

ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НОРМАЛЬНОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЮ: КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ

©О. В. Прокопчук

Тернопільський національний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У статті розглянуто проблему токсичного ураження печінки у пацієнтів із нормальною та надлишковою масою тіла, які отримують поліхіміотерапію (ПХТ). Таке ураження печінки є одним з найсерйозніших ускладнень ПХТ [1, 10–12], тому важливо розуміти його клінічні та лабораторні особливості для ефективного лікування пацієнтів. Актуальність дослідження полягає у необхідності вдосконалення клінічних підходів у лікуванні токсичного ураження печінки та підвищення ефективності лікування основного захворювання.

Мета дослідження полягає в аналізі лабораторних маркерів фіброзу печінки, оцінці їх прогностичної значущості для розвитку та прогресування порушень функцій печінки та обмінних процесів, а також у пошуку зв'язків між біохімічними маркерами.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь жінки віком від 35 до 79 років, які були поділені на три групи залежно від наявності токсичного ураження печінки після хіміотерапії. Обстеження хворих включали в себе загальноклінічні лабораторні та інструментальні методи, а саме збір та аналіз анамнезу і скарг пацієнтів, загальний огляд з наступним вимірюванням антропометричних показників, ідентифікацію факторів розвитку і зв'язку токсичного ураження печінки та надмірної маси тіла.

Результати. Встановлено, що у всіх групах були пацієнтки з підвищеною МТ та ожирінням, окрім групи без ознак ТУП, до якої ввійшли репрезентери з нормальною та надлишковою масою тіла. Зі збільшенням МТ стан печінки погіршувався. Прийом стандартних схем протипухлинної терапії зумовив виражений вплив на печінку в обстежених нами пацієнток. Виявлено, що при збільшенні ІМТ та показників ІТС достовірно збільшувались кількість проявів відчуття тяжкості у правому підребер'ї ($r=0,47$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$) та випадки гепатомегалії ($r=0,58$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$). З прогресуванням процесу показники печінкових проб підвищувались більше аніж вдвічі верхньої межі норми, що свідчить на користь токсичного генезу ураження печінки. У пацієнток з високим ІМТ виявляли більш виражені зміни, які свідчили про глибші ураження печінки. Однією з причин цього може бути перебіг НАЖХП з безсимптомним перебігом. Виявлено закономірності щодо цього процесу: показники АЛТ та АСТ достовірно залежали від рівня ІМТ ($r=0,56$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$). Ймовірно, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу печінки у пацієнток, пролікованих з приводу раку молочної залози, є порушення ліпідного обміну. Таким чином встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно $r=0,884$, $p<0,05$ і $r=0,751$, $p<0,05$), а також зворотну залежність з ХС ЛПВЩ ($r=-0,636$, $p<0,05$). Вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,614$, $p<0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токсичне ураження печінки; поліхіміотерапія; фіброз печінки.

Вступ. Поліхіміотерапія (ПХТ) є головним методом лікування пацієнтів онкологічного профілю, а токсичне ураження печінки (ТУП) – одне з найсерйозніших ускладнень цього виду терапії [10–12]. Перед початком ХТ необхідно провести детальну оцінку функцій печінки, щоб визначити можливість призначення пацієнту певних ліків у повній дозі, а котрі вимагають редукції [6, 7, 12, 13]. Важливо також враховувати причину порушень функції печінки, яка може бути пов'язана як з терапією, так і з прогресуванням захворювання, щоб прийняти оптимальне рішення про вибір адекватного лікування, оскільки застосування ПХТ хоч і є ефективним методом боротьби з онкологічними захворюваннями, може спричинити значну токсичність печінки, що потенційно може призвести до ускладнень [3, 5, 17]. Розуміння клінічних та лабораторних особливостей токсичного ураження печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла, які отримують ПХТ, має велике значення для практикуючих лікарів та

науковців, що займаються лікуванням раку, оскільки висвітлює реалії коморбідного пацієнта, оскільки ожиріння протягом останніх десятиліть залишається патологією, що посідає одне з чільних місць у суспільстві [3, 4, 11]. Актуальність дослідження клінічних та лабораторних особливостей токсичного ураження печінки у пацієнтів з нормальною та надлишковою масою тіла, що отримують хіміотерапію, необхідна та справедливо виправдана у контексті сучасних тенденцій у лікуванні онкологічних захворювань, так як може допомогти у вдосконаленні клінічних підходів у лікуванні ТУП та підвищенні ефективності лікування основного захворювання.

Метою нашого дослідження було дослідити і проаналізувати результати досліджень лабораторних маркерів фіброзу печінки та оцінити прогностичні значущості розвитку, формування і прогресування порушень функцій печінки та обмінних процесів, а також пошук кореляційних зв'язків між біохімічними маркерами.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведене на кафедрі вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології та в умовах стаціонару 1-го хірургічного відділення КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР. Усю групу обстежених склали жінки (100 %) віком від 35 до 79 років. Серед них 8 осіб молодого віку, середній вік яких складав $(39,37 \pm 3,02)$ років, 56 пацієнтів середнього віку, середній вік яких становив $(54,46 \pm 3,82)$ років, 52 пацієнти похилого віку, середній вік яких був $(65,44 \pm 3,37)$ років та 7 хворих похилого віку, середній вік яких складав $(77,0 \pm 1,16)$ років. Пацієнтів, які належали б до категорії довгожителів, серед обстежуваних осіб не виявлено. Більшість обстежених ($N=116$) належали до осіб працездатного віку (хворі молодого та середнього віку), що підкреслює актуальність вивчення даної проблеми. Згідно з засадами рандомізованого контрольованого дослідження пацієнтів було віднесено до трьох основних груп. I група включала 33,9 % ($n=42$) пацієнтів після проведеної хіміотерапії без ознак токсичного ураження печінки; II група – 41,1 % ($n=51$) пацієнтів з токсичним ураженням печінки I ст. після перенесеної хіміотерапії; III група – 24,2 % ($n=30$) пацієнтів з токсичним ураженням печінки II ст. після перенесеної хіміотерапії. Обстеження хворих включали в себе методики загальноклінічних лабораторних та інструментальних методів, а саме збір та аналіз анамнезу і скарг пацієнтів, загальний огляд з наступним вимірюванням антропометричних показників, ідентифікація факторів розвитку і зв'язку токсичного ураження печінки та надмірної маси тіла. Беручи до уваги той факт, що всі прийнятні схеми проведення хіміотерапевтичного лікування, окрім терапевтичної цілі, можуть призводити до токсичної дії на печінку, було доцільним оцінити її стан у період отримання пацієнтами лікування, а саме – між курсами ПХТ.

Статистичний аналіз виконано за допомогою стандартного пакета програм SPSS Statistics 26.0 та Microsoft Excel. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою розвідувального аналізу на відповідність закону нормального розподілу тесту Колмогорова – Смірнова. Для неперервних змінних відмінності між незалежними групами порівнювали з використанням критерію Стьюдента, а при послідовних вимірюваннях в одній вибірці – за допомогою спареного t-тесту. Кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійної регресії Пірсона для неперервних змінних та рангової кореляції Спірмена для непараметричних показників. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Оцінюючи суб'єктивні прояви ми виявили, що астеновегетативний

синдром був присутній у 45,2 % ($n=56$) пацієнтів, які скаржились на загальну слабкість та швидку втомлюваність, що значно впливало на працездатність. Ці скарги не залежали від показників ІМТ та стадії фіброзу ($p < 0,05$). Окрім цього, пацієнти скаржились на відчуття гіркоти в ротовій порожнині, зміни в харчовій поведінці у відповідь на зміну апетиту, періодичну нудоту та відчуття здуття живота, що проявлялось у вигляді диспепсичного синдрому в 25,8 % ($n=32$), який мав достовірний зв'язок з астеновегетативним синдромом ($r=0,65$, $p < 0,05$). При проведенні об'єктивного обстеження у 51,2 % ($n=63$) пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки, при цьому тяжкість в правому підребер'ї відчувало 28,5 % ($n=35$) пацієнтів, на основі цього встановлено достовірний тісний зв'язок ($r=0,62$; $p < 0,05$). Підвищення артеріального тиску діагностовано у 25,2 % ($n=31$) хворих. При цьому виявлено його достовірну залежність від астеновегетативного синдрому ($r=0,64$; $p < 0,05$), гепатомегалії ($r=0,57$; $p < 0,05$) та відчуття тяжкості в правому підребер'ї ($r=0,92$; $p < 0,05$). Окрім цього, високий нормальний артеріальний тиск виявлено у 16,35 % ($n=20$) пацієнток, показники, що відповідали критеріям АГ I ст., встановлено у 8,94 % ($n=11$) обстежених. Аналізуючи антропометричні показники виявлено, що серед усіх обстежуваних 7,3 % ($n=9$) репрезентували результати обрахунку ІТС $> 0,9$. Це свідчило на користь абдомінального ожиріння. Вірогідно, що при збільшенні маси тіла, а таким чином й ІМТ, у свою чергу, зростав показник ІТС. Установлено, що пацієнтки з перерозподілом жирової тканини за типом абдомінального ожиріння були представницями II групи 0,8 % ($n=1$) та III групи – 6,5 % ($n=8$) відповідно. В свою чергу, надмірна маса тіла супроводжувалась позказниками підвищеного ІТС, що підтверджено даними достовірної кореляції у кожній з груп. Відповідно, показники ОТ, ОС, ІТС достовірно корелювали з показниками ІМТ у II та у III групах ($r=0,62$, $p < 0,05$; $r=0,61$, $p < 0,05$; $r=0,42$; $p < 0,05$). У пацієнток із показниками ІМТ, що відповідали нормі, також виявлено достовірний зв'язок показників ОТ, ОС та ІТС з результатами ІМТ ($r=0,54$, $p < 0,05$; $r=0,52$, $p < 0,05$; $r=0,43$; $p < 0,05$). При аналізі показників антропометрії у кожній з підгруп за токсичністю отримали достовірно значущі зв'язки показників ОТ, ОС, ІТС з результатами ІМТ у кожній з груп (група I $r=0,50$, $p < 0,05$; $r=0,49$, $p < 0,05$; $r=0,40$; $p < 0,05$; група II $r=0,54$, $p < 0,05$; $r=0,51$, $p < 0,05$; $r=0,41$; $p < 0,05$; група III $r=0,54$, $p < 0,05$; $r=0,51$, $p < 0,05$; $r=0,42$; $p < 0,05$). Окрім цього, встановлено, що показники ІМТ та ІТС достовірно корелювали з наявністю скарг пацієнток на відчуття тяжкості в правому підребер'ї ($r=0,47$, $p < 0,05$; $r=0,54$, $p < 0,05$), а також з випадками гепатомегалії ($r=0,58$, $p < 0,05$; $r=0,59$, $p < 0,05$).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Отже, пацієнтки без ознак ТУП репрезентували дані на користь нормальних рівнів ІМТ, тоді як у групах з ТУП I та II ст. відповідно прямо пропорційно збільшувалась кількість випадків надмірної маси тіла та ожиріння (табл. 1).

Аналізуючи стан ферментного спектра крові за умови різного ступеня ІМТ ми виявили зростання досліджуваних показників із збільшенням останнього, причому значення, що не перевищують норму, виявлені лише серед кіль-

кох показників білірубину та білкового обміну за умови нормальної маси тіла у пацієнток. Знайдено тенденцію прямо пропорційного збільшення рівня показників функції печінки у відповідності до збільшення маси тіла обстежуваних ($p < 0,05$) (табл. 2) та в залежності від рівня ТУП (табл. 3).

Крім аналізу ферментного складу крові, проведена й оцінка динаміки його ліпідного спектра у пацієнток з ТУП (рис. 1).

Таблиця 1. Антропометричні дані в групах пацієнток із постгепатитним фіброзом після проведеної хіміотерапії, $M \pm m$

Показник	Група		
	I (пацієнтки без токсичного ураження печінки)	II (пацієнтки з токсичним ураженням печінки I ст.)	III (пацієнтки з токсичним ураженням печінки II ст.)
МТ, кг	65,21±5,00	71,61±8,35*	77,33±9,63*
Зріст, см	168,45±4,76	167,96±3,85	165,17±4,40
ІМТ, кг/м ²	22,91±1,57	25,53±2,64*	28,26±3,11*
ОТ, см	78,33±3,96	86,82±2,43*	97,13±4,43*
ОС, см	97,43±2,77	102,69±2,04*	110,90± 3,19*
ІТС	0,80±0,27	0,85±0,29*	0,88±0,39*

Примітка. Достовірність різниці розрахована за критерієм Манна – Уїтні ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники функції печінки залежно від рівня ІМТ

Показник	ІМТ 1.1 18,5–24,9 кг/м ²	ІМТ 1.2 25–29,9 кг/м ²	ІМТ 1.3 30–34,9 кг/м ²
ГГТ, Од/л	66,53±40,32	108,77±49,71	167,13±36,94
ЛФ, Од/л	117,57±82,49	209,27±102,85	267,70±47,47
АЛТ, Од/л	35,92±17,84	54,17±25,66	75,50±16,08
АСТ, Од/л	54,48±34,21	89,36±48,0	129,26±32,75
DRγ	1,45±0,18	1,59±0,17	1,69±0,11
Загальний білірубін, мкмоль/л	20,14±8,63	30,40±9,90	35,39±7,20
Загальний білок, г/л	68,32±7,79	63,58±4,28	61,10±1,97
Альбумін, г/л	34,40±11,47	25,33±9,7	17,30±5,70

Примітка. Достовірність різниці, розрахована за Крускалом – Уоллесом ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники функції печінки залежно від її токсичного ураження

Показник	Токсичне ураження печінки		
	відсутнє	I ст.	II ст.
ГГТ, Од/л	32,64±4,54	90,33±9,24	170,05±14,35
ЛФ, Од/л	57,15±21,14	170,24±57,66	301,26±45,03
АЛТ, Од/л	23,61±5,21	41,51±7,79	84,03±7,29
АСТ, Од/л	30,24±5,80	65,49±12,80	146,57±12,23
DRγ	1,29±0,92	1,58±0,58	1,75±0,59
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,83±4,54	26,31±2,97	39,16±6,24
Загальний білок, г/л	73,00±7,46	63,53±1,32	60,35±1,05
Альбумін, г/л	44,14 ±4,54	25,63±3,45	16,35±2,64

Примітка. Достовірність різниці, розрахована за Крускалом – Уоллесом ($p < 0,05$).

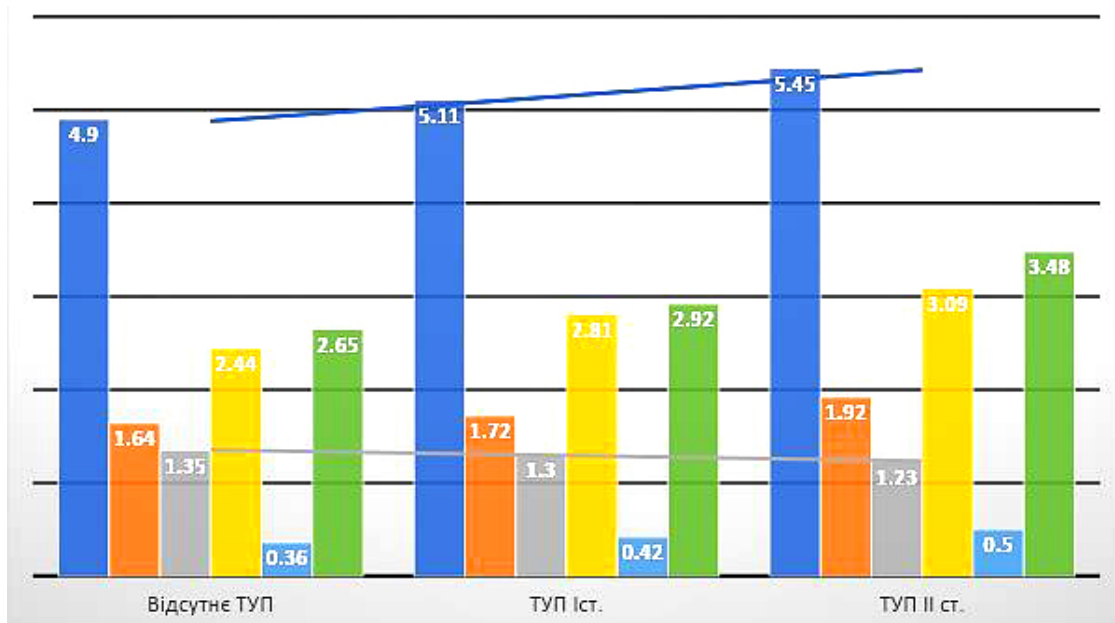


Рис. 1. Динаміка основних показників ліпідного обміну.

Нормальні значення досліджуваних показників, що не перевищували б гранично допустимі, виявлено лише серед осіб у групі, де ТУП відсутнє, далі показники достовірно ($p < 0,05$) зростали із погіршенням стану печінки, за винятком концентрації ЗХ ЛПВЩ, котрі, своєю чергою, знижувались.

Аналіз ліпідного спектра крові відповідно до різної маси тіла пацієнток за умови різного ступеня ІМТ продемонстрував зростання досліджува-

них показників із збільшенням останнього, причому значення, що не перевищують норму, виявлено лише за умови нормальної маси тіла у пацієнтів. Установлений взаємозв'язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно $r = 0,884$, $p < 0,05$ і $r = 0,751$, $p < 0,05$), а також зворотну залежність з ХС ЛПВЩ ($r = -0,636$, $p < 0,05$). На додачу, вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки ($r = 0,614$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну в пацієнток із різною масою тіла, $M \pm m$

Показник	ІМТ 1.1 18,5–24,9 кг/м ²	ІМТ 1.2 25–29,9 кг/м ²	ІМТ 1.3 30–34,9 кг/м ²
Холестерол, ммоль/л	4,88±0,02*	5,31±0,14**	5,70±0,21***
ТГ, ммоль/л	1,65±0,34*	1,76±0,02**	2,27±0,24***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,29*	1,30±0,21**	1,05±0,08***
ЛПНЩ, ммоль/л	2,50±0,21*	3,0±0,59	3,26±0,52***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,37±0,29	0,47±0,33**	0,53±0,01***
КА	2,68±0,92*	3,04±0,15**	4,46±0,64***

Примітки: * – вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.1 і 1.2 підгруп ($p < 0,05$).

** – вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.2 і 1.3 підгрупи ($p < 0,01$).

*** – вірогідність відмінності між показниками групи ІМТ 1.1 і 1.3 підгрупи ($p < 0,01$).

При проведенні ультразвукового обстеження виявлено підвищену ехогенність у 66,7 % ($n = 82$) пацієнток. Серед пацієнток, в яких ознаки токсичного ураження печінки відсутні, виявили стеатоз I ст. у 9,8 % ($n = 10$). У групі з ТУП I ст., за даними дослідження, зафіксовано стеатоз I ст. у 96,1 % ($n = 49$) та стеатоз II ст. у 3,9 % ($n = 2$) обстежуваних відповідно. При цьому виявлено сильний достовірний зв'язок між ехогенністю печінкової тканини та показниками ОТ ($r = 0,75$, $p < 0,05$), а також ІМТ ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Аналізуючи випадки стеатозу у відповідності до маси тіла, виявлено, що у групі пацієнток з нормальною МТ були поодинокі випадки стеатозу I ст. – 9,8 % ($n = 4$). При підвищенні МТ пацієнток погіршувалася ультрасонографічна картина стану печінки – у групі пацієнток з надмірною МТ стеатоз I ст. виявлено в 22 обстежуваних (45,8 %), а стеатоз II ст. – у 19 відповідно (39,6 %). У свою чергу, в пацієнток із ожирінням I ст. очікувано отримали результати з перевалюванням картини стеатозу печінки II ст. у 80 % ($n = 8$) пацієнток відповідної групи. При

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення цьому середні значення розмірів печінки та пор- рангових значень з тенденцією до їх збільшення з тальної вени значно відрізняються від нормальних прогресуванням патологічного процесу (табл. 5).

Таблиця 5. Середні значення розмірів печінки у групах, М±m

Група	Права частка, мм	Ліва частка, мм	v. portae
ТУП відсутнє	118,15±2,0	60,05±4,04	11,89±0,27
ТУП I ст.	129,25±3,01	79,8±1,82	13,74±0,54
ТУП II ст.	143,39±2,56	73,03±2,0	14,43±0,50

Висновки. У всіх групах були пацієнти з підвищеною МТ та ожирінням, окрім групи без ознак ТУП, до якої ввійшли репрезентери з нормальною та надлишковою масою тіла. Зі збільшенням МТ стан печінки погіршувався. Прийом стандартних схем протипухлинної терапії зумовив виражений вплив на печінку в обстежених нами пацієнток. Він характеризувався клінічно наявністю астеновегетативного синдрому у 45,5 % (n=56), при цьому диспепсичний синдром був виявлений у 26 % (n=32) пацієнток, виражений мінімально. Виявлено, що при збільшенні ІМТ та показників ІТС достовірно збільшувались кількість проявів відчуття важкості у правому підребер'ї (r=0,47, p<0,05; r=0,54, p<0,05) та випадків гепатомегалії (r=0,58, p<0,05; r=0,59, p<0,05). Артеріальна гіпертензія виявлена у 25,2 % (n=31) хворих, яка достовірно залежала від астеновегетативного синдрому (r=0,64; p<0,05), гепатомегалії (r=0,57; p<0,05), відчуття важкості в правому підребер'ї (r=0,92; p<0,05). Встановлено, що з прогресуванням процесу показники печінкових проб збільшувались більше ніж вдвічі

верхньої межі норми, що свідчить на користь токсичного генезу ураження печінки. У пацієнток з високим ІМТ виявляли більш виражені зміни, які свідчили про глибші ураження печінки. Однією з причин цього може бути передіснуюча НАЖХП з безсимптомним перебігом. Ми виявили такі закономірності щодо цього процесу: показники АЛТ та АСТ достовірно залежали від рівня ІМТ (r=0,56, p<0,05; r=0,57, p<0,05). Ймовірно, що незаперечним етіологічним фактором прогресування фіброзу печінки у пацієнток, пролікованих з приводу раку молочної залози, є порушення ліпідного обміну. Таким чином встановлено взаємозв'язок між ІМТ і вмістом ХС ЛПДНЩ, ТГ (відповідно r=0,884, p<0,05 і r=0,751, p<0,05), а також зворотну залежність з ХС ЛПВЩ (r=-0,636, p<0,05). Вміст ТГ корелював зі ступенем стеатозу печінки (r=0,614, p<0,05).

Перспективи подальших досліджень. Плануємо дослідити та провести аналіз показників неінвазивних маркерів фіброзу печінки після хіміотерапії у пацієнток з нормальною і надлишковою масою тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення. (б. д.). Здоров'я України / ІНФОМЕДІА | інформація для спеціалістів здравоохоронення. <https://health-ua.com/article/41195-gepatotcelulyarne-poshkodzhennya-suchasno-ponyattya-laboratorn-markeri-tah>
2. Недашківський С. М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування / С. М. Недашківський // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97). – С. 63–70.
3. Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння / О. С. Хухліна, А. А. Антонів, Л. Р. Рудницька, Х. Г. Станович // Colloquium journal. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 21–24.
4. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? / B. Caballero // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. S4–S9. DOI: 10.1093/advances/nmy055. PMID: 30721956. PMCID: PMC6363526.
5. Drug-Induced Liver Injury Network. Available at: <http://www.dilin.org>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70 (6). – P. 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926241.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70 (1). – P. 172–193.
8. Hepatotoxicity of chemotherapy / J. Floyd, I. Mirza, B. Sachs, M. C. Perry // Semin. Oncol. – 2006. – Vol. 33 (1). – P. 50–67. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002. PMID: 16473644.
9. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
10. Marcellin P. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening / P. Marcellin, B. K. Kutala // Liver International. – 2018. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 2–6. DOI: 10.1111/liv.13682.
11. Obesity: overview of an epidemic / N. S. Mitchell, V. A. Catenacci, H. R. Wyatt [et al.] // Psychiatr. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 34. – P. 717–732. DOI: 10.1016/j.psc.2011.08.005.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

12. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. EASL-The Home of Hepatology. Retrieved from: <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>.

13. Nutrition in Chronic Liver Disease / EASL-The Home of Hepatology // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70 (1). – P. 172–193.

DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.

14. van den Boogaard W. M. C. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal / W. M. C. van den Boogaard, D. S. J. Komninos, W. P. Vermeij // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14 (3). – P. 627. DOI: 10.3390/cancers14030627. PMID: 35158895; PMCID: PMC8833520.

REFERENCES

1. Hepatocellular damage: current concepts, laboratory markers, and their clinical significance. (n.d.). Health of Ukraine. INFOMEDIA information for healthcare professionals. Retrieved from: <https://health-ua.com/article/41195-gepatotcelyulyarne-poshkodzhennya-suchasne-ponyattya-laboratorn-markeri-tah>.

2. Nedashkivskiy, S.M. (2019). Medykamentozno zmovleni urazhennya pechinky: pryntsyepy diahnozyky, patolohichni zminy y pidkhody do likuvannya [Medicamentally induced liver damage: principles of diagnosis, pathological changes, and approaches to treatment]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv – Medicine of Emergency Conditions*, 2(97), 63-70 [in Ukrainian].

3. Khukhlina, O.S., Antoniv, A.A., Rudnytska, L.R., & Stanovych, Kh.G. (2017). Osoblyvosti perebihu nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnya [Features of non-alcoholic steatohepatitis course in obese patients]. *Colloquium Journal*, 9(2), 21-24 [in Ukrainian].

4. Caballero, B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv. Nutr.*, 10(1), S4-S9. DOI: 10.1093/advances/nmy055. PMID: 30721956. PMCID: PMC6363526.

5. Drug-Induced Liver Injury Network. Retrieved from: <http://www.dilin.org>.

6. European Association for the Study of the Liver (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.*, 70(6), 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. PMID: 30926241.

7. European Association for the Study of the Liver

(2019). Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.*, 70(1), 172-193.

8. Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., & Perry, M.C. (2006). Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.*, 33(1), 50-67. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002. PMID: 16473644.

9. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-2022. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

10. Marcellin, P., & Kutala, B.K. (2018). Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*, 38(1), 2-6. DOI: 10.1111/liv.13682.

11. Mitchell, N.S., Catenacci, V.A., & Wyatt, H.R. (2011). Obesity: overview of an epidemic. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 34, 717-732. DOI: 10.1016/j.psc.2011.08.005.

12. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. EASL-The Home of Hepatology. Retrieved from: <https://easl.eu/publication/non-alcoholic-fatty-liver-disease-a-patient-guideline/>

13. EASL-The Home of Hepatology (2019). Nutrition in Chronic Liver Disease. *J. Hepatol.*, 70(1), 172-193. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.

14. van den Boogaard, W.M.C., Komninos, D.S.J., & Vermeij, W.P. (2022). Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers (Basel)*, 14(3), 627. DOI: 10.3390/cancers14030627. PMID: 35158895. PMCID: PMC8833520.

TOXIC LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH NORMAL AND EXCESS BODY WEIGHT RECEIVING POLYCHEMOTHERAPY: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

©O. V. Prokopchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

SUMMARY. The article examines the problem of toxic liver damage in patients with normal and excess body weight receiving chemotherapy (PHT). Such liver damage is one of the most serious complications of PHT, so it is important to understand its clinical and laboratory features for effective treatment of patients [1,10–12]. The relevance of the study lies in the need to improve clinical approaches to the treatment of toxic liver damage and to increase the effectiveness of treatment of the underlying disease - oncological disease.

The aim – to analyze laboratory markers of liver fibrosis, evaluate their prognostic significance for the development and progression of liver function and metabolic disorders, and search for relationships between biochemical markers.

Material and Methods. The study involved women aged 35 to 79 years who were divided into three groups depending on the presence of toxic liver damage after chemotherapy. Patient examinations included general clinical laboratory and instrumental methods, which included collection and analysis of patient history and complaints, general examination with

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення subsequent measurement of anthropometric parameters, identification of factors in the development and relationship of toxic liver damage and excess body weight.

Results. It was found that all groups included patients with increased body mass index (BMI) and obesity, except for the group without signs of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which included representatives with normal and excess body weight. As BMI increased, liver condition worsened. Standard anti-tumor therapy had a significant impact on the liver in the patients we examined. It was found that with an increase in BMI and indicators of insulin resistance, the number of manifestations of heaviness in the right hypochondrium ($r=0.47$, $p<0.05$; $r=0.54$, $p<0.05$) and cases of hepatomegaly ($r=0.58$, $p<0.05$; $r=0.59$, $p<0.05$) significantly increased. As the disease progressed, liver test indicators increased more than twice the upper limit of normal, indicating a toxic genesis of liver damage. Patients with high BMI had more pronounced changes indicating deeper liver damage. One of the reasons for this may be pre-existing NAFLD with asymptomatic course. Regularities regarding this process were identified: indicators of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) were significantly dependent on BMI level ($r=0.56$, $p<0.05$; $r=0.57$, $p<0.05$). It is likely that an indisputable etiological factor in the progression of liver fibrosis in patients treated for breast cancer is a disturbance in lipid metabolism. Thus, a correlation was established between BMI and the content of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) ($r=0.884$, $p<0.05$ and $r=0.751$, $p<0.05$, respectively), as well as a reverse dependence on high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r=-0.636$, $p<0.05$). The content of TG correlated with the degree of liver steatosis ($r=0.614$, $p<0.05$).

KEY WORDS: toxic liver damage; polychemotherapy; liver fibrosis.

Отримано 01.03.2023

Електронна адреса для листування: prokopchuk_oksana@tdmu.edu.ua