

УДК 616.36-001-092:616-003.725

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ, ІНДУКОВАНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНИМИ ЗАСОБАМИ**Вірстюк Н.Г.***Івано-Франківська державна медична академія, м.Івано-Франківськ***Ключові слова:** хронічний медикамент-індукований гепатит, особливості перебігу, холестаза, туморнекротичний фактор альфа (TNF α)

Вступ. Протягом останніх років розвитку гепатології виділилася актуальна проблема токсичних гепатитів (ТГ) медикаментозного генезу. Печінка відіграє центральну роль у метаболізмі більшості медикаментозних засобів. При біотрансформації більшості з них утворюються метаболіти високої реактивності, які у великій кількості виявляють пряму гепатотоксичну дію [1, 9]. Деякі метаболіти медикаментів можуть бути гаптенами для білків клітин печінки і викликати імунне пошкодження гепатоцитів [4, 5, 10]. Проте, механізм гепатотоксичної дії медикаментів та особливості перебігу ними індукованого хронічного ТГ залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, в літературних джерелах недостатньо висвітлено вплив медикаментів на розвиток холестазу та продукцію запальних цитокінів при ТГ [3].

Метою нашої роботи було вивчення особливості клінічного перебігу ТГ, індукованого медикаментозними засобами, та ролі запального цитокіну туморнекротичного фактору альфа (TNF α) в його розвитку.

Матеріал і методи дослідження. Проаналізовано 420 історій хвороб хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострень хронічних захворювань, які протягом тривалого часу вживали медикаменти з протизапальною дією. Обстежено 62 хворих, у яких на основі клінічного, біохімічного та ультразвукового методів дослідження діагностовано ТГ, серед них: 28 чоловіків і 34 жінки віком від 35 до 64 років. I групу склали 36 хворих на ревматоїдний артрит, спонділоартроз, остеоартроз, які з приводу болювого синдрому протягом року періодично приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): диклофенак, бруфен, вольтарен, піроксикам. II групу склали 14 хворих, які з приводу загострень хронічних запальних процесів (хронічного пієлонефриту, бронхоектатичної хвороби) приймали антибіотики: ампіцилін, гентаміцин, еритроміцин. В III групу ввійшли 12 хворих, які з приводу загострення хронічного

бронхіту періодично приймали сульфаніламідний препарат бісептол. Хворі всіх груп приймали препарати в середньодобових терапевтичних дозах. За результатами оцінки амбулаторних карт, проявів ураження печінки в обстежених хворих до початку прийому вказаних медикаментозних засобів не було.

Вираженість синдрому цитолізу печінкових клітин оцінювали за активністю трансаміназ: аланін – і аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ), γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ), вмістом білірубину в сироватці крові; синдрому внутрішньопечінкового холестазу – за активністю лужної фосфатази, вмістом прямого білірубину, холестерину, тригліцеридів, β -ліпопротеїдів, поширеністю внутрішньопечінкових жовчевих протоків; мезенхімально-запального синдрому – за вмістом імуноглобулінів (Ig) А, М, G, величиною альбуміно-глобулінового (А/Г) показника, тимолової проби. Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА), який визначали спектрофотометричним методом. Рівень ендogenous токсикозу оцінювали за вмістом в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП), які визначали за методом Н.І.Габріелян (1983). Вміст туморнекротичного фактору альфа (TNF α) визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів CYTImmune (США) на апараті фірми SANOFI імуноферментним методом (ELISA), поріг чутливості складав 4,8 пг/мл. В обстежених хворих виключали наявність маркерів вірусів гепатиту В, С, ВІЛ-інфекції та обструкцію жовчевивідних шляхів. Контролем слугували 10 здорових донорів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 5.1 for Windows".

Результати дослідження і їх обговорення. За аналізом історій хвороб встановлено, що тривале застосування протизапальних медикаментозних засобів у 20,2% хворих привело до розвитку ХТГ.

У всіх обстежених хворих хронічний медикаментозний ТГ розвинувся латентно, без епізодів гострого ТГ. Перебіг медикамент-індукованого ТГ був різноманітним: від асимптомного підвищення трансаміназ в 11(34,4%) хворих до вираженої клінічної картини активного гепатиту в 21(65,6%) хворого з наявністю гепатомегалії, болювого, диспептичного, жовтяничного, інтоксикаційного, астено-вегетативного синдромів (табл.1).

За клінічним перебігом виділено 4 форми ТГ: асимптомну, холестатичну, аутоімунну, змішану, які з різною частотою відзначались в дослід-

жуваних групах хворих (табл.2). Асимптомна форма ТГ спостерігалася практично з однаковою частотою в хворих I та II груп і дещо рідше III. При відсутності клінічних проявів відзначалось збільшення активності трансаміназ. В хворих I групи підвищення активності сироваткових трансаміназ характеризувалось перевагою АсАТ, яка виділяється з пошкоджених алкоголем мітохондрій, над АлАТ, яка локалізується в цитоплазмі печінки. Коефіцієнт Де Рітіса АсАТ:АлАТ складав $1,21 \pm 0,13$, що вказує на некротичний тип пошкодження печінкових клітин при дії НПЗП [1,4].

Таблиця 1

Частота клінічних проявів медикамент-індукованого токсичного гепатиту

Клінічні прояви	I група n=36		II група n=14		III група n=12	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний синдром	11	30,6	7	50,0	4	33,3
Загальна слабкість	21	58,3	10	71,4	9	75,0
Свербіння шкіри	19	52,8	2	14,3	6	50,0
Судинні «зірочки»	2	5,6	1	7,1	-	-
Субіктеричність	17	47,2	2	14,3	5	41,6
Жовтяниця	2	5,6	-	-	1	8,3
Больовий синдром	25	69,4	9	64,3	7	58,3
Диспептичний синдром	19	52,8	7	50,0	7	58,3
анорексія	17	47,2	6	42,9	6	50,0
нудота	14	38,9	5	35,7	5	41,6
відрижка	16	44,4	4	28,6	4	33,3
здуття живота	13	36,1	1	7,1	3	25,0
закрепи, проноси	9	25,0	2	14,3	3	25,0
Гепатомегалія	31	86,1	7	85,7	11	91,7
Спленомегалія	2	5,6	1	7,1	1	8,3
Субфебрилітет	4	11,1	1	64,2	3	25,0
Суглобовий синдром	2	5,6	9	28,5	2	16,7
Геморагічний синдром	-	-	1	7,1	2	16,7

Таблиця 2

Частота клінічних форм токсичного медикаментозного гепатиту в залежності від групи препаратів

Форма ТГ	I група, n=36 (НПЗП)		II група, n=14 (Антибіотики)		III група, n=12 (Сульфаніламід)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Асимптомна	10	27,7	3	21,4	3	25,0
Холестатична	19	52,7	1	7,1	4	33,3
Аутоімунна	2	5,6	7	50,0	2	16,7
Змішана	5	13,9	3	21,4	3	25,0

У хворих II групи переважало збільшення активності АлАТ ($p < 0,05$) і коефіцієнт Де Рітіса складав $0,86 \pm 0,09$, що вказує на перевагу запального типу пошкодження печінкових клітин при дії антибіотиків. У хворих III групи коефіцієнт Де Рітіса складав $1,06 \pm 0,08$, тобто, під впливом сульфаніламідів паралельно збільшувалась активність АлАТ і АсАТ ($p < 0,05$). Достовірне підвищення рівня γ -ГТ при ТГ в 1,5 рази ($p < 0,05$) у хворих I групи, в 1,4 ($p < 0,05$) – II групи, в 1,3 ($p < 0,05$) – III групи, можливо, є наслідком індукції медикаментами активності мікросомальних

ферментів і, зокрема, γ -ГТ. При асимптомній формі ТГ відзначено помірне підвищення сироваткового вмісту TNF α до $12,34 \pm 0,96$ пг/мл проти $7,11 \pm 0,62$ пг/мл в контролі ($p < 0,05$), що підтверджує пошкодження гепатоцитів при відсутності клінічних проявів.

Холестатична форма медикаментозного ТГ розвивалась частіше під впливом НПЗП та сульфаніламідів, ніж антибіотиків ($p < 0,05$). Клінічно вона проявлялася, в основному, субіктеричністю, свербінням шкіри, гепатомегалією, больовим та диспептичним синдромами, а

також розширенням внутрішньопечінкових жовчевих протоків за ультразвуковими даними. Характерним було достовірне підвищення сироваткового вмісту всіх біохімічних маркерів холестази: лужної фосфатази до 2943 ± 211 нмоль/(с.л) проти 1642 ± 158 нмоль/(с.л) в контролі ($p < 0,05$), прямого білірубину до $12,59 \pm 1,18$ мкмоль/л проти $4,22 \pm 0,35$ мкмоль/л ($p < 0,05$), холестерину до $5,75 \pm 0,46$ ммоль/л проти $3,48 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,05$), тригліцеридів до $2,43 \pm 0,18$ ммоль/л проти $1,12 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів до $48,92 \pm 3,68$ ммоль/л проти $26,80 \pm 2,12$ ммоль/л ($p < 0,05$). Це може вказувати на порушення екскреторної функції печінки, а також на зменшення утворення жовчі внаслідок ураження печінкових клітин медикаментами. Вміст TNF α в сироватці крові при холестатичній формі ТГ збільшувався в більшій мірі порівняно з асимптомною і складав $18,72 \pm 2,06$ пг/мл ($p < 0,05$). Як відомо, TNF α може пригнічувати гепатоцелюлярне утворення жовчі і таким чином викликати внутрішньодольковий холестаз [2]. Виявлено прямий лінійний кореляційний зв'язок між сироватковим вмістом TNF α і загального білірубину: $r = +0,54$ ($p < 0,05$). Це можна пояснити зменшенням під впливом TNF α каналікулярної секреції органічних аніонів, в тому числі кон'югатів білірубину, що приводить до розвитку гіпербілірубінемії [6-8].

Аутоімунна форма ТГ характеризувалась клінічними проявами запального та інтоксикаційного синдромів: вираженою загальною слабкістю, субфебрилітетом, позапечінковими змінами у вигляді суглобового та геморагічного синдромів, підвищенням ШОЕ більше 24 мм/год. Біохімічно аутоімунна форма ТГ проявлялась розвитком мезенхімально-запального синдрому, про що свідчило підвищення тимолової проби до $7,5 \pm 1,6$ од. ($p < 0,05$), зменшення А/Г-показника до $0,78 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), збільшення вмісту IgM до $2,85 \pm 0,31$ г/л проти $0,74 \pm 0,05$ г/л в контролі ($p < 0,05$) та IgG до $24,14 \pm 1,94$ г/л проти $15,21 \pm 0,86$ г/л в контролі ($p < 0,05$). Активіація імунної системи супроводжувалась збільшенням виділення в системну циркуляцію TNF α . Його сироватковий вміст при цій формі був значно вищим, ніж при асимптомній та холестатичній і складав $28,63 \pm 3,04$ пг/мл ($p < 0,05$). Вміст в сироватці крові СМП, які є маркерами ендогенного токсикозу, збільшувався з

наростанням активності запального процесу, тобто паралельно збільшенню вмісту TNF α і складав при аутоімунній формі ТГ $0,32 \pm 0,02$ у.о. проти $0,19 \pm 0,008$ у.о. в контролі ($p < 0,05$), проти $0,21 \pm 0,02$ у.о. при асимптомній формі ТГ ($p < 0,05$), проти $0,26 \pm 0,02$ у.о. при холестатичній формі ТГ ($p < 0,05$). Активіація системи TNF α у хворих на ТГ супроводжувалась активацією процесів ПОЛ: вміст МДА в сироватці крові достовірно збільшувався до $8,12 \pm 0,74$ мкмоль/л проти $3,68 \pm 0,29$ мкмоль/л в контролі ($p < 0,05$). Відзначено високий корелятивний зв'язок між сироватковим вмістом TNF α і МДА: $r = +0,62$ ($p < 0,05$). Це можна пояснити тим, що молекули ендотоксинів і TNF α індують нейтрофіли до звільнення ряду біологічно активних сполук, в т.ч. перекису водню та активних радикалів кисню [2,10]. Отож, при медикаментозному ТГ розвиток синдрому ендогенної інтоксикації та активіації процесів ПОЛ зв'язані із збільшенням продукції гепатоцитами та купферовськими клітинами TNF α та ступенем активності запального процесу.

Змішана форма ТГ спостерігалась в 11 (17,7%) хворих, найчастіше III групи, дещо рідше II і I груп. Клінічна картина характеризувалась поєднанням симптомів інтоксикації, запалення та холестази. З цих хворих у 9 (81,8%) активність запального процесу та вираженість холестази були помірними як за клінічними, так і за біохімічними показниками. Проте, в 2 (18,2%) хворих перебіг ТГ був важким і супроводжувався високою активністю запального процесу, жовтяницею, порушенням функціональної здатності печінкових клітин і розвитком гепато-ренального синдрому.

Висновки. 1. Хронічний токсичний медикамент-індукований гепатит може перебігати у вигляді 4 клінічних форм: асимптомної, холестатичної, аутоімунної та змішаної. 2. Нестероїдні протизапальні та сульфаніламідні препарати частіше викликають холестатичні, а антибіотики – аутоімунні форми хронічного токсичного медикамент-індукованого гепатиту. 3. Холестаз розвивається в більшості випадків хронічного токсичного медикамент-індукованого гепатиту і є одним з факторів його прогресування. 4. TNF α відіграє важливу роль в патогенезі хронічного токсичного медикамент-індукованого гепатиту, бере участь в розвитку запального процесу та холестази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Хронические токсические лекарственные гепатиты/ Хронические гепатиты. – Блиц-Принт, 1999. – С.175-186.
2. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени /Рос.журн.гастроэнтерол.,гепатол. – 1998. – №5. – С.13-18.
3. Полунина Т.Е. Лекарственные гепатиты и их коррекция// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.: Мат. У Рос. конф. "Гепатология сегодня". – Т.Х, №1.–С.34.
4. Beane P.H. Drug-induced autoimmunity //Immunology and liver. Proceeding of the Falk Symposium №114. – 1999.– P.37.
5. Caraman L., Dumitru E., Voinea F.I. Drug-induced hepatitis // Hepatobiliary diseases: cholestasis and gallstones. Proceeding of the Falk Workshop. – 2000.–P.5.

6. Hackstein H., Mohl W., Puschel W. et al. Acute cholestatic hepatitis associated with dsclofenac //Zeitschrift fur Gastroenterologie. – 1998. – Т.36, №5. – P.385-389.
7. Kullak-ublic G.A., Stieger B., Meier P.J. et. al. Cholestasis induced by drugs and toxins //Hepatobiliary diseases: cholestasis and gallstones. Proceeding of the Falk Workshop 2000.–P.19.
8. Lown K.S. Drug-induced liver disease //Current Opion in Gastroenterology. – 1998. – Т.14, №3. – P.208-214.
9. Meier-Abt P.J. Drug and toxin induced liver injury: diagnosis, natural course and therapy // Liver cirrhosis and development. Proceeding of the Falk Symposium №115. – 1999.–P.55-56.
10. Meyer U.A. Drugs and toxins – drug handling //Liver cirrhosis and development. Proceeding of the Falk Symposium №115. – 1999.–P.53-54.

SUMMARY

THE PECULIARITIES OF THE COURSE OF A DRUG-INDUCED CHRONIC TOXIC HEPATITIS

N.G.Virstyuk

During the study of 62 patients with clinical current chronic toxic hepatitis, induced by antiinflammatory drugs 4 forms were allocated: unsymptoms, cholestatic, autoimmune and mixed. Cholestasis developed in most cases drug-induced toxic chronic hepatitis and made it more progressive. Cytokine tumor necrosis factor alpha (TNFa) is important in pathogenesis of the drug- induced chronic toxic hepatitis and plays role in development inflammatory process and cholestasis.