

# ТОКСИЧЕСКИЕ (лекарственный, алкогольный, токсический) ГЕПАТИТЫ



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

Заслуженный врач РФ

[www.spbmeduftk.ru](http://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 , противотуберку-лезные, 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 –  
урсодеоксихоливуую 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 неблагополучна..., 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<br>алкоголя | Ежедневные дозы, в г |                 |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|
|                                 | М                    | Ж               |
| <b>РИСКОВАННЫЙ</b>              | <b>30 – 60</b>       | <b>20 – 40</b>  |
| <b>ОПАСНЫЙ</b>                  | <b>60 – 80</b>       | <b>40 – 60</b>  |
| <b>ЦИРОГЕННЫЙ</b>               | <b>80 – 160</b>      | <b>60 - 110</b> |

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.

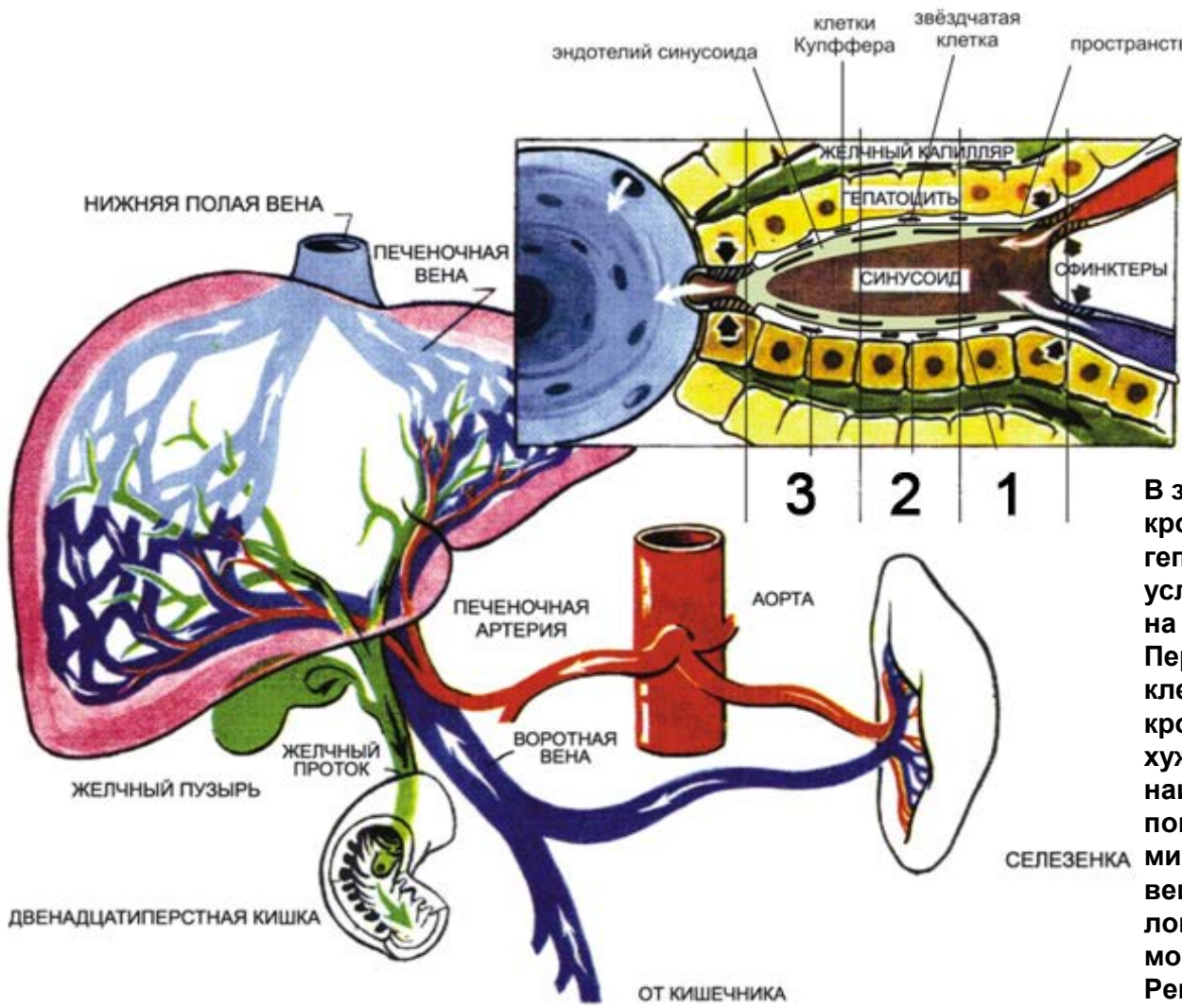
Предположение возникает при выявлении:

- 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.**

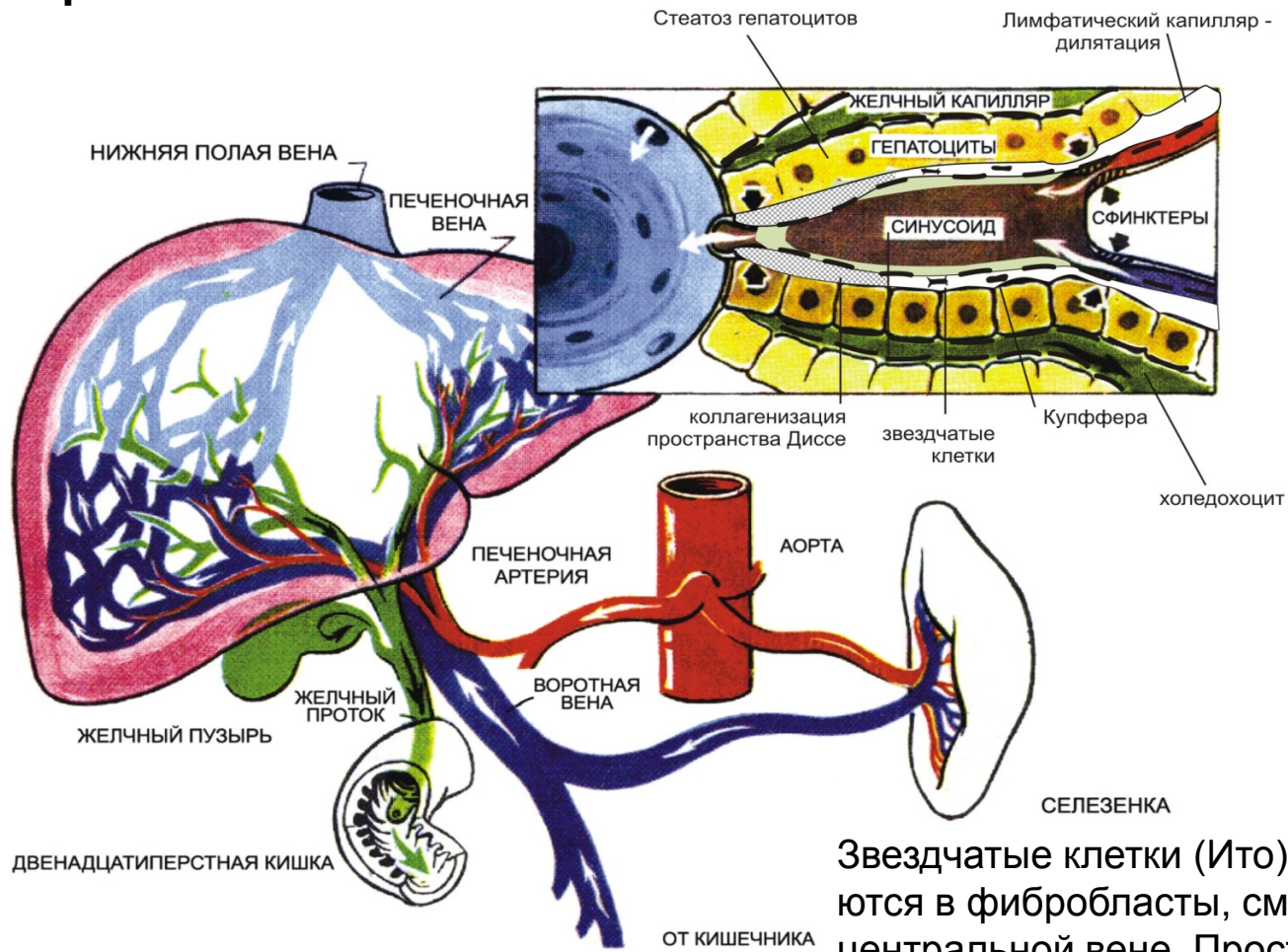
# Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема



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

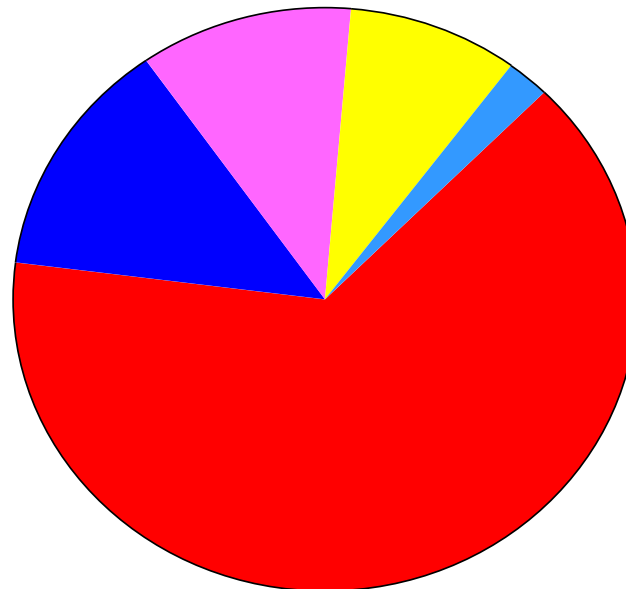
При установлении факта наличия стеатоза печени (и как правило стеатоза поджелудочной железы) направление диагностического поиска:

- 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.**

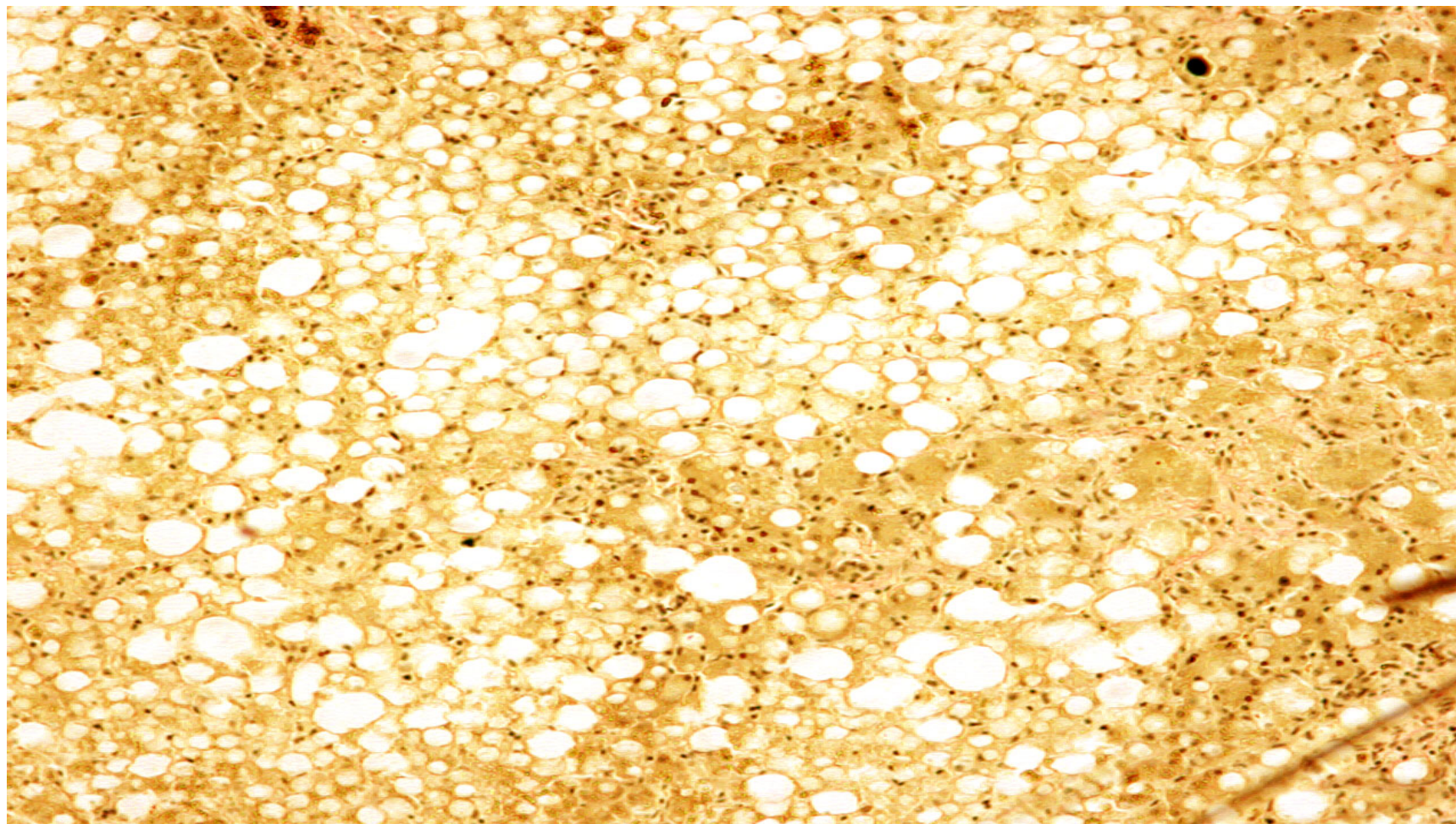
## **Стеатоз печени редко является поводом для госпитализации**

**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  |
|---|--|---|
| <b>УМЕРЕННЫЙ</b><br>Общая слабость, анорексия, гепатомегалия  | <b>АсТ&gt;АлТ</b><br>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.<br>*Баллонная дистрофия гепатоцитов (задерживаются, нарушение экскреции белков). |
| <b>ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ</b><br>Гепатомегалия, выраженная желтуха. Повышение температуры «сосудистые звездочки» | <b>АсТ&gt;АлТ</b> значительное повышение<br>ГГТП, ЩФ – повышение активности, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия |   |

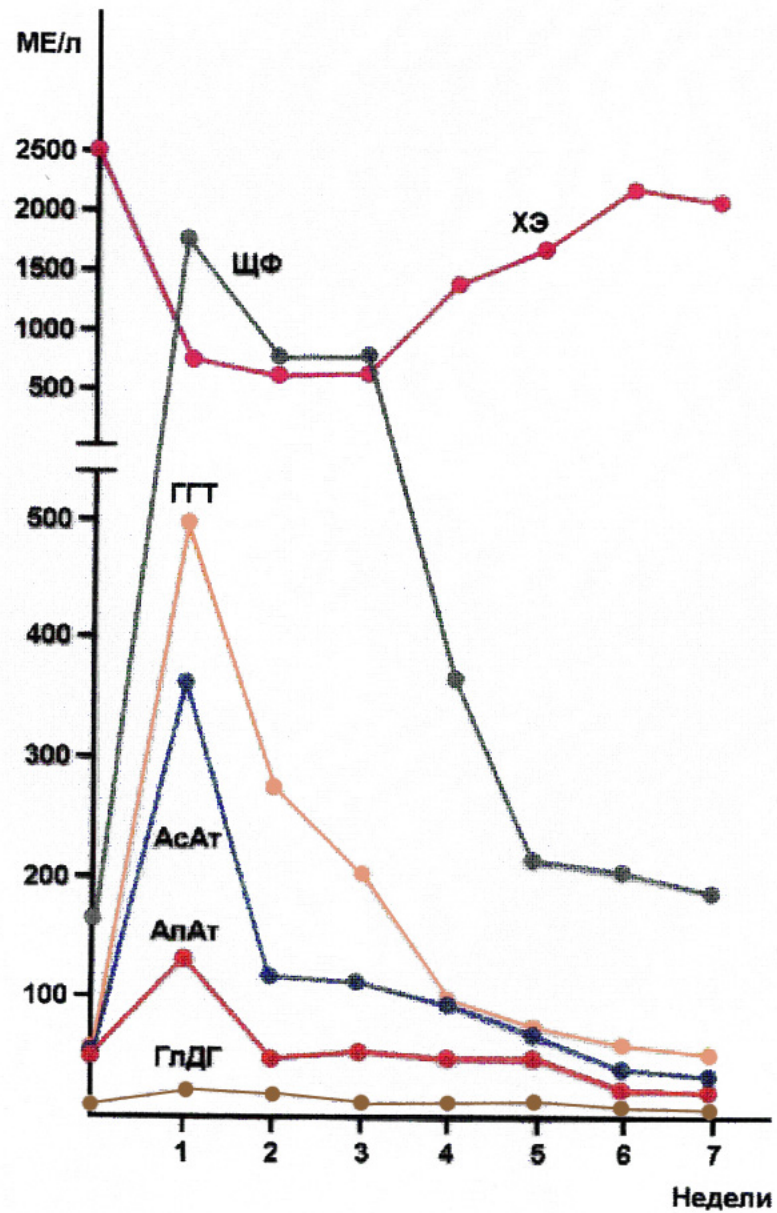
# Признаки острого алкогольного гепатита

| Клиническая симптоматика   | Лабораторные тесты  | Морфология   |
|--|---|--|
| <p><b>ВЫРАЖЕННЫЙ - (тяжелый)</b></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><b>АсТ&gt;АлТ</b></p> <p><b>ГГТП – повышение активности</b></p> <p><b>Увеличение протромбинового времени,</b></p> <p><b>креатинина.</b></p> <p><b>Лейкоцитоз.</b></p> <p><b>Снижение уровня альбумина, калия</b></p> | <p><b>*Наличие телец Мэллори (алкогольный геалин) свидетельство разрушения гепатоцитов, вокруг инфильтрация нейтрофилами</b></p> <p><b>*Ацидофильные тельца – свидетельство апоптоза</b></p> <p><b>*Склерозирующий гиалиновый некроз. В зоне 3 накопление коллагена в простран-стве Диссе.</b></p> <p><b>*Сетевидный фиброз – ползучая коллагенизация. Гепатоциты пораженные и нормальные окружены фиброзной тканью, что приводит к нарушению обмена веществ между кровью и гепатоцитами</b></p> <p><b>*Канальцевый холестаз</b></p> |

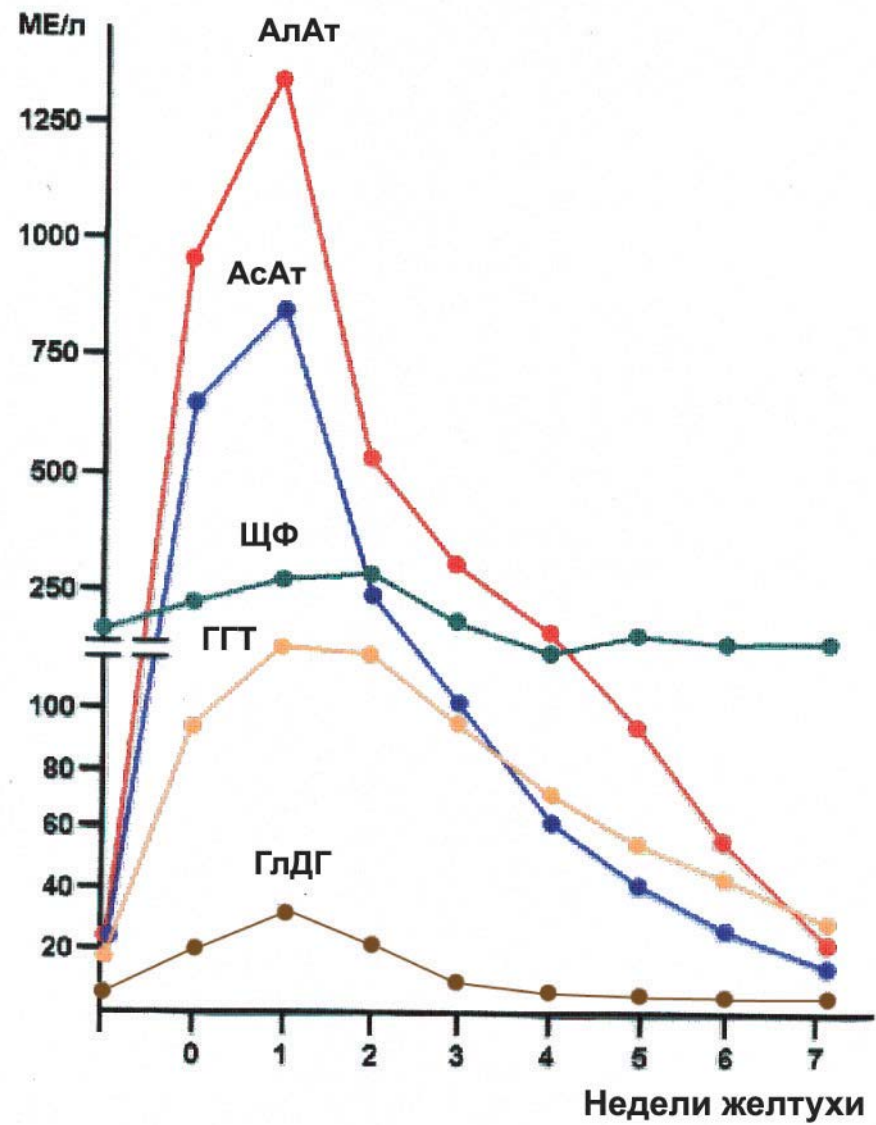
# Типичные лабораторные признаки алкогольного гепатита

- 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 <sup>9</sup> /л             | < 15  | >15       |       |
| Мочевина, ммоль/л                         | < 5   | > 5       |       |
| Протромбиновое время,<br>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)

|  | <b>ЧМТ</b>   | <b>Интоксикация этанолом</b>                 |
|--|--|--|
| <b>Запах</b>   | <b>нет</b>   | <b>есть</b>                                  |
| <b>Сопутствующие инфекции</b>  | <b>Редко</b>   | <b>часто</b>                                 |
| <b>Связанность речи</b>  | <b>Редко</b>   | <b>часто</b>                                 |
| <b>Нарушение сознания по шкале Глазго (открывание глаз 1 – 4 балла, словестный ответ 1 – 5 баллов, двигательная реакция 1 – 6 баллов)</b><br><div style="margin-left: 100px;"> <b>3 – 8 баллов</b><br/> <b>9 – 12 баллов</b><br/> <b>13 – 15 баллов</b> </div> | <b>Часто (50% летальности)</b><br><b>Часто (20% летальности)</b><br><b>Редко</b> | <b>Часто</b><br><b>Часто</b><br><b>Редко</b> |
| <b>Анизокория (неодинаковые размеры зрачков)</b>   | <b>58 – 78%</b>  | <b>15%</b>                                   |
| <b>АТАКСИЯ (нарушение координации движения, равновесия)</b>  | <b>Не характерен</b>   | <b>Часто</b>                                 |
| <b>НИСТАГМ (непроизвольные движения глаз)</b>  | <b>Не характерна</b>   | <b>Часто</b>                                 |



# 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  |
|----------|---|--|
| <b>1</b> | <b>Изотоническая гемодилюция 10- 20 мл/кг массы тела</b>  |  |
|          | <p>ПРИМЕР: 5% - 400,0 глюкозы с 0,9% - 400,0 мл раствором Рингера.<br/>Тиамин 100 мг в флексюлю, перед введением глюкозы, медленно<br/>Метадоксил 300 мг в флексюлю после введения глюкозы, медленно<br/>4% 300 мл бикарбоната натрия через 4-5 часов от начала терапии если рН в пределах компенсированного ацидоза<br/>5% - 400 глюкозы и 10% - 10 мл хлористого кальция ( на 70 кг )</p> | <p><b>Восстановление объема внеклеточной жидкости, регидратация, устранение ацидоза, профилактика энцефалопатии Вернике.</b><br/><b>Усиление естественной детоксикации печени за счет обеспечения усвоения глюкозы</b><br/><b>Устранение метаболического ацидоза</b><br/><b>Гемодилюция, восполнение диссоциации кальция</b></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, pO<sub>2</sub>, уровня глюкозы в крови, температуры тела.**

|   |  |   |
|---|--|---|
| 3   | <b>Детоксикация</b>  |   |
|   | <b>Мафусол</b> 400 мл (1 флакон), в/венно, медленно<br><b>Эссенциале Н 2</b> амп. В/в медленно, не смешивать с электролитами !                               | «Муфасол» -Натриевая соль тиосульфокислоты. Регидратирующее средство. Регулирует метаболизм клеток. Антиоксидант. Снижение эндогенной интоксикации. |
| 4   | <b>Стимуляция диуреза</b>  |   |
|   | 0,9% - 400 мл хлористого натрия или <b>Рингер</b><br><b>Натрия тиосульфат</b> 15 мл на 70 кг массы тела<br><b>Лазикс</b> 20 мг на 70 кг массы тела           | Контроль АД, ЧСС, диуреза   |
| 5   | <b>Обеспечение гликолиза ( повторно при необходимости)</b>   |   |
|   | <b>Глюкоза</b> 10% - 400 мл<br><b>Панангин</b> 10 мл на 70 кг массы тела<br><b>Рибоксин</b> 10 мл на 70 кг массы тела<br><b>«ГЕПТРАЛ»</b> 10 мл (800 мг) в/в | Контроль АД, ЧСС, диуреза, температуры тела   |
| <b>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.</b> |  |   |

**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, амитриптилин, 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»,»форлакс»)
- 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