

ТОКСИЧЕН ХЕПАТИТ

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

Медикаментозен хепатит

Същност

Медикаментозно-индуцираното чернодробно увреждане може да бъде в зависимост от дозата и очаквано или независимо от дозата (непредсказуемо при реакция на свръхчувствителност). Протича като остро, протрахирано или хронично заболяване с картината на холестаза, некроза, стеатоза, хепатит (вкл.от холестатичен или стеатозен тип); чернодробна недостатъчност; съдови тромбози и пролиферация; фиброза или цироза на черния дроб; чернодробни тумори. Навреме поставената диагноза, прекратяването на приема на увреждащият медикамент и лечението на предизвиканото чернодробно увреждане е от съществено значение за еволюцията и прогнозата.

Социално значение

Голям брой лекарствени средства – естествени или синтетични продукти и техните метаболити, могат да доведат до чернодробно увреждане. Напоследък нараства честотата на регистрирани хепатотоксични реакции във връзка с прием на билки или хранителни добавки, самостоятелно или в комбинация с медикаменти. Медикаментозните хепатити съставляват 10% от всички изследвани за чернодробно заболяване лица; около 2% от всички хоспитализации за жълтеница; около 1/4 от случаите с тежък хроничен хепатит и 1/4 от болните с остра фулминантна чернодробна недостатъчност. Реалната им честота обаче е много по-голяма.

Диагноза на лекарствено индуцирано чернодробно заболяване (табл.1)

Липсват специфични диагностични критерии. Най-често се установяват симптом на холестаза и цитолиза, с или без белези на чернодробна недостатъчност, алергия или автоимунни прояви.

Таблица 1. Критерии за диагноза на лекарствено индуцирано чернодробно заболяване

1.Анамнеза	Всички медикаменти за последните 3 месеца и понастоящем, доза, продължителност - предполагаема връзка при 5-90 дни - вероятна връзка при <5 дни или >90 дни
2.Прекратяване приема на предполагаемия медикамент/и	Бързо намаляване (7-8 дни) на серумната активност на аминотрансферазите с 50% – с висока вероятност за причинноследствена връзка Намаляване за 30 дни при хепатоцеларно и 180 дни за холестатично заболяване – По-малко вероятна връзка
3.Исключване на друга алтернативна причина за чернодробно заболяване – Чернодробна биопсия (ако е необходима)	Вирусни хепатити; Неалкохолен или алкохолен стеатозен хепатит, автоимунно заболяване, вкл. холестатично; билиарна обструкция, други
4.Възстановяване на приема (само ако не е разпозната връзката с чернодробното заболяване)	Повишаване на серумната активност на АСАТ/АЛАТ и/или ГГТ/АФ – Поне двойно нарастване на активността на ензимите

Реакцията се приема за лекарствено-индуцирана хепатотоксичност ако са налице първите три критерии или ако са налице два от първите три и четвъртия.

Лечение

1. Основно – прекратяване приема на предизвикалия увреждането медикамент
2. Лечение на възникалите промени в черния дроб
3. Антидот, ако е наличен
 - N-Acetylcystein (ACC) – антидот на acetaminophen (парацетамол) свързана токсичност
 - L carnitine – при хепатоксичност от валпроева киселина

Неспецифично лечение:

- Ademetionin: парентерално в доза 5-12 mg/kg (1-2 x 500 mg i v/i m) или перорално - 10-25 mg/kg (2-3 x 500 mg); Silymarin – 420 - 1200 mg/дневно; alpha-tocopheroli acetat – 400-500 mg/дневно
- Кортикостероиди – при реакции от хиперсензитивен тип, жълтеница, остра или подостра чернодробна недостатъчност (коагулопатия, енцефалопатия).

Профилактика

Мониториране на аминотрансферазите по време на лечение с различни медикаменти – според конкретния случай

Еволюция

Лекарствено-индуцираното чернодробно увреждане е обратимо в рамките на 6 месеца. Фактори, предсказващи хронифицирането му са: наличие на фиброза, установена на първоначалната биопсия; терапия, продължила над 6 месеца след установяване на токсичната чернодробна реакция

АЛКОХОЛНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ

(чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна фиброза/цироза)

Същност

Алкохолната чернодробна болест е сборно понятие, включващо целия спектър на морфологични и клинични форми на увреждане на черния дроб, причинени от алкохол - чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, алкохолна фиброза и чернодробна цироза. Особена форма е синдромът на Zieve (температура, коремна болка, холестаза, хемолiza, хиперлипемия). По своята същност чернодробните увреждания от алкохол могат да бъдат отнесени и към групата на токсичните хепатити.

Социално значение

Алкохолната чернодробна болест е един от важните социални и здравни проблеми в почти всички страни по света.

– По данни на СЗО причинените от алкохол заболявания са на трето място по честота в света. Прогнозира се увеличаване на заболяемостта, поради нарастващата употреба на алкохол през настоящото столетие.

Алкохолът е една от най-честите причини за хронично заболяване на черния дроб. Той е вторият по честота етиологичен фактор за поява на хепатит и цироза. В страните с голяма консумация на алкохол до 70% от чернодробните цирози имат алкохолна етиология. Алкохолната цироза е прогресиращо заболяване, свързана с много високи разходи за поддръжка на пациентите. Въпреки това до 5-та година преживяват само 1/4 от тях, а на 10та – едва 7%. Още по-висока е смъртността при алкохолния хепатит – до 50% от случаите, както и свързаните с това разходи.

– От алкохолно увреждане на черния дроб са застрашени по-широк кръг лица, не само тези с алкохолна зависимост, тъй като рискът зависи от много фактори

Рискови фактори

– Количество и продължителност на алкохолната консумация. Няма консенсус относно токсичното количество приет алкохол за поява на чернодробно заболяване. Посочват се широки граници от 40 g до 80 g

- дневно за мъже и от 10 g до 60 g - за жени. От съществено значение са генетичните фактори (генетичен полимофизъм на ензимните системи)
- 10 g алкохол (1 стандартна алкохолна единица - U) се съдържа в 30 ml концентрат (уиски, водка, ракия), 100ml вино (1 чаша), 200 ml бира (1 халба).
 - По-сигурна е връзката при дългогодишна (>10 г) средна дневна консумация на повече от 80 g етанол за мъжете и 60 g за жените
- Жените са по-податливи от мъжете
- Заболяване настъпва от по-малки количества, на по-ранна възраст, изявява се в по-късен стадий и с повече усложнения, има по-бърза прогресия.
- Метаболитни нарушения (малнутриция, метоболитен синдром / затлъстяване), съпътстващата инфекция с HCV или HBV
- Затлъстяването и метаболитният синдром от една страна и инфекция с HCV са независими рискови фактори за по-тежко чернодробно увреждане, а HCV - и за развитие на хепатоцелуларен карцином.
- За нашата страна от съществено значение е и употребата на некачествени алкохолни напитки («ментета»).

Диагноза

1. Анамнестични и физикални данни, насочващи за чернодробно заболяване и за алкохолна консумация и алкохолна зависимост
- Промени в други органи и системи, наблюдавани при системна алкохолна консумация: ЕКГ и рентгенографски промени на гръден кош (двустранни фрактури на ребра); охлузвания, полиневропатия, психични прояви и други
2. Липсват специфични лабораторни показатели, но има лабораторни отклонения, характерни за всички форми на алкохолната чернодробна болест (табл. 1):

Таблица 1. Типични лабораторни нарушения при алкохолно чернодробно заболяване

Серумни ензими Повишени аминотрансферази: АСТ > АЛТ (2:1), обичайно до 500 U/l Повишение на ГГТ; при холестаза ГГТ>АФ - ГГТ е неспецифичен, до 70% от хората, които злоупотребяват с алкохол са с нормални стойности
Метаболитни отклонения Хипергликемия; хипогликемия – при тежко чернодробно увреждане Хипертриглицеридемия Повишен HDL-холестерол Хиперурикемия Електролитни нарушения - нисък калий, магнезий,фосфор
Показатели, отразяващи чернодробната функция Серумен албумин,билирубин, протромбиново време – нормални, освен при тежко чернодробно увреждане
Хематологични нарушения Макроцитоза - MCV>100 - Лека анемия (често макроцитна) Нормални до значимо намалени тромбоцитите (цироза) Повишение на броя на левкоцитите - левкемоидна реакция при остър алкохолен хепатит
Показател за алкохолна консумация CDT (carbohydrate deficient transferrin) - чувствителен и специфичен тест за алкохолизъм; доказва скорошна или продължаваща алкохолна консумация

3. Абдоминална ехография – хиперехогенен черен дроб с или без спленомегалия
- Доплерова ехография – за оценка на порталния и чернодробен кръвоток
4. Перкутанна чернодробната биопсия

- Индикации – потвърждаване на диагнозата, изключване на друга причина за чернодробното заболяване; оценка на степента на чернодробното увреждане, възпаление и фиброза; определяне на прогнозата, подпомага лечението
- Специфични хистологични белези за алкохолна етиология – липсват при стеатоза и чернодробна цироза
- При типични клинични и лабораторни промени перкутанната чернодробна биопсията не е задължителна. Тя е опасна при остър алкохолен хепатит с тежки коагулационни нарушения
- Специфични хистоморфологични промени - стеатоза, алкохолен хепатит или цироза, смесени форми

5. ФГС – за варици на хранопровода и портална гастропатия

Чернодробна стеатоза

- Без симптоми или неспецифични оплаквания, хепатомегалия (увеличен и гладък черен дроб), абдоминална ехография– хиперехогенен черен дроб, повишение на ГГТ с нормални или леко повишени аминотрансферази и АФ (< 2 пъти над горната референтна граница)
- *Макровезикуларна, по изключение микровезикуларна стеатоза, центрилобуларно; при по-тежка стеатоза – масти в целия ацинус.*

Алкохолен хепатит

Алкохолният хепатит е остра форма на алкохолно чернодробно заболяване с широк спектър от промени – от безсимптомно състояние с промени в лабораторните показатели до фулминантна чернодробна недостатъчност и смърт. Може да бъде самостоятелна форма или да възникне на фона на предхождащо чернодробно заболяване. Свързан е с голяма консумация на алкохол за продължително време.

- Клинични симптоми и белези: Отпадналост, безапетитие, гадене, повръщане, болка в корема, фебрилитет, загуба на телесна маса, диария, хепатомегалия, съдови звезди, палмарен еритем
- Усложнения - жълтеница, асцит, отоци, СБП, енцефалопатия, кръвоизливи, хеморагична диатеза, бъбречна недостатъчност, инфекции, сърдечна недостатъчност, аритмия
- Значими отклонения в лабораторните показатели:
 - Хипербилирубинемия, коагулационни нарушения, хипоалбуминемия, повишени серумен креатинин и урея
 - Анемия, левкоцитоза до левкемоидна реакция; хипонатриемия, хипокалиемия, хипогликемия, , сърдечна аритмия

Характерни морфологични промени:

- *Възпаление и некроза: най-изразени центрилобуларно, балонна дегенерация на хепатоцитите, компресия на синусоидите с обратима портална хипертония; Възпалително-клетъчният инфилтрат е предимно синусоидално и близо до некротични хепатоцити, съдържа полиморфонуклеарни и мононуклеарни клетки.*
- *В допълнение на възпалението и некротата в много случаи се наблюдава стеатоза и алкохолен хиалин - телца на Mallory (вътреклетъчни перинуклеарни агрегати от интермедиерни филаменти , еозинофилни при оцветяване с ХЕ).*
- *Стеатозата и телцата на Малори са специфични за алкохолния хепатит и не са задължително необходими за диагнозата.*

Разпознаване на болните с тежък АХ (критерии за лоша прогноза):

1.Разграничителен фактор (discriminant function – DF, Maddrey index) - индекс за оценка на тежестта на острия алкохолен хепатит

- $DF = [(4.6 \times \text{протромбиново време в сек} - \text{контролното време}) + \text{серумен билирубин в mg/dl}^*)]$

* Ако стойностите на билирубина са в $\mu\text{mol/l}$, то те се прехвърлят в mg/dl (Билирубин в $\mu\text{mol/l} \times 0.0585 = \text{билирубин в mg/dl}$)

- При индекс > 32 хепатитът се приема за тежък (критично болни пациенти), а прогнозата – сериозна. Налагат се спешни реанимационни мероприятия, интензивно наблюдение, лечение с кортикостероиди.
- Прогнозата се влошава допълнително при наличие на чернодробна енцефалопатия (ЧЕ) и бъбречна недостатъчност.
 - Ден 0: DF, ЧЕ, Креатинин + промяна н билирубин (Ден 0 - ден 7)
 - Комбинацията от DF, повишен креатинин базално и ранната промяна на билирубина (Ден 0 - ден 7) дават коректна прогноза за следващите 6 м в 82%

2. MELD индекс

Алкохолна цироза

- Класически критерии за цироза + относително специфични лабораторни промени за алкохолна етиология. Критерий за прогноза - Child-Pugh, MELD индекс.
- Понякога без симптоми до напреднало или усложнено заболяване - хипоалбуминемия, намален брой на тромбоцити, белези на чернодробна недостатъчност и портална хипертония; първичен (хепатоцелуларен) рак на черния дроб

Лечение

- 1. Задължително спиране на алкохолната консумация
- 2. Адекватно хранене и корекция на малнутрицията

- Пълноценната диета намалява токсичния ефект на алкохола (табл.2).
- Малнутриция се установява в различна степен при всички пациенти с алкохолно чернодробно заболяване. Важно е различаването на различните ѝ изяви с оглед корекция на дефицитите - белтъчно-калорийна, дефицит на витамини и микроелементи

Таблица 2. Насоки за хранителен режим при АЧЗ

Препоръки за хранене при АЧЗ
Белтъчини - 1.0–1.5 kg /телесна маса Повечето болни понасят добре стандартни аминокиселинни добавки (поддържат азотния баланс); Специализирани разклонени аминокиселини – при енцефалопатия
Калории – минимум 30 kcal/kg телесна маса или около 2500 kcal/ д - 50–55% - въглехидрати (предпочитат се сложни въглехидрати) - 30–35% - мазнини, предпочитат се богати на ненаситени масти и достатъчно есенциални МК
Ентерално хранене – перорално, чрез сонда - средство на избор Периферно парентерално хранене – втори избор Тотално парентерално хранене – последен избор
Сол и течности – според водния баланс и електролитния статус
Витамини и минерали – свободен прием Заместване на дефицит - Всички витамини от групата В, особено thiamine (B1), pyridoxine (B6); B2, B12, витамин С - Фолиева киселина - витамини А (2 mg/д за няколко седмици)*, Е, Д, К1, - калий, калций, цинк, магнезий

*Внимателно заместване с умерени дози, само при реален дефицит и намаляване или спиране на алкохолната консумация. Опасност от токсични ефекти на вит. А и бета-каротина , потенцирани от алкохола.

- 3. Специфични метаболитни подходи, антиоксидантна / хепатопротективна или антифиброзна терапия
 - Ademetionin: парентерално в доза 5-12 mg/kg (1-3 x 500 mg i v/i m) или перорално - 10-25 mg/kg (2-3 x 500 mg);
 - Витамин Е (alpha-tocopheroli acetas) – 400-500 mg/дневно
 - Silymarin – 420 – 1200 mg/дневно; антифиброзен ефект във високи дози (800 – 1200 mg)
 - Colchicine – 1 mg/ дневно за 2-4 години
- 4. Корекция и лечение на всички възникналите усложнения
 - Разпознаване и незабавно лечение на абстинентния синдром
 - o индивидуализирано според преобладаващата симптоматика на възбуда или депресия, поносимостта, състоянието на черния дроб и функцията на жизненоважни органи
 - o Инфузия на водно-солеви и захарни разтвори
 - o Diazepam, Pyramem, Phenobarbital, Carbamazepin
 - o Витамини - thiamine (вит.В1 - 50-200 mg/д), pyridoxine (вит.В6 – 6 ампули); вит.В2, вит.В12 (500-1000 mcg), вит.С (1000 mg) - парентерално
 - При остър алкохолен хепатит – откриване и лечение на причината за влошаване (запой, инфекции, кръвоизлив, други); антибиотици - парентерално широкоспектърни; контрол и корекция на хемодинамиката, жизненоважни функции и параметри

5. Лечение на тежък остър алкохолен хепатит (DF > 32)

- **Кортикостероиди** (инхибитори на NFkB, цитокини):
 - преднизолон (не изисква чернодробен метаболизъм) или метилпреднизолон 30 - 40 mg за 4-5 седмици
 - противопоказания – остър кръвоизлив от ГИТ, инфекции
 - КС подобряват ранната преживяемост (1-ви месец) при ниска цена; при портална хипертония – хиперкортицизъм
- **Пентоксифилин** (инхибитор на TNF б и други цитокини) в доза 400 mg орално 3 х дневно
 - протекция на бъбречната функция - основна индикация за предпазване и лечение на ХРС и БН
 - увеличава двукратно краткотрайната преживяемост
- Лечение на остра чернодробна недостатъчност
 - екстракорпорална чернодробна диализа
 - чернодробна трансплантация

Медикаментите с недоказана ефективност или в процес на проучване, не се препоръчват за рутинна употреба.

- Пропилтиоурацил, заместване с бетаин; производни на фосфатидилхолина (polyenylphosphatidylcholine (PPC) - екстракти от соеви семена; анти-TNF б (Infliximab 5 mg/kg i v) - самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди; опасност от инфекциозни усложнения; моноклонално анти TNF а, IL 10 - антифибротичен ефект; Talidomode - блокира процесите водещи до апоптоза или некроза; корекция на инсулиновата резистентност и други

Чернодробна трансплантация

- Само след документирана абстиненция за период от поне 6 м преди трансплантацията и психологична оценка на алкохолната зависимост
- Възстановяване на алкохолната употреба след трансплантация се наблюдава в 50% през първите 5 г, а злоупотреба – в 15%.

Еволюция и прогноза

Чернодробната стеатоза е обратимо състояние при спиране на алкохолната консумация за 2 до 4 седмици в повечето случаи. При продължаването ѝ може да се развие алколен хепатит или цироза на черния дроб (фиг. 1, табл. 3).

Морфологичните белези, предсказващи преход към напреднала фиброза и цироза са : тежка степен на стеатозата, смесен тип -макро- и микровезикуларна стеатоза, гигантски митохондрии; перивенуларна фиброза.

При алкохолен хепатит късната преживяемост е по-добра у тези, които спират да пият алкохол, въпреки че е по-ниска от тази в общата популация. В много малка част от случаите промените са напълно обратими.

ЧЦ е по-честа у лица със затлъстяване и по-изразена стеатоза, отколкото при нормално тегло и липса на стеатозаен черен дроб.

Трансплантираните болни имат сходна преживяемост в сравнение с тези с другите етиология.

Таблица 3. Прогноза при различните форми на алкохолната чернодробна болест

Форма	Стеатоза	Алкохолен хепатит	Цироза
Прогноза	Отлична	Различна	Внимателна оценка
Възвратимост на промените	Да	Възможна	Не

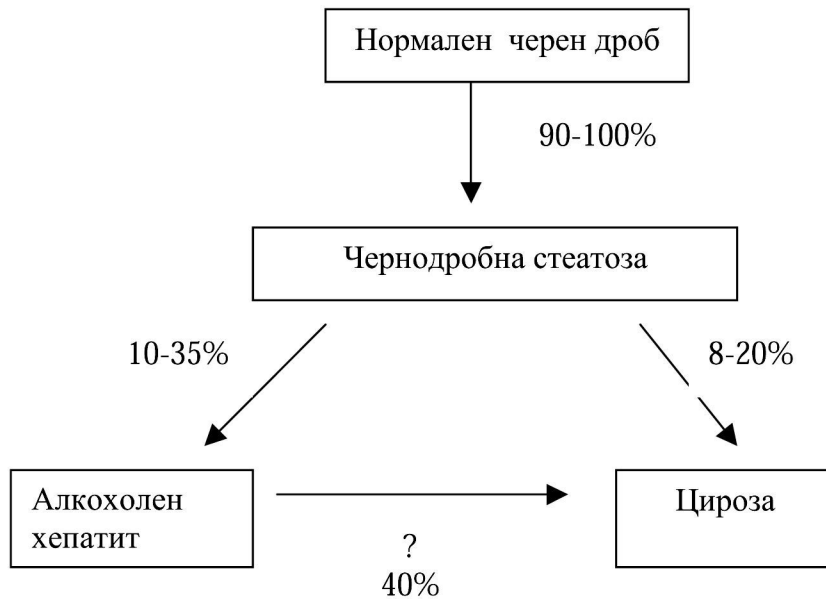
Алкохол и хроничен хепатит С

Алкохолът увеличава репликацията на HCV от 2 до 5 пъти и намалява отговора на интерфероновата терапия. Той е независим фактор за клинична и хистологична прогресия на HCV инфекция. Рискът за чернодробна цироза и декомпенсирано чернодробно заболяване нараства 2-3 пъти и настъпва по-бързо.

Няма консенсус относно безопасното количество алкохол при пациентите с HCV . Въпреки това всички препоръчват инфектираните с HCV да не приемат напитки, съдържащи алкохол.

На хоспитализация в гастроентерологично отделение/клиника подлежат всички болни в увредено общо състояние с данни за алкохолен хепатит и декомпенсирана цироза, друга или многоорганна недостатъчност _напр. фебрилитет, БН, бързо влошаване на чернодробните показатели, чернодробната функция или коагулопатия, както и тези за диагностично уточняване при иктер, асцит, чернодробна енцефалопатия с неясна етиология; за корекция на малнутриция.

Проследяване – ОПЛ и гастроентеролог – на 6 месеца: клиничен преглед, лабораторен контрол на ГГТ, АФ, АСАТ, АЛАТ, хематологични показатели, при необходимост - билирубин, протромбиново време, общ белтък, албумин и други



Фигура 1. Прогресия на алкохолното чернодробно заболяване