

Чудодійні ліки та медикаментозно-індуковане ураження печінки: можливі взаємозв'язки та паралелі (клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок)

Н. Б. Губергріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва¹, О. А. Гомозова³, Ю. І. Жданюк³, І. А. Козинська³

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: медикаментозно-індуковане ураження печінки, настанова EASL, настанова AASLD, тип індукованого ураження печінки, лікування.

*Чудодійні ліки — це будь-які ліки,
які діють так, як зазначено на етикетці.*
Ерік Годжинз

Пошуки чудодійного лікарського засобу (ЛЗ), здатного подолати найважче захворювання, не вщухають з появи людства. На жаль, не усі ЛЗ діють так, як хотілося б лікарям та пацієнтам, іноді їхній прийом супроводжується розвитком серйозних небажаних явищ, зокрема медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП). Передбачити виникнення МІУП досить важко, часом його розвитку сприяє передозування, а іноді — прийом препарату у звичайній, терапевтичній дозі, але протягом тривалого часу або разом з алкоголем. Один із подібних випадків ми розглянули відносно нещодавно.

Клінічний випадок

У жовтні 2022 р. на консультативний прийом до проф. Н. Б. Губергріц звернулася пацієнтка Б., 1948 р. н., зі скаргами на загальну слабкість, зниження маси тіла на 10 кг за 3 місяці, звичні запори (випорожнення кишечника 1 раз на 4–5 днів на фоні прийому проносних препаратів (препарати сени), без патологічних домішок), важкість у правому підребер'ї, виражені головні болі. Сечовипускання безболісне, не утруднене.

Аналіз анамнестичних даних

З різних причин, зокрема складних життєвих обставин, пацієнтка раніше не приділяла уваги своєму здоров'ю, не зверталася за медичною допомогою протягом багатьох років. У квітні 2022 р. в ході амбулаторного обстеження вперше діагностовано залізодефіцитну анемію (еритроцити — $2,1 \times 10^{12}/л$ (далі у дужках наводимо нормативні значення

відповідного показника: $4,1-5,1 \times 10^{12}/л$), гемоглобін — 65 г/л (110–140 г/л)), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) 37 мм/год (до 15 мм/год), призначені залізовмісні препарати не мали значного впливу на показники гемограми у динаміці (гемоглобін — 77 г/л). У травні 2022 р. було виявлено підвищення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АлАТ) — 74,97 ОД/л (3–35 ОД/л), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — 52,86 ОД/л (3–35 ОД/л)) та виражений холестатичний синдром (γ -глутаміл-транспептидаза (ГГТП) — 2016 ОД/л (0–38 ОД/л), лужна фосфатаза (ЛФ) — 214 ОД/л (30–120 ОД/л)). У серпні 2022 р. зафіксовано підвищення рівня одного з онкомаркерів шлунково-кишкового тракту — СА 19-9 (150,31 ОД/мл (до 34 ОД/мл)).

Відповідно до анамнезу, щодня протягом 14–18 років пацієнтка приймає до трьох таблеток Пенталгін (комбінований препарат, що містить метамізол, парацетамол, кофеїн, фенобарбітал, кодеїн) для купірування сильних головних болів.

Серед супутніх захворювань відзначено хронічний пієлонефрит, у нефролога не спостерігається, показники клінічного аналізу сечі не контролюються. Туберкульоз, малярію, цукровий діабет, бронхіальну астму, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію, операції, травми, переливання крові та кровозамінників заперечує. Алергологічний анамнез обтяжений через лідокаїн. Пацієнтка працювала інженером-електронником на Чорнобильській АЕС протягом 1975–1986 рр., перебувала на місці

роботи під час аварії, брала участь у ліквідації її наслідків.

Епідеміологічний анамнез не обтяжений, протягом останніх 6 місяців не відвідувала країни із несприятливою ендемічною обстановкою.

Дані об'єктивного обстеження

Загальний стан відносно задовільний, свідомість ясна, емоційно лабільна, правильної статури, незадовільний стан харчування (маса тіла 45 кг, зріст 164 см, індекс маси тіла — 16,73 кг/м²), температура тіла — 36,7 °С. Шкірні покриви чисті, бліді, сухуваті, сліди розчісувань відсутні, тургор знижений, пастозність стоп та гомілок. Язик вологий, покритий негустим білуватим нальотом. Аускультативно над легеньми ослаблене везикулярне дихання без додаткових дихальних шумів. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, частота серцевих скорочень — 68 уд./хв, артеріальний тиск — 115/75 мм рт. ст. Живіт симетричний, при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації відрізки товстої кишки трохи спазмовані, чутливі. Ділянка проекції підшлункової залози (ПЗ) безболісна. Печінка значно збільшена у розмірах, досягає гребеня клубової кістки. Селезінка не пальпується.

Результати лабораторно-інструментального обстеження

У ході лабораторного обстеження, проведеного у жовтні-листопаді 2022 р., у клінічному аналізі крові відзначено ознаки анемії (еритроцити — $2,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 75 г/л, гематокрит — 22,7% (36–42%), анізоцитоз), підвищення ШОЕ до 97 мм/год при збереженні рівня тромбоцитів, лейкоцитів та лейкоцитарної формули. У клінічному аналізі сечі відмічено гіпостенурію (відносна щільність — 1010), незначну лейкоцитурію (лейкоцити — 6–8 у полі зору), мінімальну еритроцитурію (незмінені еритроцити — 1–3 у полі зору). У копрограмі виявлено неперетравлені та частково перетравлені м'язові волокна, велику кількість включень нейтрального жиру, зерна крохмалю не виявлені. Зафіксовано помірну активність цитолітичного синдрому (АЛАТ — 112,36 ОД/л, АСАТ — 112,80 ОД/л) та виражений холестаза (ГТПП — 3536,59 ОД/л, ЛФ — 292,73 ОД/л), підвищення рівня креатиніну — 220 мкмоль/л (58–96 мкмоль/л), сечовини — 14,2 мкмоль/л (2,8–7,2 мкмоль/л), сечової кислоти — 621,83 мкмоль/л (150–350 мкмоль/л) при незмінному рівні С-реактивного білка — 0,82 мг/дл. Відзначено зниження рівня загального білка до 58 г/л (65–85 г/л), початкова гіпоальбумінемія — 32 г/л (35–52 г/л) зі збереженням рівня α_1 -, α_2 -, β - та γ -глобулінів. У ліпідогамі спостерігалась незначна гіперхолестеринемія — 6,2 ммоль/л (менше 5,2 ммоль/л) зі зростанням рівня тригліцеридів до 2,8 ммоль/л. Виявлено підвищення рівня α -амілази — 171,73 ОД/л (28–100 ОД/л), панкреатичної ізоамілази — 54,4 ОД/л (13–35 ОД/л) на фоні незмінної концентрації ліпази — 44,43 ОД/л, зниження концентрації фекальної еластази — 120,8 мкг/г (>200 мкг/г), нормоглікемії — 5,6 ммоль/л. СА 19-9 — 120,23 ОД/мл. Швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ — 16 мл/хв/1,73 м². Генетичний матеріал вірусів гепатиту (ВГ) В (ВГВ), С (ВГС) та сумарні антитіла до

ВІЛ не виявлено: результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментних аналізів дали негативні результати. Функціональна активність щитовидної залози відповідала нормативним значенням.

У ході ендоскопії верхнього відділу шлунково-кишкового тракту відзначено блідість слизової оболонки стравоходу та шлунка, їхня нормальна анатомічна будова, без ознак об'ємних, деструктивно-виразкових змін, кровотечі, ураження фатеро-вого сосочку; зафіксовано дуоденогастральний рефлюкс. Визначено рівень рН, діагностовано гіпоацидність, взято біопсійний матеріал для оцінки стану слизової оболонки шлунка за OLGA/OLGIM, виявлення *Helicobacter pylori*. Патоморфологічно діагностовано хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит; стадія хронічного гастриту за системою OLGA — 0, за системою OLGIM — 0.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) не підтверджено гепатомегалію, зафіксовану при об'єктивному обстеженні (передньо-задній розмір печінки — 134 мм, розмір лівої частки — 58 мм), візуалізовано гострий край лівої частки, рівний контур, помірне підвищення ехогенності за рахунок стеатозу, неоднорідність структури та збереження судинного малюнка печінки (рис. 1). Патологічних змін з боку внутрішньопечінкових жовчних проток, холедоха, печінкових вен, судин у воротах печінки не виявлено, так само як і вільної рідини та збільшених лімфатичних вузлів. Отримано ультразвуковий опис нормальної будови жовчного міхура з гомогенним вмістом; ПЗ у розмірах не збільшена (голівка — 22 мм, тіло — 13 мм, хвіст — 20,5 мм), але відзначено однорідне помірне підвищення її ехогенності, частковість її структури та ехоознаки ліпоїдозу органу, відсутність патологічних змін з боку вірсунгіанової протоки, а також селезінки та селезінкової вени. У ділянці печінкового кута товстої кишки візуалізовано гіпоехогенне аваскулярне утворення з нечіткими контурами, розміром 67×59 мм, компресійна проба негативна. Сформульовано висновок на користь об'ємного утворення черевної порожнини, помірних дифузних змін печінки та ПЗ у вигляді стеатозу вказаних органів. УЗД нирок: дифузні зміни паренхіми обох нирок, дрібні кісти нирок. Отримані дані УЗД ОЧП не відповідали результатам об'єктивного обстеження та лабораторного дослідження, тому прийнято рішення про використання високоточних візуалізуючих досліджень — комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), які проводилися без використання контрастної речовини, враховуючи високий вміст азотистих шлаків у крові пацієнтки.

На серії магнітно-резонансних (МР)-томограм ОЧП, зважених за T1-33 та T2-33 у трьох проекціях, відзначено значне збільшення у розмірах нормально розташованої печінки: її краніокаудальний розмір становив 20,9 см (рис. 2). Констатована дифузна неоднорідність печінки, МР-сигнал за T1-33 неоднорідно підвищений, у восьмому сегменті печінки виявлені кістозні патологічні ділянки розміром від 0,4–0,9 см у діаметрі з рідинними характеристиками

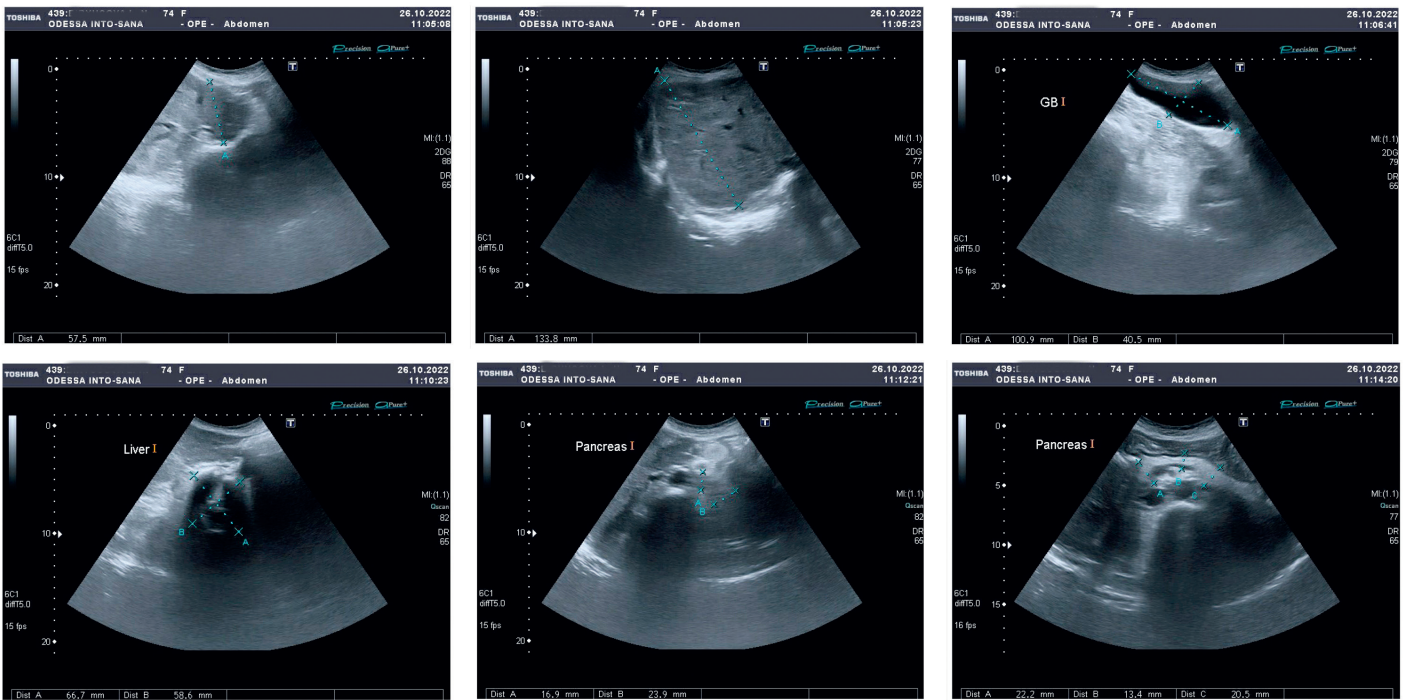


Рис. 1. УЗД ОЧП пацієнтки Б., 74 роки, власне спостереження (пояснення у тексті).

МР-сигналів (ймовірно, кісти). Розмір ворітної вени (до 1,2 см у діаметрі) не змінено, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, дефекти їхнього вмісту були відсутні.

Жовчний міхур збільшений у розмірі (3,4×9,7×4,0 см) з перегином в ділянці шийки міхура, стінка жовчного міхура потовщена до 0,3 см, вміст мав неоднорідний МР-сигнал. Розміри великих жовчних проток відповідали віковим значенням: діаметр загальної печінкової протоки не перевищував 0,8 см, холедоха – 0,5 см, дефекти вмісту були відсутні. Виявлено пришийкову дрібну ділянку з випаданням МР-сигналу в усіх послідовностях, розміром до 0,4 см у діаметрі (ймовірно, артефакт або м'який конкремент). ПЗ не збільшена у розмірах, але мала дифузно неоднорідну структуру, дрібнохвилястий контур, візуалізувалася фрагментарно з придушенням сигналу від жирової тканини. Протока ПЗ звивиста, не збільшена у розмірі: діаметр до 0,3 см; парапанкреатична жирова клітковина не має ознак набряку або інфільтрації. Селезінка не збільшена (8,8×8,4×4,5 см), має однорідну структуру; селезінкова вена не розширена. Ознаки збільшених регіональних лімфовузлів не виявлено. На рівні дослідження в усіх сегментах обох нирок виявлено субкапсулярно розташовані дрібні кістозні утворення з рідинними характеристиками сигналів, розміром 0,4–0,8 см, розширення чашково-мискової системи правої нирки до 1,9 см. Сформульовано висновки на користь вираженої гепатомегалії, жирового гепатозу, простих кіст (S2, S5, S8) печінки, застійних явищ у жовчному міхурі, пришийкового м'якого конкременту жовчного міхура, жирової перебудови ПЗ, простих кіст обох нирок.

На підставі скарг, аналізу даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень сформульовано можливий клінічний діагноз.

Основний. Хронічний медикаментозно-індукований гепатит, помірна біохімічна активність (за АлАТ) на фоні стеатозу печінки. Прості кісти печінки S2, S5, S8 невеликих розмірів. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ (вікова медикаментозно-індукована), помірна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGА – 0, за системою OLGIM – 0.

Супутний. Хронічна хвороба нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ – 16 мл/хв/1,73 м²). Анемія хронічного захворювання.

З метою корекції симптомів МІУП пацієнтці рекомендовано відмовитися від прийому Пенталгіну, що містить ацетамінофен (парацетамол) та метамізол, призначені таблетки Гептрал®* по 500 мг 2 рази на добу; для компенсації явищ зовнішньосекреторної недостатності ПЗ пацієнтці рекомендовано Креон® 50 000 ОД з основними прийомами їжі тричі на добу, 25 000 ОД з проміжними прийомами їжі 2 рази на добу (протягом усього життя), Дуфалак® по 5 мл 3 рази на добу.

Вибір Гептрал® для купірування явищ внутрішньопечінкового холестазу та зменшення цитолізу обумовлений кількома фактами. Наявність ниркової недостатності унеможливило призначення урсодезоксихолевої кислоти. Препарат S-аденозилметіоніну (SАМе) вважається ефективним препаратом для лікування МІУП: будучи активною формою метіоніну, він утворюється з субстрату L-метіоніну та аденозинтрифосфату при каталізі S-аденозилметіонінсинтазою. Завдяки трансформації метильних, сірковмісних та амінопропільних груп SАМе бере участь у процесах детоксикації, метаболізмі жовчних кислот та виробленні глутатіону, покращує плинність клітинних мембран, сприяє синтезу та секреції жовчних кислот, запобігає ураженню гепатоцитів,

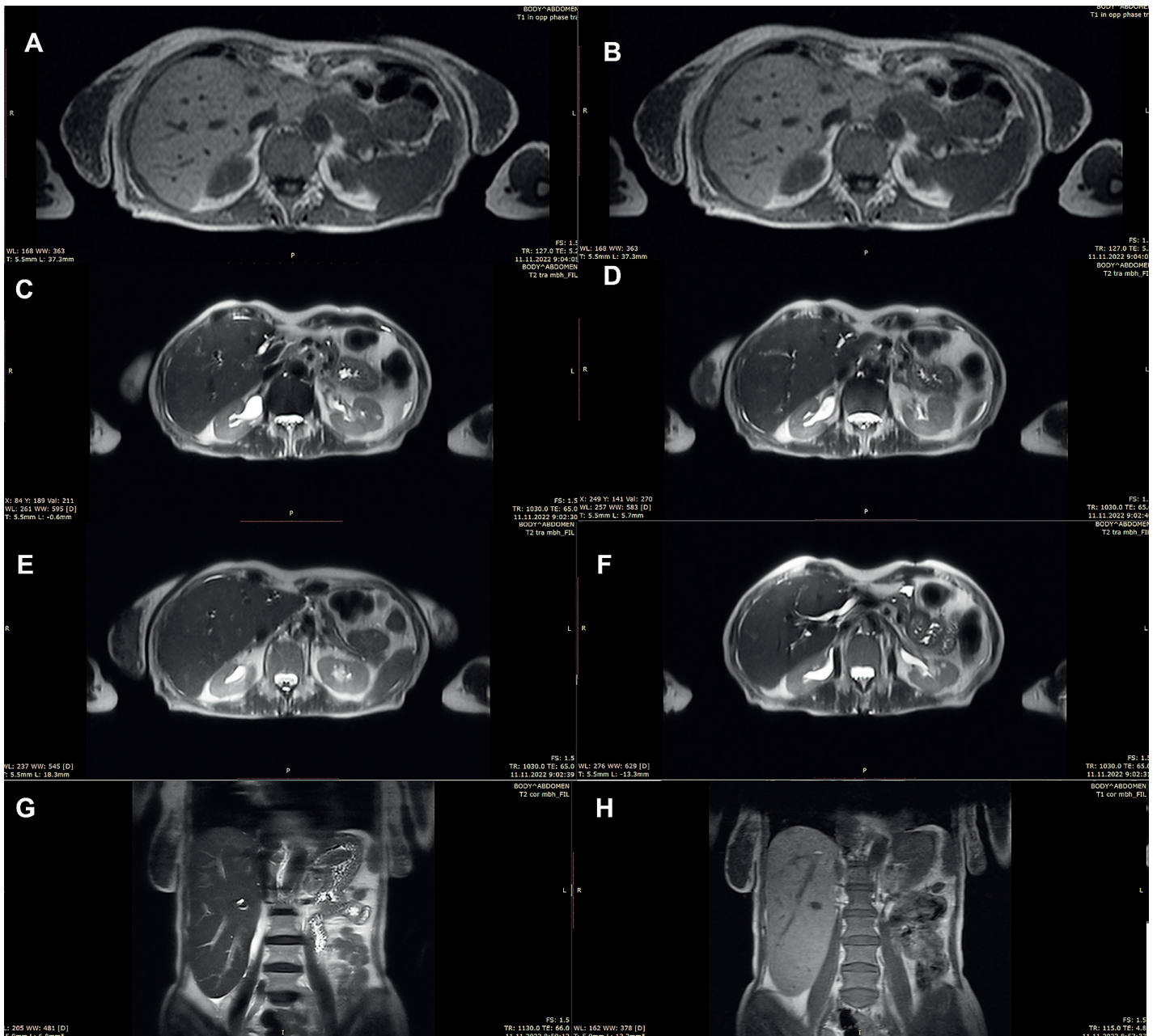


Рис. 2. МРТ пацієнтки Б., 74 роки, власне спостереження.

А, В — Т1: жирова дегенерація печінки (протилежні фази); С — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни голівки ПЗ; D — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни тіла ПЗ; Е — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни хвоста ПЗ; F — Т2, помірне розширення холедоха без обструкції (вікові зміни); G — Т2, коронарна проєкція, гепатомегалія; H — Т1, коронарна проєкція, гепатомегалія.

зменшує внутрішньопечінковий холестаз та свербіж [23]. SAME бере участь у виробленні потужного антиоксиданту — глутатіону; терапія SAME відновлює рівень глутатіону в мітохондріях [13]. SAME відіграє важливу роль у протидії токсичним ефектам вільних радикалів кисню в умовах інсулінорезистентності, що індукує цитохром P450 [16]. SAME підвищує концентрацію глутатіону у печінковій тканині, відновлює порушення транспорту глутатіону з цитозоллю через мітохондріальну мембрану [1, 18]. Порушення механізму окиснення-відновлення глутатіону спричиняють накопичення вільних радикалів, внаслідок цього відбувається активація перекисного окиснення ліпідів. Показано, що застосування SAME може компенсувати збіднення активного глутатіону [13, 22]. Доведено здатність SAME інгібувати аутоімунні явища у хворих на первинний біліарний

холангіт за рахунок наявності у препараті антиоксидантної активності та властивості підвищувати концентрацію глутатіону [22].

У патогенезі стеатогепатиту важливе підвищення активності ізоферменту 2E1 цитохрому P450. Застосування SAME знижувало концентрацію цього ізоферменту та його матричної РНК, що приводило до зменшення перекисного окиснення ліпідів [1]; зниження експресії фактору некрозу пухлини альфа та інших медіаторів запалення, при активному впливі яких посилюються запалення та фіброз печінки [37]. Доцільність лікування SAME обумовлена його здатністю пригнічувати синтез колагену I типу [28].

Антифібротичні властивості SAME та його здатність стимулювати регенерацію гепатоцитів реалізуються в його ефективності при алкогольному цирозі печінки. SAME ефективний у запобіганні фіброзу та

цирозу печінки, спричинених алкоголем [15]. У клінічних дослідженнях, що відповідають рівню В [25], показано, що при застосуванні SAME дворічна виживаність хворих на компенсований та субкомпенсований алкогольний цироз печінки класів А та В за Чайльдом — П'ю становила 90% порівняно з 73% у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Потреба у трансплантації печінки за той же період при лікуванні SAME у дозі 1200 мг на добу знизилася з 29 до 12% порівняно з групою плацебо [25].

Антидепресивна активність SAME відома протягом 30 років — перші клінічні дослідження, присвячені його ефективності при депресіях, були проведені ще на початку 1970-х рр. Однак загальна концепція, яка б пояснювала антидепресивну дію SAME, досі не розроблена. SAME відрізняється від антидепресантів усіх відомих хімічних груп, що інгібують захоплення та розпад нейромедіаторів у синаптичній щілині. Відповідно, SAME прийнято вважати атипичним антидепресантом, а його нейрофармакологічну дію пов'язувати зі стимулюванням утворення нейромедіаторів [5]. SAME має кілька фармакологічних ефектів щодо метаболізму моноамінів, бере участь у регуляції балансу нейромедіаторів [2].

Ці передумови реалізуються у клінічній ефективності SAME при депресіях [5], при афективних розладах у хворих на алкогольну залежність [4], при абстинентному синдромі (як при алкогольній, так і при опіятній абстиненції) [2, 3], оскільки із соматотропною дією препарат має тимоаналептичний ефект [7, 10]. Дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії SAME порівняно з традиційними антидепресантами. Метааналіз (рівень доказовості А) 19 клінічних досліджень за участю близько 500 хворих на депресію різного ступеня тяжкості встановив значне перевищення антидепресивної активності SAME над плацебо та збіг його ефектів з антидепресивною дією стандартних три- та гетероциклічних антидепресантів, а у низці випадків — навіть перевагу SAME порівняно з традиційними засобами за повної відсутності побічних ефектів [2]. Практично усі дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії SAME (1-й та 2-й тижні відповідно) порівняно зі стандартними антидепресантами, особливо при парентеральному введенні. Зокрема у відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні за участю 195 депресивних хворих ремісія настала через 7–15 днів парентерального введення SAME по 400 мг/добу, а при його комбінації з трициклічними антидепресантами ефекти були значно швидшими та більш вираженими, ніж при їхній комбінації з плацебо [30]. Найбільш виражено позитивний ефект терапії SAME виявляється при соматизованій депресії. Дослідження демонструють, що клінічні ознаки покращення у процесі терапії SAME відзначаються з 2-го тижня лікування, що виражається редукцією соматизованих розладів та гіпотимії. Суб'єктивно дія препарату характеризується нормалізацією м'язового тону, підвищенням активності, покращенням переносимості навантажень, відновленням здатності відчувати задоволення. Препарат можна

застосовувати при терапії широкого кола непсихотичних депресій, зокрема астенічних. Однак, якщо при лікуванні депресивних нападів та фаз, що представляють собою епізоди рекурентного депресивного розладу, препарат не має переваг перед традиційними антидепресантами та навіть поступається ним, то стосовно соматизованої дистимії SAME є одним із засобів вибору [7].

Хороша переносимість SAME, відсутність звикання до нього, вдале поєднання гепатопротекторних та антидепресивних властивостей обґрунтовують доцільність його призначення при захворюваннях печінки у комбінації з депресіями та деякими іншими психічними розладами.

Важливе місце займає SAME у терапії МІУП у зв'язку з вираженими цитопротекторними, антихолестатичними та детоксикавальними властивостями препарату [23]. В експерименті показана здатність SAME захищати печінку від пошкоджень, спричинених чотиріхлористим вуглецем, ацетамінофеном, героїном, метадоном, галактозаміном, свинцевою інтоксикацією, холестазом, індукованим циклоспорином А [12]. Ймовірно, SAME має свою захисну дію через підвищення концентрації тіолів, збільшення вмісту внутрішньоклітинного глутатіону [12]. Клінічне та біохімічне покращення при медикаментозному ураженні печінки підтверджено клінічно [6, 12].

Ефективність SAME при МІУП відображається у доцільності супроводу препаратом Гептрал® хіміотерапії злоякісних пухлин [6]. Застосування Гептрал®* у супровідній терапії дозволяє проводити курс хіміотерапії за схемою, покращити суб'єктивний стан хворих, сприяє зменшенню проявів гепатотоксичності та депресії [38]. Таким чином, В. Vincenzi et al. обстежили 105 пацієнтів з колоректальним раком, які отримували ад'ювантну терапію FOLFOX (фторурацил + кальцію фолінат + оксаліплатин) [38]. Пацієнти були розділені на 2 групи. Пацієнти контрольної групи отримували лише поліхіміотерапію. Пацієнти основної групи під час усього курсу хіміотерапії отримували Гептрал®** по 400 мг внутрішньовенно 2 рази на добу. Перенесення або відміна курсу поліхіміотерапії в основній групі відбувалися у 4 рази рідше, а зниження дози хіміопрепаратів — у 6 разів рідше, ніж у контрольній групі.

Ще у 2012 р. китайські лікарі констатували значне зниження активності цитолітичного синдрому при МІУП з достовірним зниженням підвищеного рівня АлАТ на вихідному рівні [44]. Наразі SAME активно застосовується для нормалізації стану печінки при проведенні хіміотерапії щодо різноманітної неопластичної патології [40]. Призначення SAME сприяло нормалізації рівня АсАТ, АлАТ, загального білірубіну (ЗБ) та ГГТП, а профілактичне введення SAME у схему терапії дозволяло знизити ступінь тяжкості ураження печінки, зменшити ймовірність відкладення подальших курсів хіміотерапії [38, 39]. Результати обсерваційного проспективного дослідження свідчать, що призначення SAME (стартова доза 400–800 мг/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 2 тижнів з подальшим переходом на пероральне застосування підтримуючої дози 800–1600 мг/добу протягом 4 тижнів) сприяло

вирішенню внутрішньопечінкового холестазу та достовірному зниженню рівня ЗБ, ЛФ, ГГТП, АлАТ, АсАТ у хворих на псоріаз, у яких на фоні проведення активної імуносупресивної терапії з приводу основного захворювання розвинулося МІУП [31]. Ефективність SAME у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу підтверджують результати метааналізу, в якому доведено нормалізацію показників біохімічних печінкових проб та симптомів холестазу протягом 2 тижнів з подальшою стабілізацією стану хворих протягом подальших 4–8 тижнів [29]. Китайська настанова щодо лікування МІУП підтримує доцільність призначення SAME хворим на МІУП [46].

Огляд даних літератури

МІУП є одним із складних для лікування захворювань печінки, з яким стикаються не лише гепатологи, а й представники інших лікарських спеціальностей. Клінічне застосування різних ЛЗ, фітопрепаратів, рослинних лікарських засобів (РЛЗ), вживання біологічно активних добавок (БАД), що мають потенційну гепатотоксичність, наголошує на необхідності детального аналізу процесів, що зумовлюють виникнення, розвиток та прогресування МІУП.

Огляд літератури, наведений нижче, заснований на розгляді положень практичних настанов, представлених двома провідними міжнародними організаціями, які займаються вивченням печінки та мають заслужений авторитет, — Європейською асоціацією з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), — що називаються відповідно «Медикаментозно-індуковане ураження печінки» (2019) [17] та «Медикаментозно-, рослинно- та БАД-індуковане ураження печінки» (2022) [19].

Дефініція

Експерти EASL, AASLD класифікують МІУП на пряме (дозозалежне, внутрішнє, передбачуване) та ідіосинкратичне (переважно дозозалежне, непередбачуване). Прямі гепатотоксини, такі як ацетамінофен (парацетамол), можуть викликати передбачуване ураження печінки практично у будь-якої людини, яка одноразово прийняла цей ЛЗ у дозі, що значно перевищує порогову, або багаторазово у субоптимальній дозі. Навпаки, ідіосинкратичні гепатотоксини не мають зазвичай суворого зв'язку з дозою, тривалістю прийому ЛЗ та можуть спричиняти ураження печінки у різний час, як під час прийому ЛЗ, так і після його відміни [19].

Незважаючи на те, що при ідіосинкратичному МІУП дуже рідко з'являється висипання на шкірних покриттях, еозинофілія або інші ознаки гіперчутливості, патогенетичні механізми її виникнення передбачають залучення імунної системи.

Представники AASLD виділяють ще третій механізм гепатотоксичності (табл. 1), називаючи його посереднім або непрямим МІУП, що характеризує вторинне ураження печінки при впливі ЛЗ на імунну систему господаря. Подібно до ідіосинкратичного МІУП, патогенна дія непрямих гепатотоксинів зазвичай не залежить від дози введених ліків та має латентний період, що варіюється від кількох тижнів до кількох місяців, що супроводжується різними клінічними проявами. Яскравими прикладами непрямой гепатотоксичності є імуноопосередкований гепатит при застосуванні інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, реактивація інфекції ВГВ на фоні терапії ритуксимабом [19].

Етіологія МІУП

Наразі відомо декілька сотень ЛЗ, здатних викликати МІУП, у більшості випадків гепатотоксичним

Таблиця 1. Запропонована AASLD механістична класифікація МІУП [19]

Параметр	Пряме МІУП	Ідіосинкратичне МІУП	Непряме МІУП
Поширеність	Характерна	Рідкісна	Проміжна
Дозозалежність	Так	Ні	Ні
Прогнозованість	Так	Ні	Частково
Відтворюваність на моделях тварин	Так	Ні	Не завжди
Латентний період	Швидкий (дні)	Різний (дні-роки)	Відкладений (місяці)
Фенотипи ураження	Підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, некроз гепатоцитів, гостра печінкова недостатність (ГПН), нодулярна гіперплазія	Змішаний або холестатичний гепатит, помірний холестаза, хронічний гепатит	Імуноопосередкований гепатит, жирова печінка, хронічний гепатит
Приклади	Ацетамінофен, ніацин, внутрішньовенний метотрексат	Амоксицилін-клавуланат, цефалоспорины, ізоніазид, нітрофурантоїн	Інгібітори контрольних точок імунної відповіді, моноклональні антитіла до CD20, інгібітори протеїнкінази
Механізм ушкодження	Дозозалежна внутрішня гепатотоксичність	Ідіосинкратична метаболічна або імунна реакція організму господаря	Непрямий вплив на печінку або імунні клітини

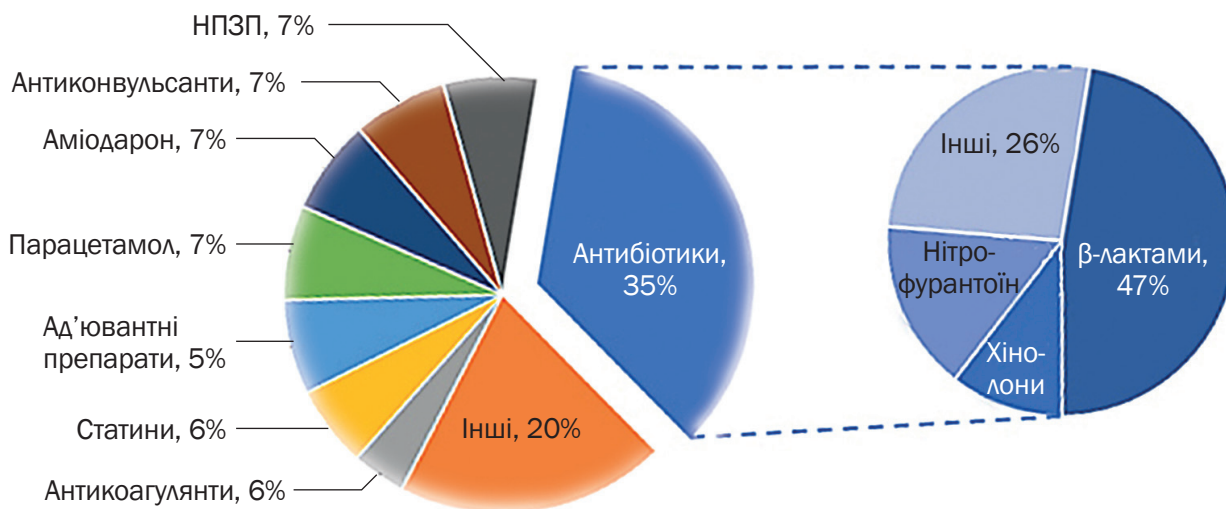


Рис. 3. Структура МІУП залежно від фармакологічної групи ЛЗ (за I. Ashkenazi et al., 2021 [8]). Препарати, що спровокували ≤3 випадків МІУП, об'єднані у групу «Ад'ювантні», сюди входили гідроксихлорохін, сульпірид, нейролептики, інгібітори ацетилхолінестерази.

ефектом супроводжується застосування антибіотиків, нейротропних засобів, імуномодуляторів, протипухлинних препаратів. Згідно з доступними даними, протягом багатьох років антибіотики утримують першість у структурі причин МІУП, займаючи перші позиції щодо здатності вражати печінку (35%) (рис. 3), при цьому серед протимікробних засобів найбільш гепатотоксичним засобом визнано амоксицилін-клавуланат (7,2%) [8].

Точний перелік препаратів, здатних спровокувати МІУП, наводиться на сайті LiverTox.

Експерти EASL додатково класифікують ЛЗ залежно від їхньої здатності спричинити певний тип МІУП – пряме/передбачуване або ідіосинкратичне ураження (табл. 2).

Таблиця 2. ЛЗ, асоційовані з розвитком внутрішнього та ідіосинкратичного МІУП (EASL) [17]

Пряме МІУП	Ідіосинкратичне МІУП	
Ацетамінофен	Алопуринол	Лапатиніб
Аміодарон	Аміодарон	Метилдопа
Анаболічні стероїди	Амоксицилін-клавуланат	Міноциклін
Антиметаболіти	Дантролен	Нітрофурантоїн
Колестирамін	Диклофенак	Фенітоїн
Циклоспорин	Дисульфірам	Піразинамід
Вальпроєва кислота	Фенофібрат	Пропілтіоурацил
Високоактивна антиретровірусна терапія	Флутамід	Статини
Гепарин	Ізоніазид	Сульфонаміди
Нікотинова кислота	Кетоконазол	Тербінафін
Статини	Лефлуномід	Тиклопідин
	Лізиноприл	Толкапон
		Тровафлоксацин

Останніми роками відзначається зростання захоплення здоровим способом життя та, відповідно, прийомом різноманітних РЛЗ та вживання БАД, на що припадає 27–62% усіх випадків МІУП [34]. Вживання здоровими людьми дієтичних добавок часто супроводжується ураженням печінки: серед

428 документально зафіксованих випадків МІУП 50 випадків спричинені вживанням продуктів Herbalife®, 25 випадків – Polygonum multiflorum (горець багатоквітковий), 19 випадків – продуктів марки Hydroxycut® та зеленого чаю, 16 випадків – продуктів Oxyelite Pro® [9]. У більшості випадків РЛЗ- та БАД-індуковане МІУП носить тяжкий характер: госпіталізації потребували 82,6% пацієнтів, 3,6% хворих померли, у 8,9% хворих проведена трансплантація печінки, у 1,9% хворих сформувався хронічне захворювання печінки [9]. Невибіркове вживання БАД, застосування РЛЗ, які вважаються безпечними за умовчанням, може супроводжуватися ризиком гепатотоксичності, що необхідно враховувати під час їхнього призначення та застосування. Цей факт американські фахівці пояснюють різними стандартами безпеки, що використовуються у різних країнах, що супроводжується неточностями маркування, фальсифікацією та забрудненням [19].

Чинники, що визначають розвиток МІУП

Серед багатьох чинників, що визначають розвиток МІУП (рис. 4), велику увагу приділяють властивостям ЛЗ, зокрема його дозі та тривалості прийому. Виявляється, що незважаючи на те, що виникнення ідіосинкратичного МІУП зазвичай не залежить від загальної дози або тривалості застосування ЛЗ, ЛЗ, які найчастіше провокують МІУП, приймають у добовій дозі >50–100 мг [19]. При більш ніж 80% випадків МІУП, які потребували трансплантації печінки у США, добова доза ЛЗ перевищувала 50 мг [19]. У деяких випадках підвищення дозування може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення МІУП. Висока ліпофільність ЛЗ та інтенсивний печінковий метаболізм (>50%) значно збільшують гепатотоксичний потенціал, особливо при застосуванні високих добових доз (>100 мг на добу) [19]. ЛЗ, метаболізм яких протікає з утворенням реактивних метаболітів, пригнічують транспорт жовчних кислот *in vitro* та провокують розвиток МІУП.

До чинників організму господаря відносять вік, стать, расову та етнічну приналежність. Згідно зі статистичними даними, МІУП частіше розвивається

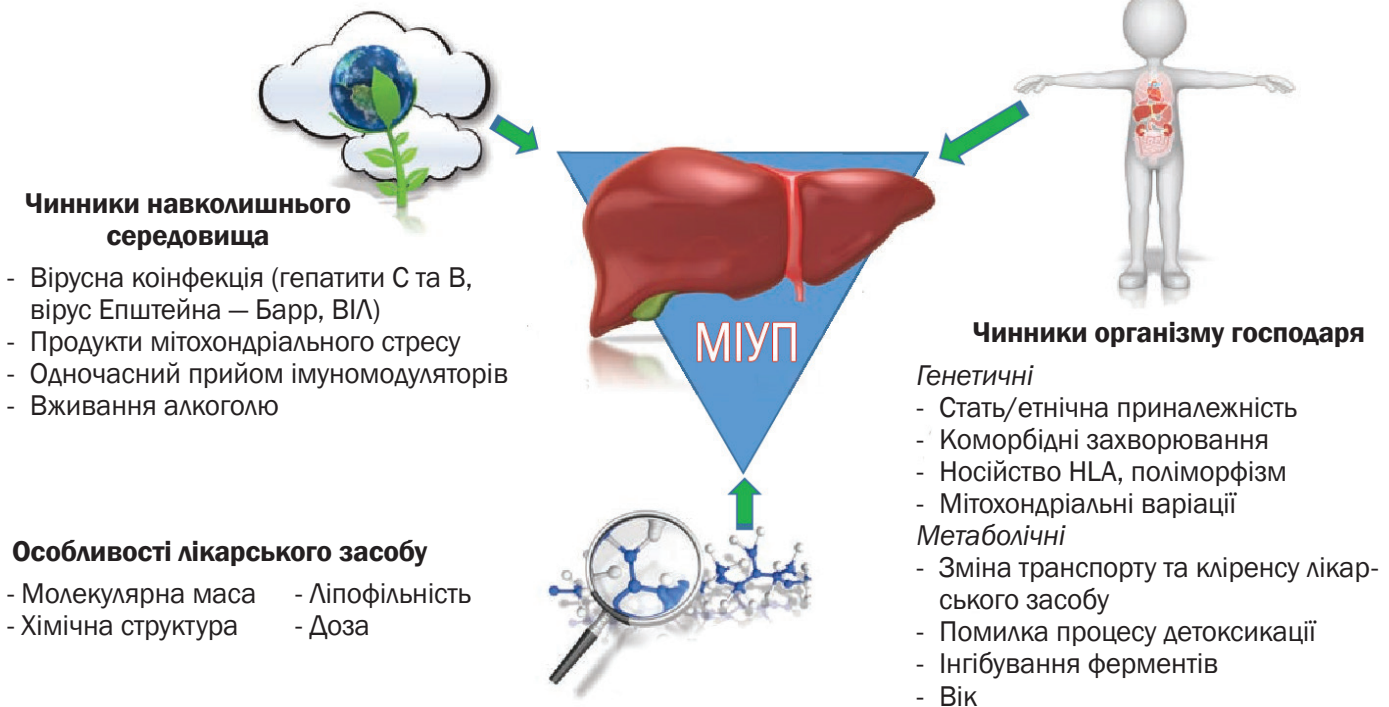


Рис. 4. Фактори ризику розвитку МІУП (за L. Hamilton et al., 2016 [20]).

у жінок похилого віку, при цьому амоксицилін-клавуланат частіше спричиняє МІУП у європеїдів, а триметоприм/сульфаметоксазол — у представників негроїдної раси [17]. Наявність супутніх захворювань, що обтяжують фоновий стан печінки та знижують її функціональну активність, також спричиняє виникнення МІУП: ожиріння, зайва маса тіла, цукровий діабет, зловживання алкоголем, хронічний вірусний гепатит з прогресуючим фіброзом вважаються достовірними детермінантами МІУП [17, 19]. Вплив дієти, нікотину та кави на ризик розвитку МІУП залишається спірним. Одним із найбільш значущих факторів ризику цієї підгрупи вважається носійство деяких генів головного комплексу гістосумісності (HLA), що визначають метаболізм та транспорт ЛЗ: *PTPN22* (*rs2476601*), *A* 33:01/rs114577328*, *HLA-B*35:02* та багатьох інших. Незважаючи на це, рутинне тестування для визначення генотипу HLA не рекомендується.

До факторів ризику МІУП у європейській настанові також відноситься:

- вживання алкоголю за умови супутнього прийому ізоніазиду, метотрексату, галотану;
- наявність компонентів метаболічного синдрому у пацієнтів, які отримують тамоксифен та метотрексат;
- хронічний гепатит В та С при проведенні антиретровірусної та протитуберкульозної терапії;
- добова доза будь-якого ЛЗ, що перевищує 100 мг, особливо препаратів з переважно печінковим метаболізмом, трансформація яких відбувається за допомогою цитохрому Р450 та з можливим утворенням реактивних метаболітів [17].

Медикаментозний анамнез

Уточнення медикаментозного анамнезу, включаючи застосування РЛЗ та вживання БАД, має вирішальне значення при підозрі на МІУП. Бажано уточнити дати початку та завершення прийому

підозрюваного препарату, зміну його дозування (наскільки та коли), попереднє застосування інших ЛЗ, відомості про самопочуття після відміни ЛЗ, стан після повторного прийому препарату [17, 19]. Зазвичай справжнє МІУП розвивається протягом 6 місяців після ініціації терапії новим ЛЗ, хоча латентний період деяких препаратів (нітрофурантоїн, метотрексат) може бути більшим. У цьому полягає основна відмінність МІУП від реакції гіперчутливості, при якій тривалість латентного періоду становить лише 24–72 години. Інша характерна особливість МІУП — часто ураження печінки виникає після повторного перорального застосування або внутрішньовенного введення ЛЗ, тоді як топічне наскірне, внутрішньоочне, внутрішньовушне введення ЛЗ дуже рідко провокує МІУП у зв'язку з надзвичайно низькою системною абсорбцією препарату [17].

Визначення приналежності ЛЗ до певної фармакологічної групи допомагає встановити можливий тип ураження печінки: при тривалому застосуванні пероральних контрацептивів слід передбачити ймовірність розвитку аденоми печінки, а застосування андрогенів та андрогенних стероїдів визнано фактором ризику розвитку пухлин печінки.

Уточнити ймовірність розвитку МІУП на фоні прийому ЛЗ можна за допомогою LiverTox — онлайн ресурсу для клініцистів, що дозволяє ознайомитися з доказовими даними про токсичність ЛЗ та визначити роль різних ЛЗ у провокуванні виникнення МІУП [41].

Патогенез

Патогенез виникнення МІУП досить складний, раніше його класифікували як метаболічно- та імуноопосередкований каскади. Наразі більша увага приділяється імунологічній теорії: вважається, що виникнення імунної відповіді на прийом ЛЗ можливе за умови взаємодії препарату з молекулами HLA [21]. Запуск каскаду імунологічних реакцій починається

з утворення у гепатоцитах реактивних метаболітів, що ковалентно зв'язуються з білками (рис. 5). Ці модифіковані білки можуть діяти як неоантигени, які надалі представляються антиген-презентуючими клітинами, що експресують HLA-II. Неоантигени вивільняються з гепатоцитів, ймовірно, упакованими в екзосоми. Цей процес включає вивільнення молекулярних фрагментів, асоційованих з пошкодженням (damage-associated molecular patterns – DAMP), зокрема білків теплового шоку та HMGB1. Утворення DAMP відбувається на фоні патогенної дії реактивних метаболітів, ЛЗ-індукованого інгібування помпи експорту жовчних солей. DAMP, що вивільняються, активують антиген-презентуючі клітини за допомогою спеціальних рецепторів та сприяють залученню інших імунних клітин [21].

Активовані антиген-презентуючі клітини поглинають неоантигени, що супроводжується появою сигналу 1 та експресією CD80, CD40, що забезпечують передачу сигналу 2 до CD4+ Т-хелперів. Комбінація сигналів 1 та 2 обумовлює активацію допоміжних Т-клітин та подальший синтез цитокінів, що опосередковують формування клітинної та гуморальної імунної відповіді [21]. У разі домінування презентації внутрішньоклітинних антигенів (неоантигенів), що зв'язуються з CD8 на поверхні цитотоксичних Т-клітин, відбувається активація антиген-презентуючих клітин, вивільнення цитокінів та розвиток клінічної картини МІУП. Якщо ступінь зв'язування ЛЗ з рецепторами виявиться слабким, то адаптивна імунна відповідь може завершитися імунною толерантністю,

яка обмежує ураження печінки та запобігає його прогресуванню [21].

Діагностика

В обох розглянутих настановах підкреслюється, що МІУП є діагнозом виключення, заснованим на ретельному аналізі даних медикаментозного анамнезу, вивчення функціональної активності печінкових проб до початку прийому ЛЗ, на фоні терапії та після відміни ЛЗ, виключення інших можливих захворювань печінки. Ініціальне обстеження передбачає визначення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЗБ та прямого білірубину, при цьому сироватковий альбумін та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) є маркерами тяжкості ураження печінки. Клінічно значуще гостре МІУП експерти AASLD визначають як:

- підвищення рівня АсАТ або АлАТ >5×верхня межа норми (ВМН) або ЛФ >2×ВМН при двох послідовних визначеннях протягом щонайменше 24 годин;
- підвищення концентрації ЗБ >2,5 мг/дл із підвищенням рівня АсАТ, АлАТ або ЛФ;
- збільшення МНВ >1,5 з одночасним зростанням рівня АсАТ, АлАТ або ЛФ [19].

При цьому слід враховувати, що природний перебіг захворювань (неалкогольна та алкогольна жирова хвороба печінки, вірусні гепатити тощо) супроводжується підвищенням рівня АлАТ, АсАТ.

Хронічне МІУП діагностують на основі стійкого підвищення показників печінкових проб та наявності рентгенологічних або гістологічних ознак ураження печінки через 6–12 місяців від манифестації МІУП [17].

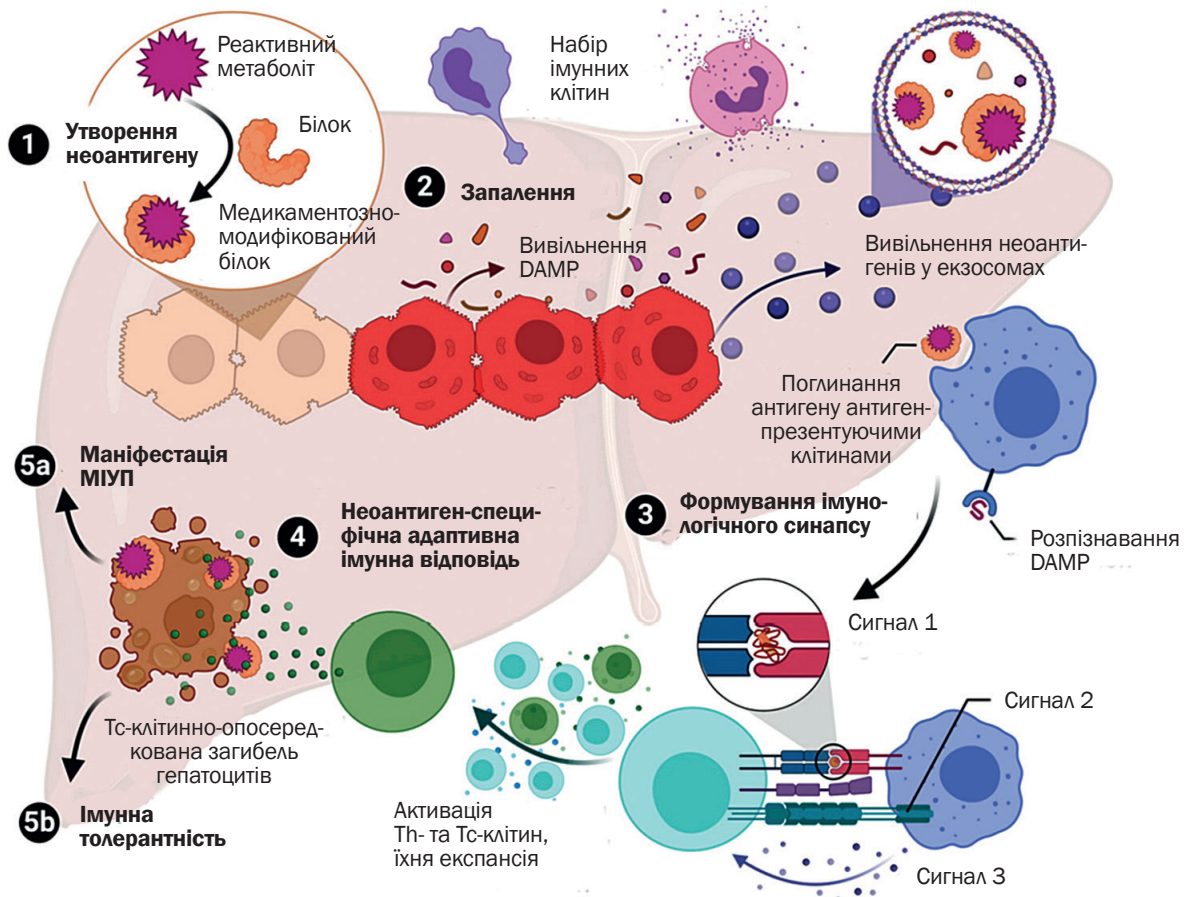


Рис. 5. Запропонований патогенетичний механізм МІУП [21].

Лабораторне дослідження

Початкове обстеження сфокусовано на визначенні біохімічних показників та встановленні характеру ураження печінки, проведенні диференціальної діагностики. Як основні стандартні маркери експерти EASL рекомендують використовувати АлАТ, ЛФ, ЗБ (*рівень доказовості С*); АсАТ може використовуватися для діагностики МІУП як «надійна заміна АлАТ у тих випадках, коли визначення АлАТ неможливе», при цьому визначення ГГТП замість ЛФ вважається «менш надійним» [17]. Експерти AASLD рекомендують обов'язково визначати рівень АсАТ, МНВ [19]; визначення інших біохімічних показників (табл. 3) представники EASL вважають доцільним у зв'язку з неспецифічністю багатьох використовуваних показників.

Наступним кроком експерти одностаїно рекомендують визначити тип МІУП, розрахувавши значення R за формулою:

$$R = (\text{АлАТ}/\text{ВМН}_{\text{АлАТ}})/(\text{ЛФ}/\text{ВМН}_{\text{ЛФ}})$$

де: АлАТ — рівень АлАТ пацієнта;
ВМН_{АлАТ} — верхня межа норми АлАТ;
ЛФ — рівень ЛФ пацієнта;
ВМН_{ЛФ} — верхня межа норми ЛФ [14].

При $R \geq 5$ констатують гепатоцелюлярний тип МІУП, при $R = 2-5$ — змішаний, при $R \leq 2$ — холестатичний.

Визначення типу МІУП дозволяє визначити спектр подальшого диференціального діагнозу: при гепатоцелюлярному та змішаному типі необхідно виключити зараження вірусними гепатитами, ішемічне ураження печінки різного генезу, аутоімунний та алкогольний гепатити, токсичне ураження (гриби, ацетамінофен), синдром Бадда — Кіарі, хворобу Вільсона, дефіцит α_1 -антитрипсину, спадковий

гемохроматоз, жирову хворобу печінки, целиакію, рабдоміоліз, гіпотиреоз/тиреотоксикоз [17]. Холестатичний тип ураження є підставою для виключення холедохолітіазу, первинного біліарного холангіту, біліарних стриктур на фоні первинного склерозуючого холангіту, панкреатобіліарних пухлин, зляжкіних/інфільтруючих пухлин, захворювань кісток [17].

Також визначення ступеня активності цитолітичного та холестатичного синдромів дозволяє класифікувати ступінь тяжкості МІУП (табл. 4).

Інструментальні дослідження

МІУП є діагнозом виключення, тому проведення візуалізуючих досліджень, що дозволяють оцінити структуру печінки, стан кровоносних судин та жовчовивідних шляхів, вважається необхідним. Підозра на МІУП є підставою для здійснення щонайменше УЗД ОЧП для виключення локальних змін у печінці та обструкції жовчовивідних шляхів. Вибір додаткових методів досліджень залежить від клінічної ситуації, об'єктивної симптоматики, що супроводжує ураження печінки. У разі гепатоцелюлярного типу ураження разом із втомою, нудотою, абдомінальним дискомфортом, проведення інших інструментальних досліджень може не знадобитися. Якщо у клінічній симптоматиці домінує больовий синдром та/або холестатичний тип ураження, може знадобитися проведення КТ, МР-холангіографії для виключення жовчнокам'яної хвороби та інших нозологічних форм, що супроводжуються холестаазом. Зазвичай типове МІУП не супроводжується структурними змінами печінки, які можуть бути візуалізовані за допомогою інструментальних методів дослідження.

У разі типового МІУП проведення біопсії не показано; здійснення цього дослідження слід передбачити у випадках із передбачуваним МІУП та серологічними ознаками аутоімунного гепатиту (АІГ) (EASL, *рівень доказовості С*) [17]. Інтервенційне втручання для отримання біоптатів печінки можливе у разі

Таблиця 3. Перелік стандартних біохімічних аналізів для діагностики МІУП [17]

Показник	Тип МІУП	Специфічність аналізу
АлАТ	Гепатоцелюлярне пошкодження	Специфічний при підвищенні $>3 \times \text{ВМН}$ (низька концентрація у тканинах, відмінних від печінки, скелетній мускулатурі)
АсАТ	Гепатоцелюлярне пошкодження	Не специфічний (міститься у скелетній мускулатурі, серці, ПЗ, крові)
ЗБ	Холестаза, порушення всмоктування, кон'югації або екскреції, біліарна обструкція, гемоліз	Не специфічний (має дві форми: непрямий (некон'югований), прямий (кон'югований))
ЛФ	Холестаза, інфільтративні захворювання, біліарна обструкція	Не специфічний (міститься у кістках, слинних залозах, кишечнику, жовчних шляхах)
ГГТП	Холестаза, біліарна обструкція	Не специфічний (міститься у нирках, печінці, ПЗ, шлунково-кишковому тракті, легенях)
Глутаматдегідрогеназа	Гепатоцелюлярне (мітохондріальне) пошкодження	Специфічний, допомагає диференціювати ушкодження м'язів від ураження печінки
Альбумін	Порушення функції гепатоцитів	Мальнутриція, нефротичний синдром, цироз (будь-якої етіології)
МНВ		Дефіцит вітаміну К, антикоагулянти
Креатинфосфокіназа	Ушкодження м'язів	Дуже важлива для диференціювання ушкодження м'язів від патології печінки

Таблиця 4. Класифікація МІУП за ступенем тяжкості [17]

Категорія	Тяжкість	Опис
Американська класифікація		
1	Легкий	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ, але ЗБ <2,5 мг/дл та МНВ <1,5
2	Помірний	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ, але ЗБ ≥2,5 мг/дл та МНВ ≥1,5
3	Середній	Підвищення рівня АЛАТ, ЛФ, ЗБ та/або МНВ та госпіталізація або тривала госпіталізація з приводу МІУП
4	Тяжкий	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ та ЗБ ≥2,5 мг/дл та, як мінімум, один критерій: <ul style="list-style-type: none"> • печінкова недостатність (МНВ >1,5, асцит або енцефалопатія); • МІУП-обумовлена недостатність інших органів
5	Фатальний	Смерть або трансплантація печінки внаслідок МІУП
Класифікація міжнародної експертної робочої групи МІУП		
1	Легкий	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2, або ЗБ <2×VMH
2	Помірний	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2 та ЗБ ≥2×VMH, або симптоматичний гепатит
3	Тяжкий	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2 та ЗБ ≥2×VMH, або симптоматичний гепатит та 1 з таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> • МНВ ≥1,5; • асцит та/або енцефалопатія, тривалість захворювання <26 тижнів, відсутність цирозу; • МІУП-обумовлена недостатність інших органів
4	Фатальний/трансплантація	Смерть або трансплантація печінки через МІУП

прогресування передбачуваного МІУП та/або неефективності відміни ЛЗ, що ймовірно спричинило цитоліз, оскільки гістологічне дослідження печінки може надати інформацію, необхідну для підбору адекватного лікування та прогнозування перебігу хвороби [17]. Представники AASLD передбачають проведення біопсії при персистуванні симптомів, недостатньому поліпшенні стану відповідно до очікуваного, підозрі на АІГ, наявності атипових ознак [19]. У легких та самокупірувальних випадках проведення біопсії печінки не показано [19].

Гістологічно легкий та/або середньотяжкий перебіг МІУП характеризується наявністю гранульом, еозинофільної інфільтрації [17]. Виявлення у біоптатах вогнищ нейтрофільної інфільтрації, високої активності фібротичного процесу, значної кількості вогнищ некрозу, холангіолярного холестазу, дуктулярної реакції, портальної венопатії, мікровезикулярного стеатозу свідчить про тяжке ураження печінки, необхідність трансплантації та високу ймовірність летального результату [17]. Підсумковий алгоритм дій у разі підозри на МІУП, запропонований експертами EASL, наведено на рис. 6.



Рис. 6. Алгоритм дій при підозрі на МІУП (за EASL [17]).

Фенотипи МІУП

У настановах, що розглядаються, описується кілька різних фенотипів МІУП залежно від типу зміни печінкових ферментів, особливостей ураження печінки та залучення у патологічний процес інших органів та систем (табл. 5).

Диференціальний діагноз

Характерними особливостями МІУП вважаються його своєрідний перебіг та затримка між початком

прийому препарату та появою ознак ураження печінки. Зазвичай ураження печінки клінічно маніфестує через 1–3 місяці з моменту ініціації медикаментозної терапії, зрідка перші ознаки руйнування гепатоцитів з'являються через 12 місяців після початку прийому ЛЗ [21]. Негайна поява симптомів МІУП, як і їхнє збереження протягом більше 3 тижнів після припинення прийому ЛЗ, не типова для МІУП. Характерною особливістю МІУП є значне скорочення часу від

Таблиця 5. Фенотипи МІУП та ЛЗ, що провокують їхнє виникнення [17]

Фенотипи МІУП	Визначення	ЛЗ, що провокують розвиток МІУП
Ідіосинкратичне МІУП	Ураження печінки розвивається несподівано, залежно від фармакологічних властивостей ЛЗ. Гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний типи. Хронічне МІУП: гостра маніфестація, наявність доказів персистуючого ураження печінки протягом >1 року з моменту впливу ЛЗ	<i>Протимікробні:</i> амоксицилін-клавуланат, еритроміцин, інтерферон альфа, пегінтерферон, ізоніазид, кетоконазол, міноциклін, нітрофурантоїн, рифампіцин, ко-тримоксазол, сульфаніламід. <i>Центральна нервова система:</i> карбамазепін, хлорпромазин, галотан, фенітоїн, вальпроат. <i>Серцево-судинна система:</i> аміодарон, гідралазин, метилдопа, статини (аторвастатин, симвастатин). <i>Протипухлинні:</i> бусульфан, флутамід. <i>Ревматологічні:</i> алопуринол, ауранофін, диклофенак, ібупрофен, німесулід, суліндак. <i>Ендокринна система:</i> анаболічні андрогенні стероїди, естрогени/прогестерони, пропілтіоурацил. <i>Інші:</i> дисульфірам, тиклопідин.
DRESS-синдром (реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами)	Медикаментозно-індукована гіперчутливість із залученням багатьох органів із системними проявами	Антиконвульсанти (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал), міноциклін, алопуринол, абакавір
Медикаментозно-індукований АІГ	Пацієнти з гострим МІУП з серологічними та/або гістологічними маркерами ідіопатичного АІГ	Диклофенак, галотан, індометацин, інфліксимаб, метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, статини
Вторинний склерозуючий холангіт	Пацієнти з гострим МІУП, гістологічними та/або МР-холангіопанкреатографічними ознаками, подібними до первинного склерозуючого холангіту	Аміодарон, аторвастатин, амоксицилін-клавуланат, габапентин, інфліксимаб, 6-меркаптопурин, севофлуран, венлафаксин
Гранулематозний гепатит	Наявність, за даними біопсії печінки, гранульом (локальних скупчень модифікованих макрофагів), що з'явилися у відповідь на вплив ≥ 1 препарату	Алопуринол, карбамазепін, метилдопа, фенітоїн, хінідин, сульфонаміди
Гостра жирова печінка	Клінічний синдром швидкого розвитку печінкової недостатності, недостатності інших органів, асоційованої з вираженим мікровезикулярним стеатозом	Аміодарон, диданозин, ставудин, вальпроат
Медикаментозно-індукована жирова хвороба печінки	Неалкогольна жирова хвороба печінки у відповідь на вплив конкретного препарату	Метотрексат, 5-фторурацил, іринотекан, тамоксифен, кортикостероїди, ломітапід
Вузлова регенеративна гіперплазія	Дифузна вузлова гіперплазія печінки з характерними змінами гепатоцитів у центрі та периферії вузла	Азатиоприн, бусульфан, блеоміцин, циклофосфамід, хлорамбуцил, доксорубіцин, оксаліплатин
Дуктопенічний (зникнення жовчних проток) синдром	Хронічний холестаза, асоційований зі зникненням жовчних проток	Азатиоприн, андрогени, амоксицилін-клавуланат, карбамазепін, хлорпромазин, еритроміцин, естрадіол, фенітоїн, тербінафін, ко-тримоксазол
Пухлини печінки	Ознаки гепатоцелюлярної аденоми або карциноми, за даними гістологічного дослідження, КТ або МРТ	Анаболічні андрогенні стероїди та пероральні контрацептиви

прийому препарату до розвитку клінічної картини при повторному прийомі токсичного препарату, що розцінюють як прояв імунної пам'яті [21].

У будь-якому разі виявлення цитолітичного синдрому представники EASL та AASLD рекомендують виключити гострий ВГС- або ВГЕ-асоційований гепатит, а також хронічну інфекцію ВГВ та ВГС, ґрунтуючись на використанні різних лабораторних показників (табл. 6).

Моделі для оцінки причинно-наслідкового зв'язку

З метою оцінки причинно-наслідкового зв'язку між отриманим ЛЗ та МІУП, що розвинулося, розроблено кілька діагностичних моделей, з них найбільшу поширеність отримала шкала RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method). RUCAM передбачає аналіз п'яти категорій для стратифікації гепатоцелюлярного або холестатичного/змішаного пошкодження. Оновлена шкала RUCAM (2016) містить сім категорій питань:

- часовий інтервал між початком захворювання та початком застосування ЛЗ;
- перебіг захворювання після відміни препарату;
- наявність специфічних факторів ризику;
- застосування інших потенційно гепатотоксичних ЛЗ;
- виключення інших причин захворювання печінки;
- відома потенційна гепатотоксичність передбачуваного препарату;
- реакція на повторне застосування передбачуваного препарату [17].

Відповіді на кожне запитання присвоюється індивідуальний бал, підсумкова сума балів може коливатися від -9 до +14 балів. Якщо підсумкова кількість балів ≤0, то взаємозв'язок між прийомом конкретного ЛЗ та розвитком МІУП виключений, при 1–2 балах він малоімовірний, при 3–5 балах — можливий, при 6–8 балах — ймовірний, у разі ≥9 балів — високо ймовірний. Експерти EASL та AASLD одностайно рекомендують користуватися шкалою RUCAM та розраховувати RUCAM-індекс при надходженні пацієнта до стаціонару [17, 19]. При цьому відзначається, що якщо в ураженні печінки підозрюються кілька ЛЗ, то шкалу RUCAM необхідно застосовувати до кожного препарату окремо. Якщо це неможливо (наприклад, при призначенні комбінації протитуберкульозних засобів усі ЛЗ можуть бути причетні до розвитку МІУП), слід звернутися до фахівців-фтизіатрів та врахувати їхню думку про найбільш ймовірну причину МІУП.

Ведення хворих на МІУП

У більшості випадків латентний період при МІУП становить 2–24 тижні, хоча для деяких ЛЗ цей період може бути ультракоротким (<7 днів) [19]. Представники EASL, AASLD наполягають на обов'язковій відміні ЛЗ при підозрі на МІУП: «Найважливішим початковим кроком щодо ведення пацієнтів із підозрою на МІУП є припинення застосування відповідного агенту». У низці випадків МІУП одужання відбувається спонтанно, без необхідності призначення підтримуючого або специфічного лікування. Госпіталізація передбачається при гострому тяжкому ураженні

Таблиця 6. Диференційний діагноз при підозрі на МІУП (за матеріалами настанов EASL та AASLD) [17, 19]

Нозологічна форма	Рекомендації EASL	Рекомендації AASLD
Гепатит А, В, С, Е	IgM до ВГА Поверхневий антиген ВГВ, антитіла до ядерного антигену ВГВ класу IgM, ДНК ВГВ Сумарні антитіла до ВГС, РНК ВГС Сумарні антитіла до ВГЕ, РНК ВГЕ	IgM до ВГА HBsAg РНК ВГС IgM до ВГЕ
Інфекція ЦМВ, ВПГ, ВЕБ	Сумарні антитіла до ЦМВ Сумарні антитіла до ВПГ Сумарні антитіла до ВЕБ	ПЛР до ЦМВ ПЛР до ВПГ ПЛР до ВЕБ
АІГ	Титри АНА, АГМ, загальний IgM, IgG, IgE, IgA	АНА, АГМ, загальний IgG, біопсія печінки
Алкогольний гепатит	Етанол в анамнезі, ГГТП, MCV (середній корпускулярний об'єм еритроцитів, макроцитоз)	Обтяжливий анамнез АсАТ >2×АлАТ Етилглюкуронід у сечі (метаболіт етанолу)
Неалкогольний стеатогепатит	УЗД або МРТ ОЧП	Анамнез, візуалізуючі дослідження
Хвороба Вільсона	Церулоплазмін	Церулоплазмін, ЛФ/ЗБ <4, АсАТ/АлАТ >2,2
Гемохроматоз	Феритин, насичення трансферину	
α ₁ -анти-трипсинова недостатність	α ₁ -антитрипсин	
Гіпоксична/ішемічна енцефалопатія	Анамнез: гостра або хронічна застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, гіпоксія, оклюзія печінкових вен. УЗД або МРТ ОЧП	
Захворювання жовчовивідних шляхів	УЗД/МРТ ОЧП, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія	

Примітки: ВГА — вірус гепатиту А, ВГВ — вірус гепатиту В, ВГС — вірус гепатиту С, ВГЕ — вірус гепатиту Е, ЦМВ — цитомегаловірус, ВПГ — вірус простого герпесу, ВЕБ — вірус Епштейна — Барр, АНА — антинуклеарні антитіла, АГМ — антитіла до гладкої мускулатури.

печінки; у разі виявлення ознак ГПН (коагулопатія, енцефалопатія) пацієнта рекомендується негайно госпіталізувати до центру трансплантації печінки у зв'язку з низькою ймовірністю (менше 25%) спонтанного відновлення [17, 19].

Експерти EASL виділяють два основні підходи до лікування медикаментозно-індукованої ГПН:

- максимально швидке очищення організму від ЛЗ, спрямоване на припинення токсичного впливу до моменту досягнення агентом печінки;
- введення антитоду для попередження та/або припинення токсичного впливу після досягнення ЛЗ печінки [17].

Сучасні способи корекції ГПН спрямовані на тимчасове заміщення функції печінки, проведення дезінтоксикації як за допомогою медикаментозних засобів, так і за допомогою екстракорпоральної терапії в очікуванні спонтанного або медикаментозно-індукованого відновлення функції гепатоцитів. З метою підтримки детоксикаційної та синтетичної функцій печінки застосовуються екстракорпоральні та біоштучні системи (пристрої, засновані на використанні гепатоцитів людини), для прискорення процесів регенерації використовуються стовбурові клітини, фактори росту [17]. Незважаючи на значні успіхи у застосуванні екстракорпорального лікування ГПН, цей тип лікування не має явних переваг у зниженні смертності від печінкової недостатності. Єдиним високоефективним способом порятунку хворих на ГПН залишається трансплантація печінки: показник виживаності через 12 місяців після трансплантації становить близько 80% [17]. «Трансплантацію печінки слід розглядати як терапію вибору (рівень доказовості B)», – підкреслюється у настановах EASL та AASLD [17, 19].

Фармакологічні засоби широко застосовуються при проведенні специфічної антитодної та підтримуючої терапії. Вибір ефективних та безпечних антитодів невеликий; експерти EASL передбачають застосування N-ацетилцистеїну (N-АЦ) на ранніх стадіях ацетамінофен-індукованої ГПН, оскільки він має гепато- та ренопротекторний ефект, здатний запобігти розвитку та прогресуванню тяжкої енцефалопатії [17]. Останніми роками з'являються доказові дані, що ілюструють ефективність N-АЦ у корекції МІУП, індукованої протитуберкульозними препаратами: його застосування сприяє зменшенню тривалості стаціонарного лікування (відношення шансів (ВШ) 1,73; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,13–2,65), не маючи достовірного впливу на рівень смертності та швидкість нормалізації рівня АлАТ [26]. У систематичному огляді та метааналізі доведено, що застосування N-АЦ при неацетамінофен-індукованій ГПН супроводжується зниженням смертності на 53% порівняно зі стандартним лікуванням (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,29–0,75), скороченням середньої тривалості стаціонарного лікування на 6,52 дня (95% ДІ, від –12,91 до –0,13), зниженням частоти виникнення енцефалопатії на 59% (ВШ 0,41; 95% ДІ 0,20–0,83) [35]. Однак ризик розвитку нудоти та блювання (ВШ 3,99; 95% ДІ 1,42–11,19), як і потреба у штучній вентиляції легень (ВШ 3,88; 95% ДІ 1,14–13,29) достовірно зростали у групі

N-АЦ, що, однак, визнано допустимим, а саме застосування N-АЦ є доцільним [35].

Представники EASL рекомендують короткочасне введення кортистераміну для корекції МІУП, спровокованого лефлуномідом та тербінафіном (рівень доказовості C), карнітину – при вальпроат-асоційованому МІУП (рівень доказовості C) [17]. Європейські фахівці вважають ефективність N-АЦ у лікуванні МІУП, спричиненого ЛЗ, відмінним від парацетамолу, не доведеною (рівень доказовості D). Настанова EASL не рекомендує рутинне застосування кортикостероїдів при ідіосинкратичному МІУП (рівень доказовості C) [17], тоді як представники AASLD передбачають проведення кортикостероїдної терапії протягом 1–3 місяців при ідіосинкратичному МІУП, DRESS-синдромі та за наявності гістологічних ознак аутоімунного процесу в біоптатах печінки, наголошуючи при цьому, що оптимальна схема призначення кортикостероїдів (включаючи дози та тривалість прийому) ще не розроблена [19].

Підтримуюча терапія призначається усім пацієнтам з МІУП; вона передбачає застосування протиблювотних засобів, анальгетиків, жарознижувальних препаратів та проведення парентеральної гідратації [17, 19].

Ацетамінофен-індуковане МІУП

У настановах AASLD та EASL велика увага приділяється ацетамінофен-індукованому МІУП (А-МІУП). Ацетамінофен, з одного боку, є безрецептурним препаратом, що широко застосовується з анальгетичною та гіпотермічною метою, з іншого боку – дозозалежним гепатотоксином, здатним спровокувати гостре периферичне ураження печінки не тільки при прийомі дози, що перевищує 4 г протягом 24 годин, але і терапевтичному дозуванні за умови його комбінації з алкоголем або застосування натщесерце [14].

Одноразове передозування ацетамінофену клінічно маніфестує виникненням нудоти, блювання протягом 12–24 годин, досягаючи максимуму протягом перших 72 годин, після чого еметичний синдром досить швидко минає [17, 19]. До лабораторних особливостей А-МІУП відносять високий цитоліз, низький рівень ЗБ, тяжку коагулопатію та подовження МНВ. Діагноз А-МІУП заснований на даних анамнезу, виявленні високого рівня ацетамінофену в сироватці крові та виключенні інших можливих причин гострого ураження печінки. Перша допомога хворим на А-МІУП полягає у промиванні шлунка та введенні активованого вугілля 1 г/кг маси тіла (максимальна доза – 50 г); цей захід вважається максимально ефективним протягом 4 годин після гострого одноразового передозування препарату [19]. На думку американських експертів, введення N-АЦ протягом перших 12 годин після прийому ацетамінофену є гарантією мінімального ураження печінки. Перорально або внутрішньовенно введений N-АЦ вважається максимально ефективним антитодом, його рекомендується вводити, починаючи з навантажувальної дози з переходом на підтримуючу терапію протягом декількох днів [19]. Дозування та схема введення N-АЦ залежить від способу його введення: стартова доза перорального N-АЦ становить 140 мг/кг, потім – 70 мг/кг кожні 4 години із застосуванням

протиблювотних засобів за необхідності. У разі внутрішньовенного введення N-АЦ навантажувальна доза становить 150 мг/кг протягом 15–60 хвилин, потім 50 мг/кг (12,5 мг/кг/год) протягом подальших 4 годин, потім 100 мг/кг (6,25 мг/кг/год) протягом 16 годин (сумарна доза N-АЦ становить 300 мг/кг протягом 24 годин). При збереженні ознак ураження печінки через добу від початку внутрішньовенного введення N-АЦ рекомендується продовжити введення препарату в дозі 6,25 мг/кг/год, доки значення АЛАТ не знизяться, а рівень МНВ не стане нижчим за 2 [19].

Прогноз

Після відміни препарату у більшості (80%) пацієнтів функція печінки повністю відновлюється без значних наслідків, але у 10% випадків при тяжкому перебігу гепатоцелюлярного МІУП із жовтяницею ризик летального результату дуже високий. До предикторів несприятливого результату належить високий рівень ЗБ, МНВ та низька сироваткова концентрація альбуміну на момент госпіталізації.

У настанові AASLD відзначається, що доступні та широко використовувані наразі печінкові біомаркери, такі як АсАТ, АЛАТ та ЛФ, недостатньо чутливі та специфічні для раннього виявлення МІУП, вони також не можуть використовуватися для точного прогнозування результату захворювання [19]. До достовірних та високочутливих ранніх маркерів МІУП експерти відносять глутаматдегідрогеназу та мікроРНК-122; передбачається, що розрахунок індексу апоптозу за допомогою визначення співвідношення сироваткової концентрації повноланцюгового цитокератину 18 до рівня цитокератину 18, розщепленого каспазою, може перевершувати чутливість та специфічність АЛАТ у діагностиці МІУП [19]. Також допускається визначення вмісту DAMP, що відіграють велике значення у патогенезі МІУП через активацію імунних клітин, що вивільняють цитокини та хемокіни. Наразі ще немає чіткої визначеності щодо того, який з більшості DAMP слід використовувати у діагностичних цілях, але пильну увагу приділяють визначенню остеопонтину як прогностичного біомаркера [32].

У разі відновлення після перенесеного МІУП рекомендується уникати повторного прийому ЛЗ, що спричинив ураження печінки, «якщо тільки очікувана користь не перевищує ймовірність виникнення тяжкого або загрозливого для життя стану» [17]. Експерти допускають повторний контрольований прийом ЛЗ, що спровокував МІУП, та вважають його виправданим лише за наявності такої загрозливої для життя коморбідної патології, як рак, туберкульоз.

Клінічний випадок (продовження)

Для пацієнтки Б. розраховано показник R на момент початкового обстеження: його значення було менше 2, тому тип МІУП визначено як холестатичний.

$$R = (112,36 \text{ ОД/л} / 35 \text{ ОД/л}) / (292,73 \text{ ОД/л} / 120 \text{ ОД/л}) = 1,32.$$

З огляду на значення показника R проведено диференціальну діагностику з холестатичними захворюваннями (холедохолітіаз, первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт,

панкреатобіліарні пухлини, захворювання кісток). При обстеженні у пацієнтки виявлено антимітохондріальні антитіла (АМА-М2 — позитивні), тоді як інші антитіла (до гладкої мускулатури, мікросом печінки та нирок, розчинного ниркового антигену, цитозольного антигену печінки, перехресні антитіла SS-A/Ro-52, антитіла sp100 та gp210) не виявлено; рівень С-реактивного білка продовжував відповідати нормативним значенням. Однак відсутність свербіжу, слідів розчісування шкірних покривів дозволило виключити клінічно маніфестний первинний біліарний холангіт. Розрахунок коефіцієнта де Рітца (АсАТ/АЛАТ = 112,80 ОД/л/112,36 ОД/л = 1,00) дозволив виключити прихований алкоголізм, при якому цей показник перевищував 2,0.

Незважаючи на те, що індекс RUCAM створено для визначення можливого причинного зв'язку між прийомом ЛЗ та розвитком гострого МІУП, а у цьому випадку мало місце хронічне МІУП, ми розраховували RUCAM за допомогою online-калькулятора [33]. Значення RUCAM становило 4 бали, тобто Пенталгін (з домінуючими діючими речовинами ацетамінофен 300 мг, метамізол 300 мг) є препаратом, потенційно здатним спровокувати МІУП у пацієнтки Б.

У ході контрольованого обстеження у січні 2023 р. пацієнтка відзначила збільшення маси тіла на 2 кг, зникнення пастозності гомілок та стоп, але явища анемії зберігалися (еритроцити — $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 63 г/л, гематокрит — 19,3%, анізоцитоз) на фоні зниження рівня ШОЕ (39 мм/год), нормального вмісту лейкоцитів, незмінної лейкоцитарної формули, трансферину (218,22 мг/дл), підвищення сироваткової концентрації феритину (242,15 нг/мл при нормі 12–135 нг/мл). Замісна ферментна терапія мала необхідний ефект — показники копрограми нормалізувалися, неперетравлені м'язові волокна, жири, зерна крохмалю не визначалися. На фоні призначеної терапії відмічено зниження інтенсивності цитолітичного (АЛАТ — 93,69 ОД/л, АсАТ — 68,24 ОД/л) та холестатичного (ГГТП — 2607,48 ОД/л) синдромів із незначним зниженням концентрації креатиніну (202,76 мкмоль/л), сечовини (13,02 мкмоль/л), гіперурикемії (569,47 мкмоль/л при нормі 154,7–357,0 мкмоль/л). МНВ — 0,47 (0,85–1,2). Зберігалася гіперамілаземія (150,3 ОД/л), підвищення рівня панкреатичної ізоамілази (58,6 ОД/л) при незмінному рівні ліпази (45,0 ОД/л), зниження рівня фекальної еластази (118,4 мкг/г при нормі >200 мкг/г). Відзначено невелику позитивну динаміку в рівні загального білка — 64 г/л (65–85 г/л), альбуміну — 34 г/л (35–52 г/л).

У ході ехокардіографічного дослідження відзначено збереження розмірів порожнин серця, відсутність гіпертрофії та зон локальної гіпокінезії лівого шлуночка, достатню фракцію викиду (68%) та незмінну діастолічну функцію лівого шлуночка. Виявлено ущільнення стулок аортального, мітрального клапанів, стінок аорти, кальциноз стулок аортального клапана, стінок аорти, аортального фіброзного кільця. Зафіксована аортальна регургітація 0–1-го ступеня, мітральна регургітація 2-го ступеня, трикуспідальна регургітація 2-го ступеня, незначна регургітація на стулках клапана легеневої артерії (варіант норми), а також синдром

малих аномалій розвитку серця (додаткові хорди лівого шлуночка діаметром 1,8 мм з незначним гемодинамічним скиданням зліва направо, пролапс обох стулок мітрального клапана 1-го ступеня).

Проведено КТ ОЧП, у ході дослідження констатовано збільшення печінки у розмірах (вертикальний розмір — 218 мм, максимальні розміри — 155×91 мм), щільність речовини +50...+60 НУ, контури чіткі, рівні, структура неоднорідна за рахунок наявності у S2, S5, S8 субкапсулярних кіст діаметром 4–9 мм. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, жовчний міхур звичайних розмірів, стінки товщиною до 2 мм, рентгеноконтрастні конкременти не визначаються. ПЗ звичайних розмірів, контури чіткі, рівні, структура однорідна, діаметр інтрапанкреатичної частини холедоха становив 5 мм, вірсунгіанова протока не розширена, парапанкреатична клітковина без видимої патології. Селезінка не збільшена, структура однорідна, контури чіткі, рівні. Лімфатичні вузли у воротах печінки, парааортально не збільшені, парагастрально фіксувалися поодинокі лімфовузли розміром 9–10 мм. Вільна рідина у черевній порожнині, а також об'ємні утворення шлунка, товстої кишки не виявлені, візуалізовані множинні округлі випирання стінок низхідної та сигмоподібної кишки діаметром до 7–12 мм, суміжна жирова клітковина інтактна. Сформульовано висновок на користь гепатомегалії, стеатозу печінки та ПЗ, кіст печінки, дивертикульозу товстої кишки.

Пошук причини виражених головних болів не призвів до виявлення аневризми, об'ємних утворень кіркових та підкіркових структур, постінсультних або посттравматичних змін, ознак запального процесу, але дозволив виявити гемодинамічно незначні атеросклеротичні бляшки судин шиї, дрібні вогнища демієлінізації, поодинокі невеликі кістозні зміни у головному мозку.

Здійснено дуплексне сканування судин голови та шиї, у ході якого візуалізовано дистальний відділ плечоголового стовбура, проксимальні відділи підключичних артерій, загальні, зовнішні та внутрішні сонні артерії в екстракраніальних відділах, хребетні артерії, відзначено їхню прохідність. Комплекс інтима-медіа брахіоцефальних артерій не потовщений, його розмір в ділянці біфуркацій плечоголового стовбура та сонних загальних артерій становив 1,2–1,5 мм. В ділянці гирла правої підключичної артерії візуалізовано гетерогенну напівконцентричну атеросклеротичну бляшку з нерівною поверхнею, що стенозує просвіт судини на 40% (за методом ECST), що було гемодинамічно незначним. Інша гетерогенна напівконцентрична атеросклеротична бляшка з рівною поверхнею локалізувалася в ділянці біфуркації правої загальної сонної артерії та поширювалася на проксимальний відділ внутрішньої сонної артерії, стенозувавши просвіт судини на 20%.

Наводимо повний опис МРТ головного мозку. На серії МР-томограм, зважених за T1-33 та T2-33 у трьох проекціях, візуалізовані суб- та супратенторіальні структури. Бічні шлуночки мозку асиметричні, не розширені, розміри передніх рогів на рівні отворів Монро праворуч — 0,6 см, зліва — 0,8 см,

шлуночок — 0,6 см, IV шлуночок не змінений, базальні цистерни помірно розширені. Патологічних змін у хіазмальній ділянці не виявлено, тканина гіпофіза мала звичайний сигнал. Субарахноїдальні конвексимальні простори та борозни розширені у лобових, тім'яних областях, сильвієвих щілинах з помірно вираженими атрофічними змінами речовини головного мозку. Розширені периваскулярні лікворні простори по ходу перфоруєчих судин в ділянці базальних структур. Серединні структури не зміщені, мигдалики мозочка мали звичне розташування. Визначалося поглиблення борозен черв'яка та півкуль мозочка. У білій речовині лобових часток, субкортикально та перивентрикулярно виявлено численні дрібні вогнища демієлінізації, з чітким нерівним контуром, без ознак перифокального набряку, розміром 0,2–0,5 см у діаметрі (ймовірно, дистрофічного характеру). Візуалізовані поодинокі лакунарні кісти до 0,4 см у діаметрі перивентрикулярної локалізації. Ознак рестриктивної дифузії, характерних для гострої фази порушення мозкового кровообігу, не виявлено. Пневматизація додаткових пазух носу не порушена. Описана картина трактована лікарем рентгенологом як МР-картина вогнищевих змін речовини головного мозку дистрофічного (дисциркуляторного) характеру, ознак кортикальної атрофії речовини головного мозку.

Консультації суміжних фахівців

Пацієнтка пройшла консультацію у нефролога, діагностовано хронічну хворобу нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ — 16 мл/хв/1,73 м²): хронічний інтерстиціальний нефрит медикаментозного генезу. Еритропоетиндефіцитна анемія. Призначено Рекормон по 2000 ОД підшкірно через день, на курс 6–9 ін'єкцій, Леспенефрон по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі, Аденурік 80 мг на добу, для проведення кишкового діалізу рекомендовано Атоксіл по 1 пакетику 3 рази на добу за 15–20 хвилин до прийому їжі одночасно з Лактувітом по 30 мл 2 рази на добу після прийому їжі, Хофітол по 2 г 3 рази на добу.

Пройшла обстеження у онколога, професора В. Г. Бондар: дані, що підтверджують наявність раку, не виявлені.

Пацієнтка пройшла консультацію у невропатолога: у неврологічному статусі відхилень не виявлено, відмічено виражену напругу довгих м'язів у шийному відділі хребта, обмеження рухів у шийному відділі хребта в усі боки. Діагностовано головний біль напруги, атеросклероз церебральних судин. Призначено Ксефокам 8 мг, Нольпазу 20 мг, Тизалуд 4 мг, Мелітор 25 мг.

Також пройшла консультацію у кардіолога, діагностовано ішемічну хворобу серця: атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність 0-1.

На підставі скарг, аналізу даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень сформульовано клінічний діагноз.

Основний. Хронічне МІУП, прямий (ацетамінофен-індукований) фенотип, холестатичний тип, помірна біохімічна активність. Медикаментозно-індукований первинний біліарний холангіт, субклінічний

перебіг (наявність АМА-М2) на фоні печінкового стеатозу. Прості кісти печінки S2, S5, S8 невеликих розмірів. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ змішаного генезу (вікова інволюція ПЗ та ацетамінофен-індукована), помірна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Дивертикульоз товстої кишки без явищ дивертикуліту. Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGA – 0, за системою OLGIM – 0.

Супутній. Хронічна хвороба нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ – 16 мл/хв/1,73 м²): хронічний інтерстиціальний нефрит медикаментозного генезу. Анемія хронічного захворювання.

Головний біль напруги, атеросклероз церебральних судин.

Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз. Серцева недостатність 0–1.

Незважаючи на підвищення активності у крові α -амілази та панкреатичної ізоамілази, ми не вважали за можливе формулювати діагноз хронічного панкреатиту у зв'язку з відсутністю його клінічних проявів, відсутністю ознак запалення ПЗ при візуалізації. Ймовірно підвищення показників амілази пояснюється наявністю хронічної ниркової недостатності, уповільненням виведення ферментів з організму [11].

Незважаючи на чітку рекомендацію відмовитися від застосування Пенталгіну, пацієнтка продовжувала його прийом для купірування головного болю, але вже у нижчій дозі та рідше, вважаючи, що препарат, рекомендований невропатологом, не зможе так ефективно впоратися з болем. Пацієнтці ретельно пояснили ймовірні особливості появи головного болю внаслідок своєрідного «хибного кола»: головний біль викликає бажання прийняти ЛЗ, яке провокує розвиток МІУП, інтерстиціального нефриту та, ймовірно, також ураження ПЗ, на фоні чого знижується дезінтоксикаційна активність печінки та нирок, розвиваються ознаки мінімальної печінкової недостатності та значного уремічного синдрому, що провокує виникнення та посилює головний біль. Згідно з основними принципами лікування МІУП (табл. 7), пацієнтці знову настійно рекомендовано відмовитися від прийому ацетамінофену та метамізолу, а також суворо дотримуватися рекомендацій лікаря.

Враховуючи наше бажання досягти більш вираженого зниження активності цитолітичного та холестаτικού синдромів, особливо ГТГП, пацієнтці додатково призначили Біцикллол, синтетичний препарат, який широко застосовується у Китаї для лікування хронічного ВГВ та ВГС, також неалкогольного стеатогепатиту та токсичних уражень печінки. Біцикллолу властива гепатопротекторна дія за рахунок вираженого антиоксидантного ефекту, здатності регулювати секрецію цитокінів та експресію СУР 450, інгібувати апоптоз та опосередковувати клітинну аутофагію [45]. Біцикллол має протівірусну дію щодо ВГВ, ВГС, має антиапоптотичну, протизапальну, імунорегуляторну, антифібротичну та протипухлинну дію [46]. Біцикллол є основним субстратом СУР 3А/2Е1 та не має значних взаємодій лікарських засобів. Доведено, що профілактичний прийом Біцикллолу (75 мг на добу)

Таблиця 7. Основні принципи лікування МІУП [23]

Принцип	Характеристика	
1. Ідентифікація та відміна	Визначити ЛЗ, що ймовірно спровокувало МІУП, та відмінити його до незворотного ураження печінки	
2. Моніторинг та контроль стану	Проводити моніторинг біохімічного стану печінки, оцінювати ризик та переваги застосування сумнівних ЛЗ для контролю основної патології	
3. Належні ЛЗ (залежно від типу МІУП)	Гепатоцелюлярний	Пріоритет гепатопротекторів (N-АЦ, ізогліцирризинат магнію, фосфатидилхолін)
	Холестатичний	Урсодезоксихолева кислота, SАМе Імуносупресанти (глюкокортикоїди)
	Специфічний	Спеціальні препарати (L-карнітин, антикоагулянти)
4. Трансплантація печінки	Підтримуюча терапія та трансплантація печінки при ГПН, підгострій печінковій недостатності	

може значно знизити частоту виникнення та ступінь хіміо-індукованого ураження печінки у хворих на рак [24]. Результати іншого багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що 4-тижневе застосування Біцикллолу (25 мг 3 рази на добу) при МІУП, спричиненому статинами, сприяє достовірній нормалізації рівня АлаТ порівняно з поліенфосфатидилхолоїном (відповідно 74,68% та 46,15% випадків; $p < 0,05$) з порівнянною частотою виникнення побічних ефектів [27].

Ефективність Біцикллолу у лікуванні гострого МІУП оцінювали в рамках багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження [36]. Пацієнтів із гострим МІУП ($n=241$) рандомізували у співвідношенні 1:1:1 у групі низьких доз Біцикллолу (25 мг 3 рази на добу; $n=81$), високих доз Біцикллолу (50 мг 3 рази на добу; $n=82$) або поліенфосфатидилхолоїну (контроль; $n=78$). Як первинну кінцеву точку аналізували динаміку зміни сироваткової концентрації АлаТ протягом 4 тижнів. Прийом низьких доз Біцикллолу сприяв середньому зниженню рівня АлаТ на $249,2 \pm 151,1$ ОД/л, високих доз – на $273,6 \pm 203,1$ ОД/л, контрольного препарату – $180,8 \pm 218,2$ ОД/л (в усіх випадках $p < 0,001$ порівняно з контролем) [36]. Рівні АлаТ на тижнях 1, 2, 4, 6 та 8 лікування були достовірно нижчими у групі Біцикллолу порівняно з контролем. Середній час до нормалізації рівня АлаТ у пацієнтів, які отримували низькі, високі дози Біцикллолу та контрольний препарат, становили відповідно 29, 16 та 43 дні. Частота розвитку небажаних явищ була порівнянною в усіх групах. Біцикллол (25 та 50 мг 3 рази на добу) визнано ефективним та безпечним засобом для лікування МІУП, при цьому найбільш ефективними виявились високі дози препарату (50 мг 3 рази на добу) [36].

ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}



Доведено швидко та надовго* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми при ВПХ**

Відновлює структуру та функцію печінки^{3,6}

Сповільнює прогресування хронічного гепатиту^{*7}**

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Регістраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій.

Показання. Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гемоцистінурию та/або гіпероксидостеїмію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з циротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити змінення концентрації адеметионіну, пацієнт з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину) рекомендується дозу становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньочеревно рекомендується дозу становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу епурованою двома тижнями. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єд дозувань препаратів. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньочеревного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочеревного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно ділити розвезти у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Діти. Безпечна та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

* Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ I ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. ** Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ. ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза, ХЗП – хронічне запалення печінки.

Література. 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol. 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Nouredin, Mazen, Sunitje Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." World Journal of Hepatology 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990; 99:211-215. 5. Подимова С.Д., Адеметионін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМЖ. №13 від 15.06.2010. 6. "Рокова чепелка" и адеметионин / Н. Б. Губергитц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна» : 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80.

Інформація призначена для медичних фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Аналіз національної китайської бази даних також підтвердив доцільність застосування Біциклолу при МІУП, враховуючи його здатність достовірно нормалізувати рівень АлАТ [43]. «Біциклол може бути потенційним кандидатом для лікування різних захворювань печінки, зокрема гострого ураження печінки, фульмінантного гепатиту, неалкогольної жирової хвороби печінки, фіброзу печінки, гепатоцелюлярної карциноми», — стверджують китайські гепатологи [47]. Наразі Біциклол рекомендований Китайським гепатологічним товариством при легкому, середньотяжкому та тяжкому перебігу гепатоцелюлярного та змішаного МІУП [46].

На фоні комбінованої терапії Гептрал[®], Біциклол зміг мінімізувати вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів: нормалізувались значення АлАТ, АсАТ, знизилась значення ГГТП — до 896,3 ОД/л, ЛФ — до 138,23 ОД/л, однак їхній рівень продовжує перевищувати нормативні значення. У зв'язку з цим, а також наявністю антитіл АМА-М2

розглядається питання доцільності застосування кортикостероїдів (будесоніду). Можливість призначення преднізолону ми не розглядаємо у зв'язку з наявністю даних про неефективність у лікуванні МІУП навіть у разі застосування високих доз [42]. Доза препарату Креон[®] була адекватною та сприяла корекції показників загального білка крові, протеїнограми, зникненню стеатореї, збільшенню маси тіла пацієнтки на 2 кг. Наразі триває спостереження за пацієнткою, вирішується питання щодо проведення гемодіалізу.

Безліч ліків — донька невігластва.
Невідомий автор

* Показанням до застосування Гептрал[®] є внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Призначення Гептрал[®] пацієнтці з МІУП було рішенням одного з авторів статті.

** В даному дослідженні використовується інша назва оригінального препарату адеметіоніну — AdoMet.

Література:

1. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Патогенетические механизмы неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина. Сучасна гастроентерологія. 2011. № 3. С. 14–21.
2. Буеверов А. О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 16–20.
3. Горьков В. А., Олейчик И. В., Раюшкин В. А., Чурилин Ю. Ю. Феномен гептрала — лечение депрессий, абстинентного синдрома, холестаза, артралгии. Взгляд фармаколога. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 6. С. 2–6.
4. Гофман А. Г., Крылов Е. Н., Носатовский И. А. Гептрал в лечении аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью. Вопр. наркологии. 2002. № 5. С. 36–42.
5. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Иванов С. В. Опыт и перспективы применения Гептрала при терапии депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 3. С. 128–132.
6. Снеговой А. В., Манзюк Л. В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. Фарматека. 2010. № 6. С. 56–61.
7. Ткач С. М. Современные подходы к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологической практике. Здоров'я України. 2009. № 3. С. 32–34.
8. Ashkenazi I., Lurie Y., Kenig A. Characterization of patients diagnosed with drug-induced liver injury. *Arch. Clin. Gastroenterol.* 2021. Vol. 7, No 2. P. 36–40.
9. Assis M. H., Alves B. C., Luft V. C., Dall'alba V. Liver injury induced by herbal and dietary supplements: a pooled analysis of case reports. *Arq. Gastroenterol.* 2022. Vol. 59, No 4. P. 522–530.
10. Baldessarini R. J. Neuropharmacology of S-adenosyl-L-methionine. *Am J. Med.* 1987. Vol. 83. No 5A. P. 95–103.
11. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (editors). The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford : Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
12. Bray G. P., Tredger J. M., Williams R. S-adenosylmethionine protects against acetaminophen hepatotoxicity in two mouse models. *Hepatology.* 1992. Vol. 15. No 2. P. 97–301.
13. Caballero F, Fernández A, Matías N. et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional non-alcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. No 24. P. 18528–36.
14. Cai X., Cai H., Wang J. et al. Molecular pathogenesis of acetaminophen-induced liver injury and its treatment options. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022. Vol. 23, No 4. P. 265–285.
15. Cutrín C., Meniño M. J., Otero X. et al. Effect of nifedipine and S-adenosylmethionine in the liver of rats treated with CCl4 and ethanol for one month. *Life Sci.* 1992. Vol. 51. No 10. P. PL113–118.
16. Dey A., Caro A. A., Cederbaum A. I. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293. No 1. P. G91–103.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70, No 6. P. 1222–1261.
18. Finkelstein J. D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45. No 12. P. 1694–1699.
19. Fontana R. J., Liou I., Reuben A. et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023. Vol. 77. No 3. P. 1036–1065.

20. Hamilton L. A., Collins-Yoder A., Collins R. E. Drug-induced liver injury. *AACN Advanced Critical Care*. 2016. Vol. 27. P. 430–440.
21. Jee A., Sernoskie S. C., Uetrecht J. Idiosyncratic drug-induced liver injury: mechanistic and clinical challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No 6. P. 2954.
22. Kilanczyk E., Banales J. M., Wunsch E. et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020. Vol. 1866. No 11. P. 165895.
23. Li M., Luo Q., Tao Y. et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: A current literature review. *Front. Pharmacol.* 2022. No 12. P. 806249.
24. Li X., Zhou J., Chen S. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J. Int. Med. Res.* 2014. Vol. 42. No 4. P. 906–914.
25. Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. No 6. P. 1081–1089.
26. Moosa M. S., Maartens G., Gunter H. et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, No 9. P. e3377–e3383.
27. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H. et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 5760–5766.
28. Nieto N., Cederbaum A. I. S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter. *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. No 35. P. 30963–30974.
29. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J. M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2020. Vol. 12, No. 2. P. 46–63.
30. Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R. D. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butane-disulphonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5. No 4. P. 287–294.
31. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Analytical method development and validation for simultaneous determination of zaltoprofen and paracetamol in their combined solid dosage form by RP-HPLC method. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2014. Vol. 5, No 12. P. 5163–5169.
32. Roth S. E., Avigan M. I., Bourdet D. et al. Next-generation of DILI biomarkers: prioritization for biomarkers for qualification and best practices for biospecimen collection in drug development. *Clin. Pharm. Ther.* 2020. Vol. 107, No 2. P. 333–345.
33. RUCAM on line calculator. <https://clincasequest.hospital/rucam-scale/>
34. Shen T., Liu Y., Shang J. et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. P. 2230–2241.
35. Shrestha D. B., Budhathoki P., Sedhai Y. R. et al. N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2021. Vol. 24. P. 100340.
36. Tang J., Gu J., Chu N. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: a multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022. Vol. 42, No 8. P. 1803–1813.
37. Veal N., Hsieh C. L., Xiong S. et al. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287. No 2. P. G352–62.
38. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. No 3. P. 345–349.
39. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*. 2012. Vol. 20, No 1. P. 135–139.
40. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. Vol. 130. P. 70–77.
41. Vuppalanchi R., Ghabril M. Review article: clinical assessment of suspected drug-induced liver injury and its management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022. Vol. 56, No 11–12. P. 1516–1531.
42. Wan Y.-M., Wu J.-F., Li Y. et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, No 26. P. e15886.
43. Wang Y., Lai R., Zong P. et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49, No 4. P. 3000605211005945.
44. Xu H.M., Chen Y., Xu J., Zhou Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, No 41. P. 5972–5978.
45. Yao J., Wu J., Jia S. et al. Effects of bicyclol on hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by Gynura segetum. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022. Vol. 36, No 12. P. e24793.
46. Yu Y.-C., Mao Y.-M., Chen C. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol. Int.* 2017. Vol. 11, No 3. P. 221–241.
47. Zhao T., Mao L., Yu Z. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 91. P. 107308.

UA **Чудодійні ліки та медикаментозно-індуковане ураження печінки: можливі взаємозв'язки та паралелі (клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок)**

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва¹,
О. А. Гомозова³, Ю. І. Жданюк³, І. А. Козинська³

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: медикаментозно-індуковане ураження печінки, настанова EASL, настанова AASLD, тип індукованого ураження печінки, лікування

У статті розглянуто положення чинних настанов Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) щодо лікування медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП). Наведено дані про етіологію, структуру та класифікацію МІУП, способи діагностики, обстеження, ведення хворих на МІУП, як із застосуванням фармакологічної терапії, так і трансплантації печінки.

Подано клінічний випадок множинного ураження печінки, нирок, підшлункової залози на фоні багаторічного прийому комбінованого лікарського засобу, що містить ацетамінофен та метамізол. Розрахунок показника RUCAM підтвердив, що у цьому випадку ацетамінофен міг бути етіологічним чинником хронічного МІУП. Згідно з настановами EASL, AASLD визначено тип МІУП — констатовано холестатичний тип ураження. Великий вплив на можливості фармакологічної корекції МІУП мало наявність супутнього ураження нирок у вигляді хронічної хвороби нирок, медикаментозно-індукованого інтерстиціального нефриту, гепаторенального синдрому, уремії. Ймовірно, тривалий токсичний вплив ацетамінофену призвів до розвитку стеатозу підшлункової залози з подальшим переходом у неалкогольну жирову хворобу підшлункової залози з розвитком помірної зовнішньосекреторної недостатності органу. Рекомендовані препарати, що сприяють лікуванню внутрішньопечінкового холестазу (Гептрал[®], Біцикллол), панкреатичної (Креон[®]) та ниркової недостатності, вирішується питання щодо призначення кортикостероїдів. Особливістю цього клінічного ви-

падку є розвиток субклінічного медикаментозно-індукованого первинного біліарного холангіту (виявлено AMA-M2).

EN **Miracle drugs and drug-induced liver injury: possible correlations and parallels (clinical case of severe drug-induced injury of the liver, pancreas, and kidneys)**

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva¹,
O. A. Gomozova³, Yu. I. Zhdanyuk³, I. A. Kozynska³

¹Medical Center "Medikap", Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: drug-induced liver injury, EASL guidelines, AASLD guidelines, type of drug-induced liver injury, treatment

The article discusses the provisions for identifying guidelines with the identification of the association for the study of the liver (European Association for the Study of the Liver, EASL) and the American Association for the Study of Serious Liver Diseases (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) for the immediate detection of drug-induced disease (DILI). Data on the etiology, exclusions, and isolation of DILI, methods of diagnosis, examination, and management of patients with DILI, both with the use of pharmacological therapy and liver transplantation, are presented.

A clinical case of multiple lesions of the liver, kidneys, and pancreas is presented against the background of long-term use of a combined drug containing acetaminophen and metamizole. The calculation of the RUCAM score confirmed that acetaminophen could be the etiological factor in chronic DILI in this case. According to the EASL recommendations, the type of DILI was determined in AASLD — a cholestatic type of lesion was stated. The presence of concomitant kidney damage in the form of chronic kidney disease, drug-induced interstitial nephritis, hepatorenal syndrome, and uremia had a great influence on the possibilities of pharmacological correction of DILI. Presumably, the long-term toxic effects of acetaminophen led to the development of pancreatic steatosis, followed by degeneration into non-alcoholic fatty pancreatic disease with the development of moderate exocrine organ insufficiency. Recommended drugs that help resolve intrahepatic cholestasis (Heptral[®], Bicyclol), pancreatic (Kreon[®]), and renal failure, the issue of prescribing corticosteroids is being resolved. A feature of this clinical case is the development of subclinical drug-induced primary biliary cholangitis (AMA-M2 were detected).

UKR2282209