

І. М. Трахтенберг, М. А. Андрейчин*, В. С. Копча*

Державна установа “Інститут медицини праці НАМН України”, 01033 Київ

**Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001 Тернопіль*

ТРУДНОЩІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТОКСИЧНИХ І ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ (огляд літератури та власних досліджень)

Наведено загальні відомості про токсичні й вірусні гепатити. Перераховані основні гепатотоксичні медикаменти та інші гепатотропні отрути (зокрема, продукти побутової хімії, пестициди), а також професійні шкідливості. Розглянуто їх класифікацію, механізм дії, клінічну симптоматику, біохімічні та морфологічні зміни при різноманітних токсичних ураженнях печінки. Обговорюються висліди таких отруєнь. Дана загальна характеристика вірусних гепатитів, передусім з акцентом на їх диференційну діагностику з гепатотоксичними ураженнями. Основні ознаки вірусних і токсичних гепатитів згруповано у таблиці.

Ключові слова: токсичні гепатити, вірусні гепатити, диференційна діагностика.

У сучасних умовах екологічного неблагополуччя практикуючим лікарям все частіше доводиться надавати допомогу пацієнтам з гепатитами, причиною яких є не тільки відомі вірусні агенти, але й хімічні отрути. Враховуючи особливу важливість вчасного розпізнавання цих захворювань і необхідність невідкладної допомоги хворим, автори вирішили узагальнити диференціювання токсичних гепатитів з поширеними вірусними гепатитами.

Токсичний гепатит (МКХ-10: K71.0-K71.8) — це ураження печінки, спричинене токсичним агентом: лікарськими засобами, продуктами побутової хімії, пестицидами, професійними шкідливостями та ін.

Важливе місце серед токсичних уражень печінки займають медикаментозні гепатити. Вони частіше виникають при ентеральному застосуванні лікарських засобів, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки і метаболізму в ній лікарських речовин. Постійно розширюється спектр

гепатотоксичних препаратів: у 1991 р. були відомості про 748 таких середників, у 1992 р. — про 808, у 2000 р. — про 1121, у 2009 — про 1412 [12]. Механізми пошкодження печінкової тканини різні й реалізуються через пряму токсичну дію самих лікарських речовин або їх метаболітів на гепатоцити. А ще виділяють ураження печінки, обумовлені ідіосинкразією до медикаментів, які виникають незалежно від дози прийнятих препаратів.

Найчастіше медикаментозний гепатит може бути спричинений такими лікарськими препаратами [46]:

- галотан;
- метилдофа (допегіт);
- ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та інші протитуберкульозні препарати;
- тетрацикліни, монобактами, карбапенеми, поліени та інші антибіотики;
- протигрибкові хіміопрепарати (кетоконазол, флуконазол, ітраконазол);
- сульфаніламіді;

ДУ “Інститут медицини праці НАМН України”

І. М. Трахтенберг — завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, акад. НАМН України.

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкідливими і венеричними хворобами

М. А. Андрейчин — завідувач кафедри, чл.-кор. НАМН України (infecdis@ukr.net)

В. С. Копча — професор кафедри, д. м. н., професор

© І. М. Трахтенберг, М. А. Андрейчин, В. С. Копча, 2011.

- фенітоїн, вальпроат натрію;
- зидовудин;
- ніфедипін;
- ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, ібупрофен, індометацин;
- аміодарон;
- гормональні контрацептиви;
- алопуринол;
- азатиоприн;
- транквілізатори та антидепресанти.

Метаболізм ліків здійснюється у дві стадії:

I — стадія печінкової біотрансформації. Метаболіти ліків більш гепатотоксичні, ніж самі фармакопрепарати. Їх біотрансформація здійснюється, зокрема, завдяки окислювальним процесам, пов'язаним із мікосомальною фракцією, цитохромом P-450 і ферментами мітохондрій. При вживанні помірної кількості ліків всі залучені компенсаторні системи підвищують свою активність, проте при захворюваннях печінки їх активність знижена і таким чином порушена здатність гепатоциту метаболізувати фармакопрепарати.

II — стадія зв'язування метаболітів ліків першої фази з різними субстратами (глутатіоном, сульфатом, глюкуронідами), які їх знешкоджують. Сполуки, що утворилися, виводяться з жовчю і сечею. Етанол (алкоголь) знижує активність оксидазної системи мікосом, яка метаболізує ліки. Активність цитохрому P-450 значною мірою генетично залежна, що пояснює гепатотоксичний вибірковий ефект у пацієнтів з нестачею цього білка, що бере участь в окислювально-відновних процесах [30]. Ряд гормонів (тестостерон, альдостерон, естрадіол, прогестерон, гідрокортизон) пригнічують лікарську метаболічну активність гепатоциту, оскільки їх розпад й утилізація відбуваються тільки завдяки ферменту цитохрому P-450. Ферментативна активність знешкоджуючих систем гепатоциту залежить від попереднього навантаження фармакопрепаратами, їх взаємодії і вже наявних хронічних дифузних захворювань печінки [46].

Пошкодження паренхіми печінки при алкогольній хворобі, хронічному активному гепатиті вірусної етіології, цирозі печінки, що супроводжуються істотним зниженням білковосинтетичної функції, значною мірою впливають на метаболізм фармакопрепаратів. Менше порушується утилізація ліків при холестатичному гепатиті та первинному біліарному цирозі, проте при внутрішньопечінковому холестази сповільнюється виділення ліків та їх шкідливих метаболітів із жовчю.

Розрізняють три групи фармпрепаратів. До першої групи належать ліки з високою печінковою

екстракцією. Вони мають високий ризик передозування, а звичайні дози можуть спричинити тяжкий токсичний ефект при цирозі печінки, правошлунковій серцевій недостатності. Таким хворим дози препаратів доцільно зменшити удвічі й більше відповідно до зниження печінкового кровоплину [20,31].

Друга група речовин — ліки з низькою печінковою екстракцією. Лише при зниженні метаболічних можливостей гепатоцитів до 70 % збільшується у крові вміст препаратів цієї групи, тому ризик передозування невеликий, але метаболічна недостатність при тривалому призначенні таких препаратів може викликати їх кумуляцію [29].

Третю групу речовин складають ліки, які виділяються нирками, тому ризик передозування препаратів у пацієнтів із захворюваннями печінки за відсутності печінкової недостатності невеликий [17,27,37].

Чинниками ризику при лікуванні хворих із недугами печінки є гіпоальбумінемія, подовження протромбінового часу, порушення функції нирок, асцит і хронічна шунтова й паренхіматозна печінкова енцефалопатія. Багато лікарських речовин можуть безпосередньо призводити до гострих і хронічних токсичних уражень печінки, гепатоваскулярних уражень і пухлин цього органа. Ліки, що спричиняють токсичні ураження печінки, ділять на істинні (облігатні) й факультативні, залежні від ідіосинкразії.

Медикаменти можуть виступати як гепатотоксини опосередкованої дії. Серед них виділяють цитотоксичні, холестатичні й канцерогенні.

До цитотоксичних речовин відносять пуромізін, тетрациклін та ін.; до холестатичних — анаболічні стероїди, літохолову кислоту. Ці речовини уражають печінку через вибіркове порушення секреції в жовчні каналці [34].

У факультативній групі гепатотоксинів виділяють речовини, які уражають печінку за рахунок алергічних реакцій гіперчутливого типу (з розвитком гранулематозного ураження печінки з вогнищами еозинофілії, гарячки, висипу, підвищенням кількості еозинофілів крові), а також гепатотоксини, що спричиняють медикаментозне ураження печінки за рахунок токсичних метаболітів ліків при зниженні активності глутатіонової системи гепатоциту, активності цитохрому P-450, оксидазної активності мікосомальної фракції гепатоцитів. При цьому порушується детоксикаційна, білковосинтетична функція печінки, пошкоджуються клітинні й субклітинні мембрани, зважаючи на зниження їх резистентності на фоні виснаження антиоксидантної системи, передусім її глутатіонзалеж-

ної ланки [18,40].

Механізм дії гепатотоксинів, здатних спричинити розвиток ідіосинкразії (хлорпромазин та ін.), крім реакцій гіперчутливості пов'язаний ще й з утворенням гепатотоксичних метаболітів.

Токсичні метаболіти ліків можуть виступати в ролі гаптену і напівгаптену, що зв'язуються зі специфічними молекулами мембран клітин внаслідок чого утворюються антигени, тропні до гепатоцитів. Останні руйнуються з утворенням автоантігенів, на які за законами імунології утворюються антитіла до власних гепатоцитів, руйнуючих їх. Таким чином процес може набути аутоімунного характеру [21,41,42].

Саліцилати в дозі 2 г/добу можуть викликати фокальний гепатоцелюлярний некроз, а великі дози тетрацикліну зумовлюють ураження печінки, подібне до гострої жирової дистрофії органа з центральними і проміжними некрозами і жировими депозитами в гепатоцитах [15,19].

Такі препарати, як 6-меркаптопурин, метотрексат, призводять до підвищення активності лужної фосфатази та амінотрансфераз сироватки крові, іноді — до гіпербілірубінемії. Парацетамол і метилдофа можуть спричинити некроз печінки, гострий або хронічний гепатит. Фенобарбітал викликає гепатомегалію, а кортизон і його похідні — жирову дистрофію печінки [46].

До ще одної групи препаратів, які нерідко є гепатотоксичними, належать повсюдно рекламовані так звані спалювачі жиру. Іноді реклама запевняє, що такі властивості мають БАДи — біологічно активні добавки, а також фітопрепарати: рослини, які розщеплюють жир, сечогінний чай, шматочки лишайника, не лущені боби тощо. Хто не чув про те, що ананас розплавляє жир? Так, широко відомий бромелін або бромелайн, який знайдений у стовбурі ананаса, а не в самому фрукті. Бромелін жодною мірою не заслужив на репутацію спалювача жиру при схудненні, і він не має впливу на метаболізм інсуліну, як припускали раніше. Інші рослини, які здавалися нешкідливими, виявилися токсичними і зникли з ринку. Це ж саме відбулося з деякими китайськими рослинами для схуднення (чим більш екзотичні, тим більше вони подобалися людям), які стали причиною серйозних токсичних гепатитів [25,36,38,44,38].

Дуже часто до складу так званих засобів для схуднення входять проносні препарати — антрахінони або бісакодил. Коштують вони дешево і продаються в аптеках без рецепту, але якщо їх вживати тривалий час або просто перевищити дозу, це може спричинити токсичне ураження печінки, нирок, слизової оболонки товстої кишки тощо.

За клініко-морфологічними особливостями

розрізняють цитолітичні (з некрозом і стеатозом печінки), холестатичні, змішані (холестатично-цитолітичні) гострі медикаментозні гепатити і рідкісні хронічні ураження печінки. Тільки 10 % усіх побічних лікарських реакцій перебігає з ураженням печінки, але число тяжких реакцій серед них настільки велике, що ліки і хімічні отрути є головною причиною гострої печінкової недостатності. Цитолітичні гепатити складають 2/3 всіх токсичних (медикаментозних, хімічних, органічних отрут) гепатитів зі смертністю 60 %, при холестатичних гепатитах смертність досягає 3 %. Холестатичні ураження викликають більше 100 препаратів [46]. Холестатично-цитолітичне ураження печінки описане на фоні застосування аміназину, рифампіцину, тубазиду, місклерону, сульфаніламідів, папаверину, циметидину, нікотинової кислоти, лейкерану, амітриптиліну, еленіуму, седуксену, оксациліну, пеніциліну, мерказолілу і багатьох інших [26, 28].

Субклінічно перебігають неспецифічні реактивні гепатити, обумовлені допегітом, гідралазином, бутадіоном, пеніциліном, які спричиняють гранулематозний гепатит, іноді у поєднанні з холестазом. Гострий токсичний (медикаментозний, хімічний) гепатит перебігає частіше в безжовтяничній формі, може виникати як у період введення лікарської речовини (або дії хімічного агента), так і через 3-4 тижні [46].

Основним симптомом при токсичних гепатитах є жовтяниця, яку називали сальварсановою, тому що виникала у хворих, яких лікували сальварсаном, що містить миш'як (сальварсан застосовувався при лікуванні сифілісу, малярії, поворотного тифу). Хвороба розвивалася найчастіше через 2-3 міс після початку лікування і перебігала в основному як гепатит А [13].

У клінічній картині переважають ознаки диспепсії: нудота, блювання, втрата апетиту, біль у животі, діарея, астеничний, алергічний синдром, часто — гепатолієнальний синдром, пальпаторна різка болючість печінки. Збільшення амінотрансферазної активності та рівня білірубіну в крові перебуває в прямій залежності від цитолізу і поширення некрозу печінки.

В інших випадках ці ж засоби зумовлюють алергічне ураження печінки. Появі жовтяниці в подібних випадках передують свербіння, кропив'янка, біль у животі, нудота, блювання, артралгії, васкуліти, еозінофілія, лейкопенія. Гепатит нерідко виникає навіть після дуже малих доз препарату, наприклад після прийому всього лише однієї таблетки аміназину. Хвороба перебігає, як правило, з холестазом, який іноді сприймають за механічну жовтяницю. Аміназиновий гострий гепатит може

переходити в первинний біліарний цироз печінки [46, 50].

З метою ілюстрації медикаментозного токсичного гепатиту наводимо власне спостереження.

Хвора А. В., 31 р. (медична карта стаціонарного хворого № 03/07422), мешканка м. Тернопіль, 26.07.2006 р. була ушпиталена у відділення анестезіології та реанімації обласної клінічної лікарні зі скаргами на загальне нездужання, підвищення температури тіла до 38,5-39,0 °С з остудою, постійну задишку, частий непродуктивний кашель, сильні болі у правій нозі та її набряк.

З анамнезу: хвороба розпочалася після тромбозу правої гомілки через потертість ступні новими туфлями.

Об'єктивний статус. Стан хворої тяжкий. Пацієнтка неспокійна, періодичне психомоторне збудження. Шкіра бліда. Слизова оболонка ротової порожнини суха, язик вкритий білим нальотом. Тони серця ослаблені, пульс — 126 за 1 хв, тахіаритмія слабого напруження і наповнення. Артеріальний тиск — 110 і 60 мм рт. ст. Над усіма частками легень — маса вологих середньо- і дрібноміхурцевих хрипів, перкуторний звук вкорочений, більше зліва. Живіт м'який, Печінка пальпується на 1 см нижче реберної дуги, щільно-еластична. На медіальній поверхні правої ступні — великі нагноєні ерозії, права гомілка і стегно різко набряклі, багряно-ціанотичні, активне згинання ноги у колінному суглобі унеможливлене через болючість.

Загальний аналіз крові: гем. — 104 г/л, ер. — $3,1 \cdot 10^{12}/л$, КП — 0,7, лейкоц. — $15,5 \cdot 10^9/л$, міел. — 3 %, п. — 10 %, еоз. — 4 %, с. — 58 %, л. — 23 %, мон. — 2 %, ШОЕ — 70 мм/год. Коагулограма: протромбін — 77,5 %, фібриноген — 3,3 г/л, тромботест VI ст., фібриноген B — ++.

Загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові — без істотних відхилень від норми.

Рентгенологічно-двобічна пневмонія з ураженням усіх легеневих відділів.

Посіви крові — повторний ріст *S. epidermidis*.

Діагноз: гострий стафілококовий (*S. epidermidis*) сепсис, септикопемія (двобічна тотальна пневмонія, тромбоз глибоких вен правої гомілки і стегна), токсична енцефалопатія з реактивно-невротичними проявами.

Лікування: призначені антибіотики спрямованої дії — меропенем внутрішньовенно по 500 мг тричі на добу, пізніше — цефалоспорины та фторхінолони IV покоління внутрішньовенно у максимальних добових дозах; імунореставраційні, дезінтоксикаційні засоби. Симптоматично пацієнтка отримувала знеболюючі препарати, а після рекомендації психіатра, з метою угамування психомоторного збудження протягом 4 діб внутрішньом'язово вводили аміназин у добовій дозі до 600 мг.

Попри чіткі ознаки регресу дихальної недостатності, зменшення болю і набряку правої ноги, на 7 добу лікування з'явилася жовтяниця слизових оболонок і шкіри та її свербіж, утримувалась гарячка, печінка збільшилась на 4 см по середньоключичній лінії.

Загальний аналіз крові засвідчив розвиток агранулоцитозу (кількість лейкоцитів — $0,6 \cdot 10^{12}/л$), а біохіміч-

ний аналіз крові — холестатично-цитолітичне ураження печінки: білірубін загальний — 318,4 мкмоль/л (прямий — 229,5 мкмоль/л, непрямий — 88,9 мкмоль/л), АЛАТ — 4,56 ммоль/(л · год), АСАТ — 2,88 ммоль/(л · год), лужна фосфатаза — 30 ммоль/(л · год), холестерин — 7,8 ммоль/л, сечовина — 7,12 ммоль/л, креатинін — 0,143 ммоль/л, загальний білок — 64,18 г/л, Сеча кольору пива, піниста, кал гіпохолічний.

У зв'язку з появою ознак гепатиту було досліджено кров на наявність маркерів *HBV* та *HCV*: *HBsAg* та анти-*HCV* не виявлено.

Після відміни потенційно гепатотоксичного меропенему та симптоматичної терапії (у т. ч. аміназину), а також доповнення лікування гепатопротектором жовтяниця почала спадати. Невдовзі унормувалася температура тіла й печінкові проби. Після проведення у стаціонарі 43 ліжко-днів пацієнтка у задовільному стані виписана додому.

Як видно з наведеного прикладу, у пацієнтки на фоні лікування основної хвороби розвинулися медикаментозні агранулоцитоз і холестатичний гепатит, індукований побічною дією меропенему і/або аміназину. Після усунення першопричини хвороби (відміни меропенему та аміназину) прояви токсичного гепатиту зникли самостійно. Швидка позитивна динаміка печінкових проб дала змогу остаточно виключити вірусний гепатит і підтвердити попередній діагноз.

Андрогени та анаболічні стероїди при тривалому застосуванні теж іноді спричиняють холестатичну жовтяницю. Морфологічно вона відрізняється від вірусного гепатиту відсутністю клітинних інфільтратів у портальній зоні. Жовтяниця зазвичай розвивається на 10-15-у добу лікування, а іноді — через 1-2 міс після відміни препарату. Вона часто інтенсивна, супроводжується свербінням шкіри і знебарвленням калу. Перебіг жовтяниці зазвичай сприятливий, хоча може бути й затяжним.

Гострий медикаментозний чи хімічний (токсичний) гепатит із субмасивними некрозами може закінчитися гострою дистрофією печінки або формуванням цирозу печінки. Особливо часто це трапляється в ослаблених хворих, у вагітних і людей похилого віку. У 90 % випадків вищеописаних токсичних гепатитів із масивним некрозом настає смерть від гострої печінкової недостатності.

Масивний некроз печінки (гостра і підгостра атрофія печінки) найчастіше розвивається як ускладнення вірусного гепатиту, який може виникнути і під впливом гепатотоксичних отрут рослинного або промислового походження. На фоні дуже сильної м'язової слабкості у хворого з'являються нудота, блювання, сильний біль голови. Жовтяниця різко посилюється і набуває вохряно-червонуватого

відтінку. Печінка стає м'якою, різко болючою і починає зменшуватися в розмірах. Селезінка залишається збільшеною. З'являються солодкуватий нудотний запах з рота, геморагічний синдром, набряки підшкірної клітковини й асцит. Температура тіла залишається нормальною або іноді й підвищується.

У термінальній стадії хвороби розвиваються азотемія, олігурія. Смерть, зазвичай при клінічній картині печінкової коми, настає в 75 % випадків масивного некрозу печінки.

Розвиток таких гепатитів описано при отруєнні блідою поганкою, отрутохімікатами (пестицидами, при вживанні оброблених ними ягід і фруктів), галотаном (наркотична речовина), алопуринолом (антагоніст сечової кислоти, застосовується для лікування подагри і сечокистлого діатезу), комбінацією туберкулостатичних препаратів. При токсичних гепатитах часто спостерігається ураження нирок і кісткового мозку з порушенням кровотворення [23,39].

Хронічний токсичний (медикаментозний і хімічний) гепатит і цироз печінки трапляється в 5-10 % випадків. Такі ураження печінки можуть розвиватися при застосуванні перерахованих раніше медикаментів, а також ДДТ, пестицидів і гербіцидів (особливо в сільськогосподарських працівників при постійній обробці насіння) як наслідок дії іонізуючої радіації (наприклад, траплялись у ліквідаторів аварії на Чорнобильській атомній електростанції, які працювали в безпосередній близькості до аварійного реактора). При припиненні прийому препаратів зміни в тканині печінки можуть зазнавати зворотного розвитку.

Хронічний токсичний гепатит із помірною і високою активністю може розвинути унаслідок тривалого дозованого потрапляння в організм хворого токсичних речовин або бути результатом гострого гепатиту. Первинні біліарні гепатити і цирози іноді розвиваються на фоні хінїдину, альдомету, високих доз вітаміну А, хлороформу, пропілтіоурацилу, метотрексату, тривало вживаного хворими для лікування гемобластозів або псоріазу, викликаючи послідовно гепатит, жирову дистрофію печінки, фіброз, цироз [8, 32].

Клінічна картина і біохімічні показники в основному відповідають хронічному активному гепатиту і цирозу печінки іншої етіології (алкогольної, вірусної).

Вважають, що медикаментозні ураження печінки не мають прямих морфологічних маркерів, проте описані характерні зміни в печінці, що виникають при дії різноманітних медикаментів.

До цих змін відносять:

- жирову дистрофію гепатоцитів;
- вогнища коліквативного некрозу навколо центральних вен;
- запальний інфільтрат зі значним числом еозинофільних лейкоцитів;
- гранульоми, що не мають специфічної будови;
- ураження жовчних ходів з дистрофією їх епітелію;
- холестаза у перипортальних відділах часточок;
- перебудову структури печінки з утворенням несправжніх часточок переважно монолобулярного типу, розділених фіброзними септами [35,43].

Вплив медикаментів, зокрема гормональних препаратів, вважають головною причиною розвитку пеліозу печінки й токсичного розширення синусоїдів.

Для медикаментів-індукторів мікосомальних ферментів (фенобарбітал, рифампіцин, діазепам) характерна виражена проліферація і вакуолізація гладкої мережі цитоплазми гепатоцитів. Лікарські речовини, що викликають порушення синтезу білка в гепатоцитах (тетрациклін, олеандоміцин, кортизон, метотрексат), зумовлюють набухання мітохондрій, руйнування ядер, швидкий розвиток жирової дистрофії і загибель гепатоцитів [7].

Пряму гепатотоксичну дію мають не тільки ліки, але й різні токсичні речовини (чотирихлористий вуглець, ДДТ, жовтий фосфор, аманіто- і фалотоксини блідої поганки, різні пестициди та ін.). За механізмом розвитку гострі та хронічні ураження печінки такої етіології ідентичні з медикаментозними пошкодженнями.

Відповідно до умов дії, гепатотоксичні речовини розподіляють на дві групи: професійні й Дія чинників 1 групи може мати місце в хімічній, військовій, фармацевтичній промисловості, у виробництві гуми, пластмас, фарб, косметичних засобів, а також у сільському господарстві. Велика кількість гепатотоксичних засобів 2 групи — це деякі отрути (карботетрахлорид, жовтий фосфор, родентициди, інсектициди, пестициди, фунгіциди), мікотоксини (наприклад, заражені афлотоксинами продукти харчування, отруйні гриби), токсини рослинного походження (піролізидин-алкалоїди), продукти харчування, що містять токсичні консерванти, барвники, а також багато інших засобів побутової хімії [11,16,22,24,33,45,49,51].

З метою ілюстрації навмисного гострого харчового отруєння, що супроводжувалося токсичним гепатитом із жовтяницею, наводимо власне спостереження.

Хвора Г. Я., 30 р. (медична карта стаціонарного хворого № 04/01358), мешканка Тернопільської області, працівниця дезінфекційної станції, 29.01.2011 р. у супроводі чоловіка із затьмареною свідомістю була доставлена у відділення анестезіології та інтенсивної

терапії обласної клінічної лікарні.

З анамнезу. Чоловік виявив дружину удома зранку 29.01.2011 р., яка лежала в ліжку у непритомному стані. За наявності біля хворої блювотиння та забруднення каловими масами натільної білизни він запідозрив отруєння з блюванням і проносом. Коли захворіла — невідомо, оскільки пацієнтку ніхто не бачив упродовж останніх 3 діб. Чоловік самостійно намагався привести дружину до тями, промити їй шлунок. Однак, попри те, що жінка на короткий час ставала притомною, хвороба усе ж прогресувала: розвинулися кровотечі, судомний синдром, жовтяниця. Це змусило чоловіка звернутися за медичною допомогою.

Об'єктивний статус. Стан хворої тяжкий. Пацієнтка дезорієнтована у просторі й часі, відповіді адекватні тільки на найпростіші запитання, інструкції виконує із запізненням. Зіниці розширені, реакція їх на світло млява. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-жовтяві. На шкірі грудей, живота, спини та кінцівок — численні петехії та великі крововиливи. Періодично відновлюється носова і маткова кровотеча (менструація?). У промивних водах шлунка свіжа кров.

Тони серця ослаблені, пульс 96 — за 1 хв, тахіаритмія слабкого напруження і наповнення. Артеріальний тиск — 90 і 60 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який. Печінка пальпується на 2 см нижче реберної дуги, еластична. Селезінка не пальпується. Випорожнення рідкі, світло-жовті з прожилками крові. Сеча темнокоричневого кольору.

Загальний аналіз крові: гем. — 96 г/л, ер. — $2,9 \cdot 10^{12}/л$, КП — 0,9, лейкоц. — $11,8 \cdot 10^9/л$, п. — 8 %, еоз. — 6 %, с. — 60 %, л. — 22 %, мон. — 4 %, тромбоцити — 50000 в 1 мм^3 , ШОЕ — 18 мм/год. Коагулограма: протромбін — 60,8 %, протромбіновий час — більше 2 хв (норма — 8-10 с), активований частковий тромбопластиновий час — 1 хв 40 с (норма — 24-35 с), фібриноген — 0,5 г/л, тромботест V ст., фібриноген B — +. Загальний аналіз сечі — макрогематурія.

Біохімічний аналіз крові. Білірубін загальний — 89,6 мкмоль/л (прямий — 75,6 мкмоль/л, непрямий — 14,0 мкмоль/л), АлАТ — 1,88 ммоль/(л · год), АсАТ — 0,98 ммоль/(л · год), тимолова проба — 6 од., сечовина — 7,4 ммоль/л, креатинін — 0,01 ммоль/л. У місцях ін'єкцій з'явилися обширні крововиливи.

Діагноз при госпіталізації. Гостре отруєння кумариноподібною речовиною? Тромбоцитопенічна пурпура? Вірусний гепатит, фульмінантна форма? Носова, кишкова й маткова кровотечі.

Через 12 год після промивання шлунка й кишечника, проведення інфузійної дезінтоксикації, ентеросорбційної та гемостатичної терапії хвора стала доступною для продуктивного контакту. Було з'ясовано, що 26.01.2011 р. пацієнтка із суїцидною метою (подружня зрада чоловіка) одночасно вжила близько 80-100 г розчиненого у воді порошку "Ратиндан 0,5", що містить 0,5 % діючої речовини (0,4-0,5 г порошкоподібного концентрату ратиндану).

У зв'язку з появою ознак гепатиту було досліджено кров на наявність маркерів *HBV* та *HCV*: *HBsAg* та анти-*HCV* не виявлено.

Після усунення вітальної небезпеки (через 4 доби перебування у ВАІТ) вона була переведена в гематологічне відділення, де провела ще 12 ліжко-днів, після чого у задовільному стані виписана додому.

Наводимо витяг з інструкції до ратиндану: діюча речовина препарату — дифенацин, що належить до I класу надзвичайно небезпечних речовин за ДЕСТ 12.1.007-76. За параметрами гострої токсичності при введенні у шлунок щурів і мишей ратиндан належить до III класу помірно небезпечних речовин за класифікацією токсичності й небезпеки родентицидів (хімічних речовин для знищення гризунів — прим. авт.).

Дифенацин є антикоагулянтом з яскравими кумулятивними властивостями ($K_{\text{cum}} < 1$). Потрапляючи в організм тварини, він гальмує синтез протромбіну в печінці, внаслідок чого сповільнюється згортання крові, підвищується проникність стінок кровоносних судин, що призводить до геморагій і загибелі гризунів не тільки в разі одночасного поїдання абсолютно смертельної дози отруєної принади, але й при періодичному попаданні значно менших концентрацій отрути внаслідок її кумулятивної дії. Дифенацин є високотоксичним для теплокровних тварин (LD_{50} для сірих щурів при одноразовому введенні становить 4-6 мг/кг) [1, 5]. Людина з масою тіла близько 60 кг помирає від дози препарату 400-1000 мг [4].

Як видно з наведеного прикладу, пацієнтка з метою самогубства навмисно спожила антикоагулянт ратиндан, який використовується з родентицидною метою. До порошкоподібного концентрату цієї отрути вона мала професійний доступ (працівниця дезстанції). Однак ще до з'ясування обставин отруєння з'явилися симптоми пошкодження печінки, схожі з проявами вірусного гепатиту (нудота, блювота, жовтяниця, темна сеча, біль у животі, збільшення печінки, цитолітичний синдром). Це стало підставою для додаткового дослідження на маркери вірусів гепатитів. Негативний результат такого обстеження, дуже тяжкий загальний стан попри помірну жовтяницю, уточнення анамнестичних відомостей і позитивна динаміка під впливом комплексу невідкладних терапевтичних заходів, використовуваних при гострому отруєнні кумариноподібними речовинами, дали змогу остаточно виключити вірусний гепатит і підтвердити наявність токсичного гепатиту як одного із проявів отруєння ратинданом.

Чутливість людей до того чи іншого фармацевтичного препарату варіює. Взагалі, практично будь-який препарат здатний викликати ураження печінки і розвиток гепатиту різного ступеня тяжкості.

Особливо тяжкі форми гепатиту розвиваються при отруєнні білою поганкою, білим фосфором, парацетамолом, чотирихлористим вуглецем, промисловими отрутами та ін.

У 2006-2007 рр. у ряді регіонів Російської Федерації були зареєстровані випадки масового отруєння спиртовмісними рідинами, які, як відомо, містять полімер — полігексаметиленгуанідину гідрохлорид. Ці рідини зазвичай вживають особи, які ведуть асоціальний спосіб життя. Але іноді захворювання виникає й у цілком соціально адаптованих людей, які ніколи не вживали сурогатів. Річ у тому, що такі отруєння були спричинені технічним спиртом, який нелегальні торговці продавали під виглядом якісної горілки. Цією горілкою й отруїлися люди у Росії. Усі вони потрапили в інфекційне відділення місцевої лікарні з однаковими симптомами: жовтяниця, гарячка і сильний біль голови. Значна частина згаданих хворих після перенесеного гострого токсичного гепатиту залишилися інвалідами на все життя.

Як вже було зазначено, токсичний гепатит може бути спричинений випадковим вживанням токсичних речовин промислового (наприклад, сільськогосподарські отрутохімікати) і рослинного (отруйні гриби) походження, а також під впливом певних лікарських засобів. Залежно від кількості прийнятої речовини або ліків симптоми пошкодження печінки зазвичай з'являються не пізніше 48 год і схожі із симптомами вірусного гепатиту (втрата апетиту, нудота, блювота, темна сеча, можливі болі в животі, кал глинистого кольору).

Отруєння дикорослими грибами в умовах високої урбанізації є одним із важливих етіологічних чинників у розвитку токсичного ураження печінки [8, 39]. Летальність при отруєнні неїстівними грибами досягає 12-35 %, зокрема білою поганкою — до 80 % [3].

Гриби з гепатотропною дією (біла поганка) містять дуже сильні токсини, що належать до групи циклопептидів, — аманітини і фалоїдини, які мають вибірково дію на печінкову тканину і проксимальні відділи ниркових каналців, що зумовлює розвиток гепатонекрозу і гострої печінково-ниркової недостатності. Летальна доза фалоїдину становить 0,1 мл на 1 кг маси тіла. Для дорослих це рівноцінно вживанню 30-50 г свіжих грибів [3, 32]. Після Чорнобильської катастрофи небезпека отруєнь грибами зростає, оскільки ці рослини здатні акумулювати радіоактивні елементи.

Залежно від клінічних симптомів, зумовлених видом і кількістю грибного токсину, що потрапив в організм, отруєння грибами можна підрозділити на три фази:

- 1) латентна фаза — тривалість від 5 до 24 год,
 - 2) шлунково-кишкова фаза — від 24 до 48 год,
 - 3) печінково-ниркова фаза — від 48 до 240 год.
- З метою ілюстрації отруєння грибними токсинами з гепатонекротропною дією наводимо власне спостереження.

Хвора П. Т., 39 р. (медична карта стаціонарного хворого № 02/04228), мешканка м. Тернопіль, 29.09.2006 р. була ушпиталена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії обласної клінічної лікарні зі скаргами на нудоту, багаторазове блювання, розлитий біль у животі, рідкі випорожнення до 6 разів за день, підвищення температури тіла до 37,3 °С.

З анамнезу. Напередодні ушпиталення разом із чоловіком була на відпочинку у лісі, де подружжя споживало грибу юшку, зготовану з додаванням щойно зібраних "опеньків". Захворіла гостро вночі, через 6 год після споживання грибів: нудота, багаторазове блювання, що не приносило полегшення. Чоловік на момент огляду хворої почувався задовільно, однак через 12 год із подібними симптомами також був госпіталізований.

Об'єктивний статус. Стан хворої середньої тяжкості. Шкіра бліда. Язик обкладений сірою осугою. Тони серця гучні, пульс — 80 за 1 хв, артеріальний тиск — 120/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, помірно болючий в епігастрії. Печінка пальпується на 2 см нижче реберної дуги, еластична. Випорожнення світло-жовті, напіврідкі, пінисті.

Загальний аналіз крові: гем. — 122 г/л, ер. — 3,9 · 10¹²/л, КР — 1,0, лейкоц. — 12,3 · 10⁹/л, п. — 8 %, еоз. — 3 %, с. — 53 %, л. — 32 %, мон. — 4 %, ШОЕ — 18 мм/год, гематокрит — 53 %. Загальний аналіз сечі: білок — 0,33 г/л, скупчення лейкоцитів — до 10-15 в полі зору. Біохімічний аналіз крові: α-амілаза крові — 245 Од/мл, решта показників — без істотних відхилень від норми.

Діагноз: гостре отруєння грибами, гастроінтестинальний період?

Лікування: промивання шлунка і кишечника, бензилпеніцилін (як засіб антидотної терапії), берлітрон, дезінтоксикаційне та ентеросорбційне лікування.

Протягом наступних 2 діб хвора почувалася цілком задовільно, скарг не було. Однак через 3 доби після споживання грибів за нормального самопочуття пацієнтки відзначена негативна динаміка значень біохімічних показників крові: білірубін загальний — 39,6 мкмоль/л (прямої — 18,4 мкмоль/л, непрямої — 21,2 мкмоль/л), АлАТ — 2,28 ммоль/(л · год), АсАТ — 1,43 ммоль/(л · год), тимолова проба — 8 од., сечовина — 9,8 ммоль/л, креатинін — 0,22 ммоль/л, загальний білок — 62,44 г/л.

Надалі стала видимою жовтяниця слизових оболонок і шкіри, нижній край печінки виступав з-під реберної дуги на 4 см по середньоключичній лінії. Через 8 діб після споживання грибів динаміка біохімічних змін залишалася несприятливою: білірубін загальний — 286,5 мкмоль/л (прямої — 210,6 мкмоль/л, непрямої — 75,9 мкмоль/л), АлАТ — 3,47 ммоль/(л · год), АсАТ — 2,33 ммоль/(л · год), тимолова проба — 6 од., сечовина — 10,4 ммоль/л, креатинін — 0,31 ммоль/л. В місцях ін'єкцій виявлено числен-

ні, місцями обширні крововиливи, в загальному аналізі сечі — свіжі еритроцити до 20-30 в полі зору.

У зв'язку з появою ознак гепатиту було досліджено кров на наявність маркерів *HBV* та *HCV*: *HBsAg* та анти-*HCV* не виявлено.

Отримала 2 сеанси гемодіалізу ("штучна нирка"). До лікування було додано преднізолон (80 мг/добу), трансфузії свіжозамороженої плазми, контрикал, амінокапронова кислота, діцинон.

Протягом 20 діб лікування прояви печінково-ниркової недостатності регресували. Після проведення у стаціонарі 28 ліжко-днів пацієнтка у задовільному стані виписана додому.

Як видно з наведеного прикладу, пацієнтка, очевидно, випадково спожила отруйні гриби з токсинами гепатонепротропної дії, а також проігнорувала необхідність кількаразового їх проварювання перед споживанням. Після латентного періоду (6 год після споживання грибів) розвинувся гастроінтестинальний синдром, а ще через 3 доби уявного благополуччя — період фалоїдного гепатиту і нефриту. На користь отруєння грибами свідчила сезонність, анамнестична вказівка на споживання грибів, тривалість латентного періоду (не менше 6 год); диспепсії та фоні субфебрилітету, поступове зникнення гастроінтестинальних порушень і раптова маніфестація гепатиту на фоні "повного здоров'я", поява жовтяниці після закінчення гастроінтестинальних порушень, збільшення печінки, розвиток геморагічного синдрому, а також виникнення симптомів отруєння у чоловіка, який споживав ті ж гриби. Досить типовими були й лабораторні зміни внаслідок отруєння: лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, помірна протеїнурія з лейкоцитурією в загальному аналізі сечі, підвищення активності α -амілази крові, а в період фалоїдного гепатиту — цитолітичний синдром, розвиток гіпербілірубінемії, підвищення рівня "ниркових проб", зниження протромбінового індексу. Позитивна динаміка під впливом загальноприйнятого комплексу заходів, використовуваних при отруєнні грибами, дала змогу остаточно виключити вірусний гепатит і підтвердити діагноз фалоїдного гепатиту.

Вірусні гепатити (МКХ-10: B15-B19) — велика група здебільшого антропонозних хвороб, що мають подібну клінічну картину, проявляються інтоксикацією і переважним ураженням печінки (нерідко з жовтяницею), але відрізняються за етіологією, епідеміологією, патогенезом, перебігом і наслідками.

Розрізняють такі основні гепатити: А (ГА), В (ГВ), С (ГС), D (ГD), E (ГE), G (ГG), кожний з яких має свого збудника.

Інкубаційний період ГА триває від 7 до 45 діб. Початок хвороби гострий, найчастіше з підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації; можуть бути катаральні та диспепсичні прояви. З появою жовтяниці температура тіла нормалізується, самопочуття хворого покращується. При фізикальному обстеженні виявляють збільшення печінки, а в 1/3 хворих — селезінки.

Перебігає хвороба частіше легко чи зі середньою тяжкістю, жовтяниця швидко наростає, неінтенсивна і швидко зникає. Лише у 5-10 % реконвалесцентів відзначаються загострення (посилення ознак хвороби, характерних для гострого періоду) чи рецидиви (повернення клінічних і/або біохімічних ознак хвороби) гепатиту. ГА переважно закінчується одужанням, затяжний перебіг відзначається лише у 3-5 % випадків, хронізації немає, летальність дуже низька.

При ГВ інкубаційний період триває від 6 тижнів до 6 міс. Починається хвороба поступово. Початковий період може затягуватися до 1 міс і довше. Диспепсичний і астено-вегетативний синдроми трапляються частіше. У третини хворих відзначається артралгічний варіант початкового періоду, якому притаманні болі у великих суглобах. У 10-15 % хворих з'являються уртикарні висипання на шкірі, що супроводжуються еозінофілією. Поява висипань — прогностично несприятлива ознака, так як часто є свідченням можливого тяжкого і затяжного перебігу гепатиту. У 5-7 % хворих початкових симптомів немає, а поява жовтяниці є першим клінічним проявом хвороби. При ГВ частіше, ніж при інших вірусних гепатитах, виникає фульмінантна форма гепатиту.

Жовтяничний період триваліший, ніж при ГА, жовтяниця інтенсивніша, у кожного п'ятого супроводжується свербінням шкіри (синдром холестазу). Прояви інтоксикації здебільшого яскраві. Печінка завжди збільшена. Як правило, збільшена і селезінка. Часто виявляються ознаки холециститу, рідше — панкреатиту. При ГВ частіше відзначаються тяжкий і дуже тяжкий перебіг, що може ускладнитися розвитком печінкової коми, летальність від якої і сьогодні перевищує 90 %. При цьому гепатиті також частіше виникають загострення, рецидиви і ускладнення (причиною може бути приєднання ГD), наявний виражений астеничний синдром у всі клінічні періоди хвороби, характерна тривала постгепатитна астения, іноді до року й довше.

При гострому ГВ тривалість *HBs*-антигенемії не перевищує 1-3 міс. Виявлення *HBsAg* у крові довше 3 міс вказує на затяжний перебіг хвороби. Знаходження цього антигену протягом 6 міс і більше після гострого ГВ (навіть при нормальних

клініко-лабораторних показниках) свідчить про хронізацію процесу і є показанням для проведення пункційної біопсії печінки для остаточної верифікації діагнозу. У 5-10 % випадків ГВ переходить у хронічний гепатит і далі може призводити до цирозу печінки й навіть гепатоцелюлярної карциноми. Здебільшого хронізація процесу відбувається в осіб зі стертим чи легким перебігом гепатиту. Сприяють їй необґрунтоване призначення глюкокортикоїдів і гепатопротекторів у гострому періоді.

При ГС інкубаційний період триває від 2 до 12 тижнів. Початок хвороби поступовий, початковий період продовжується 1-2 тижні. Переважають прояви астено-вегетативного та диспепсичного синдрому, частими є артралгії. У 20-25 % хворих продром відсутній, гепатит маніфестує жовтяницею. З появою жовтяниці самопочуття хворого не покращується – продовжують турбувати загальна слабкість, запаморочення, поганий апетит, тяжкість в епігастрії. Печінка збільшена помірно, у половини хворих відзначається спленомегалія.

Найчастіше гострий гепатит перебігає субклінічно, маніфестні форми характеризуються легким (до 80 %) чи середньотяжким перебігом, проте зрідка можливе виникнення і блискавичної (фульмінантної) форми. Однак у 85-90 % хворих гострий гепатит переходить у хронічний, у частини в подальшому формується цироз печінки, а також гепатоцелюлярна карцинома. Хронічний ГС розвивається в середньому через 10 років після інфікування *HCV*, цироз — ще через 10-15 років. Проте ці строки значно скорочуються при вживанні хворими алкоголю, зловживанні ліками, зараженні іншими вірусами. Внаслідок легкого або безсимптомного перебігу гострого ГС у більшості хворих надзвичайно тяжко встановити час зараження і тривалість хвороби, тому що вони часто вперше звертаються до лікаря уже із хронічним ГС чи навіть зі сформованим цирозом печінки.

Гострий ГД виникає як ко- чи суперінфекція ГВ. Початок частіше гострий, за змішаним варіантом: з астено-вегетативними та диспепсичними явищами, у більшості хворих підвищується температура тіла (часом до фебрильних цифр), яка утримується також у жовтяничному періоді. Переджовтяничний період триває 5-7 діб.

З появою жовтяниці у більшості хворих самопочуття погіршується, наростають симптоми інтоксикації, утримуються гарячка та артралгії, біль у ділянці печінки. Часто відзначається холестаза із вираженим свербінням шкіри, уртикарними висипаннями.

Характерним є двохвильовий перебіг хвороби з виникненням клінічних ознак загострення у поєд-

нанні з гіперферментемією, що пояснюється присутністю в організмі хворого двох вірусів з різними біологічними властивостями.

У цілому гострий ГД у формі коінфекції характеризується циклічним, переважно середньотяжким перебігом і в більшості хворих завершується видужанням. Розвиток хронічного гепатиту відбувається рідко. Зникнення *HBsAg* вказує одночасно і на завершення дельта-інфекції. Проте застосування в лікуванні хворих глюкокортикоїдів чи інших імунодепресантів, які сприяють тривалій персистенції *HBV*, може призвести до експресії *HDV*.

При суперінфекції *HDV* хронічний гепатит формується у 70-80 % хворих і швидко призводить до цирозу печінки. У 20 % осіб виникає фульмінантна форма гепатиту з летальним вислідом.

Інкубаційний період при ГЕ триває від 15 до 45 діб, у середньому 40 діб. Клінічні прояви подібні до симптомів ГА. Початок ГЕ найчастіше гострий. Початковий період триває від 1 до 10 діб, перебігає за диспепсичним типом. Переважають безжовтянична і субклінічна форми. На відміну від ГА при ГЕ з появою жовтяниці самопочуття хворого не поліпшується. У всіх хворих збільшена печінка, селезінка — лише у деяких. Тривалість клінічних проявів здебільшого не перевищує 2-3 тижні. У 10-15 % хворих розвивається зтяжний перебіг хвороби. Хронізація у значної частини дорослих, особливо у жінок у третьому триместрі вагітності, реєструється тяжкий перебіг ГЕ (блискавичний гепатит), який часто призводить до смерті внаслідок розвитку гострої ниркової недостатності. При блискавичному гепатиті виражені інтоксикація та порушення функції печінки на фоні гострої печінкової енцефалопатії, геморагічного синдрому, ниркових розладів; вагітність переривається викиднем, часто гине і мати. При тяжкому перебігу ГЕ у вагітних вірогідність виживання плоду низька; більшість новонароджених помирає протягом першого місяця життя. Летальність при ГЕ коливається від 0,04 до 3 %, серед вагітних — досягає 25 %.

ГГ дуже рідко перебігає як моноінфекція, здебільшого — на фоні ГС чи ГВ. Хвороба починається поступово, виникають помірні прояви диспепсичного та астеновегетативного синдромів, можливі артралгії. У 20 % випадків продром відсутній. Поява жовтяниці не полегшує стану хворого. Печінка збільшена майже в усіх хворих, селезінка — лише у третини. Активність АлАТ у сироватці крові порівняно з іншими гепатитами підвищується незначно. ГГ перебігає переважно в субклінічній чи безжовтяничній формах, а жовтянична — здебільшого легко. Проте можливе виникнення фульмінантної форми.

При хронічних гепатитах, переважно спричинених вірусами С, В, D, часто (у 35-45 %) виявляють позапечінкові прояви захворювання, які можуть бути домінуючими в клінічній картині хвороби, приховуючи класичні прояви хронічного вірусного гепатиту, і визначати прогноз захворювання. Можуть розвиватися артрити чи артралгії, вузликосий періартеріїт, гломерулонефрит, синдром Рейно, криоглобулінемія тощо. Змішану криоглобулінемію майже в усіх випадках пов'язують із хронічною HCV-інфекцією навіть коли немає видимих ознак ураження печінки. Виявляється вона переважно у жінок середнього і старшого віку, характеризується ураженням шкіри та суглобів, появою багряних виразок на шкірі, периферичної полінейропатії, тріади Мельцера, синдрому Рейно, артеріальної гіпертонії, ураження нирок. Роль HCV-інфекції в розвитку криоглобулінемії підтверджується зникненням її клінічних проявів після лікування α -інтерфероном.

У хворих на хронічний вірусний гепатит, які зловживають алкоголем, найчастіше виникають такі позапечінкові прояви, як панкреатит, порушення пуринового обміну, кардіоміопатія.

Діагностика вірусних гепатитів ґрунтується на епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних. У загальному аналізі крові виявляють нормальну або знижену кількість лейкоцитів, лімфоцитоз, зменшення ШОЕ, при біохімічному дослідженні крові — гіпербілірубінемію за рахунок прямої фракції, підвищення активності АЛАТ, менше — АсАТ, порушення обміну білків. Співвідношення АсАТ/АЛАТ (коефіцієнт де Рітиса), як правило, менше 1. У початковий період гепатиту також значно зростає активність 4-ї і 5-ї фракцій лактатдегідрогенази, сорбітдегідрогенази, орнітинкарбомаїлтрансферази, фруктозо-1-фосфатаальдолази, які в нормі містяться в гепатоцитах і надходять у кров у дуже малих кількостях. Раннім і чутливим показником порушення пігментного обміну є уробілінурія. Білірубін у сечі з'являється наприкінці переджовтяничного періоду. Підвищуються значення показника тимолової проби і зменшується сулемовий титр.

Величина коефіцієнта де Рітиса при хронічних гепатитах має певне прогностичне значення. Її підвищення до 1 і вище — несприятлива ознака, що може вказувати на прогресування процесу й можливість формування цирозу печінки.

Необхідними методами дослідження органів черевної порожнини (у тому числі печінки) є апаратні, зокрема УЗД, комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс, радіоізотопне сканування. Важливим методом діагностики, особливо хронічного гепатиту, є морфологічне дослідження біоптатів

печінки. Воно не тільки доповнює дані біохімічних, імунологічних і апаратних досліджень, але й нерідко вказує на патологічні процеси та їх характер, чого інші методи не виявляють. Морфологічний метод вкрай необхідний для визначення показань до інтерферотерапії та оцінки її ефективності. Біопсія печінки показана всім хворим на ГС та "здоровим" носіям HBsAg, тому що дуже часто немає прямої кореляції між вірусним "навантаженням" (інтенсивністю реплікації вірусу в крові за даними полімеразної ланцюгової реакції — ПЛР), клінічними, біохімічними і морфологічними змінами.

Для етіологічного розшифрування гепатиту необхідно виявити маркери його вірусу в сироватці крові або в біоптаті печінки хворого. За допомогою твердофазного чи імуоферментного методів, що відзначаються високою чутливістю і специфічністю, можна виявити антигени збудників та антитіла до них, зокрема HBsAg, HBeAg, HBcAg, антитіла до вірусів гепатитів А, В, С, D, E, G. Необхідно диференціювати антитіла за класами імуноглобулінів. Наявність антитіл класу IgM вказує на гострий гепатит або загострення хронічного. Специфічним індикатором періоду реконвалесценції та хронічної форми гепатиту є противірусні антитіла класу IgG, але вони також можуть виявлятися у здорових осіб, які в минулому перенесли гострий вірусний гепатит або були щеплени (так звані анамнестичні антитіла) [2,6,9].

Метод ПЛР дає змогу виявити наявність ДНК чи РНК вірусів гепатитів у крові, що свідчить про їх реплікацію, і навіть визначити їх кількість (так зване вірусне навантаження). Метод ПЛР надзвичайно чутливий. Як показали дослідження, у 15 % хворих на ГВ і 20 % пацієнтів із ГС, в яких не було серологічних маркерів вірусних гепатитів, за допомогою ПЛР вдалось виявити генетичний матеріал HBV і HCV [10, 47].

Диференційний діагноз. Токсичні і вірусні гепатити мають дуже схожу клінічну картину. Разом з тим, їх диференціювання має величезне значення з огляду на цілком різне лікування, що може істотно вплинути на вислід недуги.

Диференційний діагноз між токсичним та вірусним гепатитами передусім ґрунтується на даних анамнезу (таблиця). Розпитування хворого дозволяє з'ясувати, що перед появою жовтяниці він приймав один з перерахованих лікарських засобів або контактував із гепатотропною отрутою (чотирихлористий вуглець, дихлоретан, вінілхлорид). Виникнення вірусного гепатиту не пов'язане з прийомом перерахованих засобів.

Медикаментозні жовтяниці, що їх спричинили гепатотропні лікарські препарати, відрізняються

Порівняння основних ознак вірусних і токсичних гепатитів

Показник	Вірусний гепатит	Токсичний гепатит
Анамнез	Можливі спалахи захворюваності у дитячих колективах (ГА), парентеральне інфікування (ГВ, ГС)	Відомості про прийом медикаментів чи контакт з гепатотропними отрутами
Перебіг	Циклічний з наявністю переджовтяничного періоду	Торпідний, без переджовтяничного періоду
Об'єктивне обстеження	Жовтяниця, гепатолієнальний синдром; можливий катар верхніх дихальних шляхів, діарея, артралгії	Жовтяниця, гепатолієнальний синдром, можливе висипання на шкірних покриттях
Можливі позапечінкові прояви	Васкуліти, дерматози, артралгії (ГВ), гіпертиреоз, гіпотиреоз, тиреоїдит Хашімото, цукровий діабет, інтралобулярні пневмонії, криоглобулінемія, лімфоцитарний сіалоденіт, виразки рогівки <i>Mooren</i> , увеїт, гломерулонефрит та ін. (ГС)	Гарячка, висип, артралгії, міалгія, ураження нирок, легень, кісткового мозку
Холестаз	Тільки при холестатичній формі	Часте явище
Лабораторне дослідження крові:		
загальний аналіз	Можлива лейкопенія	Лейкоцитоз, еозинофілія, іноді агранулоцитоз, підвищення ШОЕ
білкові фракції	Різка зростання рівня γ -глобулінів	Підвищення рівня α_2 , γ -глобулінів
білірубін і його фракції	Підвищення рівня переважно прямого білірубину	Незначне підвищення рівня переважно непрямого білірубину
АлАТ, АсАТ	Підвищення активності	Підвищення активності
тимолова проба	Підвищується	Нормальна
сулемова проба	Знижується	Нормальна
лужна фосфатаза	При холестатичній формі — підвищення активності	Різка підвищення активності
креатинін	Нормальний рівень	Рівень підвищується
сечовина	Нормальний рівень	Рівень підвищується
протромбіновий індекс	Зниження при тяжкому ступні	Зниження
сироваткові маркери ВГ	Виявляються	Немає
антинуклеарні, антигладком'язові антимітохондріальні антитіла	Є тільки при автоімунному гепатиті	Немає
Біопсія печінки з гістологічним дослідженням її тканини	Запальна інфільтрація строми, можливий розвиток фіброзу і цирозу	Запальна інфільтрація строми, некроз гепатоцитів III або I зони ацинусів

від вірусних гепатитів відсутністю переджовтяничного періоду, торпідним перебігом з вираженим холестазом зі значним підвищенням активності лужної фосфатази крові. Жовтяниця зникає після відміни препарату.

Вірусний гепатит іноді перебігає з лейкопенією, раннім збільшенням селезінки. При медикаментозному токсичному гепатиті в жовтяничному періоді, як правило, відзначають лейкоцитоз, зумовлений некрозом гепатоцитів. Явищ катару верхніх дихальних шляхів, діареї, артралгії при медикаментозних гепатитах не буває; при вірусних гепатитах вони трапляються досить часто [14].

Токсичне ураження печінки нерідко поєднується із токсичним нефритом. У такому разі

можливий розвиток олігоанурії. Концентрація білірубину в крові й активність амінотрансфераз при обох гепатитах підвищуються. Однак більшість легких токсичних гепатитів перебігає з вогнищевим ураженням печінки. Тому підвищення рівня білірубину часто незначне, тоді як лужної фосфатази майже завжди істотне. Розбіжність цих функціональних проб пояснюється тим, що функція печінки з виділення лужної фосфатази має набагато менший резерв, ніж білірубіновидільна функція.

При токсичному гепатиті білкові фракції сироватки крові та осадкові проби залишаються в межах норми, а вміст креатиніну, сечовини й активність лужної фосфатази в крові значно підвищуються.

При розрізненні вірусного та алкогольного гепатитів необхідно врахувати, що останній розвивається у людей, які зловживають алкоголем, через 1-3 доби після прийому великих доз алкогольних напоїв. Він супроводжується симптомами алкогольної інтоксикації (почервоніння обличчя, тремор язика, рук, психомоторне збудження, делірій). Відсутня циклічність перебігу хвороби, жовтяниця з'являється рано, нерідко супроводжується боєм у верхній половині живота, свербінням шкіри, гарячкою, інколи асцитом. Печінка звичайно щільна. При загальному аналізі крові виявляються нейтро-

фільний лейкоцитоз, анемія. Відзначаються білірубіно-амінотрансферазна дисоціація (високий рівень білірубіну і незначне підвищення активності амінотрансфераз), високий рівень холестерину, β -ліпопротеїнів, фосфоліпідів.

Таким чином, диференційна діагностика токсичних і вірусних гепатитів може становити значні труднощі. Для її успішного проведення необхідно застосувати якомога повніше сучасний комплекс анамнестичних, клінічних, біохімічних, вірусологічних, інструментальних та морфологічних методів обстеження.

Список використаної літератури

1. Алгоритм лабораторных исследований при подозрении на отравление кумариноподобными ядами [электронный ресурс] <http://webmvc.com/show/show.php?sec=8&art=19>
2. Андрейчин М. А., Колесник Ю. М., Рябоконт О. В. Нове в діагностиці лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С (методичні рекомендації). — К., 2005. — 31 с.
3. Бойчук Б. Р. Отруєння грибами (етіологія, патогенез, клініка, диференціальна діагностика, лікування і профілактика). — Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. — 200 с.
4. Борьба с грызунами в помещениях для животных [электронный ресурс] http://zveroboi.org/stati_2.html
5. Дератизация [электронный ресурс] http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/10376/%D0%94%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F
6. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М. А. Андрейчина. — Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2007. — 500 с.
7. Лекарственные гепатиты. Метаболизм лекарств, клиническая картина, диагностика [электронный ресурс] <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Gastroenterology.patient/1817/>
8. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей: 2-е изд. переработ. и доп. — М.: Медицина, 2000. — 444 с.
9. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. — 720 с.
10. Малый В. П. HCV-инфекция (острая и хроническая). — Киев, 2005. — 291 с.
11. Ткачишин В. С. Профессиональные токсические гепатиты // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2003. — № 4. — С. 4-7.
12. Токсические гепатиты МКБ-10: K71.0-K71.8 [электронный ресурс] <http://www.health-ua.org/directories/view/?nosology=21&ed=1>
13. Трахтенберг И. М. Книга про отрути і отруєння: Нариси токсикології. — Тернопіль: ТДМУ, 2008. — 364 с.
14. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: Руководство для врачей / Под ред. А. Г. Рахмановой. — СПб.: Спецлит, 2006. — 413 с.
15. Banks A. T., Zimmerman H. J., Ishak K. G., Harter J. G. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. — 2005. — 22. — P. 820-827.
16. Baum S. L., Suruda A. J. Toxic hepatitis from dimethylacetamide // Int. J. Occup. Environ. Health. — 2007. — 3. — P. 1-4.
17. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // J. Hepatol. — 2000. — 11. — P. 272-276.
18. Berg P., Becker E. W. The lymphocyte transformation test — a debated method for the evaluation of drug allergic hepatic injury // J. Hepatol. — 1995. — 22. — P. 115-118.
19. Bhogaraju A., Nazeer S., Al-Baghdadi Y. et al. Diclofenac-associated hepatitis // South Med. J. — 2009. — 92. — P. 711-771.
20. Bruppacher R. Epidemiological identification and evaluation of hepatic adverse drug reactions // Semin. Liver Dis. — 1995. — 15. — P. 301-308.
21. Carlson G. P. Comparison of the effects of pyridine and its metabolites on rat liver and kidney // Toxicol. Lett. — 2006. — 85. — P. 173-178.
22. Cheong H. K., Kim J. S. A study on the prevalence and risk factors of liver dysfunction among the workers in chemical factories // Korean J. Prev. Med. — 2007. — 30. — P. 103-112.
23. Chitturi S., Farrell G. C. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — 15. — P. 1093-1099.
24. Choi T. S., Woo K. H., Kim J. S. et al. Toxic hepatitis induced by occupational dimethylacetamide exposure // Korean J. Occup. Environ. Med. — 2001. — 13. — P. 164-170.
25. Chun W. J., Yoon B. G., Kim N. I. et al. A clinical study of patients with acute liver injury caused by herbal medication in Gyeongju area // Korean J. Med. — 2002. — 63, № 2. — P. 141-150.
26. Crippen J. S. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — 88. — P. 590-593.
27. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol. — 2003. — 46. — P. 1323-1330.
28. Durand F., Bernuau J., Pessayre D. et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid // Hepatology. — 1995. — 21. — P. 929-932.
29. Farrell G. C. Drug induced liver disease. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. — 332 p.
30. Fontana R., Watkins P. Genetic predisposition to drug-induced liver disease // Gastro Clin. N. Am. — 1995. — 24. — P. 811-838.

31. Friis H., Andreason P. B. Drug induced hepatic injury: analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1971 and 1978 // J. Intern. Med. — 1992. — 232. — P. 133-138.
32. Hall A. J., Harrington J. M., Waterhouse J. A. The Epping jaundice outbreak: a 24 year follow up // J. Epidemiol. Community Health. — 2002. — 46. — P. 327-328.
33. Hodgson M. J., Van Thiel D. H., Lauschus K., Karpf M. Liver injury tests in hazardous waste workers: the role of obesity // J. Occup. Med. — 1999. — 31. — P. 238-242.
34. Hwang S. H., Park J. A., Jang Y. S. et al. A case of acute cholestatic hepatitis caused by the seeds of psoralea-corylifolia // Korean J. Hepatol. — 2001. — 7, № 3. — P. 341-344.
35. Information resources in toxicology: 3rd ed. / Ed. Ph. Wexler. — San Diego, California: Acad. Press, 2000. — 921 p.
36. Kimbrough R. D. Determining exposure and biochemical effects in human population studies // Environ. Health Perspect. — 2003. — 48. — P. 77-79.
37. Landrigan P. J. Epidemiologic approaches to persons with exposures to waste chemicals // Environ. Health Perspect. — 2003. — 48. — P. 93-97.
38. Langmead L., Rampton D. S. Review article: herbal treatment in gastrointestinal and liver disease — benefits and dangers // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001 — 15. — P. 1239-1252.
39. Larrey D., Pageaux G. P. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms // Semin. Liver Dis. — 1995. — 13. — P. 183-188.
40. Maria V. A., Victorino R. M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis // Hepatology. — 2007. — 26. — P. 664-669.
41. Meyer C. R. Liver dysfunction in residents exposed to leachate from a toxic waste dump // Environ. Health Perspect. — 2003. — 48. — P. 9-13.
42. Neal R. A. Protocol for testing the toxicity of chemical mixtures // Environ Health Perspect. — 2003. — 48. — P. 137-139.
43. Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals: Environmental Health Criteria 210. — Geneva: WHO Libr. Cataloguing in Publ. Data, 1999. — 110 p.
44. Simmons J. E., DeMarini D. M., Berman E. Lethality and hepatotoxicity of complex waste mixtures // Environ. Res. — 2003. — 46. — P. 74-85.
45. Simmons J. E., Yang R. S., Svendsgaard D. J. et al. Toxicology studies of a chemical mixture of 32 groundwater contaminants: hepatic and renal assessment, response to carbon tetrachloride challenge, and influence of treatment-induced water restriction // J. Toxicol. Environ. Health. — 2004. — 43. — P. 305-325.
46. Smeltzer S. C., Bare B. G. Toxic hepatitis and drug-induced hepatitis. — Pittsburg: Lippincott-Raven Publ., 2006. — 984 p.
47. Surrogate markers to assess efficacy of treatment in chronic liver diseases / Ed. R. E. Poupon. — United States-Canada: Kluwer Acad. Publ., 1997. — 118 p.
48. Thilly W. G., Longwell J., Andon B. M. General approach to the biological analysis of complex mixtures // Environ. Health Perspect. — 2003. — 48. — P. 129-136.
49. Tillmann H. L., van Pelt F. N., Martz W. et al. Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane: acute liver damage after presumed ecstasy consumption // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2007. — 35. — P. 35-40.
50. Update on hepatobiliary diseases / Eds: S.-K. Lam, G. Paumgartner, B. Wang. — United States-Canada: Kluwer Acad. Publ., 1996. — 312 p.
51. Williams S. V., Bryan J. A., Burk J. R., Wolf F. S. Toxic hepatitis and methylenedianiline // N. Engl. J. Med. — 2004. — 291. — P. 1256-1260.

Одержано 23.03.2011

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКИХ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (обзор литературы и собственных исследований)

И. М. Трахтенберг, М. А. Андрейчин*, В. С. Копча*

Государственное учреждение “Институт медицины труда НАМН Украины”, 01033 Киев

*Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины, 46001 Тернополь

Приведены общие сведения о токсических и вирусных гепатитах. Перечислены основные гепатотоксические медикаменты и другие гепатотропные яды (в частности, продукты бытовой химии, пестициды), а также профессиональные вредности. Рассмотрены их классификация, механизм действия, клиническая симптоматика, биохимические и морфологические изменения при разнообразных токсических поражениях печени. Обсуждаются исходы таких отравлений. Дана общая характеристика вирусных гепатитов, прежде всего с акцентом на их дифференциальную диагностику с гепатотоксическими поражениями. Основные признаки вирусных и токсических гепатитов сгруппированы в таблице.

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF TOXIC AND VIRAL HEPATITIS (review of literature and own data)

I. M. Trakhtenberg, M. A. Andreychyn*, V. S. Kopcha*

State Institution “Institute of Occupational Medicine NAMS Ukraine”, 01033 Kyiv

*I. Ya. Gorbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Health Ukraine, 46001 Ternopil

Presented is general information about toxic and viral hepatitis. Also presented are the basic hepatotoxic medicinal products and other hepatotropic poisons (e.g., products of domestic chemistry, pesticides), as well as occupational hazards. Their classification, mechanism of action, clinical symptoms, biochemical and morphological changes related with various toxic lesions of liver are considered. The outcomes of such poisoning are discussed. General characterization of viral hepatitis is made with special reference to their differential diagnosis with hepatotoxic lesions. Main features of the viral and toxic hepatitis are grouped in the table.