

В.М. Чернова, к.м.н., отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

Неблагоприятные факторы среды обитания современного человека и токсические поражения печени

Влияние экологических факторов на жизнедеятельность организмов неоспоримо. Практически все химические вещества в той или иной степени оказывают вредное воздействие на человеческий организм, причем важным является уровень их присутствия в окружающей среде. Соли тяжелых металлов, пестициды и гормоны, биологически активные добавки, нитраты, антибиотики – все это реалии жизни современного человека. В результате проявляются различные заболевания пищеварительной системы, происходит ухудшение усвоения пищевых веществ, имеют место снижение защитных сил организма, ускорение процессов старения и общее токсическое воздействие на организм. Органом-мишенью при таком токсическом влиянии чаще всего становится печень, которая выполняет основную детоксикационную функцию.

Пути проникновения токсических агентов в организм человека могут быть различными – ингаляционный, парентеральный или внутренний. Вне зависимости от пути попадания этих агентов в организм развивается патологический процесс в печеночной ткани. В настоящее время эта проблема приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением их продукции во все сферы жизни человека, злоупотреблением суррогатами алкоголя.

Тяжелые металлы

Соли тяжелых металлов содержатся в сельскохозяйственных инсектицидах и гербицидах, различных промышленных соединениях, лекарственных препаратах. Проникая в организм человека через слизистые оболочки, кожный покров, вдыхание отравленного воздуха, с продуктами питания, тяжелые металлы очень легко всасываются из пищеварительного тракта, поступают в кровь, транспортируются во все жизненно важные органы и депонируются в них. Причем чаще всего это довольно длительный процесс. Самое большое количество солей тяжелых металлов концентрируется в печени, откуда они элиминируются крайне медленно. Они нарушают течение многочисленных биохимических реакций в различных органах. Самые опасные отравления приводят в первую очередь к тяжелым поражениям печени. Резко нарушенные детоксикационные функции печени и выведения из организма вредных продуктов обмена веществ приводят к общему тяжелому состоянию всех систем организма.

Наиболее часто отравления у человека вызывают такие элементы, как свинец, ртуть, висмут, медь, кадмий, сурьма, таллий. Клиническая картина отравления солями тяжелых металлов складывается из симптомов поражения ряда органов и систем. Желудочно-кишечный тракт поражается более чем у 90% больных. Общими симптомами для всех отравлений солями тяжелых металлов являются металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боли при глотании по ходу пищевода, боли в животе, гиперемия зева и задней стенки глотки. Наблюдается диарея, в тяжелых случаях возникают пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения. Кроме поражения печени, обнаруживаются хроническая почечная недостаточность, поражение нервной системы, двигательные расстройства, различные нарушения чувствительности. При этом отравление тем или иным металлом имеет свои специфические особенности.

В первые дни после отравления ртутью часто доминируют симптомы со стороны пищеварительного тракта. Пациенты жалуются на металлический вкус во рту, жжение в полости рта, глотке, появление тошноты и рвоты, диареи. Наблюдается увеличение лимфатических узлов, в следующие часы и дни усиливаются симптомы со стороны пищеварительного тракта. Они могут возникать и в том случае, когда яд поступил в организм не пероральным путем. На 3-5-е сутки появляется ртутный стоматит. Возникают сильные боли в полости рта, а также по ходу пищевода при тяжелых отравлениях. Объективно могут

отмечаться местные явления: выраженный отек губ, слизистой оболочки рта, надгортанника. Больные глотают с трудом. Язвенный процесс может локализоваться в полости рта, пищеводе, желудке и тонком кишечнике. Клинически нередко отчетливо выступают проявления ожогового шока. В рвотных массах имеется примесь желчи и крови. У больных часто бывают мучительные кишечные колики и кроваво-слизистые испражнения. Уже в первые сутки интоксикации наблюдаются частая повторная рвота и понос, что приводит к значительному обезвоживанию организма, гемолизу эритроцитов, явлениям ацидоза. При отравлении солями ртути наблюдается кровоточивость десен и на 2-3-и сутки появляется темная кайма сернистой ртути на деснах и губах. В случае отравления препаратами ртути отмечается развитие атрофических изменений в паренхиме печени, что обнаруживается в виде нарушений ее основных функций. Ртуть оказывает влияние также на нервную систему, что проявляется тремором конечностей, судорогами, психическим перевозбуждением. При прогрессировании патологического процесса в нервной системе развиваются выраженный астенический синдром, полиневрит и даже энцефалопатия.

Свинцовые отравления длительное время могут иметь скрытое течение. Поскольку свинец является политропным ядом, при определенных условиях он вызывает ряд патологических явлений со стороны многих органов и систем. Основными симптомами поражения системы крови следует считать анемию, нарушение порфиринового обмена, выраженный ретикулоцитоз, появление большого количества эритроцитов с базофильной зернистостью. Воздействие свинца на нервную систему проявляется довольно рано признаками астеновегетативного синдрома (головная боль, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, бессонница, снижение памяти, повышенная потливость, брадикардия). При тяжелом отравлении могут возникнуть явления свинцовой энцефалопатии в виде гемипарезов, гиперкинезов, неординарной ширины зрачков, нистагма, расстройств речи, а на высоте свинцовой колики иногда появляются приступы эпилептиформных судорог.

Со стороны желудочно-кишечного тракта свинцовая интоксикация проявляется так называемой свинцовой коликой, для которой характерны схваткообразные боли в животе выраженной интенсивности, что может служить поводом для ошибочной госпитализации в хирургические стационары и оперативных вмешательств у пациентов со свинцовым отравлением. Появление на внутренней поверхности щек свинцовой каймы указывает на процесс выделения свинца и образование сернистого свинца под влиянием сероводорода, находящегося в полости рта. У женщин отравление свинцом вызывает нарушение менструального цикла, а в период беременности – внутриутробную гибель плода или преждевременные роды.

Соли металлического мышьяка, проникающие в организм человека при вдыхании производственной пыли, приводят к раздражению слизистых оболочек верхних дыхательных путей, носа, глаз, которое реализуется кровохарканьем, насморком, слезотечением.

У больных начинают выпадать волосы, ломаются ногти, на коже проявляются фурункулез, дерматит, экзема. Поражение печени является постоянным синдромом при отравлении мышьяксодержащими веществами и соединениями тяжелых металлов и обнаруживается уже в ранний период развития интоксикации. Симптомом вовлечения в патологический процесс печени далеко не всегда выступают отчетливо, потому что обычно затушевываются почечными и другими явлениями. В начале отравления наблюдаются увеличение печени в размерах и болезненность при пальпации. О поражении паренхимы органа свидетельствуют повышенные уровни аминотрансфераз и развитие холестаза, как внутри-, так и внепеченочного. Известны единичные случаи, когда острое отравление мышьяксодержащими соединениями и солями тяжелых металлов характеризовалось в основном поражением печени и входило в клиническую картину токсического гепатита. Чаще поражение печени сочетается с возникновением выраженных клинических явлений со стороны почек, иногда нарушению функции почек может предшествовать симптоматика, указывающая на поражение печени. Признаки почечной недостаточности часто манифестируют на 4-6-е сутки отравления, хотя могут появляться и в более ранние сроки. Наиболее характерными синдромами острого отравления мышьяковистым водородом следует считать гемолиз, почечную и печеночную недостаточность и гипоксию, другие клинические явления при острой интоксикации не имеют ведущего значения. Исход интоксикации мышьяковистым водородом вначале определяется степенью гемолиза, а в последующем – функциональным состоянием почек.

Отравления сурьмой и кадмием характеризуются кожными изменениями, которые проявляются трещинами кожи, воспалением слизистой оболочки ротовой полости, головной болью, снижением аппетита, расстройством стула, что приводит к значительной потере массы тела.

В установлении диагноза отравления солями тяжелых металлов помогают тщательно собранный анамнез жизни пациента, наличие профессиональных вредностей, установление особенностей среды обитания больного, анамнеза болезни и течения патологического процесса.

Принцип лечения всех отравлений различными видами тяжелых металлов практически одинаков. В первую очередь требуется прекратить поступление поражающего элемента в организм. Необходимо обеспечить пострадавшему обильное питье, проведение форсированного диуреза, что позволит почкам усиленно элиминировать отравляющие вещества. Целесообразно назначение энтеросорбентов. При отравлении солями тяжелых металлов показано обильное промывание желудка через зонд с введением 5% раствора унитиола (200-300 мл) в начале и после этой процедуры. Унитиол является универсальным антидотом. Он эффективно устраняет симптомы отравления ртутью, свинцом, висмутом, медью и другими тяжелыми металлами. Показана инфузионная терапия (коллоиды, кристаллоиды, глюкоза). В дальнейшем используют симптоматическое



В.М. Чернова

коррекционное лечение пострадавших органов; в частности, для коррекции функциональных нарушений печени используются гепатопротекторы различного механизма действия.

Биодобавки

Неотъемлемой частью жизни современного человека стали биологически активные добавки, которые в последние годы приобрели большую популярность и распространенность. Прежде всего следует помнить о том, что пищевые добавки не являются лекарствами, а могут служить лишь дополнением к пищевому рациону, призванному обеспечить организм питательными веществами. Наиболее безопасными являются пищевые добавки, содержащие съедобные растения и витамины, так как в них входят вещества, к которым организм хорошо адаптирован. Активная реклама убеждает, что все пищевые добавки безопасны как пищевые продукты, и поэтому их можно принимать без ограничений в любых сочетаниях и длительных период времени. Однако следует знать, что имеются данные о серьезных побочных эффектах, которые приводят не только к прогрессированию патологического процесса, но и к летальным исходам. Так, отмечены поражения кожи и печени, вызванные применением экстракта растения кава-кава, используемого для улучшения настроения и борьбы с депрессией. В настоящее время средства на основе кава-кава уже запрещены в Великобритании. Осторожность следует проявлять в отношении препаратов, содержащих лекарственные растения, особенно травы китайской медицины. Такие препараты нежелательно принимать сразу в больших дозах и длительный период времени. Китайские травы, которые лежат в основе некоторых пищевых добавок, содержат аристолохиевую кислоту, которая является растительным токсином. В данный момент ряд стран запретили ввоз трав, содержащих аристолохиевую кислоту. Так, были запрещены пищевые добавки, в состав которых входит эфедра. Причиной запрета стали побочные эффекты после приема эфедры, такие как тремор, бессонница. В России эфедра по-прежнему входит в состав многих пищевых добавок для похудения и препаратов для спортсменов. Безопасные травы также могут обладать побочными эффектами или иметь противопоказания при тех или иных заболеваниях. Так, препараты гинкго не рекомендуются принимать перед операциями, так как они влияют на свертывающую систему крови и способны усиливать кровотечение, а зверобой и бергамот повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, что может привести к фотодерматиту.

Лекарственные поражения печени

Среди этиологических факторов риска развития токсических поражений печени особая роль принадлежит нерациональной фармакотерапии. Согласно статистическим данным только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдают 1 млн человек, причем в 180 тыс. случаев именно негативное побочное действие лекарств является непосредственной причиной летального исхода. Токсические поражения печени, обусловленные приемом лекарственных препаратов, представляют собой определенную диагностическую сложность: иногда на фоне длительной терапии они протекают бессимптомно. В данном случае речь идет о хронической интоксикации. Значительный компенсаторный антиоксидантный резерв органа нивелирует негативное влияние токсичных метаболитов. Однако детоксикационная способность значительно снижается, если воздействию вредных факторов подвергается пациент с заболеванием печени или перенесший его в прошлом. Тяжесть течения и выраженность симптоматики обычно являются дозозависимыми.

К лекарственным препаратам, применение которых наиболее часто приводит к поражению печени, относятся изониазид, ранитидин, ципротерон ацетат, метформин, фенитоин, троглитазон, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, диклофенак).

Токсические поражения печени описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов. Острые токсические поражения печени вызывают следующие потенциально гепатотоксичные препараты: амидарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулоостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота. Хронические токсические поражения печени могут вызывать метилдопа, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, амидарон, анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн и фибраты, если лечение данными препаратами продолжается на фоне острых гепатотоксических нарушений.

К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится фульминантная печеночная недостаточность, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более чем 40 лекарственных средств, включая такие широко применяемые препараты, как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин.

Клинико-морфологические проявления токсических поражений печени весьма многообразны. В настоящее время выделяют три основные группы токсических поражений печени: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). Токсические поражения печени включают повреждения паренхимы, которые в виде функциональных нарушений (индукции микросомальных ферментов, гипербилирубинемии) могут приводить к некрозу или апоптозу. К другим гепатотоксическим последствиям приема лекарственных препаратов относятся следующие проявления: формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита, холестаза, гранулематозные изменения, нарушения сосудистой системы печени

(расширение синусоидных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени, узелковая регенераторная гиперплазия, синдром Бадда-Киари), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемангиосаркома).

Токсичность препарата может проявляться избирательным поражением сосудов печени, которое характеризуется тромбозами эфферентных печеночных венул, центроlobулярными некрозами, нарушением оттока крови, развитием цирроза и печеночной недостаточности. Избирательное поражение эндотелия может вызвать применение циклофосфамида, азатиоприна, мелфалана, этопозида. Фиброгенез чаще всего бывает индуцирован цитостатиками (в первую очередь метотрексатом), витамином А и другими ретиноидами.

Особое внимание следует обратить на побочное токсическое действие растений на печень. Использование валерианы, дубровника, комбучи, карликового дуба, чистотела, александрийского листа при определенных условиях может спровоцировать развитие гепатита. Применение Melissa болотной, шлемника и стеблелиста может обусловить некроз гепатоцитов. Назначение препаратов на основе экстрактов растений категорически противопоказано при гепатитах и других заболеваниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих феноменом первого прохождения через печень. Большинство ксенобиотиков захватывается неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками.

Вследствие как прямого токсического действия лекарственных средств, так и идиосинкразической реакции возникает гепатоцеллюлярный некроз. Истинными гепатотоксинами являются четыреххлористый углерод, фосфор, хлороформ и соединения золота. При внутривенном введении высоких доз тетрациклинов также может развиваться фульминантная некротическая реакция гепатоцитов. Медикаментозный гепатит может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Клинически он характеризуется острым началом с фебрильной лихорадкой, ознобом, полиморфной кожной сыпью, зудом, артралгией, анорексией и тошнотой. В более поздний период усиливаются желтушность кожных покровов и слизистых, потемнение мочи, увеличение размеров печени и появление ее болезненности. Часто поражаются другие органы и системы, в частности почки, что выражается различного рода нарушениями их функции вплоть до развития острой почечной недостаточности.

Многие лекарственные средства, такие как изониазид, метилдопа, индометацин, диклофенак, фенитоин, галотан, могут вызывать идиосинкразические токсические поражения печени. Механизм развития идиосинкразической реакции на препараты до настоящего времени остается неясным. Наиболее изученными являются токсические поражения печени при применении изониазида и галотана. Изониазид вызывает повышение активности аминотрансфераз примерно у каждого пятого пациента. Истинный гепатит встречается у 1-2% больных и может приводить к летальным исходам. В случае продолжения применения изониазида хронический гепатит прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени.

Общие подходы к лечению токсических поражений печени

Лечение токсического поражения печени должно быть комплексным. На всех этапах необходимо устранить действие этиологического агента (прекратить прием препаратов, вызвавших патологические изменения в печени). На ранних этапах в сочетании с полноценной диетой этого достаточно для полного обратного развития процесса и восстановления печени.

Общие принципы лечения токсических гепатитов – это детоксикация, заместительная терапия, назначение гепатопротекторов. Основными методами детоксикации организма являются плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемо- и энтеросорбция, переливание плазмозамещающих растворов, форсированный диурез (применяются по показаниям в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности). При хроническом токсическом гепатите фармакологическое воздействие направлено на восстановление нарушенных обменных процессов в печени, обогащение гликогеном и обратное развитие жировой дистрофии. В легких случаях заболевания лекарственную терапию можно не проводить (устранение этиологического фактора уже является методом этиопатогенетического лечения). Необходимо исключить тяжелый физический труд, интенсивную инсоляцию. Большое значение имеет пищевая рацион. Обычно из него исключают употребление спиртных напитков, копченостей, острых приправ и рекомендуют диетическое питание. Диету назначают для нормализации метаболизма в печени за счет сбалансированного поступления в организм белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Диета должна содержать адекватное количество белка из расчета 1 г на 1 кг массы тела; употребление жира ограничивается до 80-90 г, рекомендуются полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения, содержащие линолевую и линоленовую кислоты; ограничиваются продукты с содержанием углеводов (до 300-400 г) и потребление поваренной соли. Пища должна быть богата витаминами группы В, С, Р.

Гепатопротекторы

В центре медикаментозной терапии на всех этапах и при всех формах токсического поражения печени применяются гепатопротекторные препараты. Гепатопротекторы стабилизируют гомеостаз печеночной паренхимы, активизируют внутриклеточный обмен веществ и работу ферментных систем печени, подавляют перекисное окисление липидов и разрушение клеточных мембран, связывают свободные радикалы, стимулируют синтез белка и регенеративно-репаративные процессы.

Применение эссенциальных фосфолипидов, являющихся высокоочищенным экстрактом бобов сои и основным компонентом клеточных мембран, восстанавливает их целостность. Это приводит к нормализации функции мембран и повышению их текучести, активации мембранных ферментов и увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов, уменьшению активности цитохрома P450 2E1 и обратному развитию жировой дистрофии.

Из растительных гепатопротекторов чаще всего используют препараты расторопши пятнистой, содержащей силимарин. Силимарин обладает способностью подавлять оксидативный стресс – он взаимодействует со свободными радикалами в печени, трансформируя их в менее токсичные соединения. В мембранах гепатоцитов осуществляются основные процессы биологической трансформации, поэтому стабилизация клеточных мембран, которая достигается благодаря биохимическому взаимодействию с силимарином, определяет нормализацию функции

печени. Антигепатотоксическое действие силимарина обусловлено его способностью конкурентно связываться с рецепторами к соответствующим токсинам в мембранах гепатоцитов. Известны и такие эффекты силимарина, как иммуномодулирующий, противовоспалительный, регенераторный.

При токсических поражениях печени, сопровождающихся холестазом, целесообразно назначение препаратов урсодезоксиcholевой кислоты, что приводит к уменьшению в энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот (тем самым предупреждается их токсическое воздействие на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков), а также снижает аутоиммунность процесса. Препараты применяются в дозе 10-15 мг/кг до разрешения холестаза, в дальнейшем показано длительное лечение в поддерживающих дозах.

При лечении токсических поражений печени патогенетически оправданным считается назначение препаратов аминокислот – основного структурного материала для синтеза белков клеточных мембран, рецепторов, ферментов, пептидных гормонов и других биологически активных соединений. Например, аргинин, условно незаменимая аминокислота, которая участвует в процессе ядерного и цитоплазматического биосинтеза, играет важную роль в поддержании азотистого баланса, выведении избыточного азота, регуляции иммунологических реакций, является структурным компонентом ряда ферментов и гормонов. Благодаря участию аргинина в нейтрализации аммиака повышается детоксикационная функция печени, уменьшается накопление метаболитов лекарств в печени. Кроме того, аминокислота аргинин является предшественником оксида азота – мощного эндогенного вазодилатора, поэтому аргинин оказывает антиоксидантное действие, улучшает микроциркуляцию и портальный кровоток, ускоряя таким образом выведение конечных токсинов.

С хорошим клиническим эффектом может быть применен адеметионин. Средняя суточная доза составляет 1600 мг; так как эффект дозозависим, в тяжелых случаях допустимо назначение в дозе 3200 мг/сут.

Таким образом, лечение пациентов с токсическим поражением печени является сложной клинической задачей. Успех в лечении пациента будет зависеть от правильного, патогенетически обоснованного выбора гепатопротектора, применение которого смогло бы устранить основные виды расстройств функционирования печеночной клетки. Выбор гепатопротекторного препарата должен осуществляться с учетом ведущего клинического симптомокомплекса, степени тяжести патологического процесса, психоэмоционального статуса больного. Всем практикующим врачам в случаях непонятного и особо упорного течения некоторых заболеваний следует помнить о возможности хронических поражений печени солями тяжелых металлов и позднем проявлении симптомов таких поражений. Необходимо больше усилий направлять на поиск и ликвидацию источников загрязнения среды свинцом, ртутью, сурьмой и кадмием. Нужно создать безопасные и общедоступные средства для предупреждения хронических отравлений тяжелыми металлами у тех, кто живет на территориях, загрязненных свинцом, ртутью и другими тяжелыми металлами. Профилактическое применение препаратов тиосульфата натрия или унитиола может свое позитивное действие. При назначении лекарственной терапии необходимо помнить, что лекарственные препараты являются ксенобиотиками и подвергаются в большинстве случаев метаболизму в микросомальной системе патологически измененных гепатоцитов, создавая дополнительную нагрузку. Поэтому фармакотерапия должна быть строго обоснованной.

Список литературы находится в редакции.