

# Токсические поражения печени

(на примере интоксикации  
хлорированными  
углеводородами)

# Промышленные токсические вещества, обладающие гепатотропным действием

- 1. Хлорированные углеводороды алифатического ряда**
2. Хлорированные нафталины,
3. Бензол, его гомологи и производные,
4. Металлы и металлоиды (свинец, ртуть, золото, марганец, мышьяк)

Кроме того:

- Фосфор и его соединения (фосфористый водород, эфиры фосфорных кислот)
- Спирты (метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый)
- Гликоли (моно-, ди-, триэтиленгликоль)
- Эфиры (диоксан)
- Авиационные топлива (гептил)
- Пестициды (ХОП, ФОП, РОП)
- Фталаты

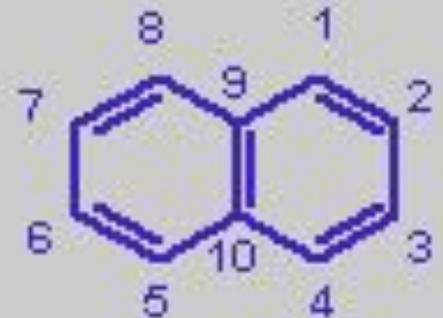
# Хлорированные углеводороды

Наименование	ПДК, мг/м <sup>3</sup>	Свойства	Применение
Производные метана			
Метилхлорид	5	газ	Растворители жиров, красок, смол. Компоненты оргстекла, пластмасс, СК. Хладагенты.
Метиленхлорид	50	Летучие жидкости, хорошо растворимые в жирах и эфире	
Хлороформ	10		
Четыреххлористый углерод	20		
Производные этана			
Дихлорэтан	10	Летучие жидкости. При горении образуется фосген	Обезжиривание, химчистка
Тетрахлорэтан	5		Дезинфекция, дезинсекция
Трихлорэтилен	10		

# Хлорированные нафталины

- Моно-, ди- и ортохлорнафталины

применяются в качестве заменителей воска, смол, каучука при изготовлении конденсаторов, трансформаторов, моделей при точном литье, катушек и шпуль для текстильной промышленности, для пропитки бумаги и тканей с целью придания им огнеустойчивости.

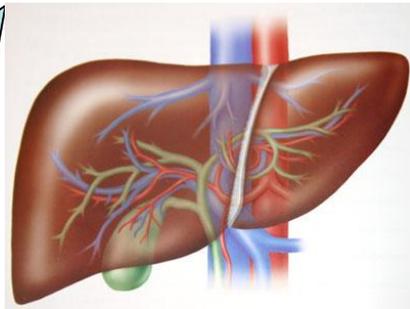


# Бензол, его гомологи и производные

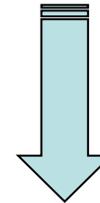
Наименование	ПДК, мг/м <sup>3</sup>	Свойства	Применение
Бензол	5,0	бесцветная жидкость	сырье
Тринитротолуол	1,0	порошок желтого цвета	взрывчатое вещество
Нитробензол	1,0	желтоватая или бесцветная жидкость	Сырье (синтетические красители, СК, фармацевтические препараты, пластмассы, фотореагенты)
Анилин	0,1	Бесцветная маслянистая жидкость	
Стирол	5,0		Сырье (СК, полистирол)

# Патогенез острых ТГ

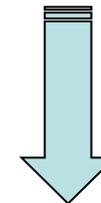
Токсическое  
вещество



Преобразование вещества  
(свободнорадикальные формы)



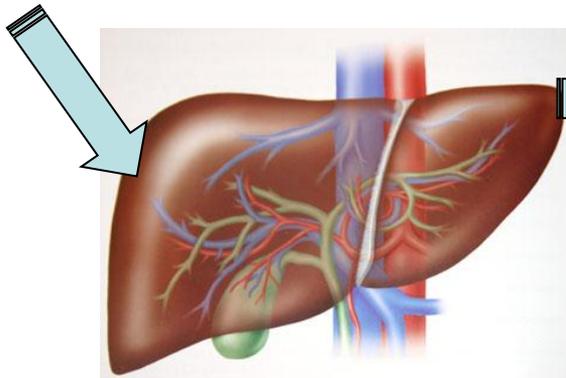
- Стимуляция ПОЛ
- Нарушение гомеостаза кальция



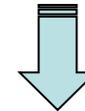
ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

# Патогенез хронических токсических гепатитов

Токсическое  
вещество



Хроническое поступление  
вещества



**метаболические нарушения в  
печени:**

- снижение синтеза белков и гликогена ⇒ мобилизация жира из депо;
- нарушение внутриклеточного липолиза триглицеридов
- снижение окисления жирных кислот;
- недостаточное образование бета-липопротеидов



**ЖИРОВАЯ  
ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ**

# Патогенез хронических токсических гепатитов (продолжение)

Следующие стадии развития заболевания:

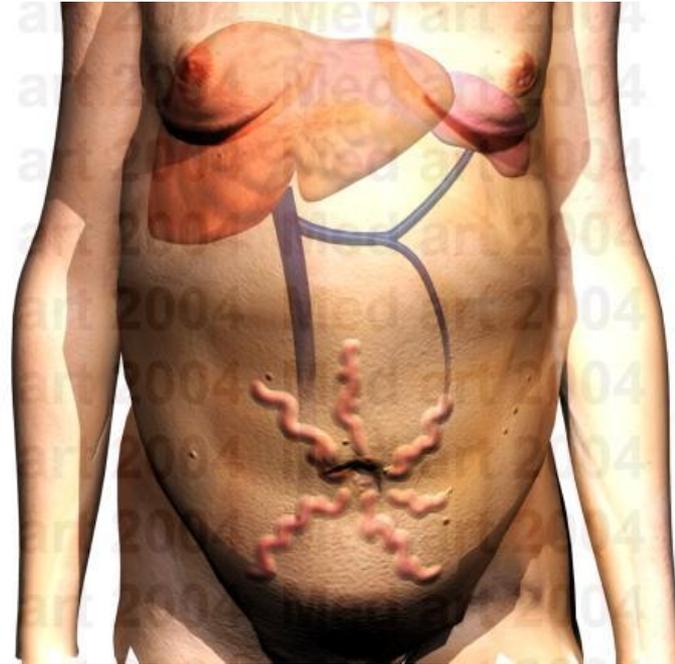
- **ПРИСОЕДИНЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА**  
клеточная инфильтрация в портальных трактах за счет лимфоцитов, фибробластов, плазматических клеток, увеличение количества волокнистых структур: эта стадия ТГ развивается ***при продолжающемся контакте с токсичными веществами.***
- **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**  
При дальнейшем продолжении контакта и особенно при наличии сопутствующих факторов риска: прогрессирование процесса, проникновение воспалительных тяжей из портальных трактов внутрь дольки, нарушение архитектоники печени и развитие ***цирроза печени.***



# NB!

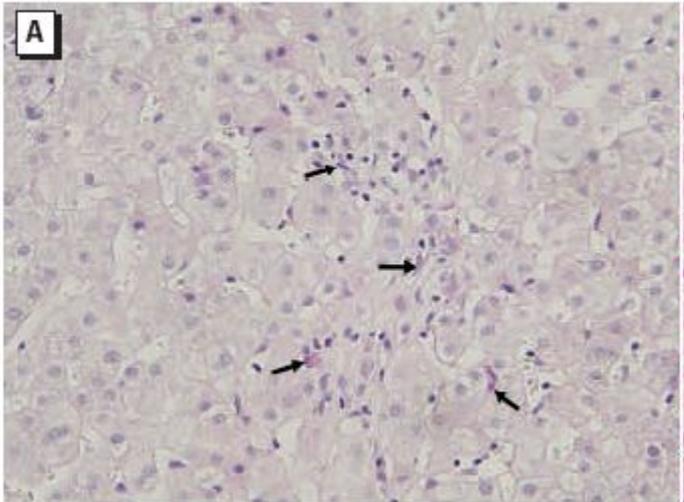
Токсические профессиональные циррозы печени в настоящее время (при хроническом действии невысоких концентраций химических веществ) **не встречаются.**

Активные формы гепатитов с исходом в цирроз возможны в случаях, когда токсический гепатит развивается у лиц, имеющих в анамнезе алкоголизм, вирусное поражение печени, или **как исход острой интоксикации гепатотропными ядами.**

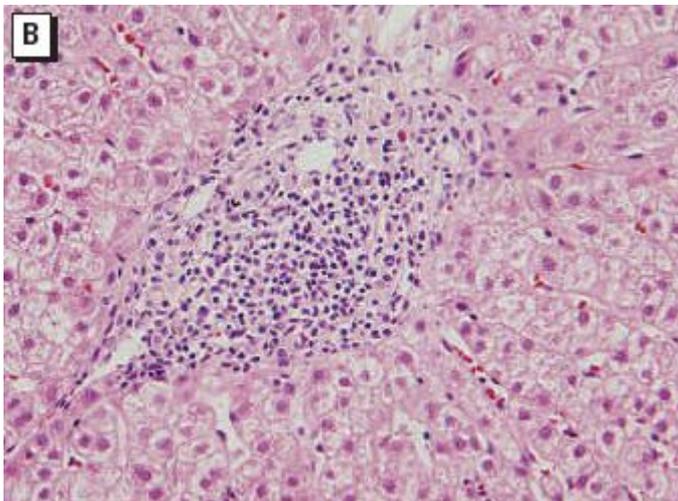


Не встречаются

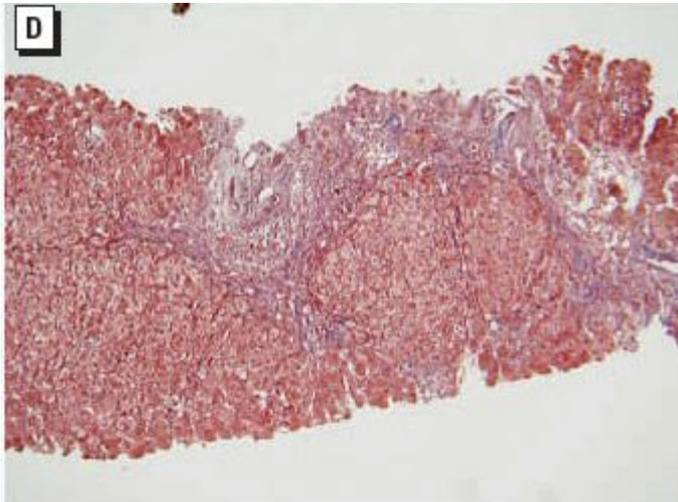
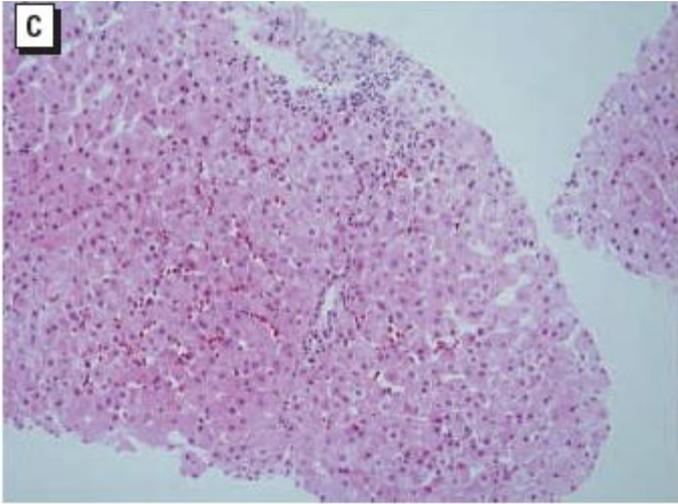
# Патологическая анатомия острых ТГ



- Пятнистый некроз гепатоцитов
- Скопление Купферовских клеток

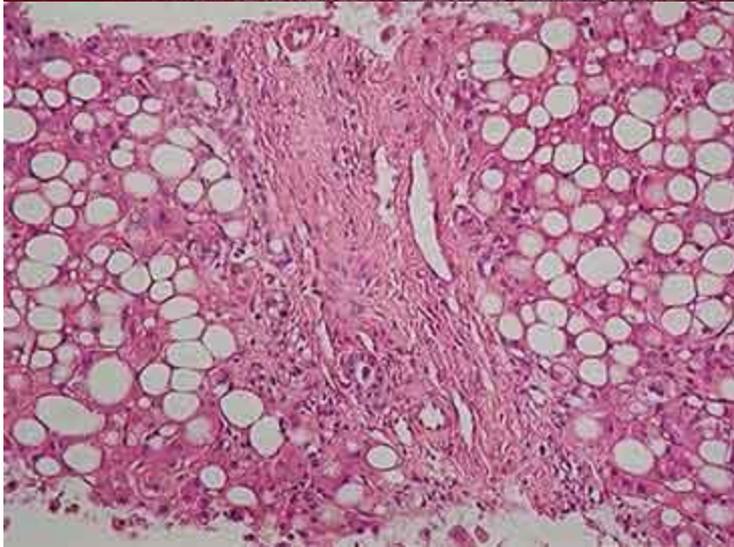


- Расширенные портальные тракты, инфильтрированные воспалительными клетками



- Перипортальный некроз
- Зоны перипортального некроза с регенеративным фиброзом

# Патологическая анатомия хронических ТГ



- Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия

# Клиника

Профессиональные заболевания печени по течению чаще бывают **хроническими**. В настоящее время на производствах в обычных условиях не создается высоких концентраций химических веществ, способных вызывать острый токсический гепатит. Однако в аварийной ситуации, а также при приеме внутрь (ошибочно или с целью алкогольного опьянения) возможно острое токсическое поражение печени.

# Острый ТГ представляет собой

**экзогенный токсикоз с**  
поражением нервной  
системы,  
сердечно-сосудистой  
системы,  
печени,  
почек,  
...

# NB!

- **Всегда присутствует характерный для данного яда симптомокомплекс: ХУВ – наркотическое действие, фталаты – дерматиты и др.**
- **Характерен латентный период 2 - 3 дня, после которого без продромального периода развивается клиника гепатита.**

# Клиника острого ТГ

В целом мало отличается от клиники вирусного гепатита:

# Жалобы:

## Жалобы -

- Слабость, анорексия, лихорадка, боль в правом подреберье

# Объективно:

- Желтушность склер и кожи (максимальная к 5 – 8 дню)
- Темная окраска мочи
- Увеличение и уплотнение печени
- Болезненность при пальпации печени
- На фоне выраженной желтухи в выраженных случаях появляется геморрагический диатез
- Печеночная кома в тяжелых случаях
- Токсическая нефропатия

# В крови:

- Повышение активности ферментов-индикаторов цитолиза (АЛТ, АСТ, Ф1ФА, ЛДГ)
- Гипербилирубинемия, уробилинурия, желчные пигменты в моче
- В тяжелых случаях – снижение протромбинового индекса, повышение фибринолитической активности, повышение уровня гепарина

# NB!

Своевременное оказание первой помощи и патогенетически обоснованная терапия с применением всех современных методов лечения приводят к выздоровлению с восстановлением функций печени.

# Острая интоксикация ХУВ: Легкая степень

- ЦНС: чувство опьянения, эйфория, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость. Шаткость походки
- Слизистые оболочки: конъюнктивит
- Кожа: гиперемия, контактный дерматит
- Печень: не страдает
- Почки: не страдают
- Сердечно-сосудистая система: не страдает

# Острая интоксикации ХУВ: средняя степень

- ЦНС: резкое головокружение, сердцебиение, сильная головная боль, многократная рвота. Оглушенность. Потеря сознания.
- Слизистые оболочки: конъюнктивит, ринофаринголарингит, трахеобронхит
- Кожа: то же
- Печень: Токсический гепатит на 2-5 сутки: увеличение печени, болезненность при пальпации; нарастающая желтуха; повышение активности АЛТ, АСТ, ФМФА, ЛДГ; гипербилирубинемия, уробилинурия, желчные пигменты в моче.
- Почки: Токсическая нефропатия на 5-7 дни отравления: порозность сосудов, уменьшение фильтрации мочи при сохранении концентрационной способности
- Сердечно-сосудистая система: токсическая миокардиодистрофия

# Острая интоксикации ХУВ: тяжелая степень

- ЦНС: Токсическая кома с глубокой потерей сознания. Редкое дыхание. Брадикардия. Возможны судороги. Паралич дыхательного и сосудодвигательного центров.
- Слизистые оболочки: то же
- Кожа: то же
- Печень: присоединяется гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение содержания липопротеидов и фосфолипидов в крови; печеночная недостаточность: геморрагический синдром (гипокоагуляция за счет повышения фибринолитической активности и повышения гепарина); переход в острую дистрофию печени. Гепатаргия.
- Почки: Некробиоз. Прекращение фильтрации мочи. Уремия.
- Сердечно-сосудистая система: токсическая миокардиодистрофия

# Хронический ТГ

Поражение печени у работающих в контакте с невысокими концентрациями токсичных веществ, незначительно превышающие ПДК, проявляется в виде **гепатобилиарного синдрома**, характеризующегося наличием типичных жалоб и нарушений функциональной способности печени.

Признаки поражения гепатобилиарной системы проявляются обычно у высокостажированных рабочих (стаж 10 лет и более).

# Клиника

Жалобы. сухость и горечь во рту, особенно по утрам, снижение аппетита, тупые боли в правом подреберье, повышенную утомляемость, слабость.

Осмотр. легкая желтушность склер, кожи. Часто положительны симптомы раздражения желчного пузыря (Ортнера, Мерфи).

Дополнительные исследования. Дискинезия желчевыводящих путей даже в самых начальных стадиях воздействия токсичных веществ. Результаты дуоденального зондирования: нарушение сократительной функции желчного пузыря, отсутствие рефлекса (порция В не получается) или его замедление (порция В получается с опозданием после повторного введения спазмолитиков). Элементы воспаления, как правило, не выявляются.

# Течение хронических ТГ

Благоприятное, обычно не склонное к прогрессированию.

Легкие формы имеют тенденцию к обратному развитию, наблюдаются случаи полного выздоровления. Восстановление функциональной способности печени наступает постепенно.

В течении заболевания возможна и длительная стабилизация, причем этот процесс наблюдается как у больных с легкими формами заболевания, так и с более выраженными. Стабилизация процесса может наступать в 1-е годы наблюдения, но возможна и в отдаленном периоде заболевания (спустя 10 - 12 лет).

**Случаи тяжелого течения хронического ТГ наблюдаются редко. Обычно они относятся к поражениям печени смешанного характера, когда действие токсичного вещества провоцирует выявление имеющейся функциональной недостаточности печени вследствие перенесенного в прошлом вирусного гепатита или злоупотребления алкоголем.**

Особенности течения и исход токсического гепатита могут определяться рядом причин.

Более тяжелое течение процесса в печени наблюдаются у рабочих

- с большим стажем работы,
- имевших контакт с токсичными веществами в концентрациях, значительно превышавших допустимые уровни,
- возникшие у лиц старшей возрастной группы.

# Исследование больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей

## **Общий осмотр:**

- кахексия, инфантилизм (ожирение при заболеваниях желчевыводящих путей)
- желтушность
- “печеночные” знаки: сосудистые звездочки, эритема ладоней
- гинекомастия
- геморрагии
- ксантомы (нарушение холестерина обмена)
- следы расчесов на коже
- “барабанные палочки” - при холестатическом билиарном гепатите

**Полость рта:** ангулярный стоматит

**Живот:** асцит, вздутие, выраженность венозного рисунка, «голова медузы»

**Перкуссия:** границы по Курлову (9, 8, 7+1)

**Пальпация:**

с.Кера - болезненность в точке желчного пузыря;

с. Лепене - болезненность при поколачивании области правого подреберья на вдохе;

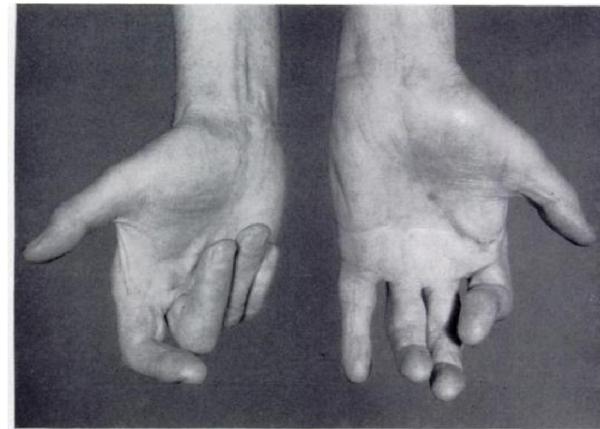
с. Ортнера - болезненность при поколачивании кистью по правой реберной дуге;

с. Мюсси (френикус-симптом) - болезненность при надавливании между ножками правой грудино-ключично-сосковой мышцы у верхнего края ключицы.

# NB! Для профессиональных ТГ

## Нехарактерны:

- Сосудистые звездочки
- Пальмарная эритема
- Контрактуры Дюпюитрена



# Лабораторно-синдромная характеристика патологических процессов в печени

Синдромы	Лабораторные признаки	Морфологические нарушения
Цитолиза	Повышение активности органоспецифических ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, Ф1ФА). Нарушений синтеза белка нет	Массивные некрозы гепатоцитов. Характерен для острых ТГ, ВГ
Холестаза	Повышение уровня ЩФ, холестерина, желчных кислот, конъюгированного билирубина	Гиперплазия цитоплазматической сети гепатоцита. Накопление компонентов желчи в гепатоците. Накопление желчи в желчных ходах
Гепатоцеллюлярной недостаточности	Снижение уровней общего белка, альбумина, трансферрина, протромбина, фибриногена, холестерина. Повышение уровня билирубина за счет непрямого	Выраженные дистрофические изменения гепатоцитов. Уменьшение количества функционирующей паренхимы
Воспалительный	Повышение уровня глобулинов, СРБ, РФ, других БОФ, осадочных проб	Пролиферация лимфоидных клеток

# Диагностика хронического ТГ

представляет определенные трудности

Алгоритм:

- Контакт с печеночными ядами в концентрациях, превышающих ПДК.
- Стаж.
- Постепенное развитие.
- Начало - с диспепсических жалоб.
- Быстрое присоединение болевого синдрома без признаков холецистита,
- наличие дискинезии билиарного тракта.
- умеренное увеличение печени.
- нарушение функциональной полноценности печеночных клеток.

# Лабораторная диагностика ТГ

Ранние признаки : нерезкое повышение уровня Ф-1-ФА, АЛТ, л (ЛДГ).

При более выраженных формах гепатита активность ферментов в сыворотке растет.

Изменения пигментного обмена имеют маловыраженный характер.

При легкой форме гепатита может быть увеличена лишь фракция непрямого билирубина, при более выраженных - фракция прямого.

Выраженная желтуха – только при обострении заболевания.

# Морфологическая диагностика ТГ

Дистрофические процессы в гепатоцитах, начиная от незначительных (избыточное отложение липофусцина, потеря базофилии, тусклое набухание), вплоть до некроза отдельных клеток.

Нередко встречается жировая дистрофия, преимущественно очаговая, возможно сочетание жировой и баллонизирующей дистрофии, наблюдаются случаи диффузной жировой дистрофии гепатоцитов.

Выраженная воспалительная инфильтрация выявляется редко. Реакция стромы и ретикулоэндотелиальной системы заключается в умеренном склерозе портальной стромы с увеличением количества фибробластов, круглоклеточной инфильтрации, пролиферации холангиол, набуханием их эндотелия.

Реакция ретикулоэндотелиальной системы выражается пролиферацией ретикулярных и купферовских клеток.

# Прочие методы диагностики

- Ультразвуковое сканирование (УЗИ): определяется изменение акустической структуры при отражении ультразвука от наполненных липидами структур. Кроме того, у больных токсическим гепатитом определяется и некоторое увеличение размеров органа, что не всегда можно определить пальпаторно и перкуторно.
- Радиоизотопные методы исследования печени: гепатография с  $I^{131}$  и сканирование с меченым золотом  $Au^{198}$ .
- При дифференциальной диагностике с локальными процессами (опухоли и др.) показана компьютерная томография, ЯМР.
- Одним из наиболее объективных методов диагностики токсического (профессионального) гепатита является пункционная биопсия печени.

# Диагноз ХТГ становится более обоснованным, если:

наряду с поражением печени обнаруживаются другие клинические проявления интоксикации:

функциональные нарушения НС (ХУВ, ТНТ),  
развитие специфической катаракты (ТНТ);  
изменения в крови (стирол, растворители);  
нарушения порфиринового обмена (свинец)

# Обнаружение ХАГ у лиц, работающих с гепатотропными ядами

Вызывает большие трудности в решении вопроса о связи заболевания с профессией

Как правило, ХАГ как профессиональное заболевание встречается только в тех случаях, когда концентрации токсичных веществ в воздухе рабочей зоны очень велики (возможность **неоднократного подострого отравления**).

Активный процесс возможен также при комбинации нескольких этиологических факторов: алкогольного с токсическим, вирусного с токсическим.

В решении вопроса о ведущем факторе в течении и исходе заболевания может помочь **пункционная биопсия печени**.

Морфологическая картина алкогольного гепатита довольно специфична (тельца Маллори, гигантские митохондрии, фиброз печеночных вен, периваскулярный и перицеллюлярный фиброз).

Если имеется подтверждение контакта с достаточно высокими концентрациями химического токсичного вещества, указание на наличие острой интоксикации в анамнезе или на фоне хронического воздействия токсичных веществ развился вирусный гепатит, то вопрос решается в пользу профессионального характера заболевания.

# Лечение острого ТГ

Общие принципы лечения:

1. детоксикация,
2. заместительная терапия,
3. введение гепатопротекторов.

# Детоксикация

- форсированный диурез,
- замещение крови,
- плазмаферез,
- гемодиализ,
- перитонеальный диализ,
- гемосорбция,
- энтеросорбция,
- ультрафиолетовое облучение крови.

Детоксикационная терапия проводится как в токсикогенную стадию, так и в соматогенную, когда развертывается печеночная недостаточность (обычно в сочетании с острой почечной недостаточностью).

# Патогенетическая терапия

1. Токсикогенная стадия: лечение экзотоксического шока (плазмозаменители, глюкокортикоиды, ощелачивание крови), антиоксиданты.

2. Соматогенная стадия:

- Гепатопротекторы в больших дозах. Эссенциале внутривенно 1000-2000 мг/сут и 1000 мг/сут внутрь, липоевая кислота 20-30 мг/кг/сут, витамины В1, В6, В12, кокарбоксилаза 100-150 мг внутривенно, 10-15% р-р глюкозы с инсулином.
- Протеолитические ферменты (трасилол, контрикал) 200-500 тыс. ед/сут внутривенно.
- Антиоксидантная терапия: витамин Е 10 % р-р 1-2 мл 3-4 раза в сутки, унитиол 5 % р-р 5,0 мл 3-4 раза в сутки. При интоксикации дихлорэтаном в/в 5 % р-р ацетилцистеина до 500 мг/кг в первые сутки, до 300 мг/кг во вторые сутки.

Больные, перенесшие острый токсический гепатит в производственных или бытовых условиях, должны наблюдаться цеховым или участковым терапевтом в течение 1-2 лет, не употреблять алкоголь и соблюдать диету, близкую к лечебному столу № 5.

# Лечение хронического ТГ

Лечебные воздействия направляют на восстановление нарушенных обменных процессов в печени, обогащение гликогеном и обратное развитие жировой дистрофии.

Лечение должно быть дифференцированным в зависимости от тяжести заболевания:

В легких случаях заболевания лекарственную терапию можно не проводить, однако необходимо исключить тяжелый физический труд, интенсивную инсоляцию, употребление алкоголя и рекомендовать диету. Диета должна иметь те же цели – нормализацию метаболизма в печени за счет сбалансированного поступления в организм белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных компонентов.

# Диета при ТГ

- 1) адекватное количество белка ( 1 г на 1 кг массы тела)  
Рекомендуется белок, богатый незаменимыми аминокислотами, метионином, холином. Эти аминокислоты содержатся в нежирных сортах говядины, мясе кролика, рыбе, твороге и других молочных продуктах
- 2) употребление жира ограничить до 90-80 г (в рациональном питании здорового человека соотношение белков и жиров 1:1). Рекомендуются полиненасыщенные жиры растительного происхождения, содержащие линолевую и линоленовую кислоты. Жиры не должны подвергаться длительному воздействию высокой температуры
- 3) ограниченное количество углеводов (до 350-400 г)
- 4) ограниченное содержание поваренной соли. Рекомендуется обогащать диету магнием, за счет введения в рацион отрубей  
Диета должна быть обогащена витаминами, содержать достаточно овощей и фруктов, богатых витаминами, микроэлементами, неперевариваемой клетчаткой

При назначении лекарственной терапии необходимо помнить, что лекарства тоже ксенобиотики и подвергаются метаболизму в микросомальной системе патологически измененных гепатоцитов, создавая дополнительную нагрузку для последних. Поэтому лекарственная терапия должна проводиться строго по показаниям.

Сочетание липотропных и мембраностабилизирующих средств, поливитамины.

Липоевая кислота по 0,025 г 3 раза в день в течение месяца. Липамид, лучше всасывающийся в кишечнике, по 0,025 - 0,05 г 3 раза в день после еды в течение месяца.

Применение таких липотропных препаратов, как метионин, холин, неэффективно в отличие от ожирения печени при белковом голодании.

Эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день во время еды в течение 3 - 6 мес или внутривенно по 5 - 10 мл, курс лечения составляет 1 - 1,5 мес.

Лив-52 по 2 таблетки 3 раза в день после еды.

Сборы лекарственных трав, оказывающие желчегонное действие.

В случаях активного течения токсического гепатита показано применение кортикостероидов и цитостатиков.

# Профилактика ТГ

