение минимального промежутка времени и избегать применения групп НПВП с более высоким риском в качестве препарата первой линии, если имеются другие более безопасные НПВП [36].

Профилактика развития ЛПП включает в себя тщательно собранный анамнез пациента, изучение коморбидных состояний, наличия других хронических заболеваний печени, возможных межлекарственных взаимодействий при назначении НПВП и других ЛП, которые уже применяет пациент, а также тщательное мониторингирование основных биохимических показателей (АЛТ, ЩФ и билирубин) при назначении НПВП.

Лечение ЛПП, индуцированных НПВП, подразумевает следование определенным правилам. Самый важный начальный шаг – прекращение приема ЛП с потенциальной гепатотоксичностью. Прерывание приема ЛП должно приводить к улучшению биохимических показателей печени у большинства пациентов с ЛПП.

Важным для оценки состояния пациента с ЛПП является правило Хайя (англ. Hy's law) – уровень билирубина более 3 г/дл связан со смертностью, составляющей не менее 10% случаев [37]. Этот тест служит чувствительным и специфичным предиктором для ЛП с потенциальной гепатотоксичностью при развитии тяжелого ЛПП.

У большинства пациентов при подозрении на ЛПП, бессимптомной невысокой биохимической активности после отмены препарата происходит самопроизвольное выздоровление без необходимости назначения какого-либо лечения. Спонтанное восстановление после прекращения действия препарата – важный критерий при оценке этиологии повреждения печени. Обычно полное или почти полное разрешение ЛПП происходит в течение нескольких дней или недель.

Важно своевременно оценить тяжесть развития ЛПП и необходимость отмены ЛП.

Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA), ЛП необходимо отменять в следующих случаях [9, 38]:

- 1) при гепатоцеллюлярном типе ЛПП:
 - АЛТ > 8 верхних границ нормы (ВГН) в любой момент;
 - АЛТ > 5 ВГН в течение более 2 недель;
 - АЛТ > 3 ВГН в сочетании с повышением уровня билирубина > 2 ВГН;
 - протромбиновое время/международное нормализованное отношение (ПВ/МНО) > 1,5 ВГН;
 - АЛТ > 3 ВГН с появлением клинической симптоматики (например, усталости, тошноты, рвоты, боли или дискомфорта в правом подреберье, лихорадки).
- 2) при холестатическом типе ЛПП:
 - увеличение билирубина > 3 ВГН;
 - удлинение ПВ/МНО > 1,5 ВГН.

При наличии высокой биохимической активности, холестаза, желтухи, энцефалопатии, коагулопатии пациенты должны быть госпитализированы в стационар для лечения и динамического мониторинга.

Одна из важных терапевтических опций – введение антидотов. Применение N-ацетилцистеина на ранних стадиях тяжелого ЛПП уменьшает развитие энцефалопатии [9]. Однако в настоящее время результаты использования N-ацетилцистеина у пациентов с непарацетамол-индуцированными ЛПП показывают неоднозначные результаты, и рекомендации по его применению варьируются. Использование N-ацетилцистеина для снижения тяжести поражения печени вследствие применения препаратов (за исключением парацетамола) не имеет высокой доказательной базы (сила доказательности D, уровень 4) [9].

Применение симптоматической терапии. Следует отметить, что применение препаратов гепатопротективного действия не обладает высокой и строгой доказательной базой и в большинстве случаев имеет теоретическое обоснование эффективности. С этой целью могут использоваться различные группы препаратов (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и др.) с различными свойствами (антиоксидантными, мембраностабилизирующими, противовоспалительными и др.).

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются пациентам с ЛПП (в том числе при холестатических формах), когда остальные

терапевтические опции не дают результатов. Применение ГКС в лечении острых и тяжелых форм ЛПП, за исключением аутоиммунopodobных фенотипов ЛПП, продемонстрировало ограниченные преимущества [9].

При хроническом холестатическом гепатите на фоне ЛПП часто применяют препараты УДХК. Однако, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации специалистов по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2019), анализ влияния УДХК на ЛПП не имеет достаточно высокой доказательной базы, отмечены противоречивые результаты. Нет достаточных данных рандомизированных клинических исследований, которые доказали бы эффективность применения УДХК и ГКС у пациентов с ЛПП [9].

Интересно итальянское исследование по изучению случаев ЛПП, связанных с приемом нимесулида. За период с 1996 по 2006 г. 46 пациентов были госпитализированы с диагнозом ЛПП: у 47,8% пациентов (22/46) в клинической картине преобладала желтуха, у 6,5% (3/46) – печеночная недостаточность. У 14/46 пациентов ЛПП были вызваны нимесулидом, при этом у 3/14 развилась энцефалопатия и/или асцит. Желтуха встречалась чаще при ЛПП, вызванном нимесулидом, по сравнению с другими ЛП ($p=0,007$). Время выздоровления в группе приема нимесулида было значительно ниже, чем при ЛПП вследствие приема других ЛП ($p < 0,001$) [39].

Представленное ниже клиническое наблюдение описывает возникновение вызванного нимесулидом острого гепатита с холестазом, подтвержденного анализом анамнеза пациентки и биопсией печени, и демонстрирует, как длительный бесконтрольный прием НПВП у пациентки даже без коморбидных состояний в отсутствие лекарственных взаимодействий может привести к хроническому лекарственному гепатиту с прогрессированием заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 47 лет поступила в отделение гепатологии в мае 2019 г. с жалобами на общую слабость, ноющие боли в правом и левом подреберье, плохой аппетит, боль в позвоночнике, слабость в ногах.

Из анамнеза заболевания: впервые отметила появление общей слабости, ноющих болей в правом подреберье и эпигастральной области в последний год. Ухудшение самочувствия с февраля 2019 г. В марте 2019 г. появились желтушность кожных покровов и умеренный кожный зуд. Обследовалась амбулаторно – выявлен синдром цитолиза и холестаза (рис. 3).



Пациентка С., 47 лет

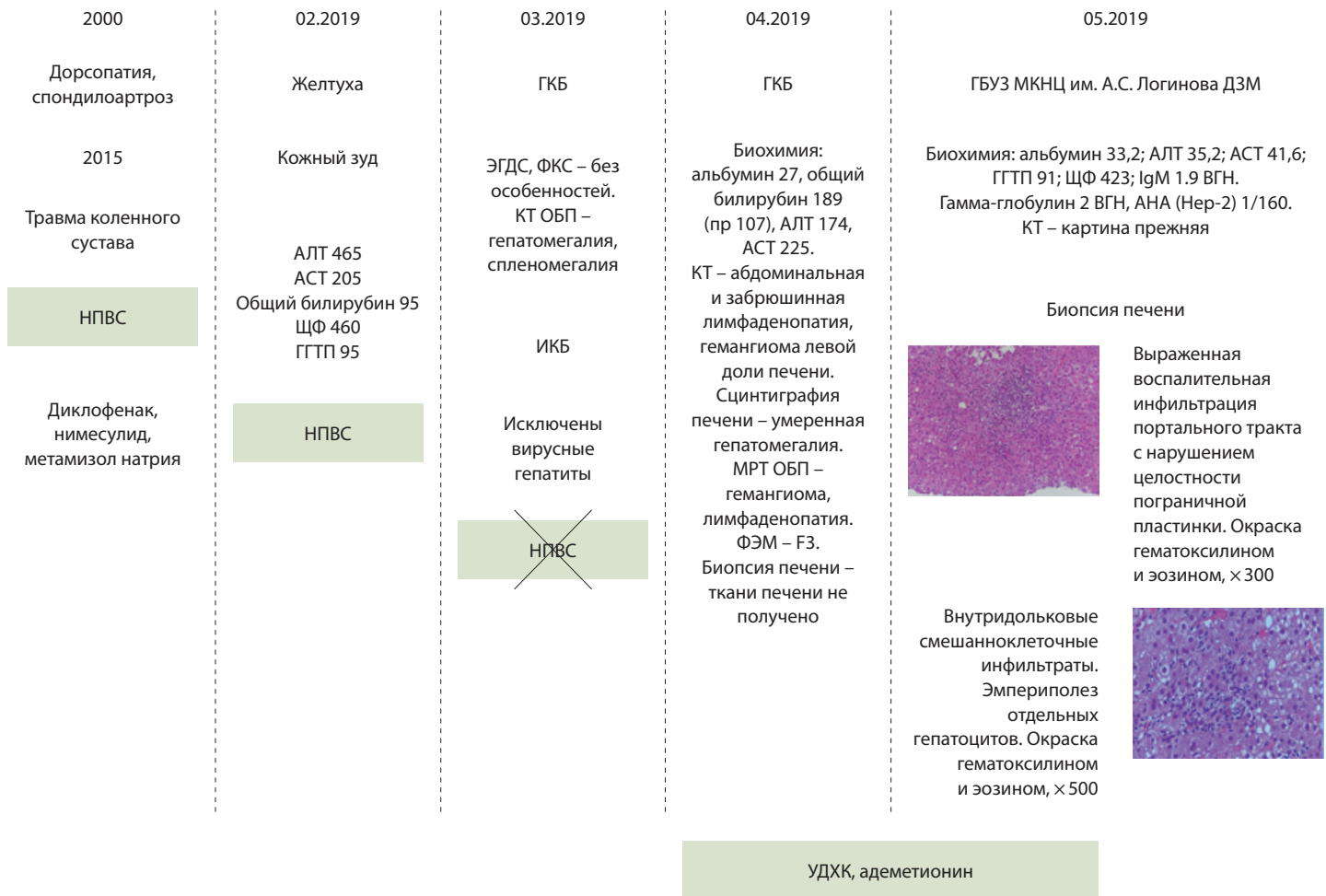


Рис. 3. Анамнез, клинко-лабораторные и инструментальные показатели; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АНА – антиядерные антитела, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ГКБ – городская клиническая больница, ИКБ – инфекционная клиническая больница, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, ОБП – органы брюшной полости, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ФКС – фиброколоноскопия, ФЭМ – фиброзластометрия, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Больная была госпитализирована в городскую клиническую больницу, откуда после исключения механического характера холестаза была переведена в инфекционную больницу, где данных за гепатиты вирусной этиологии получено не было, диагноз оставался неясным. С марта по апрель в городской клинической больнице пациентке проводилась симптоматическая гепатопротективная терапия. В мае пациентка направлена в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ для уточнения диагноза и дальнейшей терапии.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена астеническим, диспепсическим, болевым синдромом, наличием синдрома цитолиза, холестаза.

При уточнении анамнеза выяснилось, что пациентка с 2000-х гг. страдает болями в позвоночнике. Наблюдалась у невропатолога с диагнозом дорсопатии, спондилоартроза. В связи с болевым синдромом достаточно часто принимала различные группы НПВП (диклофенак, нимесулид, метамизол натрия). В 2015 г. – травма коленного сустава, по поводу чего около 3–4 месяцев принимала нимесулид. С января по февраль 2019 г. со слов пациентки – почти ежедневный прием нимесулида. В марте нимесулид был отменен. Алкоголь никогда не употребляла.

Данные лабораторных показателей крови в биохимическом анализе представлены на рис. 3. Обращает на себя внимание практически полная нормализация

показателей цитолиза, нормализация билирубина, нормальные значения иммуноглобулинов (Ig)A и G, при этом IgM составил 1,9 от ВГН. В коагулограмме и общем анализе крови клинически значимых отклонений не отмечено. Антинуклеарный фактор (HEp-2) выявлен в титре 1/160 (цитоплазматический тип свечения), что является пограничным значением ВГН. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии – без клинически значимых изменений. Пациентке в связи с длительным болевым синдромом в области позвоночника было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, позвоночника, а также денситометрия, по данным которых выявлены признаки спондилоартроза и остеопороза. По данным фиброэластометрии печени эластичность составила 10,7 кПа, что соответствует стадии фиброза F3 по шкале METAVIR, то есть выраженному фиброзу печени.

В связи с исключением маркеров всех вирусных гепатитов, определением наличия в анамнезе высокой биохимической активности, холестаза, желтушности, выраженного фиброза печени по данным фиброэластометрии (F3 по шкале METAVIR), пограничного титра ANA, гамма-глобулинов для уточнения диагноза и исключения аутоиммунного гепатита, аутоиммунноподобного лекарственного гепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, которые требуют иных терапевтических подходов, было решено провести пункционную биопсию печени. Пациентка дала согласие на ее проведение. Результаты морфологического исследования (см. рис. 3): портальные тракты расширены, сильно инфильтрированы лимфоцитами с примесью макрофагов и плазмочитов, сильно фиброзированы; соединительнотканые септы имеют различную ширину, в ряде случаев достигают соседних портальных трактов. Клетки эпителия желчных протоков в состоянии выраженной дистрофии. Целостность пограничной пластинки нарушена. Ступенчатые некрозы гепатоцитов. Мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов. Небольшие липогранулемы и смешанноклеточные внутريدольковые инфильтраты. Эмпериоплез отдельных гепатоцитов. Индекс стеатоза – 2. METAVIR A3F3.

Следует отметить, что ЛПП не имеют патогномичных морфологических признаков, однако такие находки, как ступенчатые некрозы, выраженная воспалительная инфильтрация портального тракта с нарушением целостности пограничной пластинки, мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов, могут свидетельствовать (с учетом данных анамнеза и клинической картины, а также RUCAM) в пользу ЛПП. Кроме того, такой редкий морфологический признак, как микровезикулярный стеатоз, представляет собой потенциально тяжелое поражение печени,

которое возникает в результате дисфункции митохондрий.

Установлено, что неблагоприятное воздействие нимесулида на печень может варьировать от невыраженного кратковременного повышения трансаминаз до острого гепатита и крайне редко – до более серьезных состояний. Большинство случаев разрешалось через несколько дней после прекращения терапии. Точный механизм гепатотоксичности нимесулида неизвестен, вероятно, он вызван специфической реакцией на промежуточный продукт его метаболизма. Нимесулид неоднократно связывался со случаями клинически очевидного гепатита с желтухой. Характер повышения уровня ферментов обычно гепатоцеллюлярный, хотя холестатические формы также были описаны. Время начала ЛПП варьировалось от нескольких дней до 6 месяцев. Иммуноаллергические признаки обычно отсутствовали или не были выражены. Аутоиммунные особенности наблюдались редко (www.livertox.nih.gov).

Окончательный диагноз пациентки сформулирован как «тяжелый лекарственно-индуцированный гепатит. Индекс стеатоза – 2. METAVIR A3F3 (по данным биопсии от 05.2019)».

Таким образом, можно предположить с высокой долей вероятности, что у пациентки на фоне длительного и бесконтрольного приема НПВП развилась клиника тяжелого лекарственного гепатита с явлениями желтухи, выраженной биохимической активностью и холестазом, о чем свидетельствовали высокие показатели трансаминаз (АЛТ, АСТ выше 10 ВГН), общего билирубина (выше 4,5 ВГН), ЩФ (выше 2 ВГН), а также незначительное снижение альбумина. Как демонстрируют данные некоторых исследований (см. табл. 1), НПВП могут приводить к повреждениям печени различного морфологического характера: острым и хроническим гепатитам, холестатическому и комбинированному поражению. Прием нимесулида может вызвать развитие острого гепатита, абсолютного холестаза [18]. Данные морфологии нашей пациентки – ступенчатые некрозы, микровезикулярный стеатоз, высокий индекс гистологической активности – подтверждают тяжелое повреждение печени. Высокая гистологическая активность обычно имеет тенденцию к запаздыванию по сравнению с биохимической активностью, что подтверждается фактом нормализации у нашей пациентки биохимических показателей через 3 месяца после отмены препарата при наличии A3F3 по шкале METAVIR по данным биопсии печени. Наличие некоторых морфологических признаков аутоиммунного гепатита (нарушение целостности пограничной пластинки, плазмочитарная инфильтрация, эмпериоплез) позволяют высказывать предположение об аутоиммунноподобном



лекарственном гепатите. Обычно пациентам с аутоиммуноподобным ЛППП назначается терапия ГКС по той же схеме, что и при лечении аутоиммунного гепатита. Иногда только наблюдение позволяет дифференцировать аутоиммунный гепатит и ЛППП [9]. Однако отмена у нашей пациентки НПВП и проведение неспецифичной гепатопротективной терапии привели к нормализации лабораторных показателей (биохимическому разрешению) и не потребовали назначения ГКС. В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении.

В этой связи отметим исследование J. Kwon и соавт. (2019), в котором приведен систематический обзор и метаанализ баз данных PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov до 2017 г. Авторы показали, что применение нимесулида связано приблизительно с двукратным повышенным риском гепатотоксичности. Связь между приемом нимесулида и гепатотоксичностью оценивали с использованием относительного риска с 95% доверительным интервалом [40]. В 14 случаях (42,4%) из 33 идентифицированных наблюдался гепатоцеллюлярный тип поражения печени, в 6 (18,2%) – холестатический, в 4 (12,1%) – смешанный, в 9 (27,3%) тип был неизвестен из-за недостаточных данных. Восемнадцать пациентов (54,5%) выздоровели; из оставшихся 15 (45,5%),

перенесших трансплантацию печени, выжили 9 больных.

Заключение

ЛППП нередко представляет собой заболевание с простой терапевтической тактикой и весьма сложной диагностикой, которая обусловлена наличием неопределенного латентного периода, бессимптомным течением или, наоборот, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических диагностических маркеров. Трудности диагностики ЛППП связаны с тем, что они могут имитировать практически все известные формы острых и хронических заболеваний печени и нередко протекают по типу холангитов. ЛППП – диагноз исключения, который требует широкого дифференциально-диагностического поиска.

Умение врачей оценивать причинно-следственные связи, повышенная осведомленность о различных фенотипах ЛППП, тщательно собранный анамнез – краеугольные камни профилактики и своевременной диагностики ЛППП. В помощь клиницистам появляются растущие реестры случаев ЛППП (<http://www.livertox.nih.gov>; <https://diln.org/>), информационные сайты межлекарственных взаимодействий (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Ю.Г. Сандлер – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста;

Е.В. Винницкая – поисково-аналитическая работа, участие в клинической работе, редактирование и финальное утверждение рукописи; К.Г. Салиев – поиск и анализ литературы, редактирование статьи, обработка исходного материала, оформление рисунков, таблиц; С.Г. Хомерики – концепция статьи и клинического наблюдения, разбор и описание морфологической картины, оформление фотоснимков морфологии клинического наблюдения, редактирование текста; Т.Ю. Хайменова – обсуждение и описание клинического наблюдения, редактирование текста, обработка исходного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(1):3–13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04320.x.
2. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95–106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
3. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76. doi: 10.1002/hep.23937.
4. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
5. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int.* 2015;35(11):2343–53. doi: 10.1111/liv.12958.
6. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
7. Shin J, Hunt CM, Suzuki A, Papay JI, Beach KJ, Cheetham TC. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury



- using electronic medical record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(2):190–8. doi: 10.1002/pds.3388.
8. Ettel M, Gonzalez GA, Gera S, Eze O, Sigal S, Park JS, Xu R. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center. *Hum Pathol.* 2017;68:92–8. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.029.
9. Cornberg M, Tacke F, Karlsen TH; European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver – Advancing methodology but preserving practicability. *J Hepatol.* 2019;70(1):5–7. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.011.
10. Stine JG, Chalasani NP. Drug Hepatotoxicity: Environmental Factors. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1): 103–13. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.008.
11. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(10):1159–72. doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.
12. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(1):27–36. doi: 10.5009/gnl15114.
13. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ.* 2013;346:f3195. doi: 10.1136/bmj.f3195.
14. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285–91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008.
15. Motola D, Vargiu A, Leone R, Cocci A, Salvo F, Ros B, Meneghelli I, Venegoni M, Cutroneo PM, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):73–9. doi: 10.1007/s00228-006-0222-z.
16. Pillans PI, Ghiculescu RA, Lampe G, Wilson R, Wong R, Macdonald GA. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(6):1102–5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07036.x.
17. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89(3):327–34. doi: 10.1007/s00204-015-1456-2.
18. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010;16(45):5651–61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
19. Rubenstein JH, Laine L. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2004;20(4):373–80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.
20. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623.
21. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(1):27–38. doi: 10.1111/jcpt.12484.
22. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, Moretti U, Vannacci A, Rafaniello C, Vaccheri A, Arzenton E, Bonaiuti R, Sportiello L, Leone R; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):238–48. doi: 10.1111/bcp.12938.
23. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(5):489–98. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00777-3.
24. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11): 1323–30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
25. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, Fontana RJ, Hayashi PH; US Drug-Induced Liver Injury Network. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology.* 2010;51(6):2117–26. doi: 10.1002/hep.23577.
26. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34, 1934.e1–4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
27. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730–42. doi: 10.1002/hep.23696.
28. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661–70. doi: 10.1002/hep.26709.
29. Guttmacher AE, Collins FS. Realizing the promise of genomics in biomedical research. *JAMA.* 2005;294(11):1399–402. doi: 10.1001/jama.294.11.1399.
30. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401. doi: 10.1038/nature08309.
31. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139(1):120–9.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.013.
32. Zucman D, Truchis Pd, Majerholc C, Stegman S, Caillaud-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):1–3. doi: 10.1097/QAI.0b013e318046ea31.
33. Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JI, Hallberg P, Hernández N, Ibáñez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1078–89. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.016.
34. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, Daly MJ, Goldstein DB, John S, Nelson MR, Graham J, Park BK, Dillon JF, Bernal W, Cordell HJ, Pirmohamed M, Aithal GP, Day CP; DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41(7):816–9. doi: 10.1038/ng.379.



35. Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? *F1000Prime Rep.* 2015;7:34. doi: 10.12703/P7-34.
36. Шабров АВ, Успенский ЮП, ред. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед; 2013. 284 с. [Shabrov AV, Uspenskiy YP, editors. Digestive disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Saint Petersburg: InformMed; 2013. 284 p. Russian.]
37. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 789 p.
38. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [Internet]. Drug Safety; 2009. Available from: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
39. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis.* 2010;42(2): 143–8. doi: 10.1016/j.dld.2009.06.009.
40. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264.

Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and clinical insights

Yu.G. Sandler¹ • E.V. Vinnitskaya¹ • K.G. Saliev¹ • S.G. Khomeriki¹ • T.Yu. Khaimenova¹

Aim: To raise the awareness of general practitioners with special characteristics of the clinical manifestations of the drug-induced liver injury (DILI), which can manifest with various signs, symptoms and types of morphological injury, from asymptomatic increase in transaminases and liver steatosis to chronic hepatitis with advanced fibrosis. **Key points:** NSAID is one of the most commonly prescribed groups of agents worldwide. Most of them have low risk of liver toxicity. However, prolonged uncontrolled intake of NSAID by patients without proper medical follow-up and monitoring may lead to serious liver injury, illustrated by the clinical case presented. The case manifested as an extremely rare liver injury in the form of chronic hepatitis with advanced fibrosis that developed after prolonged NSAID use. **Conclusion:** DILI usually occur as idiosyncratic (non-predictable) reactions. This is an exclusion diagnosis requiring comprehensive medical knowledge and awareness on potential drug-induced liver toxicity, including that associated with drug interactions. To minimize

potential risk of liver toxicity induced by NSAID, it is recommended to take them in the lowest effective dose and for a minimally required period. A thorough assessment of a patient's past history, monitoring of clinical chemistry parameters, and clinical judgment of the physician remain to be decisive for prevention, timely diagnosis, and treatment of DILI.

Key words: drug-induced liver injury (DILI), hepatitis, hepatotoxicity, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), hepatoprotective drugs (hepatic protectors)

For citation: Sandler YuG, Vinnitskaya EV, Saliev KG, Khomeriki SG, Khaimenova TYu. Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and clinical insights. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):579–91. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060.

Received 30 July 2019; revised 9 September 2019; accepted 7 October 2019; published online 13 November 2019

Yuliya G. Sandler – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 417 96 41.
E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Elena V. Vinnitskaya – MD, PhD, Head of Department of Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Kirill G. Saliev – MD, Laboratory Researcher, Department of Hepatology¹; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4581-7052>

Sergey G. Khomeriki – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Pathomorphology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Tat'yana Yu. Khaimenova – MD, PhD, Head of Department of Liver Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

Yu. G. Sandler, the paper concept and design, literature search and analysis, data management and text writing; E.V. Vinnitskaya, literature search and analysis, management of the patient, editing and final approval of the manuscript; K.G. Saliev, the literature search and analysis, data management and text editing, preparation of figures and tables; S.G. Khomeriki, the paper and clinical case concept, liver morphology of the clinical case, including description, photographs and figures, text editing; T.Yu. Khaimenova, discussion and description of the clinical case, data management and text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation