

ТОКСИЧЕСКИЕ (лекарственный, алкогольный, токсический) ГЕПАТИТЫ



Санкт-Петербургский Государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова

Заслуженный врач РФ

www.spbmeduftk.ru

Доцент Е.В.КРАЕВСКИЙ

Кроме вирусов, этиологическую роль в развитии заболеваний печени играют **ТОКСИЧЕСКИЕ вещества (ксенобиотики)**.

Ксенобиотики, гормональные и метаболические нарушения, хроническая гипоксия тканей (не зависимо от причины), хронические заболевания пищеварительного тракта, - ведут к развитию стеатоза и стеатогепатита. Нераспознанным стеатозом печени обусловлены 60-80 % случаев **цирроза неясной этиологии**. По мере индустриализации возрастает количество токсических поражений , вследствие загрязнения окружающей среды, профессиональными и бытовыми вредностями.

Наряду с химическими веществами оказывающими токсическое действие на ткань печени, основное, особое место занимают **алкоголь и лекарственные средства**, с которыми человек контактирует гораздо чаще чем с химическими агентами.

В настоящее время известно **более 1000 медицинских препаратов**, вызывающих в процессе лечения лекарственные гепатиты, которые нередко развиваются остро. Проявления гепатита маскируются основным заболеванием, по поводу которого и назначалось данное лечение (Е.В.Журавлев и соавт.,1998г.). Наиболее часто вызывают развитие лекарственного гепатита: **Н П В С , противотуберкулезные, антиретровирусные средства, противо-опухолевые и психотропные препараты (нейролептики: аминазин, галоперидол и др.), цитостатики, статины и другие препараты.**

**Морфологических критериев
диагностики токсического агента**

**нет. Во всех случаях
обнаруживают различной степени
выраженный стеатоз, фиброз,
очаговые некрозы, тельца
Маллори, холестаза, - зависящие от
длительности действия
токсического вещества, его
количества и его физико-
химических свойств.**

Токсические гепатиты в промышленности и в быту шифр МКБ К 71

- **Хлорированные углеводороды** – четыреххлористый углерод, хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорэтан, хлорэтан, трихлорэтилен, дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) этилхлорид, хлорметил. Проникают через легкие и кожу
- **Хлорированные нафталины и дифенилы** – галовакс, савол . Применяют как изоляторы и в электронной промышленности. Проникает через кожу и легкие.
- **Бензол, его гомологи и производные** – нитробензол, тринитротолуол, анилин, стирол, ксилол, толуол. Попадают через легкие , кожу.
- **Металлы и др. неорганические элементы** – свинец, мышьяк, фосфор, ртуть, золото, марганец, железо. Проникают через пищеварительный тракт.
- **Пестициды – ртуть-, хлор-, фосфорорганические соединения.** Причина как острых так и хр. отравлений. Проникают через Ж.К.Т.
- **Мономеры, используемые для получения полимерных материалов, пластмасс.** Нитрил акриловой кислоты, диметилформамид, эпоксидные смолы.
- **Гидразин и его производные.** Используется от ракетного топлива до фармации (тубазид). **МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ГЕПАТИТЫ**
- **полигексаметиленгуанидина гидрохлорид** – в спиртсодержащей жидкости «Кристалл», «Можжевельный спирт» - П.И.Ратникова, 2007 г. Челябинск

Основные механизмы токсического поражения: перекисное окисление липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, разрушение клеточного скелета и блокада мембранных рецепторов.

Митохондрии и цитохром Р-450 - основные точки приложения.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

- **Групповые отравления на производстве, проявляющиеся поражением печени, трудностей в диагностике не вызывают. Диагностика индивидуальных отравлений требует изучения особенностей производственной деятельности больного.**
- **Всегда необходимо принимать во внимание алкогольный анамнез (в т.ч. информацию родственников и сослуживцев) и внешние проявления алкоголизации.**
- **Необходимо собрать сведения о предшествующих заболеваниях и лекарственной терапии, на предмет возможного применения гепатотоксических препаратов.**
- **Во всех случаях впервые выявленной гипертрансаминаземии необходимо исключать ОВГ**

Особенности хронических токсико-химических поражений печени

- Токсический гепатит никогда не протекает изолированно, всегда можно найти симптомы хронической интоксикации, вызванной ядом в условиях производства.
- Симптоматика токсических гепатитов часто бедная, протекает относительно благоприятно, прогрессирует медленно, **ярко выражен синдром элиминации – нет яда прекращается интоксикация и наблюдается регресс симптомов**
- В результате хронической интоксикации развивается жировая дистрофия, может быть стеатогепатит, но протекает «благоприятно». При продолжающейся интоксикации процесс может прогрессировать до фиброза – склероза – цирроза.
- Цирроз формируется редко и как правило в содружестве с вирусным гепатитом или на его фоне.

Лечение токсических гепатитов

- Прекращение контакта с токсическим веществом
- Энтеросорбенты («ПОЛИСОРБ» и др.) при попадании внутрь. Невсасывающиеся слабительные («дюфалак»).
- Гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды, S-адеметионин, урсодезооксихолиевая кислота, орнитина аспартат, флумецинол («Зиксорин» - лечение всех видов желтух включая функциональные, беременных, новорожденных. 0,2 – 0,6 г/ сутки («Гедеон Рихтер») . Назначаются в зависимости от клинических проявлений и особенностей токсикации.
- Стеатоз и стеатогепатит при токсическом гепатите не отличается от алкогольного или диабетического и лечится по программе этих заболеваний (тиоктоновая кислота, антиоксиданты (вит.Е), преднизолон коротким курсом)

Диагноз лекарственного гепатита ставится после исключения вирусного гепатита, желчнокаменной болезни, опухолей печени, поджелудочной железы и желудка, и при установлении факта приема соответствующего медикамента. Изменения в биохимических анализах крови: повышается уровень билирубина, активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, фракции глобулинов белка.

Исход: выздоровление после отмены препаратов, его вызвавших. При их повторном приеме признаки гепатита появляются вновь.

Статиновый гепатит

Пациентам с **гиперлипидемией** показано назначение **статинов – ингибитор ГМК – КоА редуктазы** (аторвостатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, липримар, и др.), которые в 1 – 5% случаев являются причиной повышения АЛТ и АСТ (биохимический признак гепатита), развитие диспепсий: метеоризм, тошнота, боли в животе (Лазебник Л.Б. и др., 2009).

При трансаминаземии выше трех норм, как правило статины отменяют или снижают дозу. При этом наблюдается снижение уровня трансаминаз , исчезновение выше указанных симптомов.

Но, отмена или снижение дозы статинов, как правило, ведет к восстановлению дислипидемии.

Необходимо контролировать уровень АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ до назначения препарата и в процессе курации.

**С целью профилактики развития
медикаментозного гепатита, холестаза,
прогрессирования стеатоза, целесообразно
одновременно назначать гепатопротектор –
урсодеоксихолиевую кислоту (Урсосан) 10 – 15
мг/кг – обладает гипохолестеринемическим,
прямо действует на активность ГМК – КоА
редуктазы (при сгорании жирных кислот в
печени, из промежуточного метаболита – ацетил
КоА, образуются кетоновые тела ... Эту реакцию
катализирует биливердин редуктаза) ,обладает
антиоксидантным, потвовоспалительн-ым,
антихолестатическим, иммуномодулирующим
действием.**

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

МКБ – 10

Болезни печени (K70 – K77)

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени

K70.1 Алкогольный гепатит

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

K70.3 Алкогольный цирроз печени

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

Острая

Хроническая

Подострая

С печеночной комой или без неё

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная

K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (неалкогольный стеатоз печени)

«Алкогольная ситуация в стране на протяжении длительного времени весьма неблагоприятна..., среднегодовое потребление алкоголя составляет около 14 л на человека, тогда как ВОЗ оценивает ситуацию как опасной при 8 л в год»

(Из «Государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ в 2000 году.»)

«В 1999 г потребление алкоголя составило 15 л, не считая около 6 л из «подпольных источников». Потребление более 12 л алкоголя в год приводит к отчетливому увеличению частоты формирования генетических дефектов у населения.

На каждый доллар «чистой прибыли» от продажи алкогольных напитков приходится 3 доллара скрытых убытков (Исследования в США в 1971 г и в Германии в 1996 г)

Оценка различных токсических уровней потребления этанола взрослым населением

Уровень потребления алкоголя	Ежедневные дозы, в г	
	М	Ж
РИСКОВАННЫЙ	30 – 60	20 – 40
ОПАСНЫЙ	60 – 80	40 – 60
ЦИРОГЕННЫЙ	80 – 160	60 - 110

Продолжительное ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем периодический прием, при котором печень может регенерировать.

Развитие алкогольной болезни печени (АБП) зависит не от вида алкогольного напитка, а от содержания в них алкоголя.

**10 г этанола эквивалентны: 25 мл водки
100 мл вина
200 мл пива**

АБП развивается чаще у лиц с малой степенью алкогольной зависимости.

Критерии алкогольной зависимости

Врач должен иметь представление об объективных критериях понятий «Алкогольная зависимость» и «злоупотребление алкоголем», на основании опроса больного и родственников. Опросник CAGE имеет «чувствительность» и «специфичность» 88% - 83% соответственно:

- Испытывали ли Вы потребность напиться «до отключения»?
- Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя ?
- Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя ?
- Употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья ?

Двух положительных ответов достаточно для установления вероятного диагноза алкогольной зависимости.

Риск развития алкогольной болезни печени определяет доза, длительность приема и другие факторы:

- **Режим приема (! Однократно большие дозы !) и тип алкогольных напитков (!водка, пиво!)**
- **Наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, наследственный гемохроматоз, для больных хроническим вирусным гепатитом нет безопасной дозы)**
- **Пол (женский организм более чувствителен к токсическому действию алкоголя)**
- **Наследственность**
- **Этнический фактор**
- **Генетический полиморфизм белков, участвующих в метаболизме этанола и регулирующих иммунный ответ.**

Схема метаболизма алкоголя в печени

Система этанолового микросомального окисления

P450-E1



- **АлкДГ** – цитоплазматическая алкогольдегидрогеназа - печеночная фракция.

Желудочная фракция **АлкДГ** лимитирует количество алкоголя проникающее в печень с портальным кровотоком

- **АлдДГ** – митохондриальная альдегиддегидрогеназа
- **P450-E1** – катализирует метаболизм этанола и некоторых лекарственных средств (ацетаминофен-парацетамол, НПВС, нитрозаминов)

АЦЕТАЛЬДЕГИД разрушает клеточную мембрану и фосфолипиды, увеличивает уровень цитокинов, что и является причиной развития стеатоза, фиброза, стеатогепатита. Клетки обезвоживаются.

Венулы расширяются, артериолы сокращаются, что способствует повышению давления в портальной системе, развитию портальной гипертензии

Непосредственно этанол и его метаболиты вызывая в клетках окислительный стресс, стимулируют воспаление в органах и тканях, при этом поражаются:

- Печень 98% шифр МКБ К 70**
- ЦНС 97% шифр МКБ G 31.2**
- Периферическая н.с. 97% шифр МКБ G 62.1 , 72.1**
- Панкреас 95% шифр МКБ К 86.0**
- С.С.С. 75% шифр МКБ I 42.6**
- Пищевод и желудок 50% шифр МКБ К 29.2**

и другие органы и системы

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

По данным анамнеза возможно предположить хроническую интоксикацию алкоголем только у 40% больных. Как правило, это пациенты часто обращающиеся в мед. учреждения по поводу мелких и серьёзных травм, часто «болеющие» с целью получения листа нетрудоспособности. Полезны сведения родственников, медработников, сослуживцев о длительности и количестве алкоголизации.

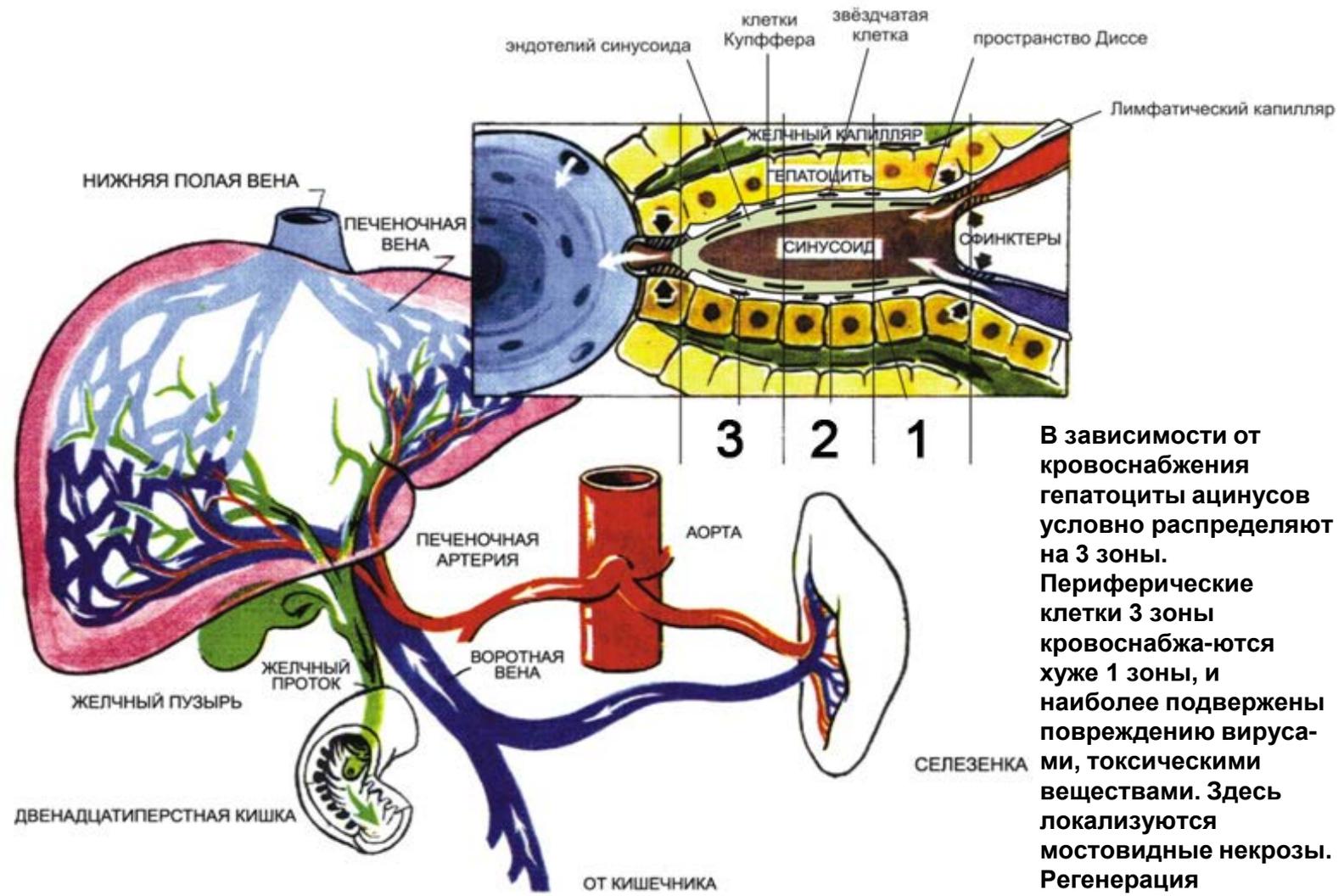
Предположение возникает при выявлении:

- контрактура Дюпюитрена
- гинекомастия
- телеангиоэктазии (не яркие, у мужчин !)
- стойкая гиперемия кожи лица, окружности яремной ямки, области плечевых суставов (при выраженной интоксикации).
- Один или несколько этих признаков выявляют в разные стадии АБП:
 - у 20 – 30% больных стеатозом
 - у 30 – 40% стеатогепатит
 - у 50 – 60% острым гепатитом
 - у 60 – 70% циррозом

Алкогольный гепатит и цирроз печени развивается приблизительно только у 15 – 20% больных злоупотребляющих алкоголем. По-видимому, печень должна быть инвалидизирована каким-то воспалительным заболеванием (гепатитом, или скрытая врожденная ферментативная недостаточность). Лаэннек, 1819 г.

Большинство пациентов (Лаэннековским) циррозом печени проходят стадию алкогольного гепатита. У других - цирроз печени развивается за счет **окклюзии терминальных печеночных венул – развития привенулярного фиброза. Он (привенулярный фиброз) может быть на стадии стеатоза. Последнее приводит к формированию цирроза печени, минуя стадию явного гепатита.**

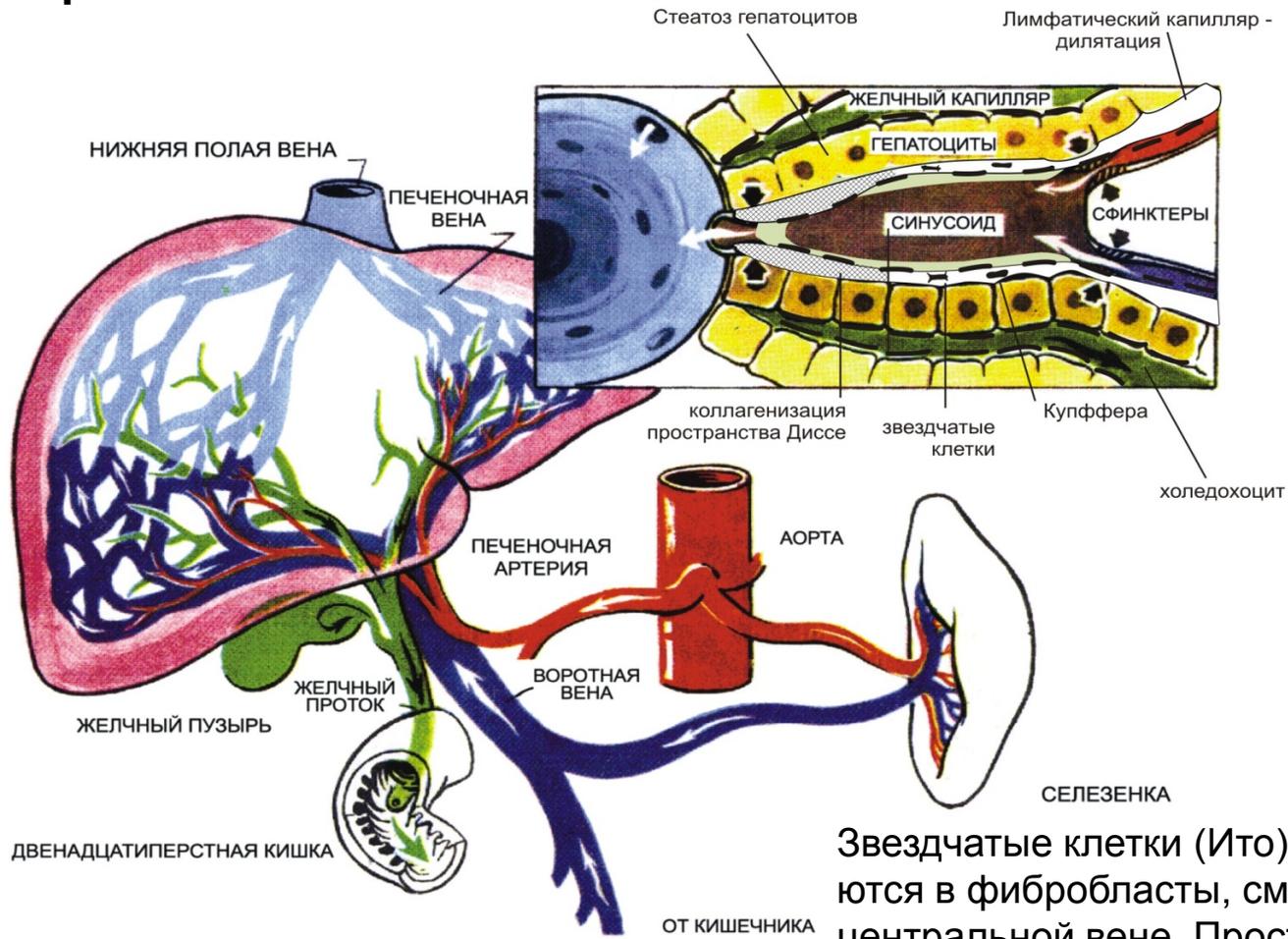
Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема



В зависимости от кровоснабжения гепатоциты ацинусов условно распределяют на 3 зоны. Периферические клетки 3 зоны кровоснабжаются хуже 1 зоны, и наиболее подвержены повреждению вирусами, токсическими веществами. Здесь локализуются мостовидные некрозы. Регенерация гепатоцитов исходит из 1 зоны. Rappoport A.M. 1976.

Морфологическая структура печени (печеночной доли). Схема

Особенность поражения этанолом



Звездчатые клетки (Ито) превращаются в фибробласты, смещаются к центральной вене. Пространство Диссе коллагенизируется, давление лимфы в нём возрастает. Затрудняется выход крови из синусоида в центральную вену. Оба эти фактора ведут к быстрому развитию портальной гипертензии.

Особенность повреждения печени ацетальдегидом

В первую очередь повреждаются гепатоциты III зоны (около центральных вен). Именно в этой зоне сосредоточены ферменты цитохрома P450, принимающие участие в метаболизме ацетальдегида и лекарств. Звёздчатые клетки (клетки Ито, жирозапасающие клетки) мигрируют в зону III, меняют свою функцию и структуру под действием воспалительных факторов, в т.ч. ФНО, превращаясь в фибробласты. Вырабатывают коллаген, что и приводит к коллагенизации пространства Диссе рядом с центральной веной. Коллагенизация пространства Диссе приводит к снижению поступления в гепатоцит субстратов, связанных с белком (Vfiif D et al. (1986)). Сужение пространства Диссе приводит к повышению давления в синусоиде (и далее в портальной системе). Увеличивается выработка лимфы в пространстве Диссе, что играет роль в образовании асцита наряду с нарушением венозного оттока из печени (Sherlok S. 1985). Ацетальдегид способствует бурному разрастанию фиброзной ткани между синусоидами, что является типичным для алкогольной болезни печени.

Жировая дистрофия печени

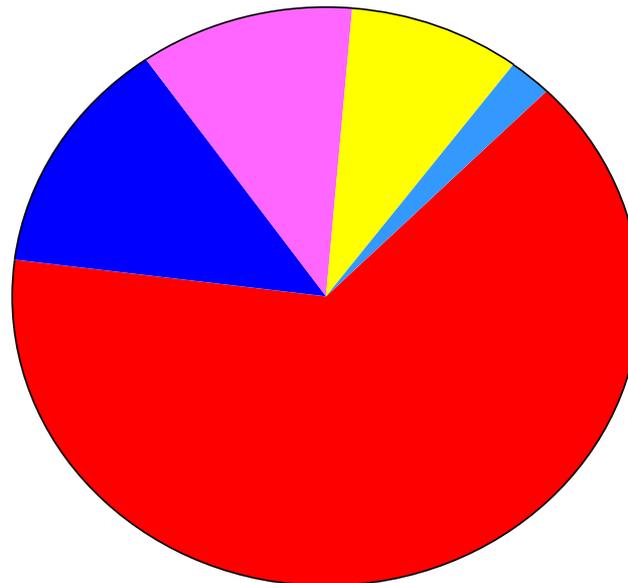
При установлении факта наличия стеатоза печени (и как правило стеатоза поджелудочной железы) направление диагностического поиска:

- Алкоголизм, сахарный диабет, алиментарное ожирение, заболевания желудочно – кишечного тракта в анамнезе.
- Упорный диспепсический синдром.
- Печень увеличена, с закругленным краем, гладкой поверхностью.
- Лабораторная диагностика характерных функциональных критериев нет.
- Диффузное ожирение гепатоцитов в биоптате печени.

Этиологическая структура жировой дистрофии печени

Алкоголь 65%
Сахарный диабет 11%
Ожирение 13%
Медикаменты 9%
Прочие причины 2%

Морфологически дифференцировать причину стеатоза практически невозможно, кроме стеатоза имеющего место при вирусных поражениях



Причины неалкогольного жирового гепатоза, с возможным стеатогепатитом и формированием фиброза-цирроза печени

- 1.Токсическое влияние на печень:
медикаменты (тетрациклины, кордарон, нифедипин, эстрогены, кортикостероиды, туберкулостатики), галоидированные углеводороды и другие гепатотоксические вещества, бактериальные токсины (хронические инфекции)**
- 2.Ожирение и эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга и др.)**
- 3.Несбалансированное питание (дефицит белков и витаминов)**
- 4.Заболевания, вызывающие синдром нарушенного кишечного всасывания (в т.ч. илеоюноанастомоз – лечение ожирения)**
- 5.Хронические истощающие болезни (злокачественные новообразования, гнойные процессы и др.)**
- 6.Заболевания легких и сердца с дыхательной недостаточностью и недостаточностью кровообращения, вызывающие тканевую гипоксию**
- 7.Парентеральное питание. Илеоюноанастомоз**
- 9.Гиперлипидемии**

При неалкогольном стеатогепатите (со стеатонекрозами) AST и ALT повышаются , причем ALT равно или несколько выше AST.

Алкогольный стеатоз (жировая дистрофия печени) К 70.0

Малосимптомное заболевание. Может проявляться умеренными болями в правом подреберье после алкоголизации.

Печень увеличена, гладкая, ровная. Селезенка не увеличена.

**Признаки хронической алкогольной интоксикации у 30%.
Кратковременное повышение аминотрансфераз, в основном $AST > ALT$ При УЗИ – гиперэхогенность.**

Морфология: стеатоз печени. Жировые включения локализуются преимущественно во 2 и 3 зонах (ближе к центральной вене) печеночной долики. Включения имеют крупные размеры (макроевезикулярный стеатоз) . При алкогольном стеатогепатите, как правило имеет место лейкоцитарная инфильтрация, которой практически нет при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите. Микроевезикулярный стеатоз возникает при повреждении митохондрий и свидетельствует о выраженном токсическом гепатите.

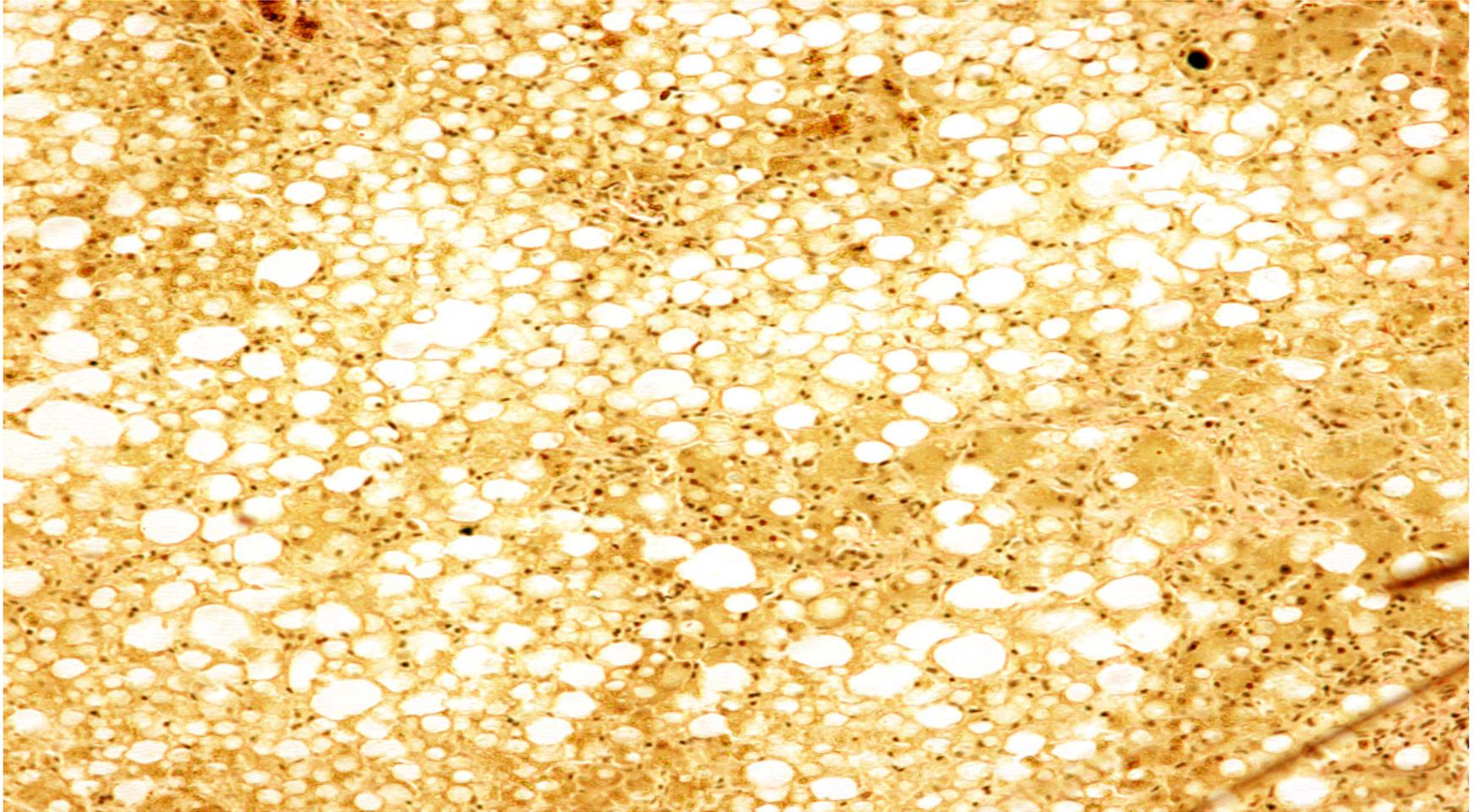
Стеатоз печени редко является поводом для госпитализации

Нарушения обмена жиров (холестеринов) , углеводов и пуринов при этом невидимом заболевании являются причиной развития тяжелой сердечнососудистой патологии. Как отмечал Е.М. Тареев (1950 г), у этих больных чаще, чем у в популяции, наблюдаются тромбэмболические осложнения и внезапная смерть.

**Стеатоз печени неотъемлемая часть
метаболического синдрома .**

**Формируется ещё до манифестации
сахарного диабета и артериальной
гипертензии.**

Диффузная выраженная преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия печени, окраска по методу Ван Гизон x100 – без склеротических изменений ткани печени. В.Курлевский



ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА

***Воздержание от приема алкоголя**

***Полноценная достаточно калорийная, белковая диета.**

***ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ 5 дней, в/в: глюкоза 10% - 300 мл. «Метадоксил» при *алкогольной интоксикации*: 300–600 мг (5–10 мл) в/м или 300–900 мг (5–15 мл) в/в, в зависимости от степени интоксикации. Пиридоксин (В6) 5% - 2 мл. Тиамин (В1) в/м 5% - 2 мл. Ноотропил 20% - 5 мл в/в или в/м. Витамин В12 1000 мкг в/м.**

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

(мембраностабилизирующие препараты)

Урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, тиоктоновая к-та.

Признаки острого алкогольного гепатита

Летальность в 2 раза выше ОВГ. Развивается на фоне хронического заболевания печени, чаще всего хронического вирусного гепатита и/или цирроза, обычно после запоя. Легкой и средней тяжести ОАГ отличается от ОВГ тенденцией к развитию гепатомегалии, лейкоцитозом, гиперлипидемией, гиперурикемией.

Клиническая симптоматика	Лабораторные тесты	Морфология
УМЕРЕННЫЙ Общая слабость, анорексия, гепатомегалия	АсТ>АлТ ГГТП – повышение активности	*Стеатоз гепатоцитов в основном в зонах 2-3. Ожирение крупнокапельное (редко мелкокапельное). Последнее свидетельствует о поражении митохондрий и более интенсивном синтезе липидов в гепатоцитах. *Баллонная дистрофия гепатоцитов (задерживаются, нарушение экскреции белков).
ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ Гепатомегалия, выраженная желтуха. Повышение температуры «сосудистые звездочки»	АсТ>АлТ значительное повышение ГГТП, ЩФ – повышение активности, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия	

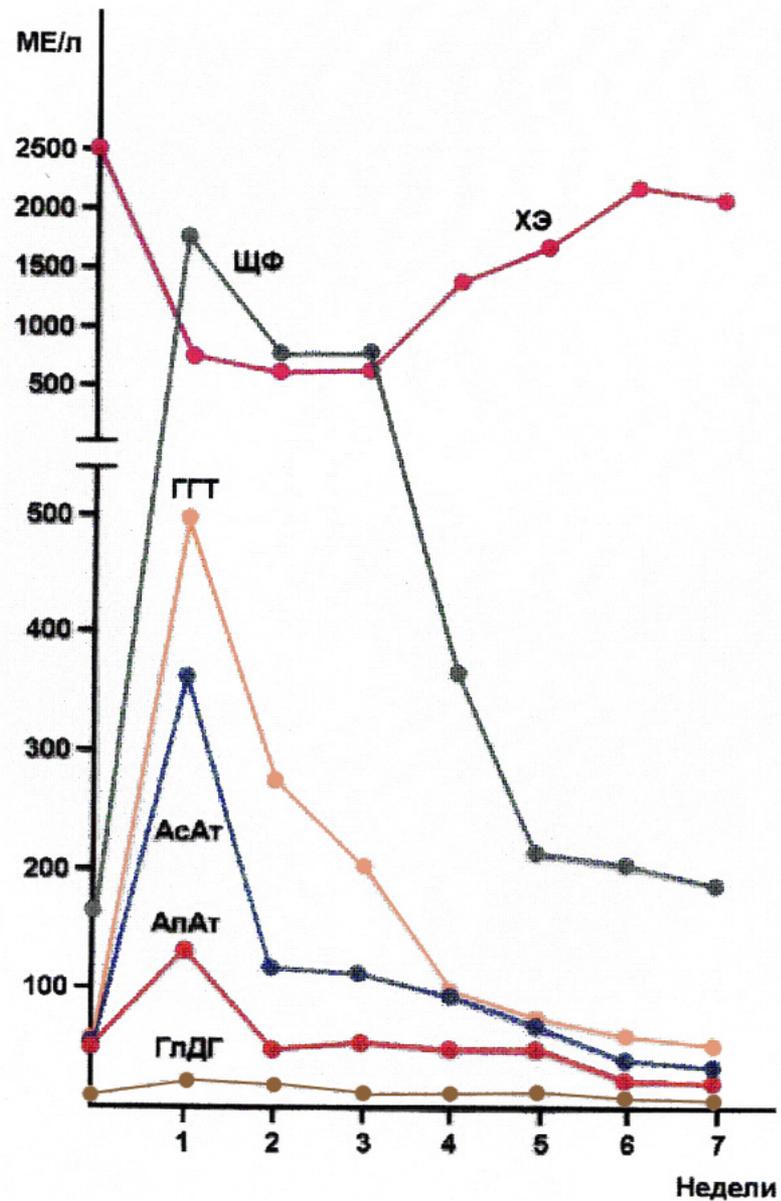
Признаки острого алкогольного гепатита

Клиническая симптоматика	Лабораторные тесты	Морфология
<p>ВЫРАЖЕННЫЙ - (тяжелый)</p> <p>Выраженная общая слабость и анорексия, увеличение печени, лихорадка, асцит, желтуха, похудание, энцефалопатия, полинейропатия, нефропатия, панкреатит.</p> <p>Яркие «сосудистые звездочки», часто множественные. Возможен ДВС – синдром. Часто спонтанный бактериальный перитонит.</p>	<p>АсТ>АлТ</p> <p>ГГТП – повышение активности</p> <p>Увеличение протромбинового времени,</p> <p>креатинина.</p> <p>Лейкоцитоз.</p> <p>Снижение уровня альбумина, калия</p>	<p>*Наличие телец Мэллори (алкогольный геалин) свидетельство разрушения гепатоцитов, вокруг инфильтрация нейтрофилами</p> <p>*Ацидофильные тельца – свидетельство апоптоза</p> <p>*Склерозирующий гиалиновый некроз. В зоне 3 накопление коллагена в простран-стве Диссе.</p> <p>*Сетевидный фиброз – ползучая коллагенизация. Гепатоциты пораженные и нормальные окружены фиброзной тканью, что приводит к нарушению обмена веществ между кровью и гепатоцитами</p> <p>*Канальцевый холестаз</p>

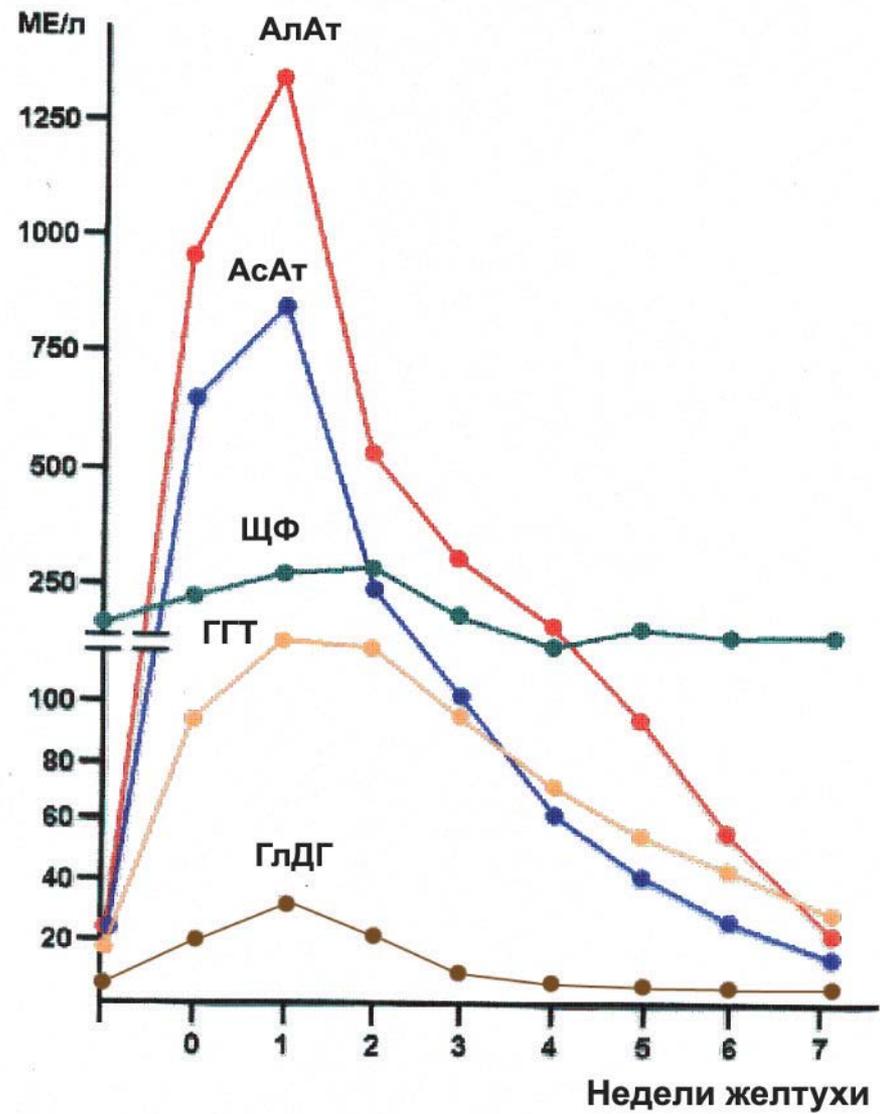
Типичные лабораторные признаки алкогольного гепатита

- Сывороточные ферменты: АСТ>АЛТ. Повышение ГГТП и ЩФ
- Метаболические нарушения: Гипергликемия
Гипертриглицеридэмия
Гиперурикемия
Снижение электролитов К, Mg, F
- Тесты отражающие состояние функции печени
Сывороточный альбумин, билирубин и протромбиновый индекс
изменяются только при выраженном повреждении печени
- Гематологические показатели
Макроцитарная анемия, лейкоцитоз, тромбоцитов норма или понижены, возможна лейкомоидная реакция

Уровни ферментов при остром алкогольном гепатите



Уровни ферментов, вызванные острым вирусным гепатитом



Острый алкогольный гепатит

Прогностически неблагоприятные признаки:

- * Яркая желтуха, уровень билирубина выше 300 мкмоль/л;
- * Энцефалопатия (как гепатогенная и синдром Гайя –Вернике – острая форма алкогольной энцефалопатии и абстинентные нарушения).
- * Асцит разной степени выраженности (у 85% больных)
- * ДВС – синдром, нередко тяжелый (у 80% больных)

Проявления печеночной недостаточности различной степени выраженности у большинства больных.

Шкала Глазго для оценки прогноза острого алкогольного гепатита.

Индекс **более 9 баллов** указывает на плохой прогноз.

Показатель	1	2	3
Возраст, лет	< 50	>50	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	< 15	>15	
Мочевина, ммоль/л	< 5	> 5	
Протромбиновое время, пациент/контроль	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2
Билирубин, ммоль/л	< 125	125 - 250	> 250

Дифференциальная диагностика черепно – мозговой травмы и интоксикации этанолом

(Nojir J.,EricK
«Manual of Toxicologic emergencies », 1988, с.106-111)

	ЧМТ	Интоксикация этанолом
Запах	нет	есть
Сопутствующие инфекции	Редко	часто
Связанность речи	Редко	часто
Нарушение сознания по шкале Глазго (открывание глаз 1 – 4 балла, словестный ответ 1 – 5 баллов, двигательная реакция 1 – 6 баллов)		
3 – 8 баллов	Часто (50% летальности)	Часто
9 – 12 баллов	Часто (20% летальности)	Часто
13 – 15 баллов	Редко	Редко
Анизокория (неодинаковые размеры зрачков)	58 – 78%	15%
АТАКСИЯ (нарушение координации движения, равновесия)	Не характерен	Часто
НИСТАГМ (непроизвольные движения глаз)	Не характерна	Часто

Основные направления лечения острого алкогольного гепатита

- Категорическое исключение употребления алкоголя
- Диагностика факторов влияющих на тяжесть заболевания: инфекции, кровотечения, панкреатит, электролитные нарушения (особенно при длительной диарее и голодании)
- Профилактика развития синдрома отмены алкоголя
- Лечение алкогольной интоксикации
- Лечение печеночной недостаточности (энцефалопатии)
- Лечение асцита (асцита-перитонита)
- Коррекция электролитных нарушений
- Назначение кортикостероидов при исключении противопоказаний: кровотечение, изъязвление слизистой желудка
- Антибиотикотерапия (профилактическая)
- Лечение холестаза (включая плазмаферез)

Лечение отравления алкоголем (легкая, средняя тяжесть) в терапевтических стационарах, амбулаторных условиях

- 1.Детоксикация: промывание желудка зондом, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы 4% раствором бикарбоната натрия 600 – 800 мл (желательно под контролем КОС)**
- 2.Коррекция водно-электролитного равновесия (реополиглюкин, 5 – 10% р-р глюкозы, ацесоль, трисоль, хлосоль, р-р электролитов.**
- 3.Усиление метаболизма алкоголя: Метадоксил 10 мл (600мг) в/в капельно, растворив в 500 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида.**
- Витамины С, группы В, РР. «Гептрал» в/в 400-800 мг/сутки**
- 4. По показаниям глюкокортикоиды, антибиотики, пирацетам или глиатилин, противосудорожные препараты.**

Интенсивная терапия при неосложненной (без травмы, кровопотери) интоксикации этиловым алкоголем в первые сутки при тяжелом остром алкогольном гепатите в стационаре (В.В.Афанасьев,2002)

№	Цель терапии и ее состав	Обоснование
1	Изотоническая гемодилюция 10- 20 мл/кг массы тела	
	<p>ПРИМЕР: 5% - 400,0 глюкозы с 0,9% - 400,0 мл раствором Рингера. Тиамин 100 мг в флексюлю, перед введением глюкозы, медленно Метадоксил 300 мг в флексюлю после введения глюкозы, медленно 4% 300 мл бикарбоната натрия через 4-5 часов от начала терапии если рН в пределах компенсированного ацидоза 5% - 400 глюкозы и 10% - 10 мл хлористого кальция (на 70 кг)</p>	<p>Восстановление объема внеклеточной жидкости, регидратация, устранение ацидоза, профилактика энцефалопатии Вернике. Усиление естественной детоксикации печени за счет обеспечения усвоения глюкозы Устранение метаболического ацидоза Гемодилюция, восполнение диссоциации кальция</p>

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЛИКОЛИЗА

Глюкоза 10% - 400 мл

Панангин 20 мл

Рибоксин 40 мл ,(все на 70 кг массы тела)

В/в медленно в последовательности:

Аскорбиновая кислота 10 мг на кг массы тела, на 40% 20 мл глюкозе,

Метадоксил 300 – 600 мг на следующий день таблетки по 500 мг – 2 табл. в сутки 7 дней. При тяжелой интоксикации с зависимостью, дозы метадоксила удваиваются.

Тиоктовая кислота (альфа – липоевая к-та 0,5% -4,0 мл) или

«Берлитион 300 ЕД» 2 амп. 600 ЕД в/в на физиологическом растворе

Активация гликолиза и декарбоксилирования пировиноградной кислоты, активация гликогенеза
Контроль АД, ЧСС, ЧД, pO₂, уровня глюкозы в крови, температуры тела.

3	Детоксикация	
<p>Мафусол 400 мл (1 флакон), в/венно, медленно Эссенциале Н 2 амп. В/в медленно, не смешивать с электролитами !</p>	<p>«Муфасол» -Натриевая соль тиосульфокислоты. Регидратирующее средство. Регулирует метаболизм клеток. Антиоксидант. Снижение эндогенной интоксикации.</p>	
4	Стимуляция диуреза	
<p>0,9% - 400 мл хлористого натрия или Рингер Натрия тиосульфат 15 мл на 70 кг массы тела Лазикс 20 мг на 70 кг массы тела</p>	<p>Контроль АД, ЧСС, диуреза</p>	
5	Обеспечение гликолиза (повторно при необходимости)	
<p>Глюкоза 10% - 400 мл Панангин 10 мл на 70 кг массы тела Рибоксин 10 мл на 70 кг массы тела «ГЕПТРАЛ» 10 мл (800 мг) в/в</p>	<p>Контроль АД, ЧСС, диуреза, температуры тела</p>	
<p>Энтеральное введение горячих жидкостей (бульон с углеводами, сладкий чай). Ранее энтеральное питание при полиорганной недостаточности стандартными сбалансированными смесями. Энтеросорбенты («Полисорб») в обычных дозах, особенно при наличии холестаза.</p>		

**Рекомендации национального научного центра наркологии по лечению
алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентного состояния.**

Н.Н.ИВАНЕЦ – член-корреспондент РАМН

Алкогольный абстинентный синдром

НАТРИЙ ХЛОРИСТЫЙ 0,9% до 1200 мл

**МЕТАДОКСИЛ в р-ре натрия хлористого по 500 мг 3 раза в сутки 5
дней или per os 10 дней в таблетках.**

СЕРНОКИСЛАЯ МАГНЕЗИЯ 25% 10 – 40 мл

КАЛИЙ ХЛОРИСТЫЙ 10% 10 мл

ФЕНАЗЕПАМ и/или реланиум 0,1% или 0,5% до 4 мл.

ФЕНЛИПСИН 200 – 400 мг в сутки.

Постабстинентное состояние

ФЕНЛИПСИН 200 – 400 мг в сутки

АНТИДЕПРЕСАНТЫ (коаксил, гептрал, amitриптилин, леривон)

**НЕЙРОЛЕПТИКИ (аминазин, галоперидол и рд.) разовое назначение
связанные с психическим состоянием пациента.**

**Психотерапевтические «запретительные»
процедуры.**

Основные методы лечения АБП

- **Воздержание от приема алкоголя**
- **Полноценная достаточно калорийная, богатая белками диета.**
- **Мембраностабилизирующие препараты. Гепатопротекторы.**
- **Кортикостероиды.**
- **(Трансплантация печени).**

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Показания: тяжёлая форма алкогольного гепатита , особенно с энцефалопатией.

Противопоказания: кровотечение , сопутствующая инфекция.

Пероральный прием 40 – 60 мг в сутки или парэнтерально 120 –240 мг, при положительной динамике и стабилизации биохимических показателей активности гепатита, постепенное снижение до отмены в течение 4 – 6 недель.

МЕТАДОКСИЛ

Мембраностабилизирующий эффект:

- **Повышает устойчивость гепатоцитов к продуктам перекисного окисления липидов , индуцированного токсическими агентами.**
- **Активизирует ферменты печени, участвующие в метаболизме этанола. Способствует ускорению выведения этанола и ацетальдегида из организма.**
- **Предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах.**
- **Замедляет формирование цирроза.**

ЭНТЕРОСОРБЦИЯ

для дезинтоксикации и купирования холестаза

- **«ПОЛИСОРБ»** (Челябинск) – неорганический, неселективный энтеросорбент на основе высокодисперстного кремнезема. Высокая скорость адсорбции (1 - 4 мин). Раннее применение препарата в дозе до 15 г/ сутки (5 г 3 раза в день за час до еды) приводит к быстрому купированию интоксикационного и холестатического синдромов . Быстрая положительная динамика лабораторных показателей, исчезновение кожного зуда и желтухи (Л.И.Ратникова, 2007 г.) Автор указывает на причину стойкого билистаза при употреблении спиртосодержащей жидкости «Кристалл», «Можжевельный спирт» - в составе которой обнаружен полигексаметиленгуанидина гидрохлорид. При задержке стула одновременно назначать не всасывающиеся слабительные («дюфалак»,»форлак»)
- Может использоваться при: пищевых интоксикациях и отравлениях, острых кишечных инфекциях, вирусных гепатитах с холестазом, при аллергических реакциях (медикаменты и пища), азотемии.

**S – аденозил- L-метионин (адеметионин) «ГЕПТРАЛ» ,
«Гептор», метионин**

Природное вещество из тканей живых организмов. Улучшает функцию гепатоцита, повышает продукцию антиоксидантов (цистеина, глутатиона), обладает антифибротической активностью.

Обладает антихолестатическим и антидепрессорным, регенерирующим действием.

Показан при токсических гепатитах, АБП и пациентам с депрессивными расстройствами, появляющимися в период исключения алкоголя.

«ГЕПТРАЛ» первоначально вводится в/в или в/м , 5 – 10 мл (400 – 800 мг) 10 дней а затем 400 – 800 мг (1 – 2 таб) 2 раза в день 2 месяца.

Показан при артралгиях у б-х хроническим гепатитом, циррозом.

Показан для лечения артрозоартритов , как самостоятельного заболевания так и как сопутствующего при хроническом гепатите (стимулирует синтез протеогликанов и регенерацию хрящевой ткани).

Урсодезоксихолиевая кислота «УРСОСАН»

- Показан при всех заболеваниях печени ,сопровождающихся холестазом
- Способствует растворению холестериновых камней
- Стабилизирует структуру мембраны и защищает клетку от повреждения
- Ингибирует всасывание желчных кислот в кишечнике
- Индуцирует образование желчи, богатой бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник
- Снижает синтез холестерина в печени его всасывание в кишечнике
- Уменьшает ЛИТОГЕННОСТЬ желчи
- Воздействует на иммунологические процессы (уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости HLA –1 , HLA-2 на гепатоцитах и холангиоцитах , снижается активность иммуноглобулинов Ig M) и уменьшается выраженность патологических реакций в печени.

Эссенциальные фосфолипиды – природные ненасыщенные жирные кислоты (из лецитина), которые восстанавливают нормальный метаболизм гепатоцитов за счет нормализации структурно-функциональной целостности мембран печёночных клеток – формируют двойной липидный слой в мембранах клеток.

Клинические доказанные эффекты:

уменьшает уровень печеночных ферментов

ослабляет перекисное окисление

уменьшает степень выраженности мембранных повреждений

ускоряет регенерацию гепатоцитов

улучшает процессы метаболизма в печени и прекращает прогрессирование алкогольного поражения печени. Способствует регрессу тяжелых повреждений в форме генерализованного фиброза (цирроза)

предохраняет печень от воздействия токсических веществ и медикаментов

ТИОКТОНОВАЯ КИСЛОТА –
«альфа – Липоевая кислота 0,5% - 4 мл».

**Гепатопротективное, дезинтоксикационное
гипохолестеринемическое,
гиполипидемическое, антиоксидантное
действие**

(алкогольная полинейропатия !)

Используют при гепатите А, стеатозе печени,
алкогольном поражении печени

«Берлитон» 300 ЕД для в/в 1 – 2 недели, далее
«Берлитон» 300 орал - 300-600 мг /сутки 2 месяца
или более. «Тиогаμμα», «Эспа- липон».

Орнитина аспартат «Гепа-мерц»

**Участвует в орнитиновом цикле мочевинообразования
Кребса (биосинтез мочевины из амиака)**

Способствует выработке инсулина и СТГ.

**Улучшает дезинтоксикационную функцию печени,
понижает повышенный уровень амиака в плазме.**

**Улучшает белковый обмен при заболеваниях,
требующих парентерального питания**

**Показания: острые и хронические заболевания печени,
сопровождающиеся гипераммониемией, печеночная
энцефалопатия (прекома или кома).**

Применяют внутрь или в/в 20 – 40 г в сутки

**«Храни премного печень – от нее
всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ,
здоров дух печени и организм
здоров»**

Абу Али ибн Сина (Авицена). О печени и её состояниях. В кн.:
Канон врачебной науки. ,кн. 3, том 2, издание второе.
Ташкент 1980г. Стр. 13-107