

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд)

Завелицька І.О., здобувач вищої освіти ОП «Ветеринарна медицина»

Науковий керівник – **Вікуліна Г.В.**, к. вет. н., доцент

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

На сьогоднішній день проблема гепатотоксичності лікарських засобів є доволі актуальною і вимагає уваги для запобігання потенційно небезпечних ускладнень. Частота гепатотоксичних реакцій зростає і є основною причиною гострого гепатиту та у деяких випадках навіть летальності. В гуманній медицині існує достатньо велика кількість досліджень щодо визначення впливу ліків, хімічних речовин та інших екзогенних сполук на структурний та функціональний стан гепатобіліарної системи, але у ветеринарній медицині такої інформації ще недостатня кількість. Хімікати, які викликають ураження печінки, називаються гепатотоксинами або гепатотоксикантами. Це екзогенні сполуки, які мають клінічне значення, але за передозування, дії природних та промислових хімічних речовин, або введення навіть у межах терапевтичного діапазону, можуть спричинити ураження печінки [1,2].

Медикаментозні ураження печінки (гепатотоксичні реакції) можуть виникати внаслідок застосування більше ніж 1000 медикаментів, біологічно активних добавок та фітопрепаратів. За медичними епідеміологічними даними, частота медикаментозних уражень печінки становить у середньому 5-7% у структурі захворювань печінки людей [3].

Гепатотоксичність може мати гепатоцелюлярний (можуть спричиняти ацетамінофен, алопуринол, аміодарон, баклофен, фітопрепарати, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, лозартан, метотрексат, омепразол, рифампіцин, статини, тетрацикліни тощо), холестатичний (амоксциліну клавуланат, анаболічні стероїди, клопідогрель, еритроміцин, естрогени, ірбесартан, фенотіазини, трициклічні засоби тощо) та змішаний (амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, кліндаміцин, еналаприл, фенобарбітал, верапаміл тощо) типи [4]. Основні ураження печінки за гепатотоксичності можуть включати зональний некроз, гепатит, холестаза, стеатоз, гранульому, судинні ураження, новоутворення та венооклюзійні захворювання [1,5].

Печінка відіграє центральну роль у біотрансформації та утилізації ксенобіотиків. Її власна кровоносна система, яка тісно пов'язана з тонким кишечником та системним кровообігом, що дозволяє максимально переробляти екзогенні речовини та мінімізувати вплив на організм токсинів і сторонніх хімікатів. Більшість сторонніх речовин є ліпофільними (це дозволяє їм проникати через мембрани клітин кишечника). Вони стають більш гідрофільними завдяки біохімічному перетворенню в гепатоцитах, потім транспортними білками експортуються в плазму або жовч та виводяться нирками або шлунково-кишковим трактом [1,6].

Гепатотоксини викликають зміни серед клінічних і гістопатологічних показників. Діагностичні критерії медикаментозного ураження печінки включають різні аспекти, зокрема лабораторні (морфологічні та біохімічні) та візуалізаційні дослідження. Підвищення активності трансаміназ (аланін- (АЛАТ) та аспартатамінотрансфераза (АсАТ)), лужної фосфатази (ЛФ), рівня білірубину, еозинофілія та інші показники можуть вказувати на ураження печінки. Підвищення активності сироваткових ензимів вважається відповідним показником інтоксикації, а збільшення рівнів загального і кон'югованого білірубину – показниками функціонального стану печінки. Підвищення активності трансаміназ у поєднанні з підвищенням рівня білірубину більше, ніж удвічі від верхньої межі норми, вважається тяжким маркером гепатотоксичності [1]. Концентрації альбуміну, загального білку і протромбіновий час є маркерами біосинтетичної функції печінки. Співвідношення

АлАТ/ЛФ відіграє важливу роль у визначенні типу пошкодження печінки гепатотоксинами [9,10]. Так, під час гепатоцелюлярного пошкодження це співвідношення більше або дорівнює 5,0, а за холестатичного ураження печінки – менше або дорівнює 2,0. При змішаному типі ураження печінки дане співвідношення коливається від 2,0 до 5,0. АлАТ вважається більш специфічним і чутливим показником гепатоцелюлярного ураження, ніж АсАТ. Визначення рівня білірубину в сироватці крові, уробіліногену у сечі допомагає визначити здатність печінки транспортувати органічні аніони та метаболізувати ліки або ксенобіотики. Ензимами печінки, такі як трансамінази, ЛФ, γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), сорбітолдегідрогеназа (СДГ), глутаматдегідрогеназа (ГлДГ) та лактатдегідрогеназа (ЛДГ), визначають у крові для оцінки функціональної здатності гепатоцитів. У випадку гепатотоксичності з гіперензимемією активність ферментів зазвичай повертається до нормальної протягом тижнів або місяців після припинення впливу гепатотоксиканту [1,7,8].

Оксидативний стрес відіграє важливу роль у патології печінки, спричинюючи ушкодження мембран гепатоцитів та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів [8]. Для захисту печінки від ушкоджень рекомендують використовувати гепатотропні препарати, загальні фармакологічні властивості яких полягають у посиленні знешкоджувальної функції гепатоцитів, гальмуванні реакцій перекисного окиснення та стабілізації мембран клітин печінки. Також зазначається, що важливо вибирати гепатопротектори, які відповідають принципам ефективного захисту печінки та мають комплексну дію [9,10-12].

Бібліографічний список:

1. Singh, A., Bhat, T.K., & Sharma, O.P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J Clinic Toxicol S*, 4, 2161-0495. doi:10.4172/2161-0495.S4-001
2. Pandit, A., Sachdeva, T., & Bafna, P. (2012). Drug-induced hepatotoxicity: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (Issue), 233-243. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2541
3. Недашківський, С.М., Галушко, О.А., Дзюба, Д.О., & Крилов, С.В. (2018). Медикаментозно-зумовлені ураження печінки – проблема, що маскується під різними діагнозами. *Здоров'я України*, 21, 34-7.
4. Скрипник І.М. Захист печінки від токсичного впливу лікарських засобів, фітопрепаратів, дієтичних добавок [електронний ресурс]. – Режим доступу: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Gastro_4_2019/Gastro_4_2019_str_7.pdf (остання дата звернення 19.03.2024).
5. Губергріц Н.Б., Беляєва Н.В., Клочков О.Є., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://worldmedicine.ua/likarski-urazhennya-pechinky-vid-patogenezu-do-likuvannya> (остання дата звернення 19.03.2024).
6. Nathwani, R.A., & Kaplowitz, N. (2006). Drug hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 10(2), 207-217. doi.org/10.1016/j.cld.2006.05.009
7. Ozer, J., Ratner, M., Shaw, M., Bailey, W., & Schomaker, S. (2008). The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*, 245(3), 194-205. doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021
8. Jaeschke, H., Gores, G.J., Cederbaum, A.I., Hinson, J.A., Pessayre, D., & Lemasters, J.J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences*, 65(2), 166-176.
9. Gulati, K., Reshi, M.R., Rai, N., & Ray, A. (2018). Hepatotoxicity: Its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies. *Am J Pharmacol*. 2018; 1 (1), 1004.
10. Vikulina, G.V., Koshevoy, V.I., Naumenko, S.V., & Radzikhovskiy, M.L. (2024). Plasma lipid profile and sex hormone levels in rabbits under paracetamol-induced oxidative stress. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(1), 53–59. doi: 10.32718/ujvas7-1.09
11. Кушнір І.Е. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*, 1(55), 10-12.

12. Дьомшина О.О. (2020). Гепатотоксичність лікарських препаратів [електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/368242623_GEPATOTOKSICNIST_LIKARSKIH_PREPARATIV (остання дата звернення 19.03.2024).