

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.Н. АКАЛАЕВ^{1,2}, А.А. СТОПНИЦКИЙ^{1,2}, Г.З. АРИПХОДЖАЕВА², М.К. САИДОВА³

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский институт усовершенствования врачей,

³Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан

Печень является барьером на пути фактически всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека. Попадая в организм различными путями, гепатотоксические агенты нарушают структуру и функцию клеточных мембран гепатоцитов, вызывая так называемый токсический гепатит – один из наиболее распространенных видов патологии, вызываемой действием различных химических веществ, а также различных эндотоксинов. Основные этиологические причины развития токсического гепатита – это употребление алкоголя, гепатотоксичных медикаментов, ядохимикатов, тяжелая эндотоксемия на фоне ожоговой болезни, перитонитов, панкреонекроза. Несмотря на большое количество научных работ, посвященных токсическому поражению печени, до сих пор не ясны патогенетические причины его развития, нет четких ранних маркеров гепатита. Отсутствие четких диагностических критериев на раннем этапе приводит к поздней диагностике, фактически уже на стадии развития печеночной недостаточности и соответственно неадекватной медикаментозной коррекции. Перспективным направлением являются исследования генов семейства цитохрома P450, дефицит или мутация которых возможно приводит к развитию токсического гепатита. Также недостаточно изучена взаимосвязь токсического поражения печени при острых химических отравлениях и иммунного статуса организма. Таким образом, обзор вышеуказанных нерешенных вопросов, рассмотренных в статье Акалаева Р.Н. и соавторов, показывает необходимость дальнейших исследований в области токсических гепатитов.

Ключевые слова: токсический гепатит, отравления, гепатотоксичные медикаменты, эндотоксикозы, генетические исследования, иммунологические исследования, маркеры токсического гепатита, ранняя диагностика.

TOXIC LIVER DAMAGE IN ACUTE POISONING AND ENDOGENOUS INTOXICATION (LITERATURE REVIEW)

R.N. AKALAEV^{1,2}, A.A. STOPNITSKY^{1,2}, G.Z. ARIPKHODJAEVA², M.K. SAIDOVA³

¹Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

³Bukhara branch of the Republican Research Centre of Emergency Medicine, Bukhara, Uzbekistan

The liver is a barrier to the most of foreign substances that enter the human body. Entering the body in various ways, hepatotoxic agents disrupt the structure and function of the cell membranes of hepatocytes, causing the so-called toxic hepatitis - one of the most common types of pathology caused by the action of various chemicals, as well as various endotoxins. The main etiological causes of toxic hepatitis are alcohol, hepatotoxic drugs, pesticides, severe endotoxemia due to burn disease, peritonitis, necrotizing pancreatitis. Despite many researches devoted to toxic liver damage, its

pathogenetic causes are still not clear and there are not accurate early markers of hepatitis. The lack of early precise diagnostic criteria leads to late diagnosis, in fact, when liver failure has already developed, accordingly, inadequate drug therapy. A promising area is the study of genes of the cytochrome P450 family, a deficiency or mutation of which may lead to toxic hepatitis development. Also, the relationship between toxic liver damage in acute chemical poisoning and the body's immune status has not been sufficiently studied. Thus, the review of the above unsolved issues considered in the article by R.N. Akalaev and co-authors, shows the need for further research in the field of toxic hepatitis.

Key words: *toxic hepatitis, alcohol poisoning, poisoning with hepatotoxic drugs, endotoxycosis, burn disease, genetic studies, immunological studies, markers of toxic hepatitis, early diagnosis.*

В современном представлении острое отравление – это патологическое состояние, возникающее в результате нарушения химического равновесия, вследствие взаимодействия биохимических структур («рецепторов токсичности») организма человека с токсическими веществами различного происхождения [3,13,31].

Токсический гепатит – один из наиболее распространенных видов патологии, вызываемый действием различных химических веществ, включая лекарства, ядохимикаты, алкоголь и т.д., а также различных эндотоксинов, включая компоненты распада белков при ожоговой токсемии, перитонитах, панкреонекрозе [1,32].

Лекарственные средства, как правило, представлены веществами с мощной биологической активностью и терапевтической эффективностью, однако большинство их обладают потенциальной опасностью и нередко имеют тяжелые последствия, приводящие к инвалидизации или летальному исходу [4,12].

По мнению ряда исследователей, только лишь 13-15% новых лекарственных препаратов, выходящих на рынок, отвечают современным требованиям фармакодинамики и фармакокинетики, безопасности, при этом зачастую токсическое свойство лекарственного средства выявляется только после того, как оно попадает в аптечную сеть.

В США, по данным американского Управления контроля качества пищевых продуктов и лекарств (FDA), осложнения, вызванные применением лекарственных средств, составляют до 25% от всех причин, приводящих к росту показателя смертности населения, находясь на четвертом месте после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и острых нарушений мозгового кровообращения [8,12].

Согласно последним данным статистики, в Соединенных Штатах негативное воздействие лекарственных средств ежегодно приводит к смерти около 120-125 тысяч человек [8].

Нам хорошо известен и часто используется в процессе самолечения повышенной температуры и болевого синдрома так называемый «безвредный» препарат парацетамол, однако именно он лидирует в Соединенных Штатах и Европейском Союзе по количеству случаев передозировки и отравлений, приводящих к тяжелым поражениям печени и даже к смертельному исходу.

Что касается Узбекистана, то ввиду отсутствия достоверной статистической информации, связанной с выявлением побочных эффектов препаратов и их передозировок, мы можем только предполагать что реальная ситуация с лекарственной интоксикацией населения не менее сложная, чем в развитых странах [8].

В последние годы гепатотоксичность резко увеличившегося количества используемых в лечебной практике медикаментозных препаратов стала одной из главнейших проблем клинической токсикологии [4,8].

В настоящее время специалистами по фармакологической безопасности выявлено около 1200 лекарств, обладающих токсическим воздействием на печень и приводящих в процесс их применения к поражению паренхимных клеток с развитием медикаментозного гепатита различной степени выраженности [11,17].

Токсические гепатиты, вызываемые применением в лечебной деятельности лекарств, становятся причинами от 5 до 12% от всех госпитализаций по поводу гипербилирубинемии, то есть желтухи и до 15-17% случаев развития острой печеночной недостаточности. В связи с этим обяза-

тельной частью всех проводимых доклинических испытаний гепатопротекторов стало искусственное формирование медикаментозного гепатита [11,12].

Большинство поступающих перорально в организм медикаментов являются липофильными, неполярными веществами, в связи с чем перенос их молекул через билипидный слой клеточной мембраны кишечного эпителия происходит путем пассивного транспорта по градиенту концентрации или, если они являются гидрофильными полярными веществами, то их всасывание происходит при помощи таких транспортных белков, как альбумины [8,11,12].

В печени в дальнейшем осуществляется элиминация лекарственных веществ путем их превращения из неполярных гидрофобных соединений в полярные гидрофильные, а также другие этапы биотрансформации чужеродных соединений. Данный процесс происходит при участии ферментов гепатоцитов (монооксигеназы), которые расположены в микросомах и комплексе Гольджи, при этом главным действующим компонентом процессов окисления выступают мультиферментный комплекс гемопротеин цитохром P450 и кофермент никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат (НАДФ) [8,9,12,21,32].

Клиническими токсикологами и другими исследователями токсичности медикаментозных средств выявлено, что если принимать парацетамол в дозе не более 4 граммов, то осложнения в виде токсических поражений печени маловероятны. Однако длительное, то есть более трех суток, употребление парацетамола в дозах превышающих 5 грамм в сутки, а также однократный прием дозы более 15 грамм препарата вызывают высокий риск развития нарушений функции печени, вследствие ее органического поражения. Основную опасность представляет образование токсичных метаболитов, таких как N-acetyl-benzoquinone-imine (NAPQI) в результате окисления на цитохроме P450 по механизму летального синтеза [23,25,28,30].

При этом передозировка парацетамола приводит к сокращению запасов глутатиона, который является основным блокатором разрушающего его действия на печень, в итоге токсичные метаболиты связываются с белками клеточных мембран гепатоцитов, что приводит

к массивному некрозу печеночной паренхимы. При этом исследователи особо отмечали резкое усиление гепатотоксического действия парацетамола при сочетании его с этиловым спиртом [3,19,20,21,23].

Основной причиной развития токсических гепатитов остается злоупотребление алкоголем и его суррогатами. Токсический алкогольный гепатит, в основе которого лежат дистрофические и некротические изменения паренхимы печени, сопровождается нарушением всех ее жизненно важных функций. Поражение печени проявляется снижением синтетической, детоксикационной и регуляторной (влияние на межклеточный и другие виды обмена) функций [1,4,13,18,27]. Наиболее часто острая алкогольная гепатопатия протекает в форме цитолитического синдрома, под которым понимают нарушение проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов. Клиническими проявлениями этого синдрома являются внезапное увеличение и болезненность печени, иктеричность склер и кожи, явления общей интоксикации, лихорадка, а в далеко зашедших случаях – печеночная энцефалопатия. Продукты деструкции паренхимы печени принимают непосредственное участие в формировании эндогенной интоксикации, которая, в свою очередь, ведет к нарастанию дегенеративно-дистрофических изменений в печени и других паренхиматозных органах, способствуя развитию осложнений, в том числе инфекционных [9].

Также печень является одним из главных органов мишеней при развитии эндогенной интоксикации (ЭИ), формирующейся при различных заболеваниях в результате накопления в организме различных токсикантов эндогенного происхождения при недостаточности функции системы естественной биологической детоксикации [9].

Первые данные о развитии эндотоксикозов при острых отравлениях веществами прижигающего действия, нейротропными ядами (барбитураты, алкоголь, угарный газ, фосфорорганические соединения) были опубликованы Лужниковым Е.А. и соавт. в 1989 годах. Авторами было доказано, что уже с токсикогенной стадии острых отравлений отмечается повышенный уровень в крови СМ и рост гематологических ин-

дексов интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса сдвига нейтрофилов), а также снижение связывающей способности альбумина, сдвиги которых отклонялись от нормы в 1,4-3,4 раза [13,14,15].

Несмотря на существенное молекулярное, биохимическое и клиническое различие эндотоксикозов одним из основных органов мишеней для токсинов является печень с формированием токсических гепатитов (ТГ), тяжесть развития которой напрямую зависит от концентрации и длительности воздействия факторов ЭИ [7].

Отдельную группу пострадавших с изменениями функции печени представляют пациенты с обширными и глубокими ожогами. Явления гепатита наблюдаются во всех периодах ожоговой болезни [9,24,29]. Нарушение проницаемости сосудов, которое отмечается сразу после ожоговой травмы, своего пика достигает спустя 6-8 часов, когда становится очевидным снижение объема циркулирующей крови. В результате этого происходит переход внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство неповрежденных тканей. В обожженных тканях повышается осмотическое давление, что служит усилению тока жидкости в эту зону и увеличению отека, которое обусловлено увеличением в них ионов натрия. Осмолярность интерстициальной жидкости повышается еще больше за счет последующего выхода в нее из сосудистого русла белка, в основном, альбуминов, обладающих способностью удерживать воду массой в 17 раз превышающую массу самого белка. От потери белка, циркулирующего в сосудистом русле, во многом зависит развитие отека в необожженных тканях, который особенно выражен при ожогах свыше 30% поверхности тела. При тяжелых ожогах, вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран, ионы натрия из внеклеточного пространства проникают в клетки и влечут с собой воду, что грозит развитием внутриклеточного отека [3,19,32].

Развивающаяся гиповолемия становится причиной гемодинамических расстройств, выражающихся в падении сердечного выброса, повышении общего периферического сопротивления сосудов, снижении центрального венозного давления, давления в легочной артерии и общего системного давления, обуславливающих дальнейшее уменьшение регионарного крово-

тока в почках, печени и поджелудочной железе. Одновременно нарастающие гемоконцентрация с гиперкоагуляцией, нарушение реологии крови (ухудшение деформируемости эритроцитов, повышение вязкости) приводят к дальнейшим микроциркуляторным изменениям тканей, которые проявляются вторичным некрозом в зоне термического воздействия, появлением острых эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте, ранними пневмониями, развитием печеночно-почечной и сердечно-легочной недостаточности [32].

По данным токсикологических и комбустиологических центров СНГ, Европейского Союза, США, поражения печени встречаются у 25-47% пациентов, поступающих с острыми химическими отравлениями, от 60 до 95% всех случаев токсического гепатита возникает в результате тяжелой эндогенной интоксикации [9,22,32].

Гепатотропные яды, их метаболиты и эндогенные токсины вызывают различные химические реакции в клетке — истощение восстановленного глутатиона или оксидативный стресс с последующим влиянием на белки, липиды и ДНК. Это приводит к апоптотической смерти клетки и усилению влияния цитокинов на иммунную систему печени, так как в процесс вовлекаются органеллы клетки — митохондрии, цитоскелет, эндоплазматический ретикулум, микротрубочки и ядро [25]. По данным ряда авторов, возможно не прямое влияние ксенобиотиков на органеллы клетки через активацию или ингибирование сигнальных киназ, факторов транскрипции и экспрессию профильных генов. Исходом может быть запуск некротического или апоптотического процесса либо усиление влияния цитокинов на иммунную систему [3].

Печень является барьером на пути фактически всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека. Попадая в организм различными путями, гепатотоксические агенты нарушают структуру и функцию клеточных мембран гепатоцитов, усиливают процессы перекисного окисления липидов, изменяют процессы регенерации и функции гепатоцитов, что сопровождается, прямо и косвенно, нарушениями иммунной реактивности [3].

Токсическое поражение печени может проявляться в острой и хронической форме. Острое поражение печени характеризуется некрозом и

жировой дистрофией клеток печени, гемодинамическими расстройствами, отеком и белковой дистрофией клеток. Развивается через 2-3 дня после воздействия повреждающего агента и сопровождается повышением температуры тела, слабостью, потерей аппетита, болями в правом подреберье, интенсивной окраской мочи, желтушностью склер и кожи [3,32]. Возможно развитие геморрагического и гепаторенального синдромов. В отличие от острых токсических гепатитов клиническая картина на хронических токсических поражений печени невыраженная, характеризуется относительно доброкачественным течением без склонности к прогрессированию. Практически не бывает четких признаков печеночной недостаточности и исходов в цирроз печени. Хронический токсический гепатит (ХТГ) по клинико-морфологическим признакам и течению ближе всего стоит к так называемому неспецифическому реактивному гепатиту. Несмотря на длительность процесса, летальных исходов, наступивших непосредственно в результате поражения печени, не наблюдается. ХТГ имеет длительное течение с периодическими обострениями, наступающими обычно в связи с переутомлением или погрешностью в диете. Для ХТГ профессионального генеза характерно постепенное развитие заболевания, начинающегося с диспепсических жалоб, присоединения билиарного синдрома, умеренного увеличения печени и нарушения ее функционального состояния. Обследование больного на маркеры вирусных гепатитов В, С и D позволяет исключить вирусную этиологию заболевания. Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей играет большое диагностическое значение. В сложных случаях диагностики рекомендуется применять компьютерную томографию (КТ) с определением плотности печени [3,32]. КТ позволяет получить изображение печени в виде последовательных горизонтальных срезов. Диагностика ТГ включает установление гепатита на основании уровня билирубина и его фракций, альбумина в крови и протромбинового индекса (снижение), активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы и исключения вирусной этиологии заболевания. Необходимо учитывать другие симптомы интоксикации, изменения со стороны крови, нервной системы [3,32].

Актуальным направлением изучения токсического гепатита являются генетические исследования [7,12], которые широко проводились у лиц, находившихся в контакте с радиацией, бериллием, СВЧ и страдавших профессиональными аллергодерматозами. Данные таких исследований в комплексе с клинико-функциональными характеристиками помогают выявить предрасположенность к заболеванию и выявлению лиц с индивидуальной предрасположенностью к определенным производственным вредностям.

Как известно, процессы биотрансформации ксенобиотиков протекают с участием цитохрома P450 в печени, сопряжены с образованием агрессивных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, при этом развивается повреждение печени и развитие токсического гепатита. Одним из представителей семейства цитохрома P450 является CYP2E1. Ген CYP2E1 картирован на 10 хромосоме в области 10q24.3, экспрессируется в основном в печени [27, 30, 32].

Таким образом, генетические исследования являются актуальным направлением изучения токсических гепатитов. В Узбекистане изучение предрасположенности к хроническим (производственным) токсическим гепатитам широко проводилось в 2006–2009 гг. По данным Даминова Т.О., изучены особенности распределения HLA-антигенов у больных с хроническими вирусными гепатитами в узбекской популяции и у больных с ХТГ профессионального генеза []. HLA-типирование проводили в лаборатории тканевого типирования Института иммунологии АН РУз с помощью стандартного двухступенчатого микролимфоцитотоксического теста. Результаты исследования показали, что наиболее часто у больных с ХТГ выявлялись антигены: A2, A25, B16, B8, B22. Для всех этих антигенов выявлена статистическая значимость. Наличие этих антигенов в составе HLA-фенотипа индивидуумов повышает риск развития ТГ у их обладателей. Изучены также и гаплотипы HLA. Значимость была установлена для гаплотипов A2/B8, A2/B15, A25/B22, наследование которых повышает риск развития ТГ. Полученные данные свидетельствуют о наличии HLA-ассоциированного генетического контроля в передаче предрасположенности к ХТГ в узбекской популяции [3].

Данные исследования позволяют предположить их эффективность в изучении наследственной предрасположенности к острым токсическим гепатитам вследствие воздействия экзотоксинов и токсическим поражениям печени при эндогенной интоксикации, однако подобные работы в настоящий момент еще не проводились [30].

В последние годы опубликовано достаточно много работ, посвященных токсическим поражениям печени, однако по прежнему отсутствует единый взгляд на патогенез развития токсического гепатита, нет четких диагностических критериев, позволяющих дифференцировать его от инфекционного на раннем этапе, не определена роль гипоксии и окислительного стресса в развитии поражения печени при тяжелых отравлениях, не изучены морфологические различия изменений структуры печени при острых химических отравлениях различной этиологии и при эндогенной интоксикации [18,32].

Также недостаточно изучена взаимосвязь токсического поражения печени при острых химических отравлениях и иммунного статуса организма. Отсутствие четких диагностических критериев ТГ при острых химических отравлениях на раннем этапе приводит к его поздней диагностике, фактически уже на стадии развития печеночной недостаточности и соответственно поздней и неадекватной медикаментозной коррекции. Соответственно считаем огромное значение в профилактике, интенсивной терапии токсических поражений печени будет иметь включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, обладающих антиоксидантными, антигипоксантами, мембранопротекторными и иммуномодулирующими свойствами [16,32]. Применение гепатопротекторов позволяет снизить повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов и улучшить репаративные процессы в

печени, а использование иммуномодуляторов воздействует на иммунитет, корректируя развивающиеся нарушения и улучшая репаративные процессы в гепатоцитах [16]. Однако алгоритм их применения при токсических гепатитах на раннем этапе острых отравлений до настоящего времени не разработан.

Анализ литературы и работы токсикологических и ожоговых отделений РУз показал отсутствие единого, дифференцированного по степени тяжести отравления подхода к тактике интенсивной терапии ТГ. Кроме того, в нашей стране, на уровне субфилиалов РНЦЭМП, больные с острыми отравлениями поступают не в специализированные токсикологические, а в реанимационные отделения. Данная ситуация приводит к зависимости качества оказываемой помощи от квалификации и опыта врача. В связи с этим существует острая необходимость в создании единого алгоритма лечебных мероприятий на основании четкой и общепринятой методики оценки тяжести состояния при токсических гепатитах.

Обширная термическая травма сопровождается развитием неспецифического синдрома системного ответа воспаления – ССОВ, которая лежит в основе осложнений ожоговой болезни и высокой летальности. Развивающийся неконтролируемый ССОВ становится причиной повреждения тканей, иммунодефицита с развитием гнойно-септических осложнений, с последующей полиорганной недостаточностью. Как показывают исследования, токсический гепатит у тяжелообожженных, которые госпитализированы в РНЦЭМП развивается в 82,9% случаев [9].

Таким образом, вышеприведенные нерешенные вопросы в диагностике и тактике интенсивной терапии токсических гепатитов при экзо- и эндотоксикозах требуют дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз. Фарматека 2008; 2:25-31.
2. Абрамова М.В. Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя. Вестн ВолгГМУ 2008; 26(2):27-30.
3. Агзамова Г.С., Алиева А.М. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы). Медицина труда и промышленная экология. М 2009; 44-47.
4. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. М ГЭОТАР-Медиа 2009; 23:384

5. Батоцыренов Б.В., Ливанов А.А., Пивоварова Л.П. и др. Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами в критических состояниях. *Анест реан* 2005; 6:33-35.
6. Буторова Л.И. Лекарственные поражения печени. М ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». 2010:65.
7. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Эксперимент клин гастроэнтерол* 2014; 8:96-100.
8. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. *Гастроэнтерол Санкт-Петербурга* 2012; 1:6-25.
9. Зимин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите. *Вопр мед хим* 2001; 47:346.
10. Иванишкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры. *Рос журн гастроэнтер гепатол колопроктол* 2009; 19(2):20-29.
11. Попик Г.С., Коваленко С.Ф., Корнован Г.В. и др. Лекарственные поражения печени в амбулаторной практике. *Крым тер журн* 2010; 2(2):300-304.
12. Лопаткина Т.Н. Лекарственные поражения печени. *Практическая гепатология* (ред. Н.А. Мухин). М 2004; 133-136.
13. Лужников Е.А. Клиническая токсикология: учебник – 4-е изд., перераб. и доп. М Мед информ агентство 2008; 576.
14. Лужников Е.А. Острые отравления у взрослых и детей. М Эксмо 2009:94-96.
15. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Рук-во для врачей. СПб 2000; 33-39.
16. Скрипник И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. *Сучасна гастроэнтерол* 2009; 4(48):22-31.
17. Степанов Ю.М., Филипова А.Ю., Кононов И.Н. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение. *Провизор* 2005; 5:15-18.
18. Хомерики С.Г. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Гастроэнтерол* 2012; 1:27-34.
19. Boone L., Meyer D., Cusick P. et al. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. *Vet Clin Pathol* 2015; 34(3):182–188.
20. Borlak J., Chatterji B., Londhe K. B., Watkins P. B. Serum acute phase reactants hallmark healthy individuals at risk for acetaminophen-induced liver injury. *Genome Med* 2013; 5(86):2–14.
21. Cunningham C.C., Coleman W.B., Spach P.I. The effects of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial energy metabolism. *Alcohol* 2010; 25:127-136.
22. Kumar G., Banu G.S., Rajasecara M. Biochemical activity of selenium and glutathione on country made liquor induced hepatic damage in rats. *Ind J Clinic Biochem* 2007; 22(1):105–108.
23. Kuvandik G., Duru M., Nacar A. et al. Effects of Erdosteine on Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in Rats. *Toxicologic Pathology* 2008; 36:714-719.
24. Reeves P., Nielsen F., Fahey G. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *J Nutr* 1993; 123(11):1939-1951.
25. Ozer J., Ratner M., Shaw M. et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicol* 2008; 245(3):194–205.
26. Rose, C.I, Henderson, A. R. Reaction rate assay of serum sorbitol dehydrogenase activity at 370 C. *Clin Chem* 1975; 21:1619–1624. 10.
27. Singh A., Bhat T.K., Sharma O.P. Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity. *J Clin Toxicol* 2011; S4:001:2–19.
28. Somanawat K., Thong-Ngam D., Klaikeaw N. Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(12):1962–1967.
29. Yu Z., Fu S.P., Zhan J., Li C. Q. Investigation of application of ALT/ALP ratio in the differential diagnosis of jaundice. *J Biosci Med* 2012; 2(3):1–4. 15.
30. Yew W.W. Drugs and hepatotoxicity. *Respirol* 2006; 11:699-707.

31. Wang X., Cederbaum A.I. S-adenosyl-L-methionine attenuates hepatotoxicity induced by agonistic Jo2 Fas antibody following CYP2E1 induction in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317(1):44-52.
32. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity. N.Y. Appleton-Centaur Crofts, 2000;530-532.

ЎТКИР ЗАҲАРЛАНИШЛАР ВА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯЛАРДА ЖИГАРНИНГ ТОКСИК ЗАРАРЛАНИШИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Р.Н. АКАЛАЕВ^{1,2}, А.А. СТОПНИЦКИЙ^{1,2}, Г.З. АРИПХОДЖАЕВА², М.К. САИДОВА³

¹Республика шошилнч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

²Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент, Ўзбекистон

³Республика шошилнч тиббий ёрдам илмий марказ Бухоро филиали, Бухоро, Ўзбекистон

Одам организмига тушаётган барча ёт моддалар учун жигар тўсиқ бўлиб хизмат қилади. Организмга турли хил йўллار билан кираётган гепатотоксик воситалар, яъни ҳар хил кимёвий моддалар, турли хил эндотоксинлар гепатоцитлар ҳужайра мембранасининг структура ва функционал фаолиятини издан чиқариб, кенг тарқалган патологиялардан бири ҳисобланган – токсик гепатитга олиб келади. Токсик гепатит ривожланишининг асосий этиологик сабабчиларидан алкоголь, гепатотоксик дори воситалари, заҳарли химикатларни қабул қилиш, шунингдек куйиш касаллиги, перитонитлар, панкреонекрозларда учрайдиган оғир эндотоксикозлар бўлиб хизмат қилади. Жигарнинг токсик гепатитига бағишланган кўплаб илмий ишлар олиб борилаётганига қарамасдан, ҳалигача унинг патогенетик ривожланиш сабаблари, гепатитнинг аниқ эрта мезонлари мавжуд эмас. Эрта даврларда аниқ ташхисот мезонларининг мавжуд эмаслиги кеч ташхисот ўтказишга сабаб бўлади, яъни жигар етишмовчилиги стадиясида, бу эса ўз йўлида ноадекват медикаментоз коррекцияга сабаб бўлади. Цитохром Р450 оиласига мансуб генларни тадқиқот қилиш истиқболли йўналиш ҳисобланади, уларнинг етишмовчилиги ёки мутацияси токсик гепатитга олиб келиши эҳтимолдан йироқ эмас. Худди шунингдек, ўткир кимёвий заҳарланишлар ҳамда организмнинг иммун статуси билан жигарнинг токсик зарарланиши орасида ўзаро боғлиқлик етарлича ўрганилмаган. Шундай қилиб, Акалаев Р.Н. ва унинг ҳаммуаллифларининг мақоласида токсик гепатитларга хос юқорида кўрсатилган барча ҳал қилинмаган муаммолар шарҳи кейинчалик текширилиши ва такомиллашиши зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: *токсик гепатит, алкогольдан заҳарланиш, гепатотоксик медикаментлардан заҳарланиш, эндотоксикозлар, куйиш касаллиги, генетик текширувлар, иммунологик текширувлар, токсик гепатит маркерлари, эрта ташхисот.*

Сведения об авторах:

Акалаев Рустам Нурмухамедович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела токсикологии РНЦЭМП. E-mail: dr.akalaev@mail.ru (контакт).

Стопницкий Амир Александрович – доктор философии, докторант научно-клинического отдела токсикологии РНЦЭМП. E-mail: toxicologamir@mail.ru.

Арипходжаева Гульноза Зайнутдиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нефрологии, гемодиализа и трансплантации почки ТаШИУВ.

Саидова Малика Камаловна – врач-токсиколог Бухарского филиала РНЦЭМП. E-mail: s.m.k_19@mail.ru.

Authors

Rustam Akalayev – MD, DSc, Professor, Head of the Department of Toxicology, Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan. Head of the Department of Nephrology, Hemodialysis and Kidney Transplant, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Uzbekistan. E-mail: dr.akalaev@mail.ru.

Amir Stopnitsky – MD, PhD, Doctoral Student on Toxicology in Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan. E-mail: toxicologamir@mail.ru.

Malika Saidova – MD, Physician Toxicologist, Bukhara branch of Republican Research Centre of Emergency Medicine, Bukhara, Uzbekistan. E-mail: s.m.k_19@mail.ru.