

Технології медичної діагностики та лікування

УДК: 615.322

КЛІНІЧНА І ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
ЛІКАРСЬКОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ АНТИБІОТИКАМИ*Березнякова М.Є., Залюбовська О.І., Березняков І.Г., Литвиненко М.І.**Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

У хворого ураження печінки може передувати призначенню антибіотиків для лікування інфекційного захворювання, виникати під час їх використання або вже після їх припинення. Наявне до початку лікування ушкодження печінки обмежує вибір і впливає на дозування антимікробних засобів. Виникнення ураження печінки під час прийому антибіотиків чи після його завершення може бути як наслідком цього прийому, так і не залежати від лікування антибактеріальними препаратами. Діагностика подібних уражень потребує застосування багатьох клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень. Ключовим елементом діагностики є визначення біохімічного варіанту ушкодження печінки, що дає змогу спланувати послідовність диференційної діагностики. У разі підозри на лікарське ураження печінки слід негайно припинити прийом препаратів, які передбачувано викликали його, з'ясувати зв'язок між застосуванням антибіотика і виникненням захворювання з урахуванням даних літератури стосовно такої можливості, сумісності у часі між початком використання ліків і появою ознак ушкодження печінки, оцінити тяжкість ураження, за можливості – призначити доцільні ліки. Ця стаття є клінічною лекцією.

Ключові слова: токсична дія, біохімічний варіант, антимікробні засоби.



Цитуйте українською: Березнякова МЄ, Залюбовська ОІ, Березняков ІГ, Литвиненко МІ. Клінічна і лабораторна діагностика лікарського ураження печінки антибіотиками. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):71-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.bzb>

Cite in English: Bereznyakova M, Zalubovska O, Bereznyakov I, Lytvynenko M. Clinical and laboratory diagnostics of drug-induced liver injury by antibiotics. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):71-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.bzb> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Березнякова М.Є.
Адреса: Україна, 61022, м. Харків,
пр. Науки, 4, ХНМУ.
E-mail: bereznakovamarina@gmail.com

Corresponding author: Bereznyakova M.
Address: Ukraine, 61022, Kharkiv,
Nayki ave., 4, KhNMU
E-mail: bereznakovamarina@gmail.com

CC BY-NC-SA

Вступ

Ураження печінки у хворих, які отримують антибіотики, може мати місце, по-перше, ще до призначення антибіотиків, по-друге, виникнути під час прийому антибактеріальних засобів чи через деякий час після його завершення. В першому випадку антибіотики призначаються хворим із вже наявним захворюванням/ураженням печінки, що впливає на вибір і/або дозування антимікробних засобів. Якщо ж ураження печінки виникає під час прийому антимікробних препаратів чи після його завершення, то таке ураження може бути або наслідком цього прийому, або ж не залежати від лікування антибактеріальними препаратами. Підходи до діагностики, лікування і профілактики уражень печінки в описаних випадках будуть різними [1]. В даній роботі на уявному клінічному прикладі були розглянуті можливості клінічного і лабораторних методів дослідження в діагностиці уражень печінки внаслідок прийому антибіотиків.

Клінічний приклад. Пацієнт М., 65 років, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на задишку при невеликому фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38,2°C, кашель зі слизово-гнійним мокротинням, слабкість.

Пацієнт вважав себе хворим протягом доби, погіршення свого стану пов'язував з переохолодженням. На момент обстеження пацієнт протягом 8 років страждав на гіпертонічну хворобу, більше 3-х років приймав фіксовану комбінацію амлодипіну 5 мг і лізиноприлу 10 мг.

Об'єктивно був встановлений стан середньої тяжкості. Шкіра і видимі слизові оболонки були бліді. В легенях при аускультативній дихання було везикулярне, з подовженим видихом, справа в підлопатковій області – різко послабленим, відзначалися дзвінки дрібнопухирчасті

хрипи. Тони серця були приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) 92 на хв., артеріальний тиск (АТ) 170/100 мм рт. ст. Інші показники – в межах норми.

Наступного дня на рентгенограмі органів грудної клітки: справа над куполом діафрагми – пониження прозорості легеневої тканини за рахунок інфільтрації, корні ущільнені. Синуси вільні. Гіпертрофія лівого шлуночка. Заключення: правобічна нижньодольова пневмонія.

Діагноз: Вогнищева негоспітальна пневмонія в нижній долі правої легені. Гіпертонічна хвороба, II стадія, артеріальна гіпертензія II ступеня. ХСН (хронічна серцева недостатність) 0, ризик помірний.

Хворому було запропоновано лікування в амбулаторних умовах. Призначені амоксицилін/клавуланат всередину по 1,0 г 2 рази на добу, амброксол всередину по 0,03 г 3 рази на добу терміном на 3 дні, потім – по 0,03 г 2 рази на добу, дози фіксованої комбінації амлодипіну і лізиноприлу підвищені відповідно до 10 мг і 20 мг.

На 7-й день лікування стан хворого погіршився: з'явилися свербіж шкіри, іктеричність склер, змінився колір сечі і став нагадувати пиво. Вранці звернув увагу на зміну калу: білуватого кольору, неоформлений, зі слизом. Під час огляду шкіра у хворого суха, з жовтяничним відтінком, на животі і плечах – сліди розчосів. Склери іктеричні. Температура тіла 37,2°C. Аускультативно: дихання везикулярне, справа позаду нижче лопатки – поодинокі недзвінки дрібнопухирцеві хрипи. Діяльність серця ритмічна, ЧСС 80 ударів на хв., АТ 150/90 мм рт. ст. Інші відхилення відсутні.

При обстеженні хворого вирішувалась низка діагностичних питань, першим з яких було таке: *чи мають*

місце у хворого ознаки ураження печінки?

Розрізняють клінічні, лабораторні і морфологічні ознаки ушкодження печінки. Останні виявляють за допомогою інструментальних методів (ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії та ін.) і, коли можливо, гістологічного дослідження біоптатів печінки. На першому етапі діагностики найбільше значення мають клінічні і лабораторні ознаки.

Характерними, але не специфічними для ураження печінки симптомами є жовтяниця і збільшення розмірів печінки при пальпації. Ще менш специфічні інші клінічні ознаки, які часто зустрічаються при захворюваннях і ураженнях печінки: слабкість, підвищена втомлюваність, зниження працездатності, свербіж шкіри, зниження або відсутність апетиту, нудота, блювання, та інші.

В більшості випадків захворювання печінки розпочинається безсимптомно або зі скудною симптоматикою, в силу чого діагноз встановлюють із запізненням. Деякі хвороби печінки (автоімунний гепатит, вірусний гепатит) асоціюються з тими чи іншими неспецифічними симптомами. Наприклад, 75 % хворих на автоімунний гепатит пред'являють скарги (одну чи більше) на втомлюваність, нудоту і анорексію [2].

Наявність подібних неспецифічних ознак може бути підставою для рутинного призначення «печінкових проб» – при повному усвідомленні того, що ці симптоми викликаються і багатьма іншими причинами.

Повернемося до *клінічного прикладу*. На 7-й день лікування у хворого з'явилися скарги і симптоми, які можуть вказувати на ураження печінки: свербіж шкіри, іктеричність склер, сеча «кольору пива», наступного дня – кал білуватого кольору, шкіра з жовтянич-

ним відтінком, в області живота і плечей – сліди розчосів. Але подібні клінічні ознаки можуть спостерігатися при багатьох захворюваннях панкреато-біліарної зони, гемолізі та ін. Для уточнення діагнозу необхідні результати лабораторних і інструментальних досліджень.

Наступне питання для вирішення – *які лабораторні тести використовують для виявлення уражень печінки?*

Функціональні проби печінки (синонім: «печінкові проби») включають визначення:

- активності аланінової (АЛТ) і аспарагінової амінотрансфераз (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), що дає можливість судити про вираженість ушкодження печінки;

- концентрації білірубину (загального, прямого, непрямого) і альбуміну в плазмі крові, міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) – для оцінки функції печінки;

- вмісту тромбоцитів, який є джерелом інформації про вираженість фіброзу.

Перелічені тести використовують для діагностики гострих і хронічних захворювань печінки, незалежно від етіології. Клінічна інтерпретація відхилень в «печінкових пробах» нерідко викликає чималі труднощі. Ті чи інші відхилення виявляють в загальній популяції досить часто (до 40 % обстежених людей) [3], хоча захворювання печінки діагностують лише у небагатьох з них [4].

Клінічний приклад (продовження). Результати біохімічних досліджень: загальний білірубін (ЗБ) 38,2 мкмоль/л (непрямий – 8,0, прямий – 28,2), АЛТ 105 Од/л (верхня межа норми (ВМН) в лабораторії, в якій проводилося дослідження – 41 Од/л), ЛФ 250 Од/л (ВМН – 145 Од/л).

Гіперферментемія (підвищення активності АЛТ і ЛФ) і гіпербілірубінемія у хворого М. підтверджують клінічну підозру на захворювання/ушкодження печінки.

Трете питання було наступним: *яке саме захворювання/ушкодження печінки можна підозрювати у хворого?*

Якщо ушкодження печінки виникає під час прийому лікарських засобів або незабаром після його завершення, то таке ураження може бути або наслідком, або лише співпадати за часом виникнення з їх прийомом. В останньому випадку мова може йти про гостре (інфекційний, наприклад, вірусний гепатит, або неінфекційний, наприклад аутоімунний гепатит) чи маніфестацію не розпізнаного раніше хронічного захворювання печінки або жовчних шляхів.

Знов повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. найбільш ймовірним діагнозом можна вважати лікарське ураження печінки (ЛУП) внаслідок прийому медикаментів. Верифікація такого діагнозу потребує виключення альтернативних захворювань і причин ушкодження печінки. Ймовірною причиною ЛУП був прийом амоксициліну/клавуланату і/або амброксолу.

Наступне питання стосується того, які першочергові дії слід зробити у хворого з можливим ЛУП? Перш за все, слід скасувати препарат(-и), який (які), як передбачається, викликав(-ли) ЛУП. По-друге, необхідно з'ясувати терміни початку і припинення прийому медикаментів, рослинних лікарських засобів і так званих біоактивних добавок. По-третє, необхідно визначити біохімічний варіант ушкодження печінки.

Було відомо, що пацієнт М. тривалий час (більше 3-х років) приймав фіксовану комбінацію антагоніста кальцію з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту. Після приєднання пневмонії цей засіб не був скасований

(лікар обмежився лише корекцією дози). З «нових» для хворого медикаментів були призначені амоксицилін/клавуланат і амброксол. Обидва вони були скасовані.

Хворий М. заперечував прийом препаратів, окрім вказаних вище, протягом останнього року. Пацієнт не підтверджував вживання (навіть епізодичне) рослинних лікарських засобів і біологічно активних добавок. Тривалість прийому амоксициліну/клавуланату і амброксолу до появи ознак ураження печінки становила 6 діб. Які-небудь додаткові фактори, які могли би бути пов'язаними з виникненням ушкодження печінки, не виявлені.

Біохімічний варіант ушкодження печінки визначають за допомогою коефіцієнту R, який розраховують згідно формули:

$$R = \frac{\text{АЛТ:ВМН}}{\text{ЛФ:ВМН}} \quad (1),$$

де R – розрахований показник,

АЛТ – активність аланінової амінотрансферази,

ЛФ – активність лужної фосфатази,

ВМН – верхня межа норми активності відповідного ферменту (АЛТ або ЛФ).

Розрізняють печінково-клітинний, холестатичний і змішаний варіанти ушкодження печінки. Якщо показник R не перевищує 2, діагностують холестатичний варіант; більше 2, але менше 5 – змішаний; ≥ 5 – печінково-клітинний (гепатоцелюлярний) [14].

Показник коефіцієнту R може змінюватися під час еволюції ураження печінки. Тому визначення біохімічного варіанту ушкодження базується на перших доступних результатах вимірювання активності печінкових ферментів, отриманих після виникнення ураження печінки [5].

В останні роки, поряд з коефіцієнтом R, для ідентифікації холестатичного

варіанту ушкодження печінки використовують також ізольоване підвищення ЛФ ≥ 2 ВМН, для ідентифікації печінково-клітинного – ізольоване підвищення АЛТ ≥ 5 ВМН [6].

Оскільки верхні межі норми функціональних проб печінки в різних лабораторіях можуть розрізнятися (в тому числі по причині різноманітності доступних комерційних реактивів), то при визначенні типу ураження печінки краще орієнтуватися на показники норми, які використовуються в тій лабораторії, в якій проводилося дослідження.

У хворих з вихідними відхиленнями в функціональних пробах печінки при визначенні біохімічного варіанту ушкодження замість ВМН використовують усереднені значення АЛТ і ЛФ у пацієнта до початку клінічного загострення захворювання/ураження печінки [6].

Отже, переважне підвищення активності АЛТ свідчить про печінково-клітинне ураження. До частих причин цього варіанту ураження печінки у дорослих належать вірусний гепатит, неалкогольна і алкогольна хвороби печінки, автоімунний гепатит і ЛУП. В свою чергу, переважне підвищення активності ЛФ вказує на холестатичне ураження. У дорослих причинами останнього частіше бувають обструкція жовчних шляхів (камені, стриктури, пухлини та ін.), первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, застій в печінці і ЛУП. Причиною ізольованого підвищення ЛФ може бути і дефіцит вітаміну D.

Окрім трьох перелічених варіантів ураження печінки, виділяють ізольоване підвищення непрямого білірубину. Частіше всього воно зумовлено синдромом Жильбера, який може зустрічатися у 5–8 % населення [7]. У хворих на анемію слід виключити гемоліз. Значне підвищення непрямого білірубину (>40 мкмоль/л) зустрічається при деяких

рідких захворюваннях (наприклад, синдромі Кріглера-Наджара).

Таким чином, лабораторні дослідження дозволяють підтвердити клінічну підозру щодо наявності у хворого ураження печінки і визначити його варіант (а за відсутності клінічних проявів – виявити таке ураження).

Повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. має місце холестатичний варіант ушкодження печінки (коефіцієнт $R=1,5$). Наступним кроком є вирішення питання, з якими захворюваннями слід проводити диференційну діагностику у хворих з передбачуваним ЛУП?

Клінічна картина ЛУП може нагадувати будь-яке інше захворювання/ураження печінки. Симптоми, які би чітко вказували на медикаментозну етіологію ураження печінки, відсутні. Біопсія печінки не належить до обов'язкових досліджень в діагностиці ЛУП, тому що гістологічні знахідки при ЛУП нагадують такі при багатьох інших печінкових розладах.

Можливе ЛУП встановлюють методом виключення. Якщо у хворого під час прийому медикаментів або невдовзі після припинення їхнього прийому з'являються ознаки ураження печінки, слід послідовно переконатися у відсутності:

- патології жовчних шляхів;
- вірусного гепатиту;
- автоімунного захворювання;
- зловживання алкоголем;
- метаболічних і генетичних відхилень;
- гемодинамічних порушень.

Після виключення перелічених відхилень/захворювань можна припустити, що ураження печінки було викликано дією медикаментів. Загальний вигляд диференційної діагностики передбачуваних ЛУП в залежності від типу ураження печінки наведений у *табл. 1* [6; 8].

Таблиця 1. Диференційна діагностика передбачуваних ЛУП в залежності від типу ураження печінки

Захворювання/ ураження печінки	Печінково-клітинний тип	Змішаний тип	Холестатичний тип
Вірусний гепатит			
Алкогольний гепатит			
Автоімунний гепатит			
Ішемічний гепатит			
Захворювання жовчних шляхів	(дуже зрідка)		
Неалкогольний стеатогепатит			
Гемохроматоз			

Примітка: сірим кольором виділені захворювання, з якими проводиться диференційна діагностика при різних біохімічних варіантах ураження печінки.

Наявність у хворого М. холестатичного типу ураження печінки дозволяє обмежити обсяг диференційної діагностики алкогольним гепатитом і захворюваннями жовчних шляхів.

Виключити з переліку можливих діагнозів алкогольний гепатит допомагають анамнестичні вказівки (зловживання алкоголем), отримання даних стосовно середнього об'єму еритроцитів, вимірювання печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ) і фосфатидилетанолу в сироватці крові. Активність АСТ зазвичай більше, ніж в 2 рази перевищує активність АЛТ. Окрім того, типовими є підвищення середнього об'єму еритроцитів і активності ГГТ.

В усіх хворих з підозрою на ЛУП слід провести ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини – для виключення вогнищевих змін в печінці і обструкції жовчних шляхів. Згідно рекомендацій експертів Американського коледжу гастроентерологів, лише у пацієнтів з холестатичним типом ураження печінки це дослідження належить до тестів першого ряду [9]. Використання додаткових візуалізуючих досліджень

визначається клінічним контекстом. Так, у хворих з холестатичним варіантом ушкодження печінки (який має місце у пацієнта М.) можуть статися в нагоді магнітно-резонансна холангіографія або комп'ютерна томографія [8].

Таким чином, значення лабораторних методів дослідження у диференційній діагностиці холестатичного варіанту ураження помірно, в той час як у випадку печінково-клітинного або змішаного варіантів лабораторні дослідження відіграють ключову роль.

Повернемося до *клінічного прикладу*. Під час УЗД органів черевної порожнини у хворого М. патологія жовчовивідних шляхів або інфільтративні процеси в панкреато-біліарній області не були виявлені.

Слід зауважити, що ЛУП може виникати як у осіб з раніше не ушкодженою печінкою, так і у хворих з вихідним хронічним захворюванням печінки. На сьогодні відсутні переконливі дані, які б дозволяли розглядати наявне хронічне захворювання печінки як основний фактор ризику виникнення будь-якого ЛУП.

Повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. були відсутні анамнестичні вказівки на попереднє гостре чи хронічне захворювання печінки. В зв'язку з високою ймовірністю ЛУП у цього пацієнта слід розглянути питання стосовно *класифікації і розповсюдженості ЛУП, бази даних щодо гепатотоксичності ліків*.

Під ЛУП розуміють захворювання/ушкодження печінки, яке асоціюється з порушенням її структури і/або функції, і обумовлено впливом медикаментів.

Розрізняють справжні та ідіосинкратичні ЛУП. Справжнє ЛУП зустрічається частіше, є дозо-залежним і в той чи іншій мірі може виникати в усіх людей. Ідіосинкратичне ЛУП зустрічається рідше, меншою мірою залежить від дози ліків, ушкоджуються чутливі індивідууми, а терміни виникнення після прийому препаратів, клінічні прояви і перебіг варіабельні [9]. Ідіосинкразія не пов'язана з передбачуваним фармакологічним ефектом препарату і зазвичай обумовлена відхиленнями у метаболізмі, біодоступності або екскреції [10]. На відміну від справжнього (прямого, передбачуваного) ушкодження печінки, ідіосинкратичне не відтворюється у тварин [11]. Ідіосинкразія відрізняється також і від непереносності ліків, яка виникає при використанні препарату в дуже низькій дозі, не пов'язана з наявними відхиленнями в метаболізмі, біодоступності або екскреції [10].

Розповсюдженість ЛУП коливається від 2,7 до 19 випадків на 100 тис. жителів за рік [12–14]. На частку антимікробних препаратів припадає від 27 % до 65 % усіх випадків ЛУП. Частіше за інших повідомляється про виникнення ЛУП при використанні амоксициліну/клавуланату, нітрофурантоїну, протитуберкульозних засобів [15].

Інформативним показником, який дозволяє оцінити «гепатотоксичний» по-

тенціал того чи іншого антибіотика, є не стільки кількість повідомлень стосовно виникнення ЛУП, скільки кількість хворих, які приймали препарат, в перерахунку на 1 випадок ЛУП. Так, результати крупного дослідження в Ісландії свідчать, що ймовірність виникнення ЛУП при використанні нітрофурантоїну вище, аніж при використанні амоксициліну/клавуланату, хоча абсолютна кількість випадків ЛУП при лікуванні останнім була в декілька разів більшою [13].

Інформацію щодо документально підтвердженої гепатотоксичності ліків, які схвалені для використання у людей в США, можна знайти в базі даних LiverTox [16]. До переліку засобів не були залучені медикаменти, які системно не всмоктуються (наприклад очні краплі), засоби замісної терапії (імунoglobуліни, продукти плазми, тощо), препарати для обмеженого 1-разового використання або з дуже вузькими показаннями (вакцини, місцеві анестетики та ін.) [11].

Всі препарати в базі даних LiverTox розподілені на декілька категорій, причому в перші 4 (A–D) включені медикаменти, гепатотоксична дія яких передбачується або безсумнівна. В усіх цих категоріях антимікробні засоби залишаються самою частою причиною ЛУП. Більше того, антибіотики переважають серед причин ЛУП як в проспективних, так і в ретроспективних дослідженнях [17].

Наприклад, до категорії А відносяться ліки, які викликають пряме або ідіосинкратичне ураження печінки з характерними проявами, про що добре відомо, існують детальні описи і сповіщення, було надруковано більше 50 випадків, включаючи серії спостережень. Нітрофурантоїн і амоксицилін/клавуланат входять саме до категорії А. Слід додати, що для усіх антибіотиків з ка-

біотика. Наступне питання полягало в тому, як оцінити тяжкість ЛУП?

В клінічній практиці тяжкість ЛУП зручно оцінювати згідно пропозиції Міжнародної робочої групи експертів з ЛУП (табл. 2) [21].

нього цирозу печінки, ознак органної недостатності, що свідчило проти тяжкого ЛУП.

Наступним слід вирішити питання, як лікувати ЛУП. Перш за все у таких випадках слід припинити прийом

Таблиця 2. Ступені тяжкості лікарського ураження печінки (ЛУП) згідно Міжнародної робочої групи експертів з ЛУП

Ступені тяжкості ЛУП	Критерії
1 (Легка)	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$, рівень ЗБ $< 2 \cdot \text{ВМН}$.
2 (Помірна)	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$, рівень ЗБ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$, або гепатит, який супроводжується симптомами.
3 (Тяжка)*	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$, рівень ЗБ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$, або гепатит, який супроводжується симптомами і 1 з наступних ознак: - МНС $\geq 1,5$; - асцит і/або енцефалопатія, тривалість захворювання < 26 тиж. і відсутність попереднього цирозу печінки; - недостатність другого органу після печінки внаслідок ЛУП.
4 (Смертельна/трансплантація)	Смерть або трансплантація печінки внаслідок ЛУП.

Примітка: * – термін «тяжке ураження печінки», згідно FDA (Food and Drug Administration, Комісія по контролю якості продуктів харчування і ліків, США), використовується для опису необоротної печінкової недостатності. АЛТ – аланінова амінотрансфераза, ВМН – верхня межа норми, ЛФ – лужна фосфатаза, ЗБ – загальний білірубін, МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення.

Повернемося до клінічного прикладу. У хворого М. ступінь тяжкості ЛУП був визначений як помірний (були наявні як підвищення концентрації ЗБ в плазмі (дещо більше, ніж в 2 рази), так і ознаки гепатиту, який супроводжувався симптомами іктеричності склер, сечою «кольору пива», калом білуватого кольору, шкірою жовтяничного відтінку, слідами розчосів на шкірі в області живота і плеч). Дані стосовно МНС були відсутні, але були встановлені незначне підвищення активності АЛТ і ЛФ, відсутність асциту, енцефалопатії, поперед-

ліків, які передбачувано викликають ЛУП. Доцільність використання N-ацетилцистеїну, урсодезоксіхолової кислоти, глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих на ЛУП не доведена [6]. З іншого боку, ГКС можуть застосовуватися для лікування лікарського холестатичного гепатиту, якщо він асоціюється з ознаками підвищеної чутливості до ліків (еозинофілія, висип, лихоманка).

За наявності свербожу більшість лікарів використовує антигістамінні засоби.

Повернемося до *клінічного* прикладу. Після скасування прийому амокцициліну/клавуланату і амброксолу рівень АЛТ, ЛФ і ЗБ у хворого М. повернувся до норми за 4 міс.

Висновки

Лікарське ураження печінки виникає під час прийому лікарських засобів або через деякий час після його завершення. За допомогою лабораторних до-

сліджень підтверджують клінічну підозру щодо наявності у хворого ураження печінки і визначають його варіант. Окрім того, лабораторні дослідження дозволяють виявити ушкодження печінки за відсутності клінічних проявів і, разом з інструментальними дослідженнями, відокремити лікарські ураження від інших захворювань/ушкоджень печінки.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Bereznyakov IG, Sydorov DYU. Antibiotics and liver injury: diagnostics, treatment, prophylaxis. *Drugs of Ukraine*. 2018;8:21-8. DOI: 10.37987/1997-9894.2018.8(224).199826.
2. Williams R, Ashton K, Aspinall R, Bellis MA, Bosanquet J, Cramp ME, et al. Implementation of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet*. 2015;386:2098-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00680-7. PMID: 26700394.
3. Schreiner AD, Rokey DC. Evaluation of abnormal liver tests in the adult asymptomatic patient. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2018;34:272-9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000447. PMID: 29697467.
4. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. PMID: 29122851.
5. Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2020. 160 p. Available at: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol*. 2019;70:1222-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. PMID: 30926241.
7. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014; 146:1625-38. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.047. PMID: 24704527.
8. Lucena MI, Sanabria J, Garcia-Cortes M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5:862-74. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6. PMID: 32818465.
9. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am. J. Gastroenterol*. 2021;116:878-98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259. PMID: 33929376.
10. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:259-73. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002. PMID: 20934625.
11. Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology* 2016;63:590-603. DOI: 10.1002/hep.28323. PMID: 26517184.

12. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451-5. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857. PMID: 12143055.

13. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144:1419-25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006. PMID: 23419359.

14. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40:783-7. DOI: 10.1007/s40264-017-0547-9. PMID: 28555362.

15. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand. J. Gastroenterol*. 2017;52:617-23. DOI: 10.1080/00365521.2017.1291719. PMID: 28276834.

16. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. [Last reviewed 12 Oct 2023; accessed 28 Oct 2023]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

17. Bjornsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:224. DOI: 10.3390/ijms17020224. PMID: 26861310.

18. Rosenberg JJ, Higley C, Shabazi S, Lewis JH. Selected highlights and controversies of drug-induced liver injury from the recent literature. *World J Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2020;1:1-16.

19. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:14. DOI: 10.3390/ijms17010014. PMID: 26712744.

20. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5:58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.

21. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011;89:806-15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58. PMID: 21544079.

Bereznyakova M., Zalubovska O., Bereznyakov I., Lytvynenko M.

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY BY ANTIBIOTICS

Liver damage in a patient can precede the prescribing of antibiotics for the treatment of an infectious disease, may occur during their use or after their discontinuation. Liver damage before the start of treatment limits the choice and affects the dosage of antimicrobial agents. The occurrence of liver damage during antimicrobial treatment or after discontinuation of antibiotics can be both a consequence of this intake and independent of treatment with antibacterial drugs. Diagnosis of such lesions requires the use of many clinical, laboratory and instrumental investigations. The key element of diagnosis is the determination of the biochemical variant of liver damage, which makes it possible to plan the sequence of differential diagnosis. In case of suspicion of drug-induced damage to the liver, it is necessary to stop taking immediately the drugs that allegedly caused it. The next step is finding out the connection between the use of the antibiotic and the occurrence of the disease, taking into account the data of the literature

regarding this possibility. Then it is necessary to estimate compatibility in time between the start of the use of drugs and the appearance of signs of liver damage, to assess the severity of the injury and, if possible, to prescribe appropriate medicines. There are several methods to assess causality between drugs and liver injury with RUCAM on the head. LiverTox is a well-known database on medicines, which are capable to cause liver damage. Antimicrobial agents belong to the most frequent causes of drug-induced liver injury. Most of such injuries are idiosyncratic. There was used a clinical example of possible drug-induced liver damage to illustrate decisions and difficulties in proving the etiological role of an antibiotic in a case, when liver damage arose during management of a patient with community-acquired pneumonia. This article is a clinical lecture.

Keywords: *toxic action, biochemical variant, antimicrobials.*

Надійшла до редакції 13.09.2023

Відомості про авторів

Березнякова Марина Євгенівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: bereznakovamarina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1400-235X.

Залюбовська Ольга Іллівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: oi.zaliubovska@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-2165-6386.

Березняков Ігор Геннадійович – доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків».

Адреса: Україна, 61115, м. Харків, пр. Олександрівський, 122, МКБЛ №25.

E-mail: i_bereznyakov@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5386-9816.

Литвиненко Микола Ігоревич – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики та декан 4-го медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: oi.zaliubovska@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-2165-6386.