

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148>  
УДК 616.36-085.065.099

## Лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном: описание клинического случая

Ю.Ф. Шумская<sup>1, 2</sup>, Т.С. Нефедова<sup>1</sup>, Д.А. Ахмедзянова<sup>1</sup>, Д.С. Бакирханов<sup>1</sup>,  
Ю.А. Газизова<sup>1</sup>, М.Г. Мнацаканян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы 127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

### Аннотация

Приведен клинический случай развития острого гепатита, подтвержденного гистологическим исследованием биоптатов печени. Пациентке 24 лет в связи с дебютом рассеянного склероза проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, при контроле через 15 дней показатели печеночных ферментов в пределах нормы. При обследовании через 2 мес. в анализах крови отмечено развитие синдрома цитолиза. Исключены очевидные причины гепатита, для верификации диагноза выполнена биопсия печени, по данным которой выявлена картина острого гепатита высокой гистологической активности с развитием субмассивных некрозов. Ситуация трактована как лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном. На фоне терапии пероральным преднизолоном процесс купирован. Представленный клинический случай описывает развитие тяжелого острого гепатита после пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона у пациентки с дебютом рассеянного склероза.

<b>Ключевые слова:</b>	лекарственное поражение печени, метилпреднизолон, пульс-терапия, гепатотоксичность, рассеянный склероз, описание случая.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Согласие пациента:</b>	пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.
<b>Для цитирования:</b>	Шумская Ю.Ф., Нефедова Т.С., Ахмедзянова Д.А., Бакирханов Д.С., Газизова Ю.А., Мнацаканян М.Г. Лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном: описание клинического случая. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):144–148. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148</a> .

## Drug-induced liver injury after high-dose methylprednisolone: Clinical case

Yuliya F. Shumskaya<sup>1, 2</sup>, Tamara S. Nefedova<sup>1</sup>, Dina A. Akhmedzyanova<sup>1</sup>,  
Donier S. Bakirkhanov<sup>1</sup>, Yuliya A. Gazizova<sup>1</sup>, Marina G. Mnatsakanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Department of Health, 24-1 Petrovka str., 127051, Moscow, Russia.

Шумская Юлия Федоровна, e-mail: [yu.shumskaia@npscmr.ru](mailto:yu.shumskaia@npscmr.ru).

## Abstract

We present a clinical case of acute hepatitis confirmed by liver biopsy. A 24-year-old patient underwent pulse therapy with methylprednisolone due to the onset of multiple sclerosis. The liver enzyme values were within the normal range 15 days later. Blood tests revealed the development of cytotoxicity syndrome during an unrelated medical examination two months later. Obvious causes of hepatitis were excluded, and liver biopsy was performed to verify the diagnosis. The biopsy showed a picture of acute hepatitis with high histological activity and development of submassive necrosis. The situation was interpreted as drug-induced liver injury after pulse therapy with methylprednisolone. Oral prednisone therapy was prescribed, and the inflammation and liver injury were reverted. The presented clinical case highlights the importance of follow-up of patients receiving high doses of methylprednisolone.

<b>Keywords:</b>	drug-induced liver injury, methylprednisolone, pulse therapy, hepatotoxicity, multiple sclerosis, clinical case.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Patient's consent:</b>	the informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form was obtained from the patient.
<b>For citation:</b>	Shumskaya Y.F., Nefedova T.S., Akhmedzyanova D.A., Bakirkhanov D.S., Gazizova Y.A., Mnatsakanyan M.G. Drug-induced liver injury after high-dose methylprednisolone: Clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):144–148. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148</a> .

## Введение

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это повреждения печени, вызванные лекарственными препаратами или их метаболитами. ЛПП представляют собой наиболее частую причину развития острой печеночной недостаточности, которая может приводить к необходимости трансплантации печени [1, 2]. Сложности для клиницистов заключаются в невозможности предугадать развитие поражения печени, а также в отсутствии специфических диагностических тестов. Это приводит к вынужденной необходимости рассмотрения ЛПП в качестве диагноза исключения, способствует увеличению периода времени от начала заболевания до инициации терапии, а также к продолжению применения токсичных препаратов. Последнее особенно актуально в отношении использования кортикостероидов, так как именно препараты этой группы являются терапией первой линии для лечения тяжелых гепатитов, в частности аутоиммунного генеза [3], в связи с чем недооцениваются возможные риски ЛПП вследствие приема этой группы препаратов. Высокие дозы метилпреднизолона внутривенно активно используются для лечения острых периодов различных аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза [4]. Мы приводим клинический случай развития острого гепатита, подтвержденного гистологическим исследованием биоптатов печени после лечения дебюта рассеянного склероза пульс-терапией метилпреднизолоном.

## Клинический случай

Пациентка 24 лет в марте 2020 г. отметила онемение кожи передней поверхности туловища, затем конечностей. В июне 2020 г. выполнена МРТ головного мозга: МР-признаки многоочагового поражения супра- и интенториальных структур головного мозга, удовлетворяющих критериям пространственного и временного распространения MAGNIMS 2016 и McDonald 2017, характерных для проявлений рассеянного склероза с наличием активных очагов. В связи с дебютом рассеянного склероза

проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в/в в течение 5 дней), при контроле через 15 дней показатели печеночных ферментов в пределах нормы. При обследовании перед началом терапии интерфероном бета 1а в августе 2020 г. в анализах крови отмечено повышение АЛТ до 204,2 ед/л (при норме до 31), АСТ 121,2 ед/л (при норме до 33) при нормальных показателях ЩФ, ГГТ и билирубина. Контроль анализов через 2 нед.: АЛТ 1679 ед/л, АСТ 681 ед/л, ГГТ 48 ед/л (при норме до 73), ЩФ 49 ед/л (при норме до 360), билирубин общий 43,6 мкмоль/л (при норме до 21), непрямого 29,4 мкмоль/л (при норме до 15). Исключены вирусные гепатиты: anti-HAV IgM, anti-HEV IgM, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV IgM, EBV VCA IgG отрицательны. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: дисформия желчного пузыря, признаки взвеси в желчном пузыре. При тщательном расспросе исключен алкогольный генез поражения, лекарственных препаратов, биологически активных добавок и растительных средств пациентка не принимала. Начата терапия адеметионином перорально 1200 мг/сут. В анализах крови через неделю: АЛТ 1903 ед/л, АСТ 926 ед/л, ГГТ 71 ед/л, билирубин общий 41,5 мкмоль/л. Пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

При поступлении предъявляла жалобы на желтушность склер, кожных покровов, общую слабость. Общее состояние относительно удовлетворительное, при осмотре кожные покровы физиологической окраски, иктеричность склер. Печень не увеличена. В анализах крови: АЛТ 1475 ед/л, АСТ 620 ед/л, ГГТ 70 ед/л, ЩФ 136 ед/л, общий билирубин 47,2 мкмоль/л, прямой билирубин 12 мкмоль/л (при норме до 5). Показатели функции почек, СРБ, иммуноглобулины, электрофорез белков, сывороточный церулоплазмин – в пределах референса. При исследовании серологических маркеров аутоиммунного гепатита: SLA/LP, LC-1, LKM-1, gp210, PML, Sp100, M2-3E, AMAM2, SSA/Ro-52 отрицательны.

Выполнена трепан-биопсия печени. По результатам гистологического исследования: дольковое и балочное

строение прослеживается не везде. Единичные внутридольковые некрозы гепатоцитов (от 1–3 до 5–6 клеток) с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Значительное количество центрилобулярных сливающихся некрозов гепатоцитов с лимфо-макрофагальной (с примесью эозинофилов и нейтрофилов) инфильтрацией, занимающих от половины до 2/3 площади долек. В этих участках отмечается резорбция детрита с оголением стромы печени, очаговые кровоизлияния, скопления макрофагов, заполненных цероидом, окрашенным билирубином (рис. 1, 2).

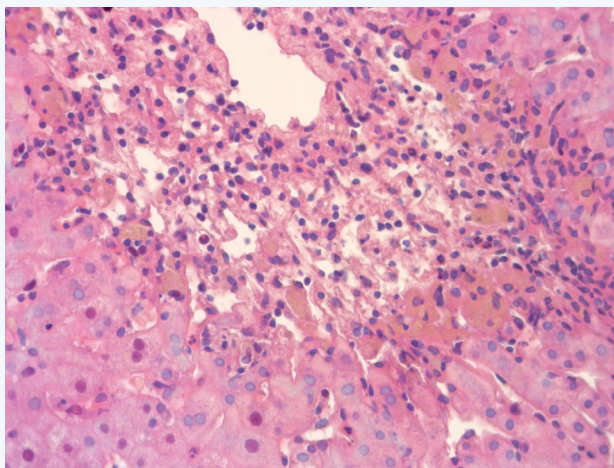


Рис. 1. Центрилобулярные некрозы гепатоцитов с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилин/эозин. Увеличение × 400

Fig. 1. Centrilobular necrosis of hepatocytes with lymphocyte and macrophage infiltration. Hematoxylin/eosin staining. 400× magnification

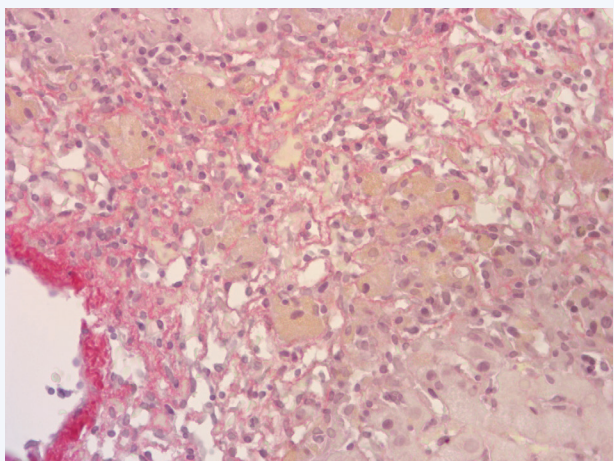


Рис. 2. Резорбция детрита с оголением стромы печени, скопления макрофагов, заполненных цероидом, окрашенным билирубином. Окраска гематоксилин/эозин. Увеличение × 250

Fig. 2. Detritus resorption with liver stroma exposure. Clusters of macrophages filled with a ceroid stained with bilirubin. Hematoxylin/eosin staining. 250× magnification

Умеренная диффузная гипертрофия и очаговая гиперплазия клеток стенки синусоида, морфологическая картина острого гепатита высокой гистологической активности с развитием субмассивных некрозов в стадии резорбции, индекс гистологической активности по Knodell: 10-3-1-1 (15); стадия фиброза 1. Несмотря на низкий показатель по шкале RUCAM (2 балла), говорящий о низкой

вероятности связи поражения печени и приема препарата, предположено развитие отсроченного лекарственного поражения печени по варианту идиосинкразии.

Учитывая тяжесть поражения печени по данным гистологического исследования, массивный воспалительный инфильтрат и крупные зоны резорбции, было принято решение начать противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами: преднизолон 40 мг перорально в течение 7 дней с последующим снижением дозы до 20 мг (прием в течение 4 нед.) с последующим снижением дозы вплоть до полной отмены. Через неделю после начала лечения: АЛТ 633 ед/л, АСТ 132 ед/л, ГГТ 130 ед/л, ЩФ 49 ед/л, общий билирубин 24,1 мкмоль/л, прямой билирубин 5,1 мкмоль/л. При контроле анализов через 1 мес. уровень АЛТ составил 211 ед/л, АСТ 92 ед/л, ГГТ 36 ед/л, общий билирубин 20 мкмоль/л; через 3 мес. все ранее указанные показатели в пределах нормальных значений (динамика биохимических показателей представлена на рис. 3).

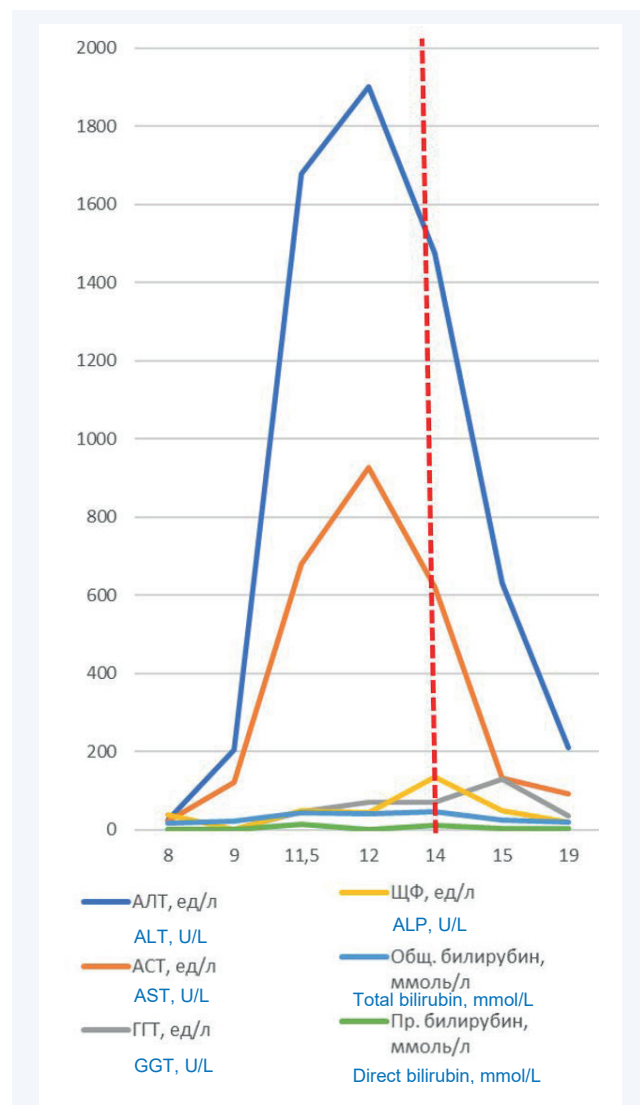


Рис. 3. Динамика биохимических показателей в течение заболевания (указаны недели от проведения пульс-терапии). Красной пунктирной линией указан момент начала терапии преднизолоном

Fig. 3. Dynamics of biochemical parameters during the disease (weeks from pulse therapy are indicated). The red dotted line indicates the start of prednisone therapy



## Дискуссия

Представленный клинический случай описывает развитие тяжелого ЛПП по типу острого гепатита после пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона у пациентки с дебютом рассеянного склероза. Побочные эффекты применения высоких доз глюкокортикостероидов, такие как нарушение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления, тахикардия, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушения сна широко известны. Однако гепатотоксичность, вызванная глюкокортикостероидами, редко попадает в поле зрения клиницистов.

ЛПП, ассоциированные с метилпреднизолоном, описаны в литературе в основном у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями [5–8] и офтальмопатией Грейвса, вероятно, ввиду более частого употребления пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона. Исследование V. Nociti и соавт. показало, что у 8,6% пациентов с рассеянным склерозом, получающих лечение высокими дозами метилпреднизолона, отмечено развитие ЛПП [9]. Тяжесть течения гепатита варьируется от легких асимптомных форм до тяжелых, вплоть до летального исхода, как показали в своей работе M.E. Zoubek и соавт. [10].

Сложность в лечении пациентки состояла в дифференциации аутоиммунopodobного фенотипа ЛПП от собственно истинного лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита, не всегда сопровождающегося

повышением определяемых аутоантител [3]. Как возможный вариант дифференциации нами была рассмотрена оценка ответа на терапию преднизолоном и динамическое наблюдение. Вопрос эффективности начала терапии преднизолоном в данной клинической ситуации дискуссионен, принятое нами решение о начале терапии основывалось на данных гистологического исследования и возможности предупреждения новых волн некрозов гепатоцитов.

Таким образом, ЛПП, ассоциированное с метилпреднизолоном, не является редким побочным явлением, однако требует исключения альтернативных диагнозов. Пациенты с картиной острого гепатита требуют полноценного обследования, включающего лабораторные и инструментальные данные, в том числе биопсию печени, а также тщательный сбор анамнеза: употребление алкоголя, прием лекарственных средств и биологически активных добавок.

С нашей точки зрения, важным является повышение осведомленности врачей о гепатотоксичных эффектах высоких доз метилпреднизолона и повышение настороженности в отношении этой проблемы.

## Заключение

При проведении терапии высокими дозами метилпреднизолона необходимо мониторинг показателей функции печени, учитывая гепатотоксичный эффект препарата.

## Литература / References

1. Kuna L., Bozic I., Kizivat T., Bojanic K., Mrso M., Kralj E. et al. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) – Current issues and future perspectives. *Curr. Drug Metab.* 2018;19(10):830–838. DOI: 10.2174/1389200219666180523095355.
2. Grewal P., Ahmad J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(46):6704–6712. DOI: 10.3748/wjg.v25.i46.6704.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
4. Berkovich R.R. Acute multiple sclerosis relapse. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):799–814. DOI: 10.1212/CON.0000000000000330.
5. D'Agnolo H.M.A., Drenth J.P.H. High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: A case report and brief review of literature. *Neth. J. Med.* 2013;71(4):199–202.
6. Monteserín L., Jiménez M., Linares P., Rodríguez-Martín L., Álva-

- rez-Cuenillas B., Álvarez-Cañás C. et al. Acute hepatitis secondary to high-dose intravenous methylprednisolone. *Gastroenterol. Hepatol.* 2018;41(8):508–509. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.09.002.
7. Oliveira A.T., Lopes S., Cipriano M.A., Sofia C. Induced liver injury after high-dose methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210722. DOI: 10.1136/bcr-2015-210722.
8. Rotondo E., Graziosi A., Di Stefano V., Mohn A.A. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity in a 16-year-old girl with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e226687. DOI: 10.1136/bcr-2018-226687.
9. Nociti V., Biolato M., De Fino C., Bianco A., Losavio F.A., Lucchini M. et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav.* 2018;8(6):e00968. DOI: 10.1002/brb3.968.
10. Zoubek M.E., Pinazo-Bandera J., Ortega-Alonso A., Hernández N., Crespo J., Contreras F. et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(6):825–837. DOI: 10.1177/2050640619840147.

## Информация о вкладе авторов

Шумская Ю.Ф. – разработка концепции, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Нефедова Т.С. – разработка концепции, сбор материала, редактирование.

Ахмедзянова Д.А. – разработка концепции, анализ полученных данных, редактирование.

Бакирханов Д.С. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Газизова Ю.А. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Мнацаканян М.Г. – разработка концепции, анализ полученных данных, редактирование.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругая за их точность и безупречность.

## Information on author contributions

Yuliya F. Shumskaya – conceptualization, data curation, investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Tamara S. Nefedova – conceptualization, data curation, investigation, writing, revising, and editing the manuscript.

Dina A. Akhmedzyanova – conceptualization, investigation, writing, revising, and editing the manuscript.

Donier S. Bakirkhanov – investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Yuliya A. Gazizova – investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Marina G. Mnatsakanyan – conceptualization, investigation, and supervision.

## Сведения об авторах

**Шумская Юлия Федоровна**, лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: [yu.shumskaia@npcmr.ru](mailto:yu.shumskaia@npcmr.ru).

**Нефедова Тамара Сергеевна**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-6718-8701.

E-mail: [prostotoma.22@gmail.com](mailto:prostotoma.22@gmail.com).

**Ахмедзянова Дина Альфредовна**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0001-7705-9754.

E-mail: [dina\\_akhm@mail.ru](mailto:dina_akhm@mail.ru).

**Бакирханов Дониёр Сарварович**, студент 5-го курса ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0003-1037-3700.

E-mail: [donier00@gmail.com](mailto:donier00@gmail.com).

**Газизова Юлия Алексеевна**, студент 5-го курса ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-6742-3898.

E-mail: [juliagazizova98@gmail.com](mailto:juliagazizova98@gmail.com).

**Мнацаканян Марина Генриковна**, д-р мед. наук, заведующий отделением гастроэнтерологии Университетской клинической больницы № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0001-9337-7453.

E-mail: [mnatsakanyan08@mail.ru](mailto:mnatsakanyan08@mail.ru).

 **Шумская Юлия Федоровна**, e-mail: [yu.shumskaia@npcmr.ru](mailto:yu.shumskaia@npcmr.ru).

## Information about the authors

**Yuliya F. Shumskaia**, Laboratory Technician, Department of Hospital Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Junior Researcher, Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Department of Health. ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: [yu.shumskaia@npcmr.ru](mailto:yu.shumskaia@npcmr.ru).

**Tamara S. Nefedova**, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-6718-8701.

E-mail: [prostotoma.22@gmail.com](mailto:prostotoma.22@gmail.com).

**Dina A. Akhmedzyanova**, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0001-7705-9754.

E-mail: [dina\\_akhm@mail.ru](mailto:dina_akhm@mail.ru).

**Donier S. Bakirkhanov**, Fifth-Year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0003-1037-3700.

E-mail: [donier00@gmail.com](mailto:donier00@gmail.com).

**Yuliya A. Gazizova**, Fifth-Year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-6742-3898.

E-mail: [juliagazizova98@gmail.com](mailto:juliagazizova98@gmail.com).

**Marina G. Mnatsakanyan**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology; Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0001-9337-7453.

E-mail: [mnatsakanyan08@mail.ru](mailto:mnatsakanyan08@mail.ru).

 **Yuliya F. Shumskaia**, e-mail: [yu.shumskaia@npcmr.ru](mailto:yu.shumskaia@npcmr.ru).

Received July 04, 2022

Поступила 04.07.2022