https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-2-262-268

Check for updates

Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов

И.Р.Фатхуллина [1, 2] ✉, *Е.И.Кондратьева* [1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

Проблема повышенного риска развития нежелательных реакций у пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма лекарственных средств продолжает активно изучаться. **Целью** работы явилась демонстрация важности учета фармакогенетических особенностей и взаимодействия лекарственных препаратов (ЛП) при лечении муковисцидоза (МВ). **Результаты.** В статье приводится клиническое наблюдение токсического гепатита у 11-летнего ребенка с МВ (генотип F508del/F508del в гене *CFTR*) и синдромом Жильбера (генотип 7TA/7TA в гене *UGT1A1*), получавшего таргетную терапию ЛП элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, спровоцированного взаимодействием с другими ЛП – умеренными ингибиторами CYP3A (флуконазол и пирантел), назначенными самостоятельно без консультации врача. **Заключение.** При назначении на фоне CFTR-модуляторов других ЛП необходимо учитывать взаимодействие препаратов согласно инструкции, желательно определять наличие синдрома Жильбера с учетом пожизненного применения таргетной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, модуляторы CFTR, таргетная терапия, токсический гепатит, синдром Жильбера, фармакогенетика.
Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.
Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка медицинской технологии прогнозирования и оценки эффективности и безопасности терапии CFTR модуляторами муковисцидоза» (№ госрегистрации: 123052200007-4).
Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного согласия одобрены Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1 от 18.03.24 (председатель – профессор Л.Ф.Курило).
© Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И., 2025

Для цитирования: Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И. Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 262–268. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-262-268

The development of toxic drug-induced hepatitis in a slow metabolizer with cystic fibrosis

Irina R. Fatkhullina [1, 2] ✉, *Elena I. Kondratyeva* [1, 2]

[1] Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

[2] State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Kominterna 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

The increased risk of adverse drug reactions in patients with genetically determined features of drug metabolism is actively studied. **The aim** was to demonstrate the importance of taking into account pharmacogenetic features and drug interactions for the treatment of cystic fibrosis. **Results.** The article describes a case of toxic hepatitis in an 11-year-old child with cystic fibrosis (genotype F508del/F508del in the *CFTR* gene) and Gilbert’s syndrome (genotype 7TA/7TA in the *UGT1A1* gene), who received targeted therapy with the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. The adverse reaction was provoked by interactions with other drugs, moderate CYP3A inhibitors (fluconazole and pyrantel) that were self-prescribed without consulting the doctor. **Conclusion.** When prescribing other drugs against the CFTR modulator treatment, it is necessary to take into account the interactions between the drugs according to the drug labels and it is advisable to determine the presence of Gilbert’s syndrome because of the lifelong use of targeted therapy.

Key words: cystic fibrosis; CFTR modulators; targeted therapy; toxic hepatitis; Gilbert’s syndrome; pharmacogenetics.
Conflict of interest. Both authors declare no conflict of interest.
Funding. The study was carried out as part of the research “Development of a medical technology for predicting and assessing the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators for cystic fibrosis” (state registration number: 123052200007-4).
Ethical review. The study and the informed consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.1 dated March 18, 2024 (chairman – professor L.F.Kurilo).
© Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I., 2025

For citation: Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I. The development of toxic drug-induced hepatitis in a slow metabolizer with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 262–268 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-262-268

Муковисцидоз (МВ) – генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*), которые приводят к нарушению функции белка CFTR. На сегодняшний день наиболее эффективной таргетной терапией является трехкомпонентный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, действие которого направлено на все механизмы, вызванные дефектом гена *CFTR* [1]. Эффективность и безопасность таргетной терапии доказана во многих исследованиях [2, 3]. Одной из частых нежелательных реакций (НР), согласно инструкции к препарату, является повышение уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови [3, 4]. У пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма лекарственных средств отмечается повышенный риск развития НР.

Приводится клиническое наблюдение развития токсического гепатита у пациента с МВ – медленного метаболизатора лекарственных препаратов (ЛП) – при взаимодействии CFTR-модулятора элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с умеренными ингибиторами CYP3A. Описана история болезни пациента 11 лет со смешанной формой МВ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – E84.8) среднетяжелого течения, генотип F508del/F508del. Ребенок наблюдается в отделении МВ с момента установления диагноза по результатам неонатального скрининга. Старт таргетной терапии – с марта 2023 г. в дозировке элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг 1 таблетка вечером перорально (согласно инструкции, для пациентов старше 6 лет, масса тела которых составляет > 30 кг).

Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась в соответствии с методическим рекомендациям по таргетной терапии [5] и включала следующие мероприятия:

- осмотр пациента;
- сбор жалоб и анамнеза;
- фиксация НР;
- измерение антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела);
- спирометрия (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$));
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий);
- потовый тест;
- консультация офтальмолога (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия глаза) с целью исключения катаракты.

Для определения активности метаболизма ЛП проведено исследование полиморфизмов генов, влияющих на эффективность детоксикации ксенобиотиков I и II фаз.

Клиническое наблюдение

Пациент Х. 11 лет. Диагноз – МВ, смешанная форма (E84.8), среднетяжелое течение, генотип F508del/F508del. Хронический обструктивный гнойный бронхит вне обострения. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хронический полипозный риносинусит вне обострения (полипотомия – в 2017 г.). Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Микробиологический диагноз. Хроническая стафилококковая инфекция. Однократный высев *Pseudomonas aeruginosa* (2017, 16.11.22), *Haemophilus influenzae* (16.08.23). Осложнения: белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Недостаточность витамина D.

Основание для установления диагноза МВ:

- положительный результат неонатального скрининга на МВ – иммунореактивный трипсин – 210,3 нг / мл (при норме до 65 нг / мл), ретест на иммунореактивный трипсин – 350,8 нг / мл (при норме до 40 нг / мл);
- положительный результат потовой пробы (проводимость) – 95 и 112 ммоль / л (норма – до 80 ммоль / л);
- характерная клиническая картина (недостаточная прибавка массы тела, стеаторея, кашель);
- по данным молекулярно-генетического обследования – патогенный вариант F508del в гене *CFTR* в гомозиготном состоянии.

В марте 2023 г. инициирована таргетная терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в дозировке согласно инструкции – 2 таблетки элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг утром и 1 таблетка ивакафтор 150 мг вечером перорально. В течение 1-й недели приема отмечалось усиление кашля с выделением большого количества гнойной мокроты и боли в области околоносовых пазух – данные проявления купировались самостоятельно в течение 1-й недели. Также со слов пациента зарегистрировано улучшение общего самочувствия и носового дыхания. В дальнейшем переносимость препарата удовлетворительная, НР не отмечено.

После 3 месяцев непрерывного приема ЛП ребенком и его родителями отмечено полное отсутствие кашля и мокроты, улучшение переносимости физических нагрузок. После 6 мес. таргетной терапии в связи с отсутствием высевов *P. aeruginosa* отменена ингаляционная антибактериальная терапия. Также родителями самостоятельно снижен объем базисной муколитической терапии до 1 ингаляции в день муколитического препарата в виде маннитола (до таргетной терапии применялась ингаляция дорназы-альфа 1 раз в сутки и маннитол двукратно). За все время приема таргетной терапии обострений бронхолегочного процесса не зафиксировано.

За 8 месяцев терапии зарегистрировано улучшение нутритивного статуса (прибавка массы тела на 2,8 кг, роста – на 4 см), улучшение функции внешнего дыхания (увеличение ФЖЕЛ – на 13 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ – на 25 $\%_{долж.}$), отсутствие высева грамотрицательной флоры из дыхательного тракта и снижение показателя потовой пробы до нормальных (37 ммоль / л) и пограничных значений (53 ммоль / л) (табл. 1). НР со стороны органа зрения, повышения уровня трансаминаз не выявлено. Однако отмечалось незначительное повышение общего билирубина.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Через 8 месяцев таргетной терапии по результатам планового осмотра получены следующие результаты биохимического анализа:

- 20-кратное повышение уровня функциональных печеночных проб;
- повышение общего билирубина в 2 раза, прямого – в 3 раза (см. табл. 1).

Самочувствие ребенка оставалось удовлетворительным, отсутствовали активные жалобы, ввиду чего законные представителя ребенка отказались от госпитализации. Критериями отмены препарата являются:

- повышение активности АЛТ
  или
- АСТ > 5 верхних границ нормы (ВГН)
  или
- повышение активности АЛТ
  или
- АСТ > 3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина > 2 ВГН [4].

В связи с этим рекомендовано временно отменить таргетный препарат и провести контрольные анализы, а также обследование на вирусные гепатиты и инструментальные исследования. При сборе анамнеза родители не упомянули о приеме новых ЛП, биологически активных добавок, спиртосодержащих продуктов. При повторной сдаче анализа крови выявлена отрицательная динамика со стороны всех показателей (табл. 2):

- АЛТ – 1 006 ед. / л;
- АСТ – 856 ед. / л;
- билирубин общий – 45,9 мкмоль / л;
- билирубин прямой – 32,2 мкмоль / л;
- γ-глютамилтранспептидаза (γ-ГТ) – 177 ед. / л;
- щелочная фосфатаза – 367 ед. / л.

При поступлении в стационар ребенок предъявлял жалобы на слабость, боль в ногах, головную боль, тяжесть в животе; в биохимических анализах крови выявлено нарастание трансаминаз, однократное появление светлого разжиженного стула и темной мочи.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с инфекционными больными или носителями отрицает. Сведения о контактах с животными, грызунами, птицами, сырьем животного происхождения: живет в частном доме, есть домашние животные – коты, собаки (некоторые живут во дворе), хомяк. Со слов, все животные регулярно наблюдаются у ветеринара. Купание в открытых водоемах, укусы насекомых, животных – отрицает. Употребление воды из открытых источников, некипяченой воды, прием пищи в местах общественного питания – отрицает. Профилактические прививки проведены в соответствии с календарем прививок, принятым в Российской Федерации.

Проведен комплекс исследований – исключена инфекционная этиология гепатита (отрицательные результаты серологических маркеров вирусных гепатитов – HCV, HBV, HAV, HDV, HEV, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр антител класса IgG и IgA к *Toxoplasma gondii, Yersinia enterocolitica, Brucella*), исключено аутоиммунное поражение печени (отрицательные маркеры аутоиммунных гепатитов).

По данным компьютерной томографии печени – патологии сосудистой системы не выявлено; проведена фиброэластометрия печени – F2 по шкале *Metavir* (умеренные проявления фиброза), степень S.0 – норма (отсутствие стеатоза). Двукратно в динамике при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены эхографические признаки спленомегалии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, портальной лимфоаденопатии, умеренного илеостаза.

По результатам обследования уставлен следующий диагноз: токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита (К71.2 по классификации МКБ-10).

На фоне отмены таргетной терапии, проводимой инфузионной терапии (натрия хлорид + декстроза внутривенно (в/в) 14 дней), N-ацетилцистеин + натрия хлорид внутривенно

Таблица 1

Динамика основных показателей эффективности и безопасности в течение 8 мес. применения таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 1

The main indicators of efficacy and safety during 8 months of targeted therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Показатель	Старт	14 дней	3 мес.	6 мес.	8 мес.
Масса тела, кг	30,2	30,2	31	32	33
Рост, см	143	143	143	144	147
ИМТ, кг / м^2	14,8	14,8	15,2	15,4	15,3
Потовая проба, проводимость, ммоль / л	104	37	*	*	53
ФЖЕЛ, л / %$_{долж.}$	1,97 / 84	2,25 / 96	2,37 / 101	2,41 / 101	2,46 / 97
ОФВ$_1$, л / %$_{долж.}$	1,71 / 85	2,08 / 104	2,23 / 111	2,26 / 110	2,37 / 110
АЛТ, ед. / л	16	17,7	41,0	31,4	854,2
АСТ, ед. / л	19,4	19,3	34,1	37,8	719,9
Билирубин общий (норма – до 21 мкмоль / л), прямой (до 5,1 мкмоль / л)	8,0	26,1	26,2	28,3	Общий – 40,4 Прямой – 15,4
Осмотр офтальмолога (наличие катаракты)	Катаракты нет	–	–	–	Катаракты нет
Микробиологическое исследование мокроты	*Candida albicans*	–	Роста значимой флоры нет	*H. influenzae*	*H. parainfluenzae*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; * – потовая проба не проводилась ввиду отсутствия реактивов.

Note: *, sweat test was not performed due to lack of reagents.

Таблица 2
Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 2
Changes in the biochemical blood test parameters

Время проведения анализа	Трансаминазы, ед. / л		Билирубин, мкмоль / л			ЩФ, ед. / л	γ-ГТ, ед. / л
	АЛТ	АСТ	общий	связанный	свободный		
Ноябрь 2023 г. (8 мес. терапии)	854,2	719,9	40,4	15,4	25,03	–	–
Ноябрь 2023 г. (контрольный анализ амбулаторно)	1 067	850	50,3	21,8	28,5	367	–
Декабрь 2023 г. (при поступлении в стационар)	1 189	1 212	38,5	6,75	31,75	292	132
Декабрь 2023 г. (через 1 нед. лечения)	1 208	1 068	30,2	11,3	18,8	303	133
Декабрь 2023 г. (при выписке из стационара)	289	124	19,1	5,8	13,2	221	66
Январь 2024 г. (1 мес. после выписки)	47	45	13	4,8	8,2	–	–
Февраль 2024 г. (спустя 1 нед. приема ½ дозы)	49	45	18,1	6,0	12,1	–	–
Март 2024 г. (спустя 1 нед. приема 2 утренних таблеток ежедневно, вечерняя таблетка – через день)	38	36	16,8	5,9	10,9	–	–
Март 2024 г. (спустя 1 нед. приема полной дозировки)	49	45	17,5	4,3	13,2	–	–
Май 2024 г.	36	38	22,5	7,5	15,0	–	–
Август 2024 г.	25	27	18	5,6	12,4	–	–

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; γ-ГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

10 дней, гепатопротективной терапии (урсодезоксихолевая кислота перорально 14 дней, фосфолипиды в/в 7 дней), лактулоза перорально 10 дней, эзомепразол в/в 10 дней, алгелдрат + магния гидроксид перорально 10 дней) отмечалась положительная динамика в виде нормализации состояния и улучшения общего самочувствия. Уровень ферментов печени значительно снизился (АСТ – в 4,1 раза, АСТ – в 9,7 раза), в 2 раза снизился уровень общего билирубина, γ-ГТ, а прямой билирубин нормализовался (см. табл. 2).

После выписки из стационара пациенту рекомендовано продолжить пероральный прием урсодезоксихолевой кислоты длительно, начать курс адеметионина перорально (1 мес.) с последующей консультацией в отделении МВ для решения вопроса о возобновлении таргетной терапии.

Спустя 1 месяц после выписки из стационара трансаминазы нормализовались (см. табл. 2). Принято решение начать прием таргетной терапии с $^1/_2$ дозы, согласно инструкции к препарату, постепенно доводя до полной дозировки под контролем состояния пациента и биохимического анализа крови.

Проведено молекулярно-генетическое исследование на поиск носительства генотипов медленных метаболизаторов генов I–II фазы метаболизма ксенобиотиков. Выявлены генотипы A/A варианта c.472G>A гена *COMT*, T/T варианта c.-330C>T гена *CAT* и Pro/Leu варианта c.599C>T гена *GPX1*, которые связаны со снижением скорости детоксикации. Выявлен генотип Del/Del варианта (нулевой генотип) гена *GSTM1,* связанный с уменьшением скорости утилизации ксенобиотиков. Выявленные генотипы *4/*5D варианта c.341T>C гена *NAT2* и *4/*6B варианта c.590G>A гена *NAT2* также связаны с пониженной скоростью детоксикации, фенотипом промежуточного ацетилятора (*intermediate acetylator*). Также отмечено снижение активности фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) гена *UGT1A1,* что подтвердило наличие синдрома Жильбера с генотипом 7TA/7TA. Выявленный генотип соответствует сниженной активности фермента, что определяет снижение процессов глюкуронидации – одного из процессов, происходящих во II фазе детоксикации ЛП в печени.

После выписки из стационара при дополнительном расспросе обнаружен факт применения ребенком антигельминтного препарата (международное непатентованное наименование – пирантел (применялся параллельно с домашними животными с целью профилактики гельминтоза) и противогрибкового препарата – международное непатентованное наименование – флуконазол (для профилактики кандидоза слизистых оболочек)), что, вероятнее всего, и вызвало развитие токсического гепатита, исходя из фармакокинетических механизмов взаимодействия препаратов [4]. Назначение данных препаратов не согласовывалось с лечащим врачом и применялось самостоятельно.

Обсуждение

Диагноз и терапевтическая тактика токсического лекарственного поражения печени (ЛПП) определяется согласно принятым подходам [6]. Вероятность развития ЛПП рассматривается всегда с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды [7].

При назначении таргетной терапии пациентам с МВ требуется тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей в соответствии с Клиническими рекомендациями «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021) [8] и Методическими рекомендациями «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)» (2023) [5]. Трансаминазы, билирубин определяются на старте таргетной терапии, через 2 нед., далее – каждые 3 мес., а по показаниям – чаще, что позволяет своевременно выявлять возможные НР и корректировать лечение.

По данным приведенного клинического наблюдения продемонстрирована важность учета фармакогенетических особенностей и взаимодействий ЛП

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

при назначении таргетной терапии для лечения МВ. У пациента выявлен патогенный вариант F508del в гомозиготном состоянии в гене *CFTR*, что определяет тяжелое течение заболевания и необходимость назначения трехкомпонентного препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. В то же время наличие синдрома Жильбера и выявленные генотипы полиморфных вариантов генов *COMT, CAT, GPX1, GSTM1 и NAT2* указывают на замедленный метаболизм ксенобиотиков, что значительно повышает риск развития токсических НР.

Ключевым фактором, приведшим к развитию токсического гепатита, вероятно, учитывая, что активный компонент элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор метаболизируется через систему цитохрома Р450, явилось ингибирование CYP3A, что может привести к значительному увеличению концентрации препарата в крови. Это, в свою очередь, увеличивает нагрузку на печень и приводит к повреждению гепатоцитов, особенно у пациентов с замедленной детоксикацией. Согласно инструкции к препарату, при совместном применении препарата с флуконазолом площадь под фармакокинетической кривой (*area under the curve* – AUC) ивакафтора увеличилась в 2,9 раза. Продемонстрировано, что совместное применение с умеренными ингибиторами CYP3A может увеличить AUC тезакафтора и элексакафтора примерно в 1,9–2,3 и 2,1 раза соответственно [4]. При совместном применении с умеренными ингибиторами CYP3A доза препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор должна быть уменьшена, однако этого не было проведено при использовании самолечения.

Повышение трансаминаз в разы свидетельствует о гепатоцеллюлярном поражении печени у ребенка. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обусловливает тяжелое повреждение печени, высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов). Типично острое течение [9].

Положительная динамика, достигнутая после отмены препарата и проведения дезинтоксикационной и гепатопротективной терапии, подтверждает токсическую природу гепатита. Не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП [6]. Часто используется N-ацетилцистеин. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности доказана по данным рандомизированных клинических исследований, однако по результатам других исследований установлены только некоторые преимущества [10–12].

Пациент также получал адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe), который играет важную роль в биохимических процессах: трансметилирования (обеспечивает биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (обеспечивает синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков), аминопропилирование (синтез полиаминов: путресцин, спермидин, спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации) [13, 14].

Возобновление таргетной терапии в сниженной дозировке с постепенной титрацией до полной дозы под контролем биохимических показателей является оптимальной тактикой в подобных ситуациях.

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирована важность следующих факторов:

- проведение фармакогенетического анализа до назначения терапии, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями;
- разъяснительная работа с пациентами и их семьями, направленная на предотвращение самостоятельного назначения любых ЛП;
- регулярный мониторинг биохимических показателей для своевременного выявления НР и предотвращения их прогрессирования.

Показаны положительные эффекты таргетной терапии МВ препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 8 мес. у пациента 11 лет и важность продолжения динамического наблюдения, оценки взаимодействия с другими ЛП и консультации с лечащим врачом и клиническим фармакологом при необходимости.

Стоит отметить, что в руководствах Всемирной организации здравоохранения отсутствуют рекомендации о профилактическом приеме антигельминтных препаратов у людей. Профилактические меры у домашних животных должны проводиться после консультации с ветеринарным врачом. В случае подозрения на гельминтозы у человека следует провести лабораторное подтверждение диагноза и проконсультироваться с лечащим врачом для назначения терапии.

Заключение

Случай развития токсического гепатита у пациента с МВ, получающего таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, подчеркивает необходимость строгого соблюдения инструкции по применению препарата, особенно у пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма.

Литература

1. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
2. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
3. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
4. Видаль. Трикафта (Trikafta): инструкция по применению. Доступно на: *https://www.vidal.ru/drugs/trikafta* [Дата обращения: 10.01.25].

5. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2023. Доступно на: *https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf*
6. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
7. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injurywith autoimmune features. *Semin. Liver Dis*. 2014; 34 (2): 194–204. DOI: 10.1055/s-0034-1375959.
8. Союз педиатров России. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: *https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf* [Дата обращения: 10.01.25].
9. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011; 89 (6): 806–815. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
10. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 10 (4): 517–536. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
11. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc. 2014; 89 (1): 95–*106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
12. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H. et al. N-Acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: a systematic review. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868.
13. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int. J. Pharmac. Sci. Res*. 2014; 5 (12): 1000–1007. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69.
14. Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А. и др. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (4): 20–33. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1.

Поступила: 16.01.25
Принята к печати: 23.02.25

References

1. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
2. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
3. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
4. Vidal. [Trikafta: Instructions for medical use]. Available at: *https://www.vidal.ru/drugs/trikafta* [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
5. The Union of Pediatricians of Russia. [Targeted therapy for cystic fibrosis. Methodological recommendations]. 2023. Available at: *https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf* [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Ju., Raihelson K.L. et al. [Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroyenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019; 29 (1): 85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (in Russian).
7. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injurywith autoimmune features. *Semin. Liver Dis*. 2014; 34 (2): 194–204. DOI: 10.1055/s-0034-1375959.
8. The Union of Pediatricians of Russia. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis. 2021. Available at: *https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf* [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
9. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011; 89 (6): 806–815. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
10. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 10 (4): 517–536. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
11. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc*. 2014; 89 (1): 95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
12. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H. et al. N-Acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: a systematic review. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868.
13. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int. J. Pharmac. Sci. Res*. 2014; 5 (12): 1000–1007. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69.
14. Reichelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A. et al. [Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases and the role of ademetionine in its treatment: A literature review and resolution of the Expert Council]. *Rossiyskiy zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2024; 34 (4): 20–33. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1 (in Russian).

Received: January 16, 2025
Accepted for publication: February 23, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Фатхуллина Ирина Ринатовна – заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8005-5121*)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8005-5121*)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6395-0407*)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6395-0407*)

Участие авторов

Фатхуллина И.Р. – написание статьи, работа с материалом, коррекция фактического материала
Кондратьева Е.И. – идея статьи, формализация задачи, сбор материала, написание статьи, редактирование
Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Fatkhullina I.R. – writing the article, processing the material, correcting the factual information
Kondratyeva E.I. – the idea of the article, formalization of the objective, collecting the material, writing the article, editing
Both authors made a significant contribution to the research, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.