

Получена: 01 Ноября 2023 / Принята: 27 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.022

УДК 615.065

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

**Гульнара Г. Бедельбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

**Венера С. Рахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Баян Б. Камалова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

**Елена Б. Ужегова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

**Базарбай Е. Ердаш<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) является потенциально серьезным клиническим состоянием, которое остается серьезной проблемой для пациентов, врачей и тех, кто участвует в разработке новых лекарственных препаратов. Ряд исследований показали, что заболеваемость ЛИПП варьирует от 1,4 до 19,1/100 000. В целом, женщины имеют в 1,5–1,7 раза больший риск развития побочных реакций на лекарства, а соотношение женщин и мужчин увеличивается после 49 лет, что свидетельствует о явной предрасположенности к ЛИПП после менопаузы. В этой связи актуальным на сегодняшний день является исследование причин развития ЛИПП в зависимости от половых различий пациентов.

**Цель:** обзор литературы, посвященный эпидемиологическим аспектам, патогенетическим механизмам формирования и аспектам повреждения печени при ЛИПП, в зависимости половой принадлежности пациентов.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 135 литературных источников, 79 из них включены в данный обзор. Глубина поиска составила 30 лет (1992 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ, раскрывающих базовые вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностических основ развития ЛИПП у представителей различных гендерных групп. Такого рода исследований с учетом гендерных аспектов не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на разнообразных группах; англо- и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 1992 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты:** Обзор источников показал, что понимание эпидемиологических и патогенетических механизмов развития ЛИПП может предупредить или отодвинуть во времени поражения печени и развитие связанных с ним осложнений, а также позволит проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

**Выводы:** Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, в то время как тяжесть и клиническое течение могут значительно варьироваться в разных исследованиях. Сообщается, что у женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше. Различия в фармакокинетике, фармакодинамической экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарства ферментов могут объяснять наблюдаемые различия между мужчинами и женщинами, и половые гормоны также могут играть определенную роль.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированные поражения печени, мужчины, женщины, лекарственные препараты.

### Abstract

## DRUG-INDUCED LIVER INJURY AND GENDER DIFFERENCES

**Gulnara G. Bedelbayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

**Venera S. Rakhmetova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Bayan B. Kamalova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

**Elena B. Uzhegova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

**Bazarbay E. Erdash<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270Kh>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup> NJSC "Medical University of Astana", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Drug-induced liver injury (DILI) is a potentially serious clinical condition that remains a major concern for patients, physicians, and those involved in the development of new drugs. A number of studies have shown that the incidence of DILI varies from 1.4 to 19.1/100,000. Overall, women have a 1.5-1.7 times greater risk of developing adverse drug reactions, and the ratio of women to men increases after 49 years, suggesting a clear predisposition to DILI after menopause. In this regard, the study of the causes of the development of DILI depending on the sex differences of patients is relevant today.

**Objective:** A literature review focusing on epidemiological aspects, pathogenetic mechanisms of formation, and aspects of liver injury in DILI, depending on the gender of the patients.

**Search strategy.** The search for scientific publications was carried out in the databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), in electronic scientific resources (e-Library, CyberLeninka, medical sites of neighboring countries), which revealed about 135 literary sources, 79 of them are included in this review. The search depth was 30 years (1992 - 2022). This is due to the importance of foundational fundamental works that reveal the basic issues of epidemiology, pathogenesis and diagnostic foundations for the development of DILI in representatives of various gender groups. This kind of gender-sensitive research has not been done.

**Inclusion criteria:** the results of modern studies performed taking into account all the requirements of evidence-based medicine; data from basic fundamental studies conducted on various groups; English and Russian-language publications.

**Exclusion criteria:** "case report"; sources earlier than 1992 that do not meet the requirements of evidence-based medicine; theses.

**Results:** A review of sources has shown that understanding the epidemiological and pathogenetic mechanisms of the development of DILI can prevent or delay liver damage and the development of related complications, as well as allow screening and identification of risk groups for a subsequent personalized approach to the management of this group.

**Conclusions:** The epidemiology of DILI is largely underestimated, while severity and clinical course can vary significantly across studies. It is reported that women have a 1.5-1.7 times higher risk of developing adverse drug reactions. Differences in pharmacokinetics, pharmacodynamic gene expression, or activity of drug-metabolizing enzymes may explain the observed differences between men and women, and sex hormones may also play a role.

**Keywords:** drug-induced liver injury, men, women, drugs.

Түйіндеме

## БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК-ИНДУКЦИЯЛАНҒАН ЗАҚЫМДАНУЫ ЖӘНЕ ГЕНДЕРЛІК АЙЫРМАШЫЛЫҚТАР

Гульнара Г. Бедельбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

Венера С. Рахметова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Баян Б. Камалова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

Елена Б. Ужегова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

Базарбай Е. Ердаш<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>«Астана медициналық университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Бауырдың дәрілік индукцияланған зақымдануы (БДИЗ) ықтимал ауыр клиникалық жағдай болып табылады, бұл пациенттер, дәрігерлер және жаңа препараттарды әзірлеуге қатысатындар үшін маңызды мәселе болып қала береді. Бірқатар зерттеулер БДИЗ ауруының 1,4-тен 19,1/100,000-ға дейін өзгеретінін көрсетті. Жалпы алғанда, әйелдерде дәрі - дәрмектерге жағымсыз реакциялардың даму қаупі 1,5-1,7 есе жоғары, ал әйелдер мен ер адамдар арақатынасы 49 жастан кейін артады, бұл менопаузадан кейінгі БДИЗ-ға айқын бейімділікті көрсетеді. Осыған байланысты пациенттердің жыныстық айырмашылықтарына байланысты БДИЗ дамуының себептерін зерттеу бүгінгі күні өзекті болып табылады.

**Мақсаты:** пациенттердің жынысына байланысты эпидемиологиялық аспектілерді, патогенетикалық қалыптасу механизмдерін және БДИЗ бауырының зақымдану аспектілерін қарастыратын әдебиеттерге шолу.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми жарияланымдарды іздеу дәлелді медицина дерекқорларында (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), электрондық ғылыми ресурстарда (e-Library, Cyberleninka, жақын шет елдердің медициналық сайттары) жүргізілді, бұл шамамен 135 әдеби дереккөзді анықтауға мүмкіндік берді, оның 79-ы осы шолуға енгізілген. Іздеу ұзақтығы 30 жылды құрады (1992 – 2022жж.). Бұл әртүрлі гендерлік топтардың өкілдерінде БДИЗ дамуының эпидемиологиясының, патогенезінің және диагностикалық негіздерінің негізгі мәселелерін ашатын іргелі жұмыстардың маңыздылығына байланысты. Гендерлік аспектілерді ескере отырып, мұндай зерттеулер жүргізілген жоқ.

**Қосу критерийлері:** дәлелді медицинаның барлық талаптарын ескере отырып орындалған заманауи зерттеулердің нәтижелері; әртүрлі топтарда жүргізілген іргелі базалық зерттеулердің деректері; ағылшын және орыс тілді басылымдар.

**Шеттеу алып тастау критерийлері:** "кейс-репортаж"; дәлелді медицинаның талаптарына сәйкес келмейтін 1992 жылдан бұрынғы дереккөздер; тезистер.

**Нәтижелер:** дереккөздерге шолу БДИЗ дамуының эпидемиологиялық және патогенетикалық механизмдерін түсіну бауырдың зақымдануының және онымен байланысты асқынулардың дамуының алдын алуға немесе кейінге қалдыруға болатынын және осы топты басқаруға кейіннен жекелендірілген тәсіл үшін скрининг жүргізуге және қауіп топтарын анықтауға мүмкіндік беретінін көрсетті.

**Қорытындылар:** БДИЗ эпидемиологиясы негізінен бағаланбайды, ал ауырлық пен клиникалық ағым әртүрлі зерттеулерде айтарлықтай өзгеруі мүмкін. Әйелдерде дәрі-дәрмектерге жағымсыз реакциялардың даму қаупі 1,5-1,7 есе жоғары. Фармакокинетикадағы, гендердің фармакодинамикалық экспрессиясындағы немесе дәрі-дәрмектерді метаболиздейтін ферменттердің белсенділігіндегі айырмашылықтар ерлер мен әйелдер арасындағы байқалған айырмашылықтарды түсіндіруі мүмкін, жыныстық гормондар да рөл атқаруы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** Бауырдың дәрілік индукцияланған зақымдануы, ерлер, әйелдер, дәрі-дәрмектер.

#### **Библиографическая ссылка:**

Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е. Лекарственно-индуцированные поражения печени и гендерные различия // Наука и Здоровье. 2024. 1(Т.26). С. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

Bedelbayeva G.G., Rakhmetova V.S., Kamalova B.B., Uzhegova E.B., Erdash B.E. Drug-induced liver injury and gender differences // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е. Бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануы және гендерлік айырмашылықтар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

#### **Введение**

Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) остаются серьезной проблемой для пациентов, врачей и тех, кто занимается разработкой новых лекарственных средств. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в отношении равенства исследований на людях, женщины, по-прежнему, подвергаются большему риску, чем мужчины, из-за небезопасных лекарств. Исторически сложилось так, что большое количество лекарств изъято с рынка [13]. Тем не менее, существует потребность в совершенствовании законодательства, поощряющее учет гендерных аспектов при разработке и анализе исследований в целях повышения безопасности как для мужчин, так и для женщин.

В международных отчетах указывается, что ЛИПП является серьезным заболеванием, которое потенциально может перейти в хроническую форму [3]. Данный обзор направлен на то, чтобы сосредоточиться на половых различиях в эпидемиологии, патогенезе, аспектах повреждения печени, включая канцерогенез, ЛИПП от обычных агентов.

**Цель:** обзор посвящен эпидемиологическим аспектам, патогенетическим механизмам формирования и аспектам повреждения печени при ЛИПП, в зависимости половой принадлежности пациентов.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 135 литературных источников, 79 из них включены в данный обзор. Глубина поиска составила 30 лет (1992 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ, раскрывающих базовые

вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностических основ развития ЛИПП у представителей различных гендерных групп. Такого рода исследований с учетом гендерных аспектов не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на разнообразных группах; англо- и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 1992 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

#### **Эпидемиология у мужчин и женщин.**

Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, и только несколько исследований имеют надлежащий методологический дизайн (таблица 1).

Первое ретроспективное популяционное исследование «случай-контроль» проведено с использованием базы данных общей практики Великобритании в качестве источника информации и включало в общей сложности 1 636 792 человека в возрасте 5-75 лет с января 1999 года по 31 декабря 1999 года. Общая заболеваемость 2,4 на 100 000 человек в год обнаружена с предполагаемым более высоким риском для женщин по макролидам и диклофенаку [1]. Опубликованы два популяционных проспективных исследования: первое из них проведено в период с ноября 1997 года по ноябрь 2000 года во Франции [62]. Общий годовой показатель заболеваемости составил  $13,9 \pm 2,4$  на 100 000 жителей. Стандартизированное соотношение заболеваемости женщины/мужчины составляло 0,86 до 49 лет и 2,62 после 49 лет, что свидетельствует о явной восприимчивости к ЛИПП после менопаузы. Эта зарегистрированная заболеваемость выше, в 16 раз больше, чем сообщалось Французскому агентству фармаконадзора.

Таблица 1.

**Исследования с надлежащим эпидемиологическим дизайном.**

(Table 1. Studies with appropriate epidemiological design).

| Авторы                         | Страна         | Период                              | Тип исследования                   | Заболеваемость /100,000 |
|--------------------------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| De Abajo, 2004 <sup>1</sup>    | Великобритания | Январь-декабрь 1999 года            | Ретроспективное                    | 2,4                     |
|                                |                |                                     | Популяционное                      |                         |
| Sgrò, 2002 <sup>62</sup>       | Франция        | Ноябрь 1997 года – ноябрь 2000 года | Проспективное                      | 13,9                    |
|                                |                |                                     | Популяционное                      |                         |
| Bjornsson, 2013 <sup>10</sup>  | Исландия       | 2010-2011 годы                      | Проспективное                      | 19,1                    |
|                                |                |                                     | Популяционное                      |                         |
| Waller, 2005 <sup>73</sup>     | Великобритания | 1996-2000 годы                      | Обсервационное                     | 0,083% поступивших      |
| De Valle, 2006 <sup>24</sup>   | Швеция         | 1995-2005 годы                      | Обсервационное                     | 2,3                     |
| Meier, 2005 <sup>50</sup>      | Швейцария      |                                     | База данных стационарных пациентов | 1,4                     |
| Takikawa, 2009 <sup>66</sup>   | Япония         | 1997-2006 годы                      | Ретроспективное                    | Недоступно              |
| Devarbhavi, 2010 <sup>25</sup> | Индия          | 1997-2008 годы                      | Ретроспективное                    | Недоступно              |
| Licata, 2017 <sup>46</sup>     | Италия         | 2000-2016 годы                      | Проспективное                      | Недоступно              |
| Vega, 2017 <sup>70</sup>       | США            | Январь-декабрь 2014 года            | Проспективное                      | 2,7                     |
| Shen, 2019 <sup>63</sup>       | Китай          | 2012-2014 годы                      | Ретроспективное                    | 23,8                    |

Кроме того, частота смертельного ЛИПП составляла 0,8 на 100 000 жителей в год; 12% - были госпитализированы и 6% - умерли. Проспективное исследование из Исландии собрало данные от 96 пациентов с диагнозом ЛИПП с 2010 по 2011 год (54 женщины, средний возраст 55 лет) [10]. Общий годовой уровень заболеваемости составил 19,1 ((95% доверительный интервал (ДИ) 15,4-23,3) случаев на 100 000 жителей.

В исследовании, проведенном в больнице в Англии, анализировались госпитализации в течение 1996-2000 годов [73]: в общей сложности 44 411 госпитализаций (0,083%) закодированы как «вызванные лекарствами», а 168 958 (0,314%) - связаны с соответствующим внешним кодом причины. Это указывает на то, что данные сильно недооценивали бремя медикаментозных расстройств. Компьютеризированная база данных диагностики в амбулаторной гепатологической клинике Шведской университетской больницы в период с 1995 по 2005 год выявила 1164 случая ЛИПП [24]: средний возраст обратившихся составил 58 лет, из них 56% - женщины. Общая заболеваемость составила 2,3 случая на 100 000 жителей. В Швейцарии заболеваемость ЛИПП проверена в базе данных фармакоэпидемиологических стационарных пациентов в соответствии с критериями Совета международных научно-медицинских организаций (СМНМО) [50]. Когорта исследования состояла из 4,209 пациентов с риском развития ЛИПП. Заболеваемость ЛИПП составила 1,4 (95% ДИ 1,0-1,7). Доля женщин составляла 45% в распространенных случаях и 37% - при случайном выявлении.

Ретроспективный анализ 1676 случаев ЛИПП, рассмотренный Японским обществом гепатологов [66], выявил, что в общей сложности 57% случаев были женщинами, а средний возраст составлял 55 лет. Интересно, что женский пол распространен в группах субъектов, принимающих пищевые добавки (68%) и китайские травяные лекарства (73%). В

ретроспективном исследовании, проведенном в Индии в период с 1997 по 2008 год, зарегистрировано 313 случаев ЛИПП с более высокой распространенностью мужчин (66%), по сравнению с женщинами [25]. Следует отметить, что 58% случаев связаны с противотуберкулезными средствами. Проспективное итальянское исследование проанализировало когорту, последовательно собранную с января 2000 года по декабрь 2016 года, в третичном справочном центре [46]. Проспективный гастроэнтерологический надзор за подозрением на ЛИПП в Делавэре дал частоту 2,7 случая на 100 000 жителей в 2014 году [70]. В общенациональном ретроспективном исследовании заболеваемость ЛИПП в Китае, по оценкам, была выше, чем в западных странах (23,8 на 100 000 жителей) [63].

**Реестры ЛИПП.** С эпидемиологической точки зрения важная информация поступает из проспективных регистров ЛИПП в ранге испанского регистра ЛИПП [6], США [14] и латиноамериканского [7]. Испанский регистр сообщил о 461 случае ЛИПП в период с апреля 1994 года по август 2004 года [6]. Из 446 случаев идиосинкратической гепатотоксичности 51% были мужчинами (средний возраст составлял 53 года). Было аналогичное распределение по полу в зависимости от типа повреждения печени. Однако факторами, связанными с развитием молниеносной печеночной недостаточности, были женский пол (ОШ = 25; 95% ДИ 41-151,  $p < 0,0001$ ), гепатоцеллюлярное повреждение (ОШ = 7,9; 95% ДИ 1,6-37,  $p < 0,009$ ) и более высокое базовое значение билирубина в плазме (ОШ = 1,15; 95% ДИ 1,09-1,22,  $p < 0,0001$ ). По оценкам, ежегодная заболеваемость гепатотоксичностью с 1998 по 2003 год составляла  $34,2 \pm 10,7$  случая на 106 жителей в год.

**Гендерные различия в патогенезе ЛИПП.** Мужской или женский пол вызывает различия из-за генетических и гормональных воздействий; с другой стороны, гендерное поведение вызывает эпигенетические модификации, которые модулируют

экспрессию клинических проявлений. Существуют также общие факторы (такие как ранее существовавшие заболевания печени или лекарственные взаимодействия), которые могут быть общими как для женщин, так и для мужчин. Сообщается, что у женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше, по сравнению с пациентами мужского пола [4].

Исключая поведенческие различия, основные факторы, определяющие этот повышенный риск у женщин, связаны с:

а) половыми различиями в фармакокинетике и фармакодинамике,

б) половые гормональные эффекты или взаимодействие с сигнальными молекулами, которые могут влиять на эффективность и безопасность лекарственного средства, и

в) различия в аномальном иммунном ответе после воздействия лекарственного средства [4].

Относительная разница в весе, которая существует между мужским и женским полом, приводит к большему объему распределения и более быстрому общему удалению большинства лекарств у мужчин, по сравнению с женщинами, что приводит к более высокой концентрации и воздействию лекарств у женщин [7]. Кроме того, разница в структуре тела, такая как распределение мышечной и жировой ткани (жир обычно выше у женщин), объем плазмы (ниже у женщин, но с большими вариациями из-за менструального цикла и беременности) и кровотоков главных органов (выше у женщин) может изменить биодоступность препарата у женщин и, следовательно, может привести к различной эффективности препарата или различному риску побочных эффектов [29, 61]. Эти различия в биодоступности между полами приводят как к фармакокинетическим, так и к фармакодинамическим различиям в активности метаболизма лекарств.

Половые различия в экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарственных средства ферментов, включая цитохром P-450, сульфотрансферазу, глутатионтрансферазу и уридиндифосфат-глукуронозилтрансферазы и транспортеры, доказаны [54, 75, 35]. Мужчины имеют более высокие показатели глюкуронирования, в основном, через активность глюкуронозилтрансферазы, поэтому отмечается быстрый клиренс парацетамола, чем у женщин [19]. Имеются данные о том, что у женщин активность CYP1A2, CYP2E1 и глюкуронозилтрансферазы ниже; повышение активности CYP3A4, CYP2A6 и CYP2B6; и отсутствие различий в активности CYP2C9 и CYP2D6 [41, 34].

Некоторые половые различия в реакциях на лекарства непосредственно обусловлены половыми гормонами: могут непосредственно влиять на биодоступность лекарственных средств, принимаемых перорально, путем модуляции подвижности и желудочно-кишечного транзита (эстрогены, например, ингибируют опорожнение желудка) [16]. Кроме того, половые стероиды имеют значительную функцию в регуляции иммунной функции, объясняя половой диморфизм, наблюдаемый в иммунном ответе. Действительно, было продемонстрировано, что

женщины имеют более высокие уровни иммуноглобулинов, более высокие и длительные ответы антител, а также более высокую частоту аутоиммунных заболеваний [58].

**Классификация ЛИПП.** ЛИПП классически классифицированы как прямой дозозависимый, по сравнению с идиосинক্রазией, но косвенное влияние вред представлено как третий тип ЛИПП. Прямое повреждение печени вызвано лекарствами или веществами, внутренне токсичными для печени. Поскольку риск повреждения обычно связан с дозой и постоянно воспроизводим на животных моделях, можно констатировать, что повреждение печени предсказуемо [15]. Период задержки обычно измеряется в часах-днях. Типичным лекарственным средством, которое может индуцировать собственный ЛИПП, является ацетаминофен (парацетамол).

Большинство лекарств с гепатотоксическим потенциалом вызывают идиосинক্রазическое повреждение печени, которое является непредсказуемым (в отличие от прямого повреждения печени) и независимым непосредственно от дозы, встречается только у небольшой доли подвергшихся воздействию лиц (непредсказуемо) и проявляет переменную латентность от дней до недель и не воспроизводимо на животных моделях [33]. В прошлом идиосинক্রазическое повреждение печени классифицировалось как вызванное метаболической или иммунологической идиосинক্রазией, называемой неаллергической и аллергической токсичностью. Некоторые исследования показали, что митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, несбалансированная выработка и деградация желчных кислот, а также воспалительные реакции участвуют в возникновении и развитии ЛИПП [72]. Однако эти выводы не могут полностью прояснить механизм ЛИПП. В последние годы увеличились научные данные о причинно-следственной связи между гаплотипами HLA и риском развития ЛИПП, что подчеркивает критическую роль врожденной и адаптивной иммунной системы в патогенезе идиосинক্রазического ЛИПП [78].

Врожденная иммунная система является первой линией защиты хозяина, и ее активация происходит быстрее, чем адаптивная иммунная система. Клеточное изменение, вызванное метаболитами лекарств или лекарств, вызывало высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью, активирующих врожденные иммунные клетки, которые секретируют родственные цитокины и хемокины, рекрутирующие большее количество нейтрофилов и моноцитов в поврежденные участки. Кроме того, в постановке ЛИПП участвуют другие иммунные клетки, такие как клетки Купфера, макрофаги, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы. Эти клетки стимулируют воспалительный ответ путем продуцирования цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода [47], которые, в свою очередь, рекрутируют дополнительные иммунные клетки и иницируют адаптивный иммунный ответ. У некоторых индивидумов с генетической предрасположенностью аддукты белков-метаболитов могут быть представлены в виде антигена и впоследствии иницировать иммунную реакцию путем

активации CD4 + Т-хелперов или цитотоксических CD8 + Т-клеток [11]. Цитокины, высвобождаемые из гепатоцитов вследствие стрессовой реакции от воздействия лекарственного средства или производного лекарственного аддукта, могут выступать в качестве костимулятора для активации CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов и часто называются «сигналами опасности» [38]. Эти факторы, присоединяясь, вызывают каскад, который вызывает идиосинкразическое ЛИПП, который может развиваться даже после прекращения приема препарата [35]. Однако из-за отсутствия действительных моделей на животных углубленные исследования иммунных механизмов при идиосинкразическом ЛИПП все еще очень трудно интерпретировать.

Непрямое ЛИПП является новой и не полностью принятой категорией гепатотоксичности. В этом случае повреждение печени является следствием действия лекарственного средства, а не внутренней гепатотоксичности или идиосинкразической реакции на лекарственное средство. Типичным примером являются ингибиторы контрольных точек, действие которых индуцирует активацию Т-клеток против опухолевых клеток, может вызвать иммунно-опосредованное повреждение гепатоцитов [51]. Аналогично, моноклональные антитела к аутоиммунным заболеваниям могут вызывать измененный баланс про- и противовоспалительных сигналов, индуцирующих иммуноопосредованный гепатит.

**Паттерны поражения печени.** Острое повреждение печени из-за ЛИПП можно выделить по трем основным закономерностям [2]:

- **Гепатоцеллюлярный:** характеризуется повреждением гепатоцитов с различной степенью некроза и апоптоза и последующими симптомами гепатита и биохимическими изменениями, такими как умеренное или значительное увеличение аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ), с желтухой или без нее, также может присутствовать умеренное увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ).

- **Холестатический:** характеризуется повреждением клеток желчных протоков и компонентов, что приводит к желтухе и зуду. Наблюдалось увеличение ЩФ более, чем в 2 раза, по сравнению с верхним пределом нормального значения, при отсутствии или умеренном увеличении АСТ и/или АЛТ, также может присутствовать увеличение значений гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и билирубина.

- **Смешанное:** связанное увеличение трансаминаз АСТ и/или АЛТ и ЩФ (отношение сывороточной активности АЛТ к ЩФ между 2 и 5) с желтухой или без нее.

Другие возможные типы ЛИПП включают гранулематозный, стеатогепатит, аутоиммунную реакцию, реакцию фиброза и онкогенную активацию.

В целом, гепатоцеллюлярный паттерн скорее связан с плохими исходами и с более высокой смертностью, ассоциированной с печенью, тогда как смешанное повреждение печени, по-видимому, имеет самый низкий уровень смертности [14]. В предполагаемой итальянской когорте из 185 субъектов с ЛИПП 56% составляли женщины и 44% мужчины [46]. При

клинической картине 57,8% показали гепатоцеллюлярный паттерн, тогда как 18,3% - холестатический и 23,2% - смешанный.

Клиническая картина гепатотоксичности может варьироваться в зависимости от взаимодействия между факторами лекарственного средства (включая дозировку, кинетику средства, биодоступность, продолжительность терапии) и факторами хозяина (включая возраст, пол и абсорбцию лекарственного средства) [44]. Интересно, что в регистре ЛИПП США 117 (11%) всех случаев представлены токсичностью амоксициллин/клавуланата [43]. Повреждение печени характеризовалось умеренно тяжелым смешанным гепатоцеллюлярно-холестатическим повреждением, чаще у пожилых мужчин (старше 60 лет). Три пациентки нуждались в трансплантации печени. Действительно, в случае генетической восприимчивости к токсичности амоксициллин/клавуланата, особенно сильной связи между ЛИПП и аллелем HLA-DRB1 \* 159-DQB1 \* 0602 класса II, недостаточно для прогнозирования риска развития серьезного повреждения печени. Нимесулид (нестероидный противовоспалительный препарат) может вызвать гепатоцеллюлярное повреждение у молодых женщин, иногда приводящее к острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени; у мужчин чаще наблюдаются холестатические повреждения [69, 45].

**Поэтапный подход к диагностике ЛИПП.** Диагностика ЛИПП включает поэтапный подход, основанный на подозрении, точном фармакологическом анамнезе и исключении других причин повреждения печени [27]. Сывороточные маркеры, обычно используемые при верификации ЛИПП, включают АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и общий билирубин. Тем не менее, их ценность в диагностике и прогнозировании ЛИПП ограничена тем фактом, что они не полностью специфичны для повреждения печени. Биопсия печени играет ограниченную роль в диагностике ЛИПП, когда состояние представляет клинические проявления и биохимические тесты, которые считаются диагностическими. Время между воздействием лекарств и началом клинической картины должно быть тщательно проанализировано. Для реакций гиперчувствительности повреждение печени может происходить после короткого инкубационного периода (24-72 часов), особенно в случае рецидива. Латентный период может длиться от 2 до 8 недель при сульфамидном повреждении, антибиотиках, противосудорожных препаратах, китайских травах, дантролене (миорелаксант) и троглитазоне. Генотипирование HLA может быть полезно для поддержки диагностики ЛИПП из-за специфических лекарств или для отличия ЛИПП от аутоиммунного гепатита (АИГ) [27]. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени, однако, рекомендуют дальнейшую валидацию генетического тестирования до внедрения их использования в медицинской практике [27].

Innovative Medicines Initiative (IMI) Safer and Faster Evidence-based Translation (SAFE-T) совместно с Critical Path Institute's Predictive Safety Testing Consortium (C-Path PSTC) и американской группой регистра ЛИПП

недавно представили новые маркеры (биомаркеры) для диагностики ЛИПП.

Цитокератин-18 является белком цитоскелета, в избытке присутствующим в печени, но не специфичным для печени. В случае некроза гепатоцитов или апоптоза высвобождается в полноразмерных или каспазных расщепленных формах, указывая соответственно степень клеточного некроза и апоптоза, которые возникают у пациента. Цитокератин-18 также может быть прогностическим маркером повреждения печени более чувствительным, чем АЛТ. Действительно, его увеличение происходит раньше, по сравнению с АЛТ, и связано с худшим прогнозом (смерть или трансплантация печени) [67, 17].

Глутаматдегидрогеназа - митохондриальный фермент, который встречается преимущественно в печени. Его количество в скелетных мышцах невелико, поэтому этот биомаркер имеет преимущество перед АЛТ с точки зрения специфичности печени. Повышение его циркулирующего уровня указывает на митохондриальную дисфункцию, которая обычно возникает во время гепатоцеллюлярного некроза. Уровни глутаматдегидрогеназы коррелируют с увеличением АЛТ у пациентов с различными видами повреждения печени, хотя позднее его увеличение сравнивается с АЛТ [17]. В когорте здорового населения Мичиганского университета не отмечалось различий в уровнях глутаматдегидрогеназы в зависимости от возраста или пола [60].

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК, главным образом участвующие в посттранскрипционной регуляции генов. Изменения в экспрессии микроРНК вовлечены в многочисленные патофизиологические события, включая повреждение печени [36]. Основной микроРНК печени является miR-122, которые составляют приблизительно 72% от общей микроРНК печени [67]. На его увеличение не влияют физические упражнения, поэтому он более чувствителен, по сравнению с АЛТ/АСТ [67]. Кроме того, повышенная регуляция уровней miR-122 и miR-192 происходит раньше, чем увеличение АЛТ на животной модели ацетаминофен-индуцированного ЛИПП, и их циркулирующие уровни коррелируют с тяжестью гистопатологического повреждения печени [74].

МикроРНК могут также иметь прогностическое значение при ЛИПП: снижение уровня циркулирующего miR-122, miR-4270 и miR-4463 коррелирует с плохим прогнозом, в то время как сочетание снижения уровня miR-122 и сывороточного альбумина является прогностическим для 6-месячной выживаемости [48]. Эти доказательства ясно продемонстрировали полезность микроРНК в качестве диагностического и прогностического маркера ЛИПП, но необходимы дальнейшие исследования и анализ, прежде чем сможем использовать эти новые биомаркеры в клинической практике.

В целом, существует необходимость в дополнительных клинических исследованиях для разработки новых биомаркеров ЛИПП. Хотя в центре внимания вышеупомянутых биомаркеров находится единый аналитический анализ, наиболее эффективный тест может быть использован в комбинации или в

качестве панели, где каждый биомаркер затрагивает конкретные механизмы и/или место повреждения [56].

**Лекарственно-индуцированное аутоиммунное повреждение.** Лекарственное средство может вызвать классический АИГ или может вызвать вызванное лекарственным средством повреждение печени, которое имитирует АИГ. Множественные агенты вовлечены в повреждение печени, напоминающее АИГ, включая миноциклин, нитрофурантоин, альфа-метилдопа, галотан, диклофенак и многие другие [9]. При поиске, проведенном в клинике Мейо в период с 1997 по 2007 год, выявлен 261 случай заболевания АИГ, вызванного наркотиками [9]. Среди них 204 (78%) были женщинами со средним возрастом 53 года. Основными характеристиками ЛИПП с «аутоиммунными» признаками являются:

- а) начало в течение 3 месяцев с момента принятия препарата;
- б) желтуха редко присутствует в начале;
- в) улучшение при приеме стероидных гормонов, которые могут быть прекращены без рецидива;
- г) гистология печени неотличима от классической АИГ.

Диагноз подтверждается острым началом, симптомами гиперчувствительности и отсутствием цирроза при проявлении. В то время как генетическая восприимчивость к АИГ повышается аллелями BRB1 \* 03:01 или DRB1 \* 04:01, варианты HLA для ЛИПП аутоиммунного типа различны. Например, HLA-B \* 57:01 сильно ассоциирован с флуоксациллин-ассоциированным ЛИПП [20]. При амоксициллине/клавуланат-индуцированном ЛИПП идентифицированы различные ассоциации HLA, такие как DRB1 \* 15:01, DQB1 \* 06:02 и HLA-A \* 02:01 [48].

Выявлены два основных патогенных фактора для лекарственно-индуцированного аутоиммунного повреждения: а) метаболический путь; б) иммунологический путь [31]. Согласно метаболическому пути, метаболизируется токсический агент, что приводит к образованию неоантигена, который, в свою очередь, будет представлен Т-клеткам; при повторном воздействии препарата происходит цитотоксическое повреждение. Согласно иммунологическому пути, лекарственное средство может обойти образование метаболита и может связывать рецепторы Т-клеток и/или молекулы главного комплекса гистосовместимости. Молекулы главного комплекса гистосовместимости опосредовали презентацию антигена Т-клеткам (иммуногенный гаптен). Комплексные пептиды молекул главного комплекса гистосовместимости присутствуют на поверхности клеток Купфера; активация Т-хелпера и активация цитотоксических Т-лимфоцитов происходят после этого. В нескольких случаях синтезируются различные провоспалительные цитокины, включая TNF $\alpha$ , FasL, IFN $\gamma$ , которые способствуют развитию «аллергических» симптомов, таких как сыпь, лихорадка, зуд, увеличение периферических эозинофилов и эозинофильный инфильтрат в печени.

Недавно описан новый фенотип аутоиммунно-опосредованного ЛИПП после использования ингибиторов контрольных точек в онкологии и гематологии: включают ингибиторы CTLA-4 (например,

ипилимуаб) и ингибиторы PD-1 и PDL1 (например, ниволумаб и пембролизумаб) [68]. Гепатотоксичность возникает через 6-12 недель после начала лечения, обычно протекает бессимптомно, но может проявляться лихорадкой, недомоганием и даже летальным исходом в редких случаях. Ингибиторы контрольных точек не нацелены на опухолевые клетки, но усиливают активацию иммунных клеток, в частности Т-клеток [42]. Недавно рассмотрены механизмы действий, лежащие в основе токсичности ингибиторов контрольных точек [23]. Первый механизм - прямая иммунотоксичность через активацию комплемента. Во-вторых, иммунотерапия может вызвать рост аутореактивных В-клеток, и это относится к пациентам, которые испытали тяжелые побочные эффекты, связанные с иммунитетом. В-третьих, выдвинута гипотеза о том, что роль кишечной микробиоты влияет на возникновение побочных эффектов, связанные с иммунитетом, и особенно колита. В-четвертых, перекрестная реактивность между антигенами опухолевых клеток и нормальной тканью может вызывать паранеопластический синдром, который, в свою очередь, может усугубляться anti-PD1 или anti-PD-L1 агентами. Наконец, предполагается, что пониженная функция регуляторных Т-клеток играет роль в нарушении толерантности. Путем сравнения характеристик между токсичностью печени, вызванной ингибиторами контрольных точек, и АИГ, отсутствует распространенность пола в токсичности, вызванной ингибиторами контрольных точек, в то время как женский пол преобладает при АИГ. В целом, гепатотоксичность встречается у 16% пролеченных пациентов, и Национальный институт рака оценивает тяжесть гепатотоксичности в соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных явлений [55]. Во французском исследовании токсичность ингибиторов контрольных точек для печени установлена у 13 пациентов из 536 субъектов, получавших моноклональные антитела, действующие против PD1/PD-L1 или CTLA-4, без каких-либо половых различий [22]. Другим интересным открытием была гистологическая картина гепатита. Гранулематозный гепатит, включающий фибриновые кольцевые гранулемы и эндотелит центральной вены, был преимущественно выявлен у пациентов, получающих терапию CTLA-4, по сравнению с лобулярным гепатитом, который чаще ассоциировался с терапией моноклональными антителами, действующие против anti-PD-1/PD-L1 [37]. В тяжелых случаях требуются кортикостероиды с начальной дозой 0,5-1 мг/кг/сут. Однако, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени по ведению ЛИПП, решения относительно лечения кортикостероидами должны приниматься многопрофильной командой с участием гепатологов [27].

**Лекарственный канцерогенез.** Рак печени представляет собой серьезное неблагоприятное явление, которое было связано с ЛИПП [12]. Тем не менее, сообщенные случаи ограничены, чтобы сделать окончательные выводы, и патогенетические механизмы до сих пор неизвестны. Кроме того, поскольку это вероятный многофакторный и многоступенчатый процесс, прямая причинно-следственная связь вряд ли

идентифицируется. Двумя основными классами лекарств, для которых литература более последовательна, являются противовирусные препараты прямого действия (ПППД), применяемые для лечения вирусного гепатита С (ВГС), и стероиды.

ПППД подозревали в развитии рака печени, поскольку некоторые исследователи сообщили о неожиданно высоком рецидиве *de novo* гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после лечебной операции [18, 39]. Механизмы, лежащие в основе индукции канцерогенеза после лечения ПППД, до конца не изучены. Одна из выдвинутых гипотез заключается в том, что в отсутствие ВГС цирротическая микросреда способствует ГЦК через несколько механизмов; в частности, метаболиты, полученные из кишечной микробиоты, действуют как бактериальная транслокация с последующей индукцией повреждения ДНК, хромосомной нестабильности и измененной экспрессии белков щелевого соединения гепатоцитов [21]. *Villani et al.* [71] показали, что во время терапии ПППД циркулирующие уровни фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) значительно увеличиваются, оставаясь высокими до конца лечения. Действительно, было продемонстрировано, что экспрессия ФРЭС у пациентов с циррозом, получавших ПППД, была в значительной степени связана с уровнями ангиопоэтина-2 в сыворотке, что свидетельствует о риске рецидива и возникновения ГЦК [28]. Интересно, что клинические особенности пациентов, у которых развился ГЦК после лечения ПППД, были проанализированы у 60 субъектов из начальной группы 1994 пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа [49]. Через четыре года совокупный уровень канцерогенеза составил 4,7%. Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что возраст  $\geq 73$  лет, мужской пол, гиалуриновая кислота  $\geq 75$  нг/мл, альфа-фетопротеин  $\geq 5.3$  нг/дл в конце лечения и альбумин  $< 3,9$  г/дл были связаны с риском развития ГЦК. Однако, как показал недавний метанализ, объединяющий результаты 21 исследования, влияние воздействия ПППД на риск рецидива ГЦК остается неубедительным, и при многомерном анализе пол не был прогностическим фактором рецидива ГЦК [59].

Что касается гормональной терапии, длительное использование анаболических стероидов может вызвать небольшое увеличение риска ГЦК. Спорадические случаи ГЦК, связанные с применением анаболично-андрогенных стероидов и оральных контрацептивов, можно найти в литературе [59, 32, 64, 76, 77], в то время как кортизоноподобные стероиды (гидрокортизон, преднизон и дексаметазон) не несут такого же риска. Анаболично-андрогенные стероиды и эстрогены являются типичным классом потенциальных химических веществ, разрушающих эндокринную систему, которые привлекли внимание благодаря своим способностям ингибировать функцию печени и потенциалу накопления липидов [30, 40]. Кроме того, несколько групп пациентов, использующих эти стероиды, были идентифицированы как имеющие повышенный риск злокачественной эволюции доброкачественных опухолей печени, и мужской пол был определен как фактор высокого риска [79, 26].

Помимо этих групп лекарств, текущее понимание классов риска индукции рака печени, специфических молекулярных иницирующих событий и половых различий ограничено. Интересно, что химические канцерогены, такие как N', N'-диэтил-нитрозамин (ДЭН) и тетрахлорметан, как было показано, вызывают больше апоптоза и некроза печеночных клеток у самцов мышей, чем у самок [52, 8, 53]. Эти различия, наблюдаемые у животных, обнаруживают различную реакцию и компенсаторную пролиферацию гепатоцитов на токсическое повреждение в зависимости от пола. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы позволить лучше определить половые различия в этом контексте.

**Выводы:** некоторые лекарственные препараты потенциально связаны с ЛИПП. Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, в то время как тяжесть и клиническое течение могут значительно варьироваться в разных исследованиях. У женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше. Различия в фармакокинетике, фармакодинамической экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарства ферментов могут объяснять наблюдаемые различия между мужчинами и женщинами, и половые гормоны также могут играть определенную роль.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population-based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. 2004, Jul. 58(1):71-80.
2. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., Hunt C.M., Wilke R.A., Avigan M., Kaplowitz N., Björnsson E., Daly A.K. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // *Clin Pharmacol Ther*. 2011. Jun. 89(6):806-15.
3. Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease // *Gut*. 1999 May. 44(5):731-5.
4. Amacher D.E. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury // *Hum Exp Toxicol*. 2014 Sep. 33(9):928-39.
5. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response // *Int Rev Neurobiol*. 2008. 83:1-10.
6. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., Pachkoria K., García-Ruiz E. et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // *Gastroenterology*. 2005 Aug. 129(2):512-21.
7. Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Sanchez A., Paraná R., Arrese M. et al. When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American Dili Network (Latindilin) // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019. Mar 4. 13(2):51-57.
8. Bizzaro D., Crescenzi M., Di Liddo R., Arcidiacono D., Cappon A., Bertalot T. et al. Sex-dependent differences in inflammatory responses during liver regeneration in a murine model of acute liver injury // *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jan 25. 132(2):255-272.
9. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S., Neuhauser M., Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis // *Hepatology*. 2010 Jun. 51(6):2040-8.
10. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., 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.
11. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management // *Eur J Intern Med*. 2022. Mar. 97:26-31.
12. Cardoso H., Vale A.M., Rodrigues S., Gonçalves R., Albuquerque A. et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis // *J Hepatol*. 2016 Nov. 65(5):1070-1071.
13. Carey J.L., Nader N., Chai P.R., Carreiro S. et al. Drugs and medical devices: adverse events and the impact of women's health // *Clin Ther*. 2017. 39. pp.10-22.
14. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., Reddy K.R., et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study // *Gastroenterology*. 2015 Jun. 148(7):1340-52.e7.
15. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. 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. Jul. 109(7):950-66.
16. Chen T.S., Doong M.L., Chang F.Y., Lee S.D., Wang P.S. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats // *Am J Physiol*. 1995. Jan, 268(1 Pt 1):G171-6.
17. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort // *Hepatology*. 2019. Feb. 69(2):760-773.
18. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A., Crespi C., Bolondi L. et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals // *J Hepatol*. 2016 Oct. 65(4):727-733.
19. Court M.H. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme

inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system // *Drug Metab Rev.* 2010 Feb. 42(1):209-24.

20. *Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P., Shen Y., Pe'er I., Pirmohamed M., Aithal G.P., Day C.P. et al.* DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin // *Nat Genet.* 2009 Jul. 41(7):816-9.

21. *Dash S., Aydin Y., Widmer K.E., Nayak L.* Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment // *J Hepatocell Carcinoma.* 2020 Apr 15. 7:45-76.

22. *De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors // *J Hepatol.* 2018 Jun. 68(6):1181-1190.

23. *De Martin E., Michot J.M., Rosmorduc O., Guettier C., Samuel D.* Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors // *JHEP Rep.* 2020 Aug 11. 2(6):100170.

24. *De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Björnsson E.* Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. Oct 15, 24(8):1187-95.

25. *Devarbhavi H., Dierkhising R., Kremers W.K., Sandeep M.S., Karanth D., Adarsh C.K.* Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality // *Am J Gastroenterol.* 2010. Nov. 105(11):2396-404.

26. *Dokmak S., Paradis V., Vilgrain V., Sauvanet A., Farges O., Valla D., Bedossa P., Belghiti J.* A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas // *Gastroenterology.* 2009 Nov. 137(5):1698-705.

27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // *J Hepatol.* 2019 Jun. 70(6):1222-1261.

28. *Faillaci F., Marzi L., Critelli R., Milosa F., Schepis F., Turola E. et al.* Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals // *Hepatology.* 2018 Sep. 68(3):1010-1024.

29. *Fletcher C.V., Acosta E.P., Strykowski J.M.* Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Adolesc Health.* 1994 Dec. 15(8):619-29.

30. *Foulds C.E., Treviño L.S., York B., Walker C.L.* Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease // *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Aug. 13(8):445-457.

31. *Gerussi A., Natalini A., Antonangeli F., Mancuso C., Agostinetto E., Barisani D., Di Rosa F., Andrade R., Invernizzi P.* Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury: Immunogenetics and Experimental Models // *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27. 22(9):4557.

32. *Hardt A., Stippel D., Odenthal M., Hölscher A.H., Dienes H.P., Drebbler U.* Development of hepatocellular carcinoma associated with anabolic androgenic steroid abuse in a young bodybuilder: a case report // *Case Rep Pathol.* 2012. 2012:195607.

33. *Hoofnagle J.H., Björnsson E.S.* Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes // *N Engl J Med.* 2019. Jul 18. 381(3):264-273.

34. *Hunt C.M., Westerkam W.R., Stave G.M.* Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A // *Biochem Pharmacol.* 1992. Jul 22. 44(2):275-83.

35. *Idda M.L., Campesi I., Fiorito G., Vecchiotti A., Urru S.A.M., Solinas M.G., Franconi F., Floris M.* Sex-Biased Expression of Pharmacogenes across Human Tissues // *Biomolecules.* 2021 Aug 13. 11(8):1206.

36. *Kagawa T., Shirai Y., Oda S., Yokoi T.* Identification of Specific MicroRNA Biomarkers in Early Stages of Hepatocellular Injury, Cholestasis, and Steatosis in Rats // *Toxicol Sci.* 2018 Nov 1;166(1):228-239.

37. *Katarey D., Verma S.* Drug-induced liver injury // *Clin Med (Lond).* 2016 Dec. 16(Suppl 6): s104-s109.

38. *Kim S.H., Saide K., Farrell J., Faulkner L., Taylor A., Pirmohamed M., Park B.K., Naisbitt D.J. et al.* Characterization of amoxicillin- and clavulanic acid-specific T cells in patients with amoxicillin-clavulanate-induced liver injury // *Hepatology.* 2015. Sep. 62(3):887-99.

39. *Kozbial K., Moser S., Schwarzer R., Laferl H. et al.* Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment // *J Hepatol.* 2016 Oct. 65(4):856-858.

40. *Kurosaki K., Uesawa Y.* Molecular Initiating Events Associated with Drug-Induced Liver Malignant Tumors: An Integrated Study of the FDA Adverse Event Reporting System and Toxicity Predictions // *Biomolecules.* 2021 Jun 25. 11(7):944.

41. *Lamba V., Lamba J., Yasuda K., Strom S., Davila J., Hancock M.L., Fackenthal J.D., Rogan P.K., Ring B., Wrighton S.A., Schuetz E.G.* Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression // *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. Dec 15. 307(3):906-22.

42. *Lemiale V., Meert A.P., Vincent F., Darmon M., Bauer P.R. et al.* Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (Grrr-OH). Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? // *Ann Intensive Care.* 2019 Feb 1. 9(1):25.

43. *Lemos A.S., Ghabril M., Rockey D.C., Gu J., Barnhart H.X., Fontana R.J., Kleiner D.E., Bonkovsky H.L.* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury // *Dig Dis Sci.* 2016 Aug. 61(8):2406-2416.

44. *Licata A.* Adverse drug reactions and organ damage: The liver // *Eur J Intern Med.* 2016 Mar. 28:9-16.

45. *Licata A., Calvaruso V., Cappello M., Craxi A., Almasio P.L.* Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication // *Dig Liver Dis.* 2010 Feb. 42(2):143-8.

46. *Licata A., Minissale M.G., Calvaruso V., Craxi A.* A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Mar. 21(1 Suppl):112-121.

47. *Liu W., Zeng X., Liu Y., Liu J., Li C., Chen L., Chen H., Ouyang D.* The Immunological Mechanisms and

Immune-Based Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury // *Front Pharmacol*. 2021. Oct 15. 12:723940.

48. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y., Urban T.J., Aithal G.P. et al. Spanish DILI Registry; EUDRAGENE; DILIN; DILIGEN; International SAEC. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles // *Gastroenterology*. 2011 Jul. 141(1):338-47.

49. Mawatari S., Kumagai K., Oda K., Tabu K., Ijuin S., Fujisaki K. et al. Features of patients who developed hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C Virus // *PLoS One*. 2022 Jan 12. 17(1):e0262267.

50. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G. et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients // *Eur J Clin Pharmacol*. 2005. Apr. 61(2):135-43.

51. Miller E.D., Abu-Sbeih H., Styskel B., Noguera Gonzalez G.M., Blechacz B., Naing A., Chalasani N. Clinical Characteristics and Adverse Impact of Hepatotoxicity due to Immune Checkpoint Inhibitors // *Am J Gastroenterol*. 2020. Feb, 115(2):251-261.

52. Nakatani T., Roy G., Fujimoto N., Asahara T., Ito A. Sex hormone dependency of diethylnitrosamine-induced liver tumors in mice and chemoprevention by leuprorelin // *Jpn J Cancer Res*. 2001 Mar. 92(3):249-56.

53. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production // *Science*. 2007 Jul 6. 317(5834):121-4.

54. Nicolson T.J., Mellor H.R., Roberts R.R. Gender differences in drug toxicity // *Trends Pharmacol Sci*. 2010 Mar. 31(3):108-14.

55. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation // *Hepatology*. 2020 Jul. 72(1):315-329.

56. Roth S.E., Avigan M.I., Bourdet D., Brott D., Church R., Dash A., Keller D., Sherratt P., Watkins P.B., Westcott-Baker L., Lentini S. et al. Next-Generation DILI Biomarkers: Prioritization of Biomarkers for Qualification and Best Practices for Biospecimen Collection in Drug Development. // *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Feb. 107(2):333-346.

57. Russo M.W., Steuerwald N., Norton H.J., Anderson W.E., Foureau D., Chalasani N. et al. Profiles of miRNAs in serum in severe acute drug induced liver injury and their prognostic significance // *Liver Int*. 2017 May. 37(5):757-764.

58. Sakiani S., Olsen N.J., Kovacs W.J. Gonadal steroids and humoral immunity // *Nat Rev Endocrinol*. 2013. Jan, 9(1):56-62.

59. Sapena V., Enea M., Torres F., Celsa C., Rios J., Rizzo G.E.M. et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis // *Gut*. 2022 Mar. 71(3):593-604.

60. Schomaker S., Warner R., Bock J., Johnson K., Potter D., Van Winkle J., Aubrecht J. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects // *Toxicol Sci*. 2013 Apr. 132(2):276-83.

61. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet*. 2003. 42(2):107-21.

62. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. 2002 Aug. 36(2):451-5.

63. Shen T., Liu Y., Shang J., Xie Q., Li J., Yan M. et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China // *Gastroenterology*. 2019 Jun. 156(8):2230-2241.e11.

64. Solbach P., Potthoff A., Raatschen H.J., Soudah B., Lehmann U. et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year-old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report // *BMC Gastroenterol*. 2015 May 20. 15:60.

65. Stoot J.H., Coelen R.J., De Jong M.C., Dejong C.H. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases // *HPB (Oxford)*. 2010 Oct. 12(8):509-22.

66. Takikawa H., Murata Y., Horiike N., Fukui H., Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006 // *Hepatol Res*. 2009 May. 39(5):427-31.

67. Thulin P., Nordahl G., Gry M., Yimer G., Aklillu E., Makonnen E. et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts // *Liver Int*. 2014 Mar. 34(3):367-78.

68. Tian Y., Abu-Sbeih H., Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis // *Adv Exp Med Biol*. 2018. 995:159-164.

69. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J., Staessen D., Büscher H., Laporta T., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases // *J Hepatol*. 1998. Jul. 29(1):135-41.

70. Vega M., Verma M., Beswick D., Bey S., Hossack J., Merriman N., Shah A., Navarro V. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware // *Drug Saf*. 2017 Sep. 40(9):783-787.

71. Villani R., Facciorusso A., Bellanti F., Tamborra R., Piscazzi A. et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment // *PLoS One*. 2016 Dec 20. 11(12):e0167934.

72. Villanueva-Paz M., Morán L., López-Alcántara N., Freixo C., Andrade R.J., Lucena M.I., Cubero F.J. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Mar 5. 10(3):390.

73. Waller P., Shaw M., Ho D., Shakir S., Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database // *Br J Clin Pharmacol*. 2005, Feb. 59(2):213-9.

74. Wang K., Zhang S., Marzolf B., Troisch P., Brightman A., Hu Z., Hood L.E., Galas D.J. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver

injury // Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Mar 17. 106(11):4402-7.

75. Waxman D.J., Holloway M.G. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes // Mol Pharmacol. 2009 Aug. 76(2):215-28.

76. Wong M.C.S., Huang J.L.W., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., Chan H.L.Y., Ng S.C. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan. 16(1):57-73.

77. Woodward C., Smith J., Acreman D., Kumar N. Hepatocellular carcinoma in body builders; an emerging

rare but serious complication of androgenic anabolic steroid use // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2019 May. 23(2):174-177.

78. Yuan L., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury // Clin Liver Dis. 2013. Nov. 17(4):507-18, vii.

79. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC // Hepatology. 2006 Mar. 43(3):515-24.

#### Сведения об авторах:

**<sup>1</sup>Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 8 777 228 15 81, e-mail: bedelbaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>, г. Алматы, Казахстан;

**<sup>2</sup>Рахметова Венера Саметовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии НАО «Медицинский университет Астана», телефон 8 701 185 55 57, e-mail: venerarakhmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>, г. Астана, Казахстан;

**<sup>1</sup>Камалова Баян Бижановна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, телефон 8 707 114 46 20, e-mail: bb.kamalova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>; г. Алматы, Казахстан;

**<sup>1</sup>Ужегова Елена Борисовна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, 8 701 576 99 18, e-mail: elena1844@yandex.kz., <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>; г. Алматы, Казахстан;

**<sup>1</sup>Ердаш Базарбай** - ассистент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, 8 708 158 5005, e-mail: bazeke621@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>; г. Алматы, Казахстан.

#### Контактная информация:

**<sup>1</sup>Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>,

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул.Толле би, 94

**e-mail:** bedelbaeva@mail.ru,

**Тел.** 8 777 228 15 81