

**ТОКСИЧЕСКИЕ
ГЕПАТИТЫ.
ДИАГНОСТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ.**

ТОКСИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

- ◎ **Токсический гепатит** - это поражение печени, вызванное токсическим агентом: ЛС, продуктами бытовой химии, пестицидами, профессиональными вредностями и др.
Лекарственные поражения печени чаще возникают при энтеральном применении ЛС, что связано с особенностями кровоснабжения печени и метаболизма в ней лекарственных веществ. Постоянно расширяется спектр препаратов, вызывающих поражение печени: в 1991 г. имелись сведения об 748 таких средствах, в 1992 г. - о 808, в 2000 г. - о 1121. Механизмы повреждения печеночной ткани различны и реализуются через прямое токсическое действие самих лекарственных веществ или метаболитов на гепатоциты. Кроме того, выделяют поражения печени, обусловленные идиосинкразией к ЛС, которые возникают независимо от дозы препаратов.

ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЙ

Таблица 1. Формы лекарственных поражений печени

Патология	Препараты
Острые поражения	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность	Парацетамол, фиалуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флутамид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, триметоприм-сульфаметоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанные (воспалительно-холестатические)	Карбимазол, хлорпропамид, диклосациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хиинидин, прокаинамид, сульфаниламиды
Макровезикулярный стеатоз	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, миноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
Микровезикулярный стеатоз	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиалуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда-Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилендиоксиамфетамин
Хронические поражения	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, дизитилэстроген, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфан, циклофосфамид, даунорубицин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
Опухоли	
Фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
Аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
Холангиокарцинома	Торотраст
Гепатобластома	Эстрогены
Ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

ПАТОГЕНЕЗ

Таблица 2. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени

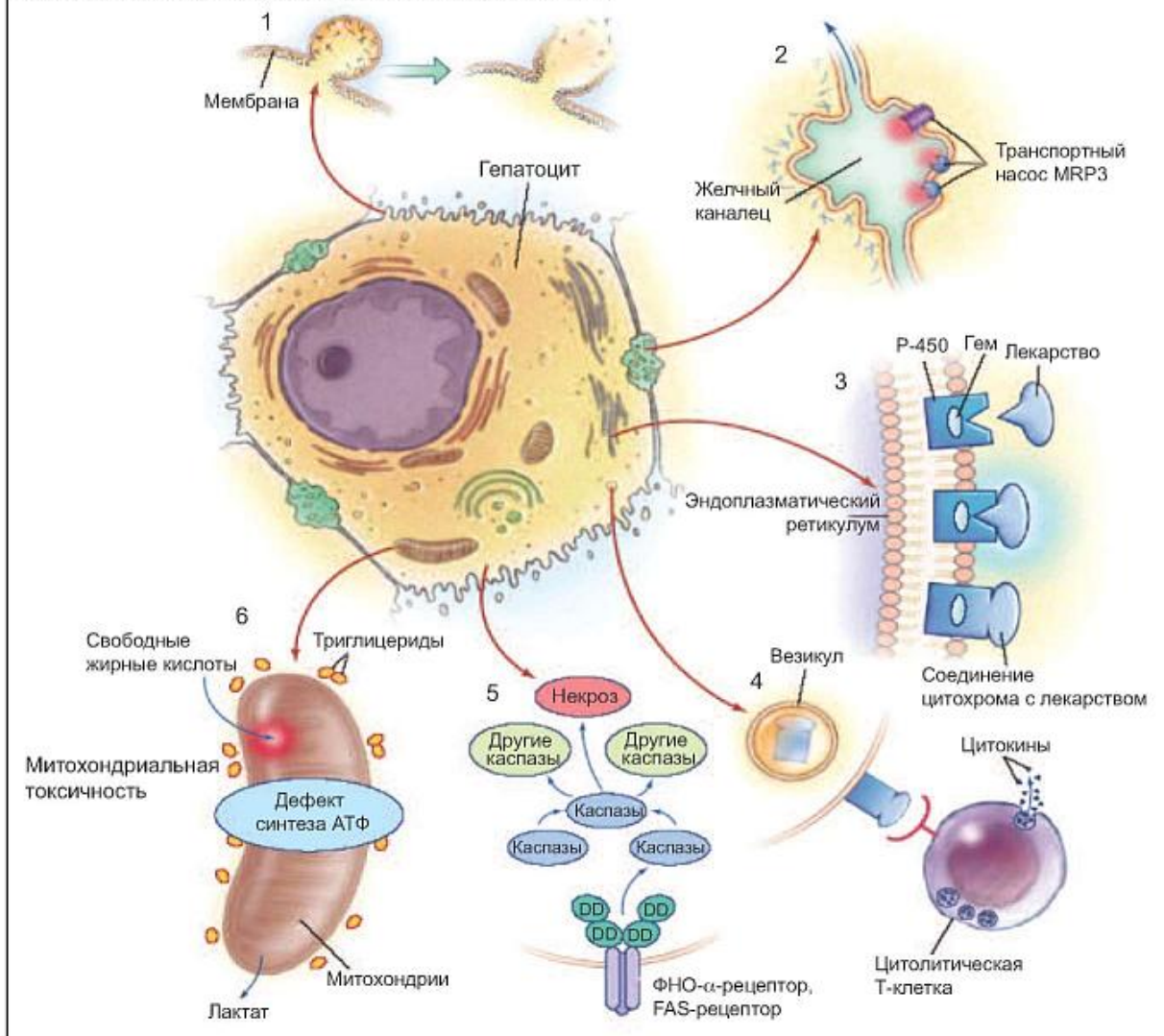
Переокисление липидов
Денатурация белков
Истощение запасов АТФ
Нарушение функции митохондрий
Образование свободных радикалов
Образование гаптен
Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами
Блокада транспортной РНК
Связывание с мембранными рецепторами
Нарушение гомеостаза кальция
Разрушение клеточного цитоскелета

Таблица 3. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени

Возраст
Пол
Трофологический статус
Беременность
Доза и длительность приема препарата
Лекарственные взаимодействия
Индукция ферментов
Полиморфизм ферментов
Фоновое заболевание печени
Фоновое системное заболевание
Функция почек

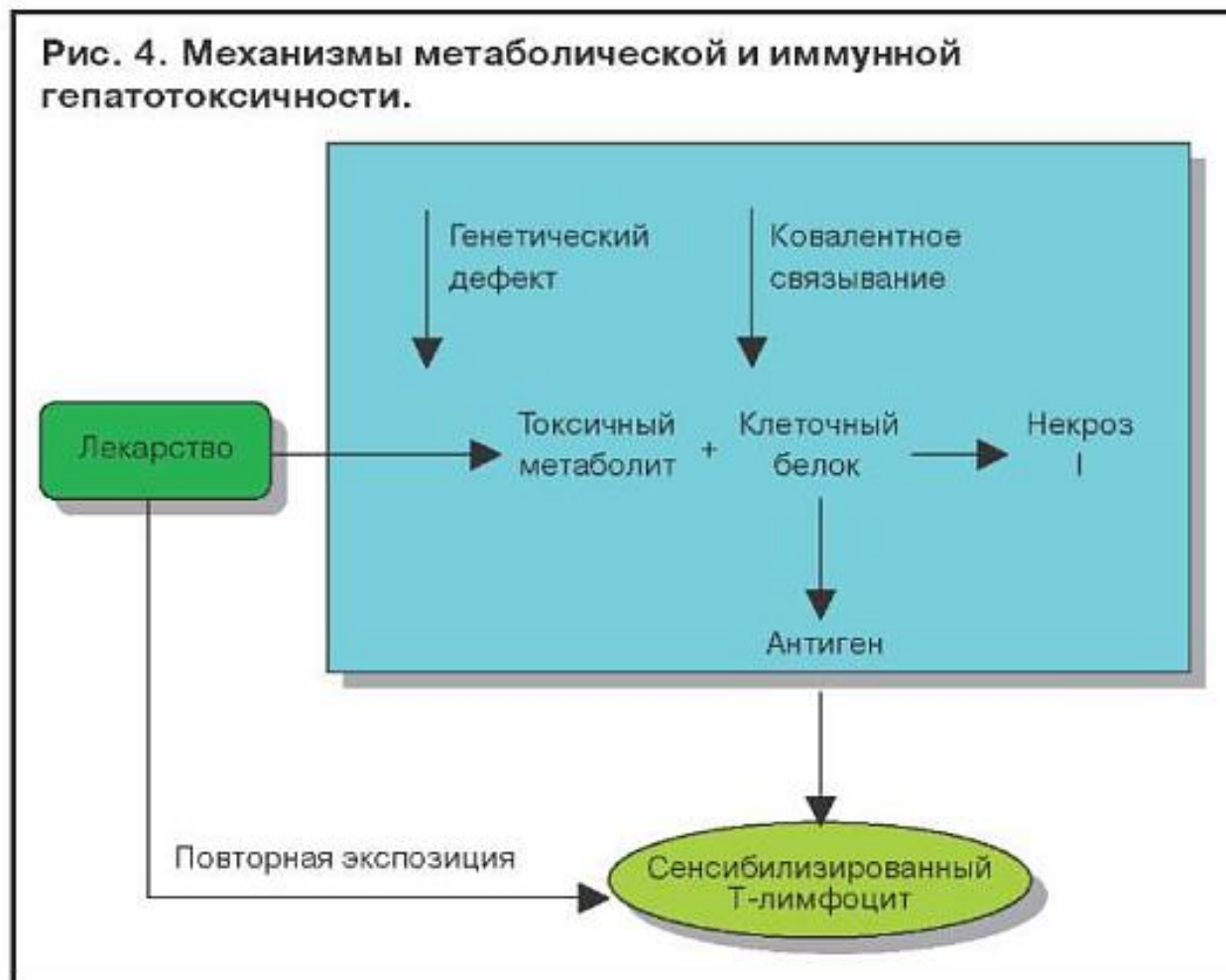
МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Рис. 5. Механизмы поражения клеток печени (адаптировано [12]).



ИММУНОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Рис. 4. Механизмы метаболической и иммунной гепатотоксичности.



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Парацетамол
- НПВП
- Антибактериальные препараты
- Эстрогены
- Никотиновая кислота
- Другие, перечисленные выше

ПАРАЦЕТАМОЛ

Рис. 2. Механизм повышения токсичности парацетамола.

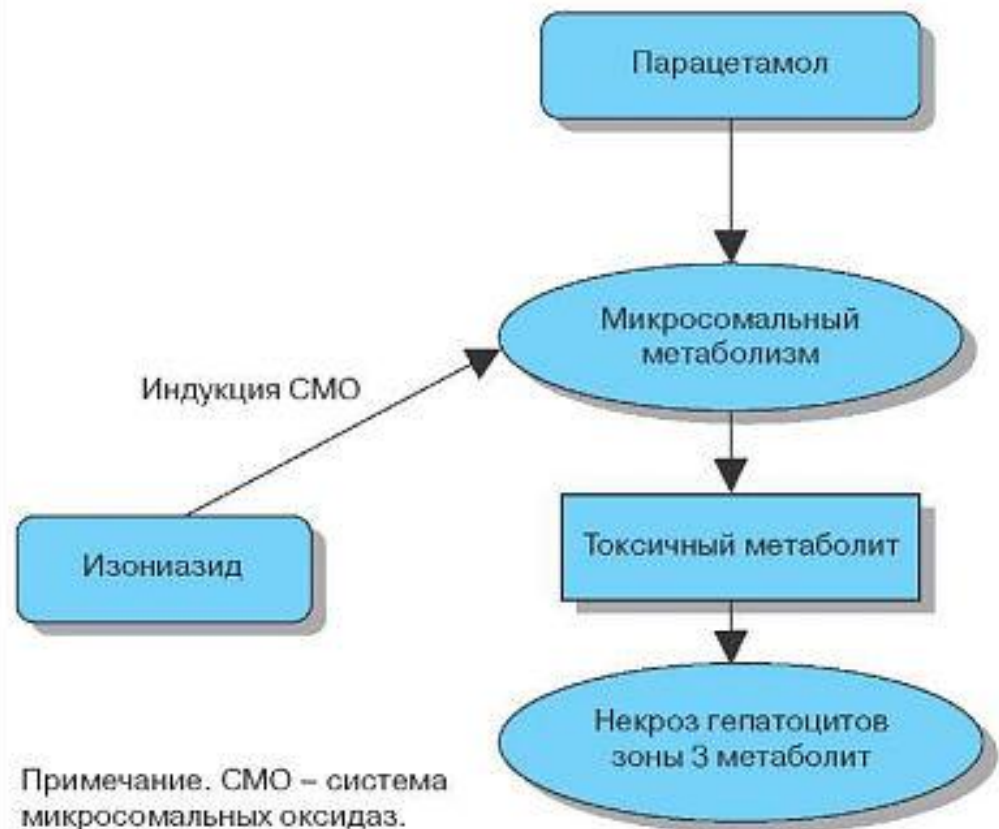


Рис. 9. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, повреждающих печень.



ДИАГНОСТИКА

○ Физикальные методы обследования

- опрос - особое внимание уделить факту приема медикаментов - длительность, дозы);
- осмотр - гепатомегалия (желтуха, спленомегалия, сыпь на кожных покровах).

Лабораторные исследования

Обязательные:

- общий анализ крови - ускорение СОЭ, эозинофилия;
- общий белок - в пределах нормальных значений;
- белковые фракции - увеличение уровня альфа-2, γ -глобулинов;
- билирубин и его фракции в сыворотке крови - повышение уровня общего билирубина;
- АсАТ - повышение активности;
- АсАТ - повышение активности;
- ЩФ - повышение;
- протромбиновый индекс - снижение;
- сывороточные маркеры вирусных гепатитов - отсутствие.

При наличии показаний:

- Си в сыворотке крови и моче - для исключения болезни Коновалова-Вильсона;
- церулоплазмин в сыворотке крови - для исключения болезни Коновалова - Вильсона;
- уровень α -фетопротеина - для исключения опухоли печени;
- антинуклеарные, антигладкомышечные, антимитохондриальные антитела - для исключения аутоиммунного поражения печени;
- уровень железа и трансферрина в сыворотка крови - для исключения гемохроматоза.

Инструментальные методы исследования

Обязательные:

- УЗИ органов брюшной полости - выявляется гепатомегалия, увеличение акустической плотности паренхимы, спленомегалия.

При наличии показаний:

- биопсия печени с гистологическим исследованием ткани печени - воспалительная инфильтрация стромы, некроз гепатоцитов III или I зоны ацинусов

ДИАГНОСТИКА

Таблица 1. Нозологическая диагностика некоторых заболеваний печени

Диагноз	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
Хронический вирусный гепатит В (ХВГ–В), ассоциированный с репликативной фазой HBV	HBsAg +, АлАТ, АсАТ ↑ или N, анти–HBc+	ДНК HBV +, HBeAg + (инфицирование «диким» штаммом HBV), или HBeAg – (инфицирование «мутантным» штаммом HBV)
ХВГ – В, ассоциированный с нерепликативной фазой HBV	HBsAg +, АлАТ, АсАТ – N	ДНК HBV –
Хронический вирусный гепатит D (ХВГ – D)	HBsAg +, анти–HDV +, АлАТ ↑↑, АсАТ ↑↑.	РНК HDV +
Хронический вирусный гепатит С (ХВГ – С)	анти–HCV +	РНК HCV +. Для определения тактики лечения исследовать: генотип HCV и уровень вирусной нагрузки, АлАТ, АсАТ, щелочную фосфатазу (ЩФ), сывороточное железо, γ-глобулины, γ-глутамилтранспептидазу (ГГТП)
Токсические поражения печени	HBsAg –, анти–HCV –, ГГТП ↑	АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ-глобулины
Аутоимунный гепатит	HBsAg –, анти–HCV –, γ-глобулины ↑↑↑, АлАТ ↑↑↑, АсАТ ↑↑↑	Аутоантитела АНА ±, АМА –
Болезнь Вильсона–Коновалова	HBsAg –, анти–HCV –, кольца Кайзера–Флейшера +	Церулоплазмин ↓, медь в моче ↓, генетические исследования +
Гемахроматоз	Сывороточное Fe ↑, сахар крови ↑ или N	Ферритин ↑↑↑, генетические исследования +
Холестатические поражения печени	ЩФ ↑↑, ГГТП ↑↑↑, УЗИ билиарной системы –	АМА +, ЭРХПГ N

Примечание: АНА – антинуклеарные антитела, АМА – антимитохондриальные антитела, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

↑–↑↑↑ – повышение уровня, N – нормальный уровень

Таблица 1. Типы лекарственных поражений печени

Синдром	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип поражения	≥ 2	Норма	≥ 5
Холестатический тип поражения	Норма	≥ 2	≤ 2
Смешанный тип поражения	≥ 2	≥ 2	2–5

ЕСТЬ ТАКОЙ ПАТЕНТ

- ⦿ Для дифференциальной диагностики вирусного гепатита и токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя, проводят биохимическое исследование сыворотки крови. Определяют процентное содержание фракции свободных жирных кислот. При содержании свободных жирных кислот в сыворотке крови 5-9% диагностируют вирусный гепатит. При содержании свободных жирных кислот в сыворотке крови 0,8-3,5% диагностируют токсический гепатит. Способ упрощает дифференциальную диагностику вирусного гепатита от токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя.

Государственное учреждение высшего профессионального образования "Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" Макаров В.К.

Изучавшиеся параметры	Алкогольный гепатит	Токсический гепатит
Анамнез	Длительное злоупотребление алкоголем; часто развивается после запоя	Возможно эпизодическое употребление дешевых спиртных напитков
Объективные данные	Желтуха, иногда зуд, яркие телеангиэктазии, гепатомегалия, поражение других органов-мишеней (сердце, поджелудочная железа, центральная и периферическая нервная система)	Желтуха, зуд, гепатомегалия
Клинический анализ крови	Макроцитоз (иногда макроцитарная анемия), лейкоцитоз, повышение СОЭ	Умеренно выраженная нормо- или макроцитарная анемия, повышение СОЭ
Биохимический анализ крови	АлАТ N/+ , АсАТ ++, γ-ГТП ++++, ЩФ N/ ++, билирубин ++, альбумин - /-- , ПИ -/--	АлАТ + /++ , АсАТ + /++ , γ-ГТП ++/++++ , ЩФ + /++ , билирубин +++ , альбумин N/ - , ПИ N/-
Гуморальные иммунологические показатели	Иммуноглобулин А t+/++	Иммуноглобулин А N/+
Результаты УЗИ	Гепатомегалия, часто спленомегалия, расширение сосудов портальной системы	Гепатомегалия
Гистологические данные	Стеатоз +++, полиморфноклеточная инфильтрация +++, некрозы +/++++, холестаза +/-, тельца Мэллори, фиброз +/++++ (преимущественно перивенулярный)	Стеатоз +/++ , полиморфноклеточная инфильтрация + , некрозы +/- , холестаза +++, фиброз +/-
Особенности течения на фоне терапии	Отсутствие уменьшения уровня билирубина через 7 дней терапии ГКС - плохой прогностический признак	Длительный упорный холестаза
Летальность	20-50%	5-7%

Критерии диагноза	Вирусный гепатит	Алкогольный гепатит
Анамнез	Наличие в прошлом вирусного гепатита	Систематическое употребление спиртных напитков, особенно в период, предшествовавший заболеванию
Первые признаки	Озноб и повышение температуры при вирусном гепатите А; постепенное начало, артралгии при вирусном гепатите В (по данным анамнеза)	Алкогольная интоксикация
Ведущие клинические симптомы	Интоксикация, нарастающая желтуха, гепатолиенальный синдром	Прогрессирующая гепатомегалия при малонарушенном общем состоянии
Лечебный эффект	Замедлен или вовсе отсутствует вследствие прогрессирования процесса	Сказывается в короткий срок при отсутствии медикаментозного лечения
Картина крови	Лейкопения, повышенная СОЭ	Лейкоцитоз, анемия
Активность АлТ	Повышена	Нормальная или умеренно повышена
Активность ЩФ	Повышена при холестатической форме	Повышена
Уровень:		
бета-глюкуронидазы	Нормальный	Повышен
фосфолипидов	Нормальный	Повышен
бета-липопротеидов	Нормальный	Повышен
HBs-антиген	Нередко обнаруживается	Отсутствует

Критерии диагноза	Обострение хронического гепатита или цирроза печени	Острый вирусный гепатит В
	Эпидемиологические данные	
Экзогенные факторы	Нарушение режима, диеты, интеркуррентные заболевания, полипрагмазия	Гемотрансфузии, инъекции в предшествующий период
Этиологические предпосылки	Активация эндогенной инфекции, обострение сопутствующих заболеваний	Суперинфицирование вирусом гепатита В
	Клинические признаки	
Продромальный период	Не выражен	Адинамия, сонливость, снижение работоспособности
Лихорадка	В отдельных случаях при активации эндогенной инфекции	Наблюдается кратковременно в начальный период
Артралгии	Возможны как проявление системного заболевания, носят постоянный характер	Типичный признак преджелтушного периода болезни
Желтуха	Монотонная с возможным нарастанием интенсивности в период обострения	Разной степени выраженности с обратным развитием по мере выздоровления

Анорексия	Аппетит чаще сохранен	Выражена в значительной степени
<i>Тошнота</i> и рвота	Как правило, отсутствуют	Частый признак, обусловленный токсикозом
Гепатолиенальный синдром	Стабильный	Претерпевает изменения в процессе циклического течения болезни
Течение болезни	Волнообразное с чередованием периодов обострения и клинической ремиссии	Характерна последовательная смена различных стадий инфекционного процесса
	Лабораторные показатели	
Билирубинемия	Обычно умеренная	Высокий уровень билирубина в период разгара болезни
Активность АлТ	Умеренно повышена	Резко возрастает соответственно острому периоду болезни
Показатели осадочных проб	Умеренные патологические сдвиги	Выраженные изменения показателей
Диспротеинемия	Стойкая гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия	
Маркеры гепатита В	При антигенположительном хроническом гепатите выявляются постоянно	Характерна последовательная динамика HBV-маркеров

ПАТОГЕНЕЗ И ДИФДИАГНОЗ

Таблица 7. Основные патогенетические механизмы развития острых и хронических заболеваний печени

Заболевания		Ведущий патогенетический механизм
1. Вирусные гепатиты (ВГ)	Острый и хронический вирусный гепатит В	Цитолиз гепатоцитов связан с активностью Т-киллеров (при наличии в ГЦ НВсogAg и НВеAg).
	Острый и хронический вирусный гепатит С	Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз
	Острый и хронический вирусный гепатит Д	Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз
2. Аутоиммунный гепатит (АГ)	Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)	Аутоантителозависимая цитотоксичность – иммуноопосредованные некрозы гепатоцитов при АГ или холангиоцитов при ПБЦ.
3. Лекарственные и алкогольные поражения печени	<ul style="list-style-type: none"> • Жировая дистрофия печени без некрозов • Острый гепатит, стеатогепатит 	<p>Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеидов, фосфолипидов и др. (дефицит липотропных факторов).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран гепатоцитов с накоплением H_2O_2 и свободных ионов кислорода • Блокада ферментов, участвующих в детоксикационной функции печени (цитохром Р 450 и др. микросомальные ферменты).
4. Болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз		<ul style="list-style-type: none"> • Усиление ПОЛ • Активация фиброгенеза
5. Циррозы печени		<ul style="list-style-type: none"> • Соответствуют этиологическому фактору • Активация фиброгенеза • Аутоантитело – зависимая цитотоксичность • Дефицит ферментов микросомального окисления

ДИАГНОСТИКА

Таблица 3. Клиническое значение лабораторных показателей в диагностике основных заболеваний печени

Лабораторные показатели	Уровни в крови	Клиническая интерпретация
1. Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов, холестаза
2. АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов
3. АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса
4. ЩФ, ГГТП, холестерин	↑	Холестаза на уровне внутри- или внепеченочных желчных протоков
5. ЩФ, ГГТП, холестерин	↑, ↑ или N	Холестаза в сочетании с паренхиматозными поражениями печени
6. ГГТП	↑	Токсические поражения печени, в том числе алкогольные
7. Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
8. Гамма-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
9. Сывороточное железо (Fe), ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемахроматоз, вторичное накопление Fe в печени)

Примечание: ↑ – повышен, ↓ – снижен, N – нормальный

ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 6. Патогенетическая терапия токсических поражений печени

Ведущие патогенетические факторы	Отличительные признаки	Лечение
1. Острые и хронические гепатиты		
1.1 Увеличение ПОЛ, истощение запасов детоксицирующих веществ (глутатион и др.), образование промежуточных токсических веществ в гепатоците	1.1 Увеличение сывороточных АлАТ, АсАТ, ГГТП, нормальный уровень гамма-глобулинов	1.1 Исключить воздействие токсического агента. В течение 1–2 недель парентерально: адеметионин 400–800 мг в сутки или эссенциальные фосфолипиды 5–10 мл, или хофитол 5–10 мл с последующим переходом - на пероральный прием данных препаратов или силибинина (Гепабене 1 капсула 3–4 раза в день) в течение 1–3 месяцев.
1.2 Включение иммунных и аутоиммунных механизмов	1.2 Увеличение сывороточных АлАТ, АсАТ, γ -глобулинов в 1,5 и более раз, иммуноглобулинов, ЦИК	1.2 Преднизолон 1-я нед.–30 мг/сут. 2-я нед.–20 мг/сут. 3-я нед.–10 мг/сут. 4-я нед.– 5 мг/сут.
2. Жировой гепатоз, стеатогепатит		
Блокада синтеза транспортных белков, участвующих в выведении липидов из гепатоцитов Блокада ферментов, участвующих в образовании липопротеидов Уменьшение синтеза и запасов гликогена и макроэргических фосфорных соединений	Гепатомегалия, функциональные пробы в N, или повышены уровни АлАТ, АсАТ, ГГТП часто повышена	Белковая диета: 1 г/кг м.т. В течение 10 дней парентеральное введение витаминов: – В ₁₂ 500–600 мкг; В ₁ и В ₆ , РР, С + адеметионин 400 мг 2 раза в сутки (особенно при повышении уровня ГГТП) В последующем в течение 1–2 месяцев продолжить пероральный прием адеметионина или силибинина (гепабене по 1 капсуле 3 раза в день и др.) или эссенциальных фосфолипидов в общепринятых дозировках от 1 до 3 месяцев
3. Холестаз		
3.1 Паренхиматозно–каналикулярный: снижение текучести базалатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов ингибирование Na ⁺ K ⁺ АТФазы и др. мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул	3.1. Кожный зуд не выражен Повышение уровней ГГТП, не всегда общего и конъюгированного билирубина, умеренное повышение ЦФ (<2N)	Адеметионин 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней, далее по 400 мг 2 раза в день внутрь или Урсодезоксихолевая кислота 10 – 15 мг/кг/м.т. в сутки до нормализации биохимических показателей
3.2 Дуктулярный: нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот	3.2. Кожный зуд выражен. Существенное повышение ЦФ (>3 N) и ГГТП (>4 N)	Урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг/м.т. в сутки до разрешения холестаза

Примечание: ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы