

ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Юрий Васильевич Зобнин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов;
кафедра внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии,
зав. – к.м.н., доц. Ю.В. Зобнин)**Резюме.** В лекции излагаются сведения об особенностях метаболизма ксенобиотиков, а также об их влиянии на развитие повреждения печени облигатными и идиосинкратическими токсическими агентами у детей.**Ключевые слова:** печень; ксенобиотики; отравление у детей.

TOXIC INJURY OF THE LIVER IN CHILDREN

Yury Vasilyevich Zobnin

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The data on the features of metabolism of xenobiotics and also on their influence on development of injury of liver by obligate and idiosyncratic toxic agents in children is stated in the lecture.**Key words:** liver; xenobiotics; poisoning in children.

Возникновение жизни на Земле потребовало защиты первых примитивных организмов от агрессивной окружающей среды, составными элементами которой были разнообразные чужеродные химические вещества, не входящие в биотический круговорот – ксенобиотики (от греч. ξένος – чуждый и βίος – жизнь). Ксенобиотики, попадая в живые организмы, могут вызывать различные прямые нежелательные эффекты. В условиях разнообразных химических воздействий на живой организм в процессе эволюции выработались системы биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивающие сохранение и поддержание гомеостаза.

Биохимические механизмы трансформации ксенобиотиков принадлежат к наиболее древним. Биотрансформация ксенобиотиков может приводить к образованию токсичных метаболитов. Эволюционное развитие привело к постепенному усложнению биохимического пути детоксикации ксенобиотиков, их метаболизма, направленного на такое преобразование, которое способствовало бы быстрейшему их выведению из организма или полному разрушению до нетоксичных продуктов.

В течение уже нескольких десятилетий известно, что токсикокинетика и фармакокинетика ксенобиотиков значительно изменяется с возрастом. Сравнивая педиатрическую популяцию со взрослым населением, наблюдают многие физиологические изменения, которые оказывают большое влияние на токсикокинетический и фармакокинетический профили ксенобиотиков в зависимости от возраста.

Напомним, что токсикокинетика изучает судьбу ядов, а фармакокинетика – судьбу лекарств и их метаболитов в различных тканях и жидкостях организма (кровь, моча, фекалии, спинномозговая жидкость, органы...). Оба процесса связывают дозу экзогенного вещества с его концентрацией, а затем с токсическими или фармакологическими эффектами путем изучения токсикокинетико-токсикодинамических и фармакокинетико-фармакодинамических отношений. Токсикокинетика и фармакокинетика делятся на три основные фазы, называемые абсорбцией (А), распределением (D) и элиминацией (Е), от которых зависит изменение концентрации ксенобиотика в организме человека и млекопитающих. На стыке этих фаз находятся: перенос ксенобиотиков и их метаболизм. Основными токсикокинетическими и фармакокинетическими параметрами являются: биодоступность, объем распределения и клиренс (очищение).

У детей возможны различные пути поступления ксенобиотиков. Основным является оральный путь. При этом желудочно-кишечный тракт подвергается

наибольшим физиологическим изменениям по мере взросления человека.

Так, скорость эвакуации содержимого желудка и перистальтика кишечника существенно различаются у недоношенных и родившихся в срок новорожденных. Так, время опорожнения желудка у недоношенных детей на 10% больше, чем у родившихся в срок. У недоношенных детей наблюдалась и незрелость кишечной перистальтики, что может привести к ускорению абсорбции ксенобиотиков. Частота и амплитуда дуоденальных сокращений возрастают с гестационным возрастом.

Концентрация водородных ионов (рН), следовательно, кислотность желудочного содержимого, значительно изменяется от периода новорожденности до детства. Они минимальны при рождении (рН близко к 6), что связано, основном с низкой секрецией соляной кислоты париетальными клетками, а также с уменьшением объема желудочной жидкости в первые месяцы жизни ребенка. Значение рН достигает показателей, подобных взрослым (близким к 1 в тощей кишке), через 2-3 года жизни, а может затягиваться до достижения возраста 4 лет.

Описываемое изменение во времени рН и, следовательно, кислотности желудка имеет два основных последствия: изменение рН-зависимой стабильности ксенобиотиков (лекарств) и изменение степени ионизации кислотно-основных лекарственных средств. Поэтому биодоступность нестабильных лекарственных и других веществ в кислой среде будет выше в первые месяцы жизни за счет снижения их деградации в желудке. С другой стороны, низкая кислотность в желудке может снизить биологическую доступность слабых кислот, таких как фенотербитал (Gardenal®) или фенитоин (Dilantin®) вследствие уменьшения пассивной трансклеточной диффузии ксенобиотика в ионизированной форме.

Билиарная и другие функции печени прогрессивно созревают от момента рождения до возраста 1 года и более. Желчь играет ключевую роль в растворении жира. Низкое экзокринное образование желчи и незрелость гепатобилиарных носителей вызывают мальабсорбцию жира, а также всех липофильных ксенобиотиков. Поглощение жира у младенца, родившегося в срок, оценивается при рождении в 80-90%, а в течение первого года жизни достигает свыше 90%.

Имеющееся изменение состава желчных солей тоже может играть свою роль в функциональной незрелости желчи. Так, концентрации холевой и хенодесоксихолевой кислот составляют 40% и 37% от соответствующих показателей в зрелом возрасте. Однако в течение первого месяца жизни новорожденного соотношение между этими двумя кислотами составляет от 2,5:1 до 1,2:1. Тип

конъюгации желчных кислот (первоначально, в основном, в отношении таурина) значительно изменяется с течением времени. Скорость конъюгации желчных кислот с глицином с возрастом постепенно возрастает.

В желудочно-кишечном тракте присутствуют гликопротеиды-транспортёры и некоторые метаболические ферменты. Они встречаются особенно часто в энтероцитах – клетках тонкого кишечника. Кишечник является основным органом метаболизма ксенобиотиков, влияющим на их пероральную биодоступность. Распределение цитохрома P450 (CYPs) неодинаково между кишечником и печенью. Так, в кишечнике CYP 3A4 и 3A5 составляют более 80% CYP энтероцитов. CYP2C9 составляет 14%, другие CYP – значительно меньше.

Участие кишечных ферментов в метаболизме может уменьшать часть дозы активного ингредиента, поглощаемой желудочно-кишечным трактом. Поэтому изменение их активности, зависящее от возраста, может иметь прямые последствия для биодоступности вводимых перорально ксенобиотиков (медикаментов).

Распределение ксенобиотика в тканях является производным от таких его физико-химических параметров, как липофильность, молекулярный вес, степень ионизации, а также от физиологических параметров организма, которые могут изменяться с возрастом, таких как концентрация определенных белков плазмы (альбумин, α -1 кислый гликопротеин), состав тела и перфузия различных тканей и органов.

Попадая в плазму, ксенобиотик распределяется по его сродству с белками плазмы в двух фракциях: свободной фракции, не связанной с белками плазмы, – активной форме, остающейся доступной для распределения в тканях, а также в связанной с плазменными белками фракции. Плазменные белки из-за их высокой молекулярной массы циркулируют преимущественно в пределах плазмы. Таким образом, любое увеличение свободной фракции ксенобиотика может привести к увеличению его распределения, что может увеличить терапевтический эффект, а также потенциальные токсические эффекты.

В педиатрии вариации количества и типа белков плазмы напрямую влияют на процент связывания лекарственного средства с белками плазмы. От пренатальной до первой недели жизни новорожденного концентрации альфа-1-гликопротеина и альбумина, соответственно, более чем на 50% и на 20% ниже физиологических значений, по сравнению со взрослыми.

Кроме того, на распределение ксенобиотиков влияет низкая аффинность эмбрионального альбумина к кислым препаратам (таким как варфарин [Coumadin®], салицилаты, противовоспалительные стероиды), а также высокая концентрация неэстерифицированных жирных кислот и билирубина, что приводит к увеличению свободной фракции лекарств, таких как ампициллин, фенитоин или фенобарбитал у новорожденных, увеличивая их терапевтический и / или токсический эффекты.

У новорожденных общий объем жидкости в организме превышает таковой у взрослых и составляет 70% от массы тела, а у недоношенных новорожденных достигает 75-85% от общей массы тела (у взрослых – 55-60%). Объем внеклеточной жидкости у новорожденных равен 40% массы тела (0,4 л/кг). С возрастом количество жидкости в организме ребенка снижается и сравнивается с её количеством у взрослого примерно к 16 годам. Вследствие большего объема внеклеточной жидкости у новорожденных, по сравнению со взрослыми, происходит разведение попавших в организм водорастворимых лекарственных соединений, что уменьшает их концентрацию. В процессе роста и развития ребенка распределение ксенобиотиков, в том числе медикаментов, в организме существенно изменяется. Прямым следствием этих изменений является увеличение объема распределения гидрофильных ксенобиотиков, таких как фено-

барбитал, вальпроат (Depakine®) и пропофол (Diprivan®). Поэтому у новорожденных чаще всего требуется более высокая нагрузочная доза в мг/кг, чем у взрослых, для достижения терапевтических концентраций.

У новорожденных и детей состав тела и, особенно, соотношение между общей водой тела и жировой тканью быстро изменяется с течением времени. Кроме того, жировая ткань, достигающая более 18% после полового созревания, составляет лишь 1-15% от массы тела новорожденного. В составе печени новорожденного содержится больше воды (75-80%), в то же время меньше, чем у взрослых, белка, жира, гликогена. С возрастом происходит увеличение плотных веществ.

Попавшее в кровеносное русло вещество может находиться в свободном виде или связывается с белками плазмы. У детей до 1 года связанная фракция веществ обычно значительно меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых, а свободная, соответственно, больше. Однако связь с белками плазмы крови обычно непрочная, и некоторые эндогенные вещества, такие как свободные жирные кислоты, уровень которых возрастает при состояниях стресса, страха, боли, гипоксии, ацидоза, могут вытеснять экзогенные вещества из этой связи. Кроме этого, у детей с патологией печени, почек, рахитом, гипотрофией, белков в плазме крови меньше, чем у здоровых детей. Однако целый ряд лекарственных средств (верапамил, анаприлин, хинидин и проч.) значительно больше и сильнее связывается с тканевыми структурами, что приводит к созданию их высоких концентраций в тканях.

Из плазмы крови вещества поступают в ткани. В связи с этим объектом первого значения являются органы с интенсивным кровоснабжением: легкие, почки, сердце, мозг, печень. Однако у детей первого года жизни мышечной ткани и жира существенно меньше, чем у взрослых. Поэтому перераспределение веществ в этом возрасте происходит хуже, и они могут дольше задерживаться в вышеперечисленных органах. Сравнительно низкая масса жира и скелетных мышц способствует задержке жирорастворимых веществ в плазме крови у новорожденных и повышает их концентрацию.

В распределении токсикантов в организме большую роль играют гистогематические барьеры. У детей эти барьеры более проницаемы даже для плохо растворимых в липидах веществах. Проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает при гипоксии, ацидозе и других патологических состояниях.

Влияние плацентарного барьера на распределение токсикантов изучено меньше, однако считается, что если вещество может свободно проходить гематоэнцефалический барьер, то оно также проходит и плацентарный.

Распределение в тканях изменяется с возрастом. Кожа и мозг пропорционально больше у новорожденных, чем во взрослой жизни. Они составляют соответственно 13% от общего объема во время эмбрионального периода, 4 и 12% у новорожденных и 6 и 2% у взрослых. Напротив, пространство распространения, представленное скелетными костями, которое составляет всего 25% у новорожденных, увеличивается на 40% у взрослых.

Фармакокинетика продукта, наконец, тесно зависит от типа его диффузии. В общем случае ксенобиотики подвержены пассивной диффузии, то есть зависят от градиента концентрации между кровью и тканями. Однако некоторые соединения являются субстратами для переноса из ткани, такими как Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости 1). Этот транспортер способен вытеснять токсины и активные ингредиенты из клеток. Его экспрессия локализуется в различных специфических тканях, таких как печень, почки и на уровне различных барьеров организма (гематоэнцефалического и гематического). Похоже, что экспрессия Р-гликопротеина ниже в течение периода беременности и первых недель жизни новорожденно-

го. Поэтому прямым следствием этого возможна более высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера в этот период для ксенобиотических субстратов Р-гликопротеина.

Метаболизм ксенобиотиков происходит в нескольких органах, экспрессирующих специфические ферменты их детоксикации. Печень является основным действующим лицом этого метаболизма, даже если речь идет о пищеварительном тракте, легких или почках. Кожа также является органом, который участвует в феномене метаболизма для форм с чрескожным путем поступления.

У человека и других млекопитающих основным органом метаболизма ксенобиотиков является печень. Печень содержит около 100 млрд. гепатоцитов, сгруппированных в структуры размером около 0,5 мм – печеночные дольки. К моменту рождения ребенка, печень является одним из его самых крупных паренхиматозных органов. Она занимает 1/3-1/2 объема брюшной полости новорожденного. В постнатальном периоде печень продолжает расти. Сравнительно большая масса печени у детей обусловлена высокой активностью биоэнергетических процессов и интенсивностью обмена веществ. Масса печени у новорожденного составляет 120-150 г, она удваивается к 10-11 мес., к 2-3 годам утраивается, к 7-8 годам увеличивается в 5 раз, к 16-17 – в 10 раз, к 18-20 годам она возрастает в 10-12 раз и у взрослого человека достигает 1500-1700 г. Дифференцирование долек печени завершается к концу 1 месяца жизни. Помимо этого, имеются возрастные изменения микроструктуры клеток печени. Гистоморфологическое созревание паренхимы печени у детей происходит на протяжении первых 8 лет жизни.

Гепатоциты имеют вид полигональной клетки диаметром 13-30 микрометров. Средний объем гепатоцита составляет $3,4 \times 10^{-9}$ см³. Гепатоцит ограничен двухконтурной белково-липидной плазматической мембраной. Он имеет 6 или более поверхностей, и два полюса (синусоидальный и билиарный). Синусоидальный (васкулярный) полюс ориентирован в направлении печеночных синусоидных капилляров и покрыт ворсинками. От стенки синусоидного капилляра васкулярная сторона гепатоцита отделяется перисинусоидальным пространством Диссе. В этом щелевидном пространстве находятся микроворсинки гепатоцитов, отростки печеночных макрофагов (клеток Купфера), клетки Ито (Toshio Ito) – звездчатые клетки печени, жирозапасующие клетки, липоциты, а также, иногда, – Pit-клетки, обнаруженные в печени крыс в 1970 г. F. Wisse и W. Daems. В пространстве встречаются также единичные аргирофильные волокна, количество которых увеличивается на периферии дольки. В печени отсутствует типичный паренхиматозный барьер, а имеется так называемый «прозрачный» барьер, что позволяет веществам, синтезируемым в печени, попадать прямо в кровь. Через него происходит всасывание различных веществ из крови.

Желчный (билиарный) полюс расположен в направлении желчного канальца, стенки которого формируют мембраны гепатоцитов. Цитолемма контактирующих гепатоцитов здесь образует инвагинации и микроворсинки. Через этот полюс в просвет желчных канальцев выделяется желчь и другие вещества, образующиеся в гепатоцитах.

В центральной части гепатоцита размещено ядро диаметром от 7 до 16 микрометров, с одним или двумя ядрышками. Около 75% гепатоцитов имеют одно ядро (из них 70% – тетраплоидное, а около 2% – октаплоидное). Почти 25% от общего количества гепатоцитов являются двухъядерными. Многоядерность и полиплоидность гепатоцитов отражают приспособительные

изменения в печени, поскольку подобные клетки способны выполнять свои функции гораздо более интенсивно, чем обычные гепатоциты. В гепатоцитах имеется хорошо развитые гранулярный эндоплазматический ретикулум с большим количеством рибосом, а также агранулярный эндоплазматический ретикулум, в котором рибосомы отсутствуют, комплекс Гольджи (до 50 комплексов). По разным подсчетам, в цитоплазме гепатоцита содержится от 800 до 2000 митохондрий, а также лизосомы, пероксисомы, филаментозные структуры, включения гликогена и капель липидов.

В организме человека и млекопитающих печень является важнейшим органом поддержания гомеостаза и обезвреживания токсичных соединений. В ней происходит образование, хранение и распад гликогена; метаболизм липидов, в том числе холестерина; образование альбуминов, факторов свертывания и ряда других важных белков; образование желчных кислот, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов; выведение из организма металлов, особенно железа, меди, цинка, марганца, ртути и алюминия; обезвреживание продуктов обмена веществ, в том числе билирубина и аммиака. Расстройства всех этих функций печени приводят к проявлениям печеночной недостаточности: гипербилирубинемии, нарушениям гемостаза, гипоальбуминемии, гипераммониемии и гипогликемии. Нарушения отдельных функций выражаются в накоплении липидов или токсичных металлов, гиперхолестеринемии или дефиците жирорастворимых витаминов.

Гепатоциты играют основную роль в трансформации ксенобиотиков. Функциональной единицей печени является ацинус. В ацинусе различают три метаболические зоны: первую – перипортальную, вторую – промежуточную и третью – центрлобулярную (рис. 1).

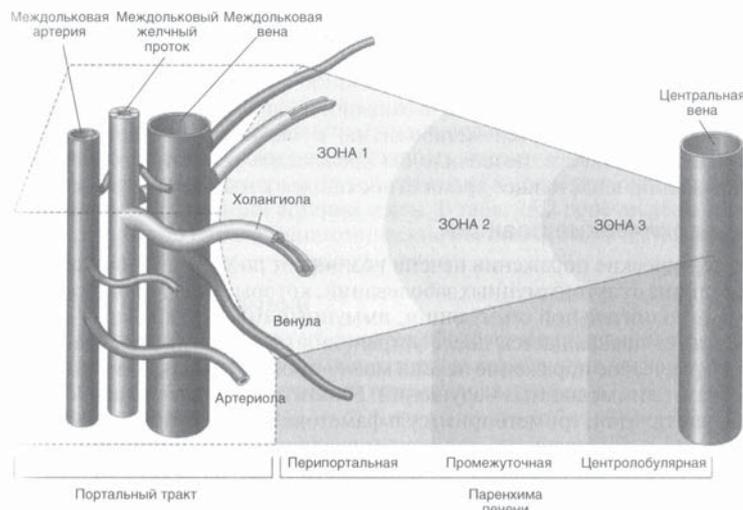


Рис. 1. Метаболические зоны ацинуса [16].

Каждая из этих зон обладает своими биохимическими особенностями. Функции клеток, расположенных в периферической зоне кровообращения ацинуса, примыкающей к терминальным печеночным венам (зона 3), отличаются от функций клеток, примыкающих к терминальным печеночным артериям и портальным венам (зона 1), эти зоны различаются по снабжению кислородом (минимально в зоне 3). В первой зоне имеются высокие концентрации кислорода и глутатиона. В ней вероятно повреждение, обусловленное свободнорадикальным окислением. Во второй зоне возможны смешанные повреждения (характерные для 1 и 3 зон). В третьей зоне отмечается низкая концентрация кислорода, возможна конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатом, характерна высокая активность изофермента цитохрома P450IIE1 и алкогольдегидрогеназы. Здесь проявляется

действие токсических метаболитов, приводящих к центробулярному некрозу. Вследствие восстанавливающих свойств, эта зона наиболее чувствительна к действию четыреххлористого углерода и этанола.

Проникновение ксенобиотиков в печень осуществляется несколькими путями. Ксенобиотики, попадающие в организм через желудочно-кишечный тракт, приносятся в орган с портальной кровью, а проникающие через кожу и легкие – по системе артериальных сосудов. Из общего объема сердечного выброса крови четверть поступает в печень по системе печеночной артерии, а три четверти – по системе портальной вены. Через стенки синусоидов ксенобиотики проникают из крови в гепатоциты. Эндотелиальные клетки синусоидов имеют ядро и хорошо развитую цитоплазму. Между контактирующими клетками, как правило, имеются большие промежутки (размером 0,1-1,0 мкм). Это позволяет даже макромолекулам проникать из кровеносного русла в ткань печени. Базальная поверхность гепатоцитов имеет множественные выросты, направленные в сторону пространства Диссе и увеличивающие площадь контакта между клетками и плазмой. Этим обеспечивается возможность усиленной абсорбции веществ из крови. Трансмембранное прохождение молекул ксенобиотика в гепатоцит может осуществляться путем пассивной диффузии по градиенту концентрации (в соответствии с законом А.Е. Фика), на сосудистом полюсе гепатоцита. Это проникновение в равной степени возможно и при посредстве трансмембранных транспортеров, облегчающих прохождение молекул в клетку. Перемещение ряда чужеродных веществ из крови в гепатоцит и из гепатоцита в желчь, порой против градиента концентрации, осуществляется относительно специфичными транспортными системами, характеризующимися способностью к насыщению и угнетению.

Мембрана печеночных клеток отличается высокой проницаемостью (в сравнении с другими клетками), что позволяет многим водорастворимым молекулам с небольшой молекулярной массой легко диффундировать через клеточную мембрану гепатоцита. Захват макромолекул и корпускулярных образований путем пино- и фагоцитоза осуществляют купферовские звездчатые клетки. К фагоцитозу способны также эндотелиальные и паренхиматозные клетки печени. Захват частиц и макромолекул – энергозависимый процесс, угнетаемый ингибиторами окислительного фосфорилирования. Агломераты полианионов могут адсорбироваться на поверхности гепатоцитов, как на ионообменной колонке.

В печени метаболизм ксенобиотиков происходит в гепатоцитах. Нулевая фаза (фаза 0), соответствует проникновению активного вещества в гепатоцит.

Как только ксенобиотик входит в гепатоцит, он может метаболизироваться ферментами метаболизма ксенобиотиков в соответствии с фазами I и II универсальной системы детоксикации ксенобиотиков.

Ферменты фазы I химически трансформируют ксенобиотик в гидрофильный метаболит. Основным ферментом этой фазы является система цитохрома P450 (CYP). В печени CYP являются преимущественно CYP3A4 / CYP3A5, которые составляют собой треть CYP, присутствующих в гепатоците. CYP2E1, 1A2 и семейства 2C составляют 14%, 12% и 27% соответственно.

CYP3A7 является основным CYP, обнаруженным у эмбрионов и новорожденных. Он появляется после двух месяцев жизни плода и в последнем триместре беременности его активность достигает максимума. Затем она быстро снижается и больше не обнаруживается у маленьких детей.

CYP3A4 является основным CYP у взрослых. Во время внутриутробной жизни плода его активность не поддается определению. В возрасте новорожденного от 6 до 12 месяцев его активность достигает 50% активности фермента взрослого человека (100%). У детей старшего возраста и подростков наблюдается заметное увеличение активности этого CYP. В этот период активность

CYP3A4 может достигать 160% активности взрослых. В результате, у лекарственных препаратов, метаболизируемых этим CYP, может наблюдаться снижение эффективности у этой категории молодых пациентов, при применении в дозе (в мг/кг), предписываемой взрослым пациентам, вследствие более высокого печеночного клиренса.

CYP3A5 имеет примерно такую же схему экспрессии, как и CYP3A4. Кроме того, CYP3A5 имеет выраженный полиморфизм, обусловленный очень сильной межличностной и межэтнической изменчивостью.

CYP2E1 является основным CYP, метаболизирующим этанол. Его деятельность начинается во втором триместре беременности. Его активность быстро растет после рождения, а со второго триместра жизни активность этого CYP аналогична таковой взрослого человека.

CYP2D6 подвержен многим генетическим полиморфизмам у людей, а его активность очень слабо выражена во время внутриутробной жизни плода и обнаруживается только с седьмого дня жизни новорожденного, затем она неуклонно возрастает и к концу первого месяца жизни составляет 20% от уровня взрослого человека. В возрасте 10 лет активность CYP2D6 считается равной его активности у взрослых.

CYP2C9 – его активность является нулевой в течение внутриутробной жизни плода, она достигает уровня взрослого человека в течение первых шести месяцев жизни, а в возрасте от трех до десяти лет превышает уровень активности у взрослых. В конце полового созревания активность CYP2C9 близка к активности взрослого человека.

CYP2C19 – активность этого CYP, по-видимому, достигает примерно в два года уровня взрослого человека.

CYP1A2 – его активность незначительна у плода и новорожденного. В возрасте четырех месяцев она эквивалентна активности взрослого, затем она увеличивается, обуславливая необходимость увеличения дозы (в мг/кг) лекарств, метаболизируемых этим CYP у детей.

В ходе первой фазы – окислительно-восстановительного или гидролитического превращения – молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционноспособной и более растворимой в воде. Это достигается путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью оксидо-редуктаз (цитохром P450, флавиносодержащие монооксигеназы, гидропероксидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, флавопротеинредуктазы), либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами. Центральное звено системы – цитохром P450, представляющий собой гемсодержащий белок. При взаимодействии с оксидом углерода восстановленный цитохром (pigment – P) образует карбонильный комплекс, характеризующийся полосой поглощения 450 нм, что и определило название фермента. В процессе функционирования цитохром P450-зависимые монооксигеназы обеспечивают активацию молекулярного кислорода. Вещество, подвергающееся биотрансформации (R), на 1-й стадии взаимодействия с окисленной формой цитохрома P450 (Fe^{3+}) с образованием фермент-субстратного комплекса ($R-Fe^{3+}$). На 2-й стадии фермент-субстратный комплекс восстанавливается ($R-Fe^{2+}$) электроном, поступающим из НАДФН-зависимой цепи переноса при участии НАДФН-цитохром P450-редуктазы и, возможно, цитохрома b_5 . Третья стадия характеризуется взаимодействием восстановленного фермент-субстратного комплекса с кислородом, в результате чего образуется оксикомплекс $R-(FeO)_2^{2+}$. Присоединение кислорода осуществляется с большой скоростью. На 4-й стадии тройной комплекс фермент-субстрат-кислород $R-(FeO_2)^{2+}$ восстанавливается вторым электроном, который, по-видимому, поступает из НАДФН-зависимой цепи переноса, включающей НАДФН-цитохром b_5 -редуктазу, НАДФН и, возможно, цитохром b_5 . Пятая стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного трой-

ного комплекса фермент-субстрат-кислород $R-(FeO_2)^{1+}$ (пероксикомплекс) и его распадом с освобождением воды и гидрокселированного субстрата. При этом цитохром P450 переходит в исходную форму, готовую к взаимодействию со следующей молекулой субстрата.

Функционирование микросомных монооксигеназ сопровождается не только образованием реактивных метаболитов, вступающих в реакции конъюгации, но и генерацией продуктов неполного восстановления кислорода. Активные формы кислорода способны инициировать реакции перекисного окисления липидов, вследствие чего образуются различные перекиси жирных кислот (РООН) и нарушается проницаемость биологических мембран. Компенсация подобных эффектов осуществляется системой антирадикальной и антиперекисной защиты. К ферментным антиоксидантным защитным системам относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и связанные с ней энзимы, регулирующие уровень глутатиона.

Ферменты фазы II (глутатион-S-трансфераза, UDP-глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансфераза, метилтрансферазы и др.) могут метаболизировать сам ксенобиотик или его метаболиты, продуцируемые во время фазы I. Роль этих ферментов заключается в переносе гидрофильной группы, что делает метаболиты фазы I водорастворимыми, способными удаляться почками с мочой.

Глутатион-S-трансфераза (GST) – существует в нескольких изоформах. Изоформы GSTA1 и GSTA2, активность которых может быть обнаружена только после 10 недель жизни плода, к возрасту одного года достигают активности, эквивалентной таковой у взрослых.

Активность изоформы GSTM очень низкая во время всего внутриутробного периода, после рождения она быстро достигает уровня взрослого.

Максимальная активность изоформы GSTP1 обнаруживается в течение 10 недель жизни плода, она уменьшается во время второго и третьего триместров беременности, а в зрелом возрасте не обнаруживается.

Глюкуронозилтрансфераза (UGT) – подобно цитохромам, UGT являются суперсемейством, ответственным за метаболизм многих эндогенных молекул или ксенобиотиков. Сами эти белки (ферменты) обнаруживаются в процессе развития плода относительно рано, но их активность не определяется. После рождения выражение их активность значительно возрастает. Это говорит о том, что физиологические изменения имеют важное значение для метаболического фенотипа ксенобиотиков, метаболизируемых UGT. Поэтому критический период – это первая неделя жизни, период, когда развитие UGT происходит очень быстро. Однако даже через два года жизни, активность UGT по-прежнему не соотносится таковой у взрослых. Кроме того, в подростковом возрасте клиренс некоторых препаратов может увеличиться из-за чрезмерной активности UGT.

В фазе II биотрансформации ксенобиотиков проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глутатион, цистеин, глюкуроновая кислота, сульфат, метильные группы S-аденозилметионина, ацетил-коэнзим А и др.), в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. В ходе превращений липофильный ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции. Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать: ослабление токсичности; усиление токсичности; изменение характера токсического действия; инициация токсического процесса.

Продукты I фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выделяет в кровь и продукты II фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими и другими органами,

а также повторно печенью для экскреции с желчью. Выводимые с желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл интестинально-печеночной рециркуляции).

Кроме печени, в метаболизме ксенобиотиков принимают участие и другие органы. Почки и легкие содержат энзимы фаз I и II метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов (кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь) значительно ниже, однако наличие энзимов, катализирующих процессы биотрансформации при отравлении токсифицирующимися ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них. Иногда в ходе внепеченочного метаболизма может осуществляться активация (токсификация) метаболитов, образующихся в печени.

Большая часть элиминации ксенобиотиков и их метаболитов осуществляется либо с фекалиями, либо почками с мочой. Гепатоцит может выделять продукты метаболизма в желчь через транспортные каналы. Они также могут возвращаться в кровь через васкулярный полюс гепатоцитов. Из плазмы крови эти молекулы могут удаляться почками. Почечная элиминация осуществляется в клубочке нефронов путем ультрафильтрации плазмы и образования первичной мочи. Молекулы с молекулярной массой менее 65 килодальтон (кДа) свободно фильтруются почечным клубочком. Гломерулярная фильтрация – не единственный путь элиминации ксенобиотиков из плазмы крови и мочи. Активная канальцевая секреция ксенобиотиков с участием транспортеров (органического анион-транспортера – OAT, органического катионного транспортера – OCT, белка множественной лекарственной устойчивости – MRP, P-gp и др.). Молекулы, секретируемые почечными канальцами активным образом, будут иметь почечный клиренс, превышающий почечный клиренс креатинина, который не подвергается активной секреции. Во всех канальцах молекулы, присутствующие в первичной моче, могут вернуться в плазму с помощью канальцевой пассивной или активной (с участием транспортеров) реабсорбции. Значения скорости клубочковой фильтрации, а также канальцевой реабсорбции и секреции неодинаковы в разных возрастных группах.

При рождении скорость клубочковой фильтрации составляет лишь 35% от показателей наблюдаемых у взрослых с нормальной функцией почек. В возрасте одного года, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на площадь поверхности тела, эквивалентна 90%, а в двухлетнем возрасте соответствует 98% скорости клубочковой фильтрации у взрослых. У недоношенных детей скорость клубочковой фильтрации нарастает в течение первых недель жизни медленнее, по сравнению с детьми, рожденными в срок. При этом не выявлено различий в зависимости от пола.

Проведенное *in vivo* на грызунах исследование созревания почечных транспортеров (OAT1, OAT3, MRP2 и MRP4) показало, что при рождении все носители имели очень низкие показатели деятельности. Через две недели жизни OAT имели показатели, почти похожие на таковые у взрослых крыс. Показатели MRP оставались незрелыми. Позднее, проведенное *in vivo* на крысах изучение двенадцати основных транспортеров, показало, что экспрессия транспортеров, включая P-gp и OAT1 и OAT3, увеличивается на разных стадиях развития почки, а максимальное значение достигается на стадии взрослой особи (после четвертой недели жизни).

Исследование почечного клиренса парааминоипировой кислоты, используемой для измерения почечного плазменного потока, показало, что это сое-

динение активно секретруется почечными анионными транспортерами, хотя этот процесс достигает 90% от показателей взрослого возраста, только в возрасте около 3 лет после рождения.

Гепатотоксичностью – свойством химических соединений вызывать структурно-функциональные нарушения печени обладает широкий круг ксенобиотиков.

К гепатотоксичным относятся: вещества природного происхождения, продуцируемые растениями (альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, таниновая кислота), грибами (афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригмастины, аманитин, фаллоидин и др.), микроорганизмами (экзотоксины группы клостридий, гемолитического стрептококка, энтонины); производственные токсиканты (алифатические углеводороды – гептан; алкоholes и гликоли – алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоридрин, гептиловый спирт, этиленгликоль; эфиры и эпокси соединения – диоксан, эпихлоридрин, этиленоксид, тиоловый эфир, ацетаты – метил-ацетат, этил-ацетат, пропил-ацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амил-ацетат; алифатические галогенированные углеводороды – четыреххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрачлорэтан, тетрачлорэтилен, тричлорэтан, винилхлорид; карбоновые кислоты и их ангидриды – фталевый ангидрид; алифатические амины – этаноламин, этилендиамин, цианиды и нитрилы – ацетонитрил, акрилонитрил; ароматические углеводороды – бензол, дифенил, нафтаден, стирол, толуол, ксилол; фенол и его производные – фенол, крезол; ароматические галогенированные углеводороды – бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы; ароматические амины – 2-ацетаминифлюоран, 3,3-дихлор-бензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метилен-бис(2-хлоранилин), нитросоединения – динитробензол, динитротолуол, динитрофенол, нитробензол, нитропарафины; нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан; другие нитросоединения – диметилнитрозамин, диметилформамид, этилдиамин, гидразин и его производные, пиридин, диметилацетамид; различные органические соединения – бета-пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид; галогены – бром; металлы – мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, галлий, олово; пестициды – паракват, дикват, ДДТ и др. Значительное число медикаментозных средств обладает потенциальной гепатотоксичностью: антибиотики – хлорамфеникол, тетрациклин, эритромицин, нитрофураны, сульфаниламиды и др.; фунгициды – гризеофульвин, амфотерицин-5, флюороцитозин и др.; протозооциды – эметин, метронидазол и др.; противотуберкулезные средства – циклосерин, рифампицин, изониазид, р-аминосалициловая кислота; противовирусные средства – циторабин, видарабин; эндокринные препараты – антигипертензивные средства, стероидные препараты; анестетики – галотан, метоксифлюран, эфиры, хлороформ, циклопропан; психотропные препараты – фенотиазины, тioxсантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты; противосудорожные – метадон, фенитион, фенобарбитал; анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства – ацетаминофен, салицилаты, ибупрофен, индометацин, фенилбутазон; сердечно-сосудистые средства: антикоагулянты, хинин, прокаинамид, верапамил, нифедипин, метилдофа, каптоприл, диуретики, антиангинальные препараты и др.; противоопухолевые препараты; разные – колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, БАЛ, пеницилламин и др.

Ксенобиотики, вызывающие поражение печени, подразделяются на истинные (облигатные) и идиосин-

кратические (повреждающие печень лишь у чувствительных индивидов).

При воздействии облигатных гепатотоксикантов поражение печени наступает у значительного числа лиц (для лекарственных средств – более чем у 1%), степень которого зависит от величины принятой дозы. Между поступлением токсического агента и повреждением печени проходит относительно короткий период. Существует возможность воспроизведения токсического эффекта в эксперименте на животных.

Для гепатотоксинов идиосинкразии характерно поражение печени лишь у небольшой части лиц, невозможность воспроизведения поражения печени у экспериментальных животных, степень поражения не зависит от дозы гепатотоксина, между воздействием и развитием поражения печени в большинстве случаев проходит продолжительное время, в случае повторного воздействия наблюдается повышенная реакция, нередко проявления аллергии (крапивница, лихорадка, эозинофилия и др.).

Среди облигатных гепатотоксикантов выделяют вещества или их метаболиты прямого повреждающего (цитотоксического) действия на гепатоциты и их оргanelлы и опосредованного действия.

Идиосинкратические гепатотоксиканты подразделяют на вещества, оказывающие повреждающее действие в результате сенсибилизации (аллергии) и на основе индивидуально измененного метаболизма. В гепатотоксическом действии, связанном с повреждающими эффектами макромолекул и других метаболитов, являющихся мощными алкилирующими, арилирующими или ацетилирующими агентами, ассоциируется несколько механизмов: образование ковалентных связей активных метаболитов с белками мембран гепатоцитов, сопровождающееся денатурацией этих белков; деградация мембранных липидов вследствие генерации активных форм кислорода, активации свободнорадикального окисления липидов, приводящая к повреждению мембран гепатоцитов; нарушение кальциевого гомеостаза, активирующее цитолитические ферменты; образование нековалентных связей с субстратом; нарушение нуклеинового обмена в ядрах клеток; дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума; повреждение механизмов биоэнергетики (разобщение окислительного фосфорилирования); блок или задержка выделения из гепатоцитов естественных метаболитов.

Опосредованное гепатотоксическое действие проявляется при первичном поражении других органов и систем (почки и др.) и накоплении эндотоксинов, оказывающих повреждающее действие на гепатоцит.

Наименее изученным механизмом гепатотоксичности является стимуляция аутоиммунных процессов. Метаболит может являться гаптенем для белков печени и вызвать иммунное повреждение. Индукция мембранных ферментов, в частности, цитохрома P450, может привести к образованию аутоантител и повреждению гепатоцита. Возможно появление антител к поврежденным токсическим агентом органеллам клетки (микросомам). Известно образование аутоантител к микросомам печени и почек (анти-LKM II). Антиген, к которому направлены эти антитела, относится к семейству цитохром P450IIС.

Наибольшее количество активных (свободнорадикальных) потенциально токсичных метаболитов образуется в I фазе метаболизма ксенобиотиков в системе гемопротеинов – цитохрома P450, расположенной в эндоплазматической сети гепатоцитов. Идентифицировано около 50 изоферментов цитохром-P450-зависимой монооксигеназной системы. Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном (CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP2F1, CYP3A4). Постоянно экспрессируется в человеческой печени только один из них – CYP1A2. У человека метаболизм, в частности лекарств, обеспечивают ферментные системы, относящиеся к трем семействам: P450I, P450II (самое крупное известное к настоящему

времени семейство человеческих цитохромов) и P450III. На каждой молекуле цитохрома P450 имеется уникальный участок для субстрата. Каждый цитохром способен метаболлизировать несколько лекарств. Так, субстратом для фермента P450IA2 являются ацетаминофен, кофеин и теофиллин, для P450IC – диазепам, фенилбутазон и др., для P450ID6 – метопролол, анаприлин, кодеин и др., для P450IE1 – ацетаминофен, для P450IIA4 – эритромицин, дилтиазем, лидокаин и др. У мужчин печеночная активность семейства P450III выше, чем у женщин. В печени плода основная доля P450, ферментов соответствует P450IIA7. Генетические различия каталитической активности фермента могут служить причиной развития идиосинкразии. Увеличение содержания в клетке ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Индукторами синтеза ферментов системы цитохромов являются табакокурение и пища, приготовленная на углях, омепразол, этанол, барбитураты, рифампицин, изониазид, глюкокортикоиды, карбамазепин и др. Ряд веществ способен ингибировать метаболизм ксенобиотиков с участием цитохромов P-450: аллопуринол, циметидин, дилтиазем и др. Образующиеся в подобных реакциях активные (полярные) метаболиты в обычных условиях инактивируются во II фазе метаболизма конъюгацией с глутатионом (большая часть синтезируется в зоне 1) и цистеином и выводятся из организма с мочой в связанной с N-ацетилцистеином форме (меркаптуровые кислоты). В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации, хотя, возможна и биоактивация, приводящая к образованию новых активных метаболитов. Хорошо известно образование активных токсичных метаболитов ацетаминофена (N-ацетил-p-бензо-хинонимин), дихлорэтана (моноклоруксусная кислота и др.), четыреххлористого углерода (CCl₃). Нековалентно связываются с субстратом фаллотоксины и аматоксины. Аматоксины ингибируют ядерную РНК-полимеразу.

Патологические изменения в печени, развивающиеся под действием химических агентов, относят к одному из двух типов: цитотоксические (проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом) и холестатические (нарушения секреции желчи и желчевыведения, усиление проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункция микроворсинок эпителия желчных ходов). К числу холестатических гепатотоксинов относят: эритромицин, органические соединения мышьяка, этанол, рифампин, альфа-нафтилизонаат и др.

Холестатические гепатотоксины стали причинами массовых отравлений: в 1965 г. – в Англии (попадание в муку метилendiанилина), в 1981 г. – в Испании (продажа технического рапсового масла, денатурированного 2% анилином под видом оливкового), в 2006 г. – в России (реализация денатурированного спирта под видом не подлежащих лицензированию медицинских антисептических жидкостей, содержащих полигексаметиленгуанидин гидрохлорид). Механизмы действия холестатических гепатотоксинов не изучены.

Выделяют острые, подострые и хронические токсические поражения печени, отличающиеся по преобладающему характеру морфологических изменений в органе.

Воздействие многих ксенобиотиков, не сопровождающееся нарушением функции и заболеванием печени, может вызывать адаптационные изменения органа, среди которых наиболее известна гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, «волнение ядер» (выраженные различия в размере ядер, гепатоциты с двумя или более ядрами, иногда гигантские ядра). Возможно увеличение в гепатоцитах числа липофусциновых зерен, соответствующих вторичным лизосомам, а также появление пигментных гранул гемосидерина, скопления меди. Эти изменения обнаруживаются преимущественно в центролобулярной зоне (зоне 3).

Главными типами острого цитотоксического поражения печени являются дистрофические изменения, некроз и стеатоз, которые могут встречаться в самых различных комбинациях и вызывать сопутствующие воспалительные реакции.

Дистрофические изменения могут проявляться в диффузной форме и распространяться на всю дольку или же только на отдельные ее зоны. Может быть обнаружен любой вид дистрофических изменений гепатоцитов. Часто встречается жировая дистрофия печени (стеатоз – микро, и макровезикулярный). Аккумуляция жира при остром токсическом поражении печени развивается через 5-6 ч. Нередко развитие белковой дистрофии (зернистой, гиалиново-капельной, гидропической), в основе которой лежит нарушение обмена цитоплазматических белков.

Некроз гепатоцитов, вызванный воздействием ксенобиотиков, обычно коагуляционный, по локализации он может быть уницеллюлярным и фокальным, зональным, диффузным и массивным. Истинные гепатотоксины вызывают обычно зональный некроз, гепатотоксины идиосинкразии – диффузный, а в тяжелых случаях – массивный некроз печени. Наиболее часто развивается центролобулярный (зона 3) некроз, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, а парциальное давление кислорода в крови синусоида минимальное. Выраженность некроза зоны 3 может оказаться непропорциональной дозе токсического вещества. В подобных случаях предполагают идиосинкразию к его метаболитам.

При воздействии парааминосалициловой кислоты обнаруживали периферолобулярный (перипортальный – зона 1) некроз. У человека почти не наблюдается среднезональный некроз (зона 2).

Холестаз по этиологическому принципу подразделяют на внутрипеченочный и внепеченочный. Внутрипеченочный холестаз, в зависимости от уровня повреждения, может быть классифицирован на внутридольковый (гепатоцеллюлярный, гепатоканаликулярный) и междольковый (протоковый). Внутридольковый холестаз вызывается недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами из-за повреждений клеточных органелл. Междольковый холестаз связан с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков – дуктул, дукт.

Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушают механизмы экскреции желчи и угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению. В патогенезе внутрипеченочного холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран. Снижается текучесть синусоидальных плазматических мембран. Ингибируется активность Na⁺-, K⁺-АТФаз. Обнаруживаются глубокие нарушения цитоскелета гепатоцитов, в том числе с разрушением микротрубочек, увеличением количества промежуточных филаментов, разрушением микрофиламентов в периканаликулярной области гепатоцитов, приводящие к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также к увеличению проницаемости межклеточных плотных контактов и к обратному току желчи в синусоиды. Кроме того, выявляется нарушение внутриклеточного транспорта везикул, зависящее от состояния микротрубочек, которое приводит к подавлению движения везикул и снижению количества функционирующих транспортеров на канальцевой мембране. Избыточная концентрация желчи в гепатоцитах приводит к печеночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенному уровню нормальных желчных кислот, которые вызывают повреждение мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаду синтеза АТФ, накопление цитозольного кальция, а также свободных радикалов.

Свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Некоторые гепатотоксиканты вызывают смешанную форму цитотоксического и холестатического поражения печени, при этом один из компонентов может преобладать. Различные формы некроза гепатоцитов и холестаза сопровождаются умеренной воспалительной реакцией, с присутствием в инфильтрате моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Нередкой формой острой воспалительной реакции на воздействие токсического агента является образование гранулем (аллопуринол, карбамазепин, изониазид и др.).

Подострые токсические поражения печени известны в форме подострого некроза печени (сливающийся некроз паренхимы от центральных вен к портальным трактам или мостовидный некроз) и вено-окклюзивной болезни (синдром Бадда-Киари), к которой близко примыкает пелиоз печени (появление наполненных кровью кист размеров от 1 мм до 4 см).

Хронические токсические поражения печени могут развиваться как следствие острого поражения печени гепатотоксическими агентами, однако наиболее часто – при продолжительном или повторном воздействии повреждающих факторов. Главными формами хронических поражений являются хронический активный гепатит, хронический холестаз, фиброз и цирроз.

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных гепатотоксикантов, которые выступают в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК. Среди опухолевых заболеваний печени, вызванных воздействием ксенобиотиков, находили фокальную нодулярную гиперплазию и аденомы печени, гепатоцеллюлярный рак и ангиосаркому.

Все перечисленные этиологические факторы, патогенетические механизмы и морфологические формы могут обуславливать токсическое повреждение печени у взрослых и детей.

В организме ребенка происходит целый ряд процессов и реакций, направленных на связывание, разрушение и выведение токсических веществ, в том числе метаболического происхождения. Система связывания и транспорта токсических веществ находится в циркулирующей крови. Она включает форменные элементы крови, белки, иммунные антитела, буферные системы. Так, образование комплекса альбумин–токсин в крови и межклеточных пространствах препятствует генерализации процесса интоксикации, способствует транспорту токсинов к органам естественной детоксикации, преимущественно к печени. При дефиците альбумина ухудшаются транспортная и детоксикационная функции плазмы крови, печени, что способствует развитию интоксикации.

Распределение медикаментов в организме детей, находящихся на грудном вскармливании, характеризуется рядом особенностей. Так, средства общей анестезии, салицилаты, сульфаниламидные препараты, обладающие высокой степенью сродства к альбуминам плазмы крови, соединяясь с ними, вытесняют неконъюгированный билирубин, уровень которого значительно возрастает в крови и обуславливает развитие желтухи. При приеме кормящей матерью сульфаниламидных препаратов пролонгированного действия (сульфадиметоксина, сульфацидазина) у ребенка могут возникнуть явления билирубиновой энцефалопатии.

Ксенобиотики, среди которых основную часть составляют токсичные лекарственные вещества, в организме подвергаются многообразным превращениям, в результате чего некоторые из них теряют свои токсические свойства, становятся безвредными. Эти превращения могут происходить на клеточном уровне в любых органах и тканях в процессе естественного обмена с участием микросомальных ферментов, активизирующих реакции окисления, гидролитического расщепле-

ния, конъюгации, восстановления и др. Специфических ферментов для метаболизма лекарственных веществ не существует.

Инактивация токсического действия ксенобиотиков – это, прежде всего, ферментативный процесс. Химические изменения в организме происходят вследствие взаимодействия токсического вещества с различными ферментами, участвующими в процессе биотрансформации. Биотрансформация липофильных соединений происходит под влиянием монооксигеназных систем гладкого эндоплазматического ретикулума. Метаболизм водорастворимых веществ осуществляется под воздействием ферментов, локализованных в цитозоле, митохондриях, перокси- и лизосомах.

В состав микросомальных ферментов, наряду с монооксигеназными системами, входят эстеразы (глюкозо-6-фосфатаза и др.), ферменты синтеза белков, липидов, фосфолипидов, гликопротеидов, желчных кислот, ферментов, катализирующих реакции конъюгации. Существенную роль в процессе детоксикации играют оксидаза, имеющая смешанные функции, и ферменты, осуществляющие конъюгацию. Оксидаза, участвуя в метаболизме липотропных веществ, способствует образованию метаболитов, легко вступающих в реакции конъюгации с образованием малотоксичных соединений, которые выводятся из организма с мочой, желчью и калом. Оксидаза со смешанными функциями – это полиферментный комплекс, локализованный на гладком эндоплазматическом ретикулуме и связанный с цитохромом Р-450. Белок цитохрома Р-450 синтезируется на рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. В меньших количествах цитохром Р-450 содержится в эндоплазматической сети эпителиальных клеток трахеобронхиального дерева, микросомальной фракции слизистой оболочки тонкой кишки и др. Являясь важным компонентом микросомальной монооксигеназной системы, цитохром Р-450 участвует в метаболизме липотропных токсических веществ.

Печень является одним из самых крупных органов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков и токсических лекарственных веществ. Примерно 2/3 из них при поступлении в организм метаболизируется печенью. Значительную роль в процессе детоксикации играют реакции конъюгации (глюкуронидная, сульфатная, глутатионовая, с глутамином, аминокислотами), которые протекают преимущественно в печени, хотя могут осуществляться и в других органах – почках, кишечнике, мозге, поджелудочной железе, плаценте и др.

В печени под влиянием ферментов гладкого эндоплазматического ретикулума активизируются процессы окисления (этилового спирта, амидопирин, барбитуратов), восстановления и синтеза.

В процессе синтеза образуются парные эфиры с серной и глюкуроновой кислотами, глицином. Путем синтеза обезвреживаются морфина гидрохлорид, левометицин, салицилаты, мепротан и др. Парные эфиры хорошо растворяются в воде, малотоксичны, высокоионизированы, в меньшей степени связываются с белками плазмы крови и быстро выводятся из организма почками.

Образовавшиеся серные, глутатионовые и глюкуронидные конъюгаты токсических веществ могут выделяться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей биотрансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень (гепатоинтестинальный цикл). В дальнейшем эти соединения выделяются с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выделяются с калом.

Главной окисляющей системой печени являются изоферменты цитохрома Р-450. У детей младшего возраста она менее активна, чем у взрослых, что замедляет биотрансформацию некоторых токсикантов.

Второй этап биотрансформации – конъюгация – представлен следующим образом: сульфатирование

осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка, метилирование – к концу первого месяца жизни, глюкуронизация – к концу второго, соединение с глутатионом – в 3 мес., с глицином – в 6 мес. Недостаточное функционирование одного пути образования полярных соединений у детей может компенсироваться другим.

Состояние обезвреживания функции печени зависит от уровня содержания в ней АТФ, гликогена, кислорода, уровня артериального давления, ацидоза и др. На процесс накопления в печени АТФ и гликогена влияют некоторые гормоны (глюкокортикоиды, инсулин и др.). Нарушения функции печени, связанные с перенесенными ранее заболеваниями, снижают скорость биотрансформации ксенобиотиков в печени.

У детей с гипотрофией, низким содержанием гликогена в печени обезвреживание ксенобиотиков и токсических лекарственных веществ происходит медленно, отравление протекает тяжелее.

Гипоксия любого генеза также задерживает инактивацию токсического вещества.

Функциональные возможности печени у детей несовершенны вследствие недостаточной активности ферментов. У детей снижена мочевино- и глутаминообразующая функция печени, в результате легко развивается аммиачная интоксикация. У новорожденных, особенно недоношенных, снижена инактивирующая способность печени из-за недоразвития глюкуронилтрансферазной системы.

У детей первого года жизни ферментные системы гладкого эндоплазматического ретикула печени функционируют недостаточно, отмечается низкая активность монооксигеназной системы печени, в том числе цитохрома Р-450, в связи с чем, метаболизм ксенобиотиков, а также лекарственных веществ, недостаточен (скорость окисления у них в 2 раза ниже, чем у детей старшего возраста). Низкая активность эстераз у детей раннего возраста обуславливает значительное снижение процесса ферментативного гидроксилирования, играющего значительную роль в детоксикации ксенобиотиков. Поэтому средства, применяемые для местной анестезии (морфина гидрохлорид, промедол, омнопон), могут вызвать у грудных детей резкое угнетение сердечной и дыхательной деятельности. Уменьшена скорость гидроксилирования лидокаина; дифенина, фенбарбитала, барбитала и др. Значительно снижены процессы глюкуронизации. В силу относительной недостаточности ферментных систем микросом гепатоцитов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, детоксикационные процессы в организме грудного ребенка замедлены. В результате химических превращений токсическое вещество в большинстве случаев обезвреживается. Иногда малотоксичное вещество вследствие метаболических процессов становится высокотоксичным и может вызвать отравление. Так, часть малотоксичного алкалоида кодеина, подвергаясь деметилированию, превращается в токсическое вещество морфин, который может вызвать отравление. Случай отравления, связанного с различной активностью печеночных ферментов, был описан Р. Madadi и соавт. (2007) [22]. Женщине с послеродовой болью назначался парацетамол, ассоциированный с кодеином. Генотипирование у пациентки активности некоторых ферментов показало, что ее печеночный обмен может быть охарактеризован как «высокоскоростной метаболитизатор» для CYP2D6 и UGT2B7. Это привело к сильному продуцированию морфина из кодеина. У кормящей грудью пациентки, морфин передавался через молоко в кровь новорожденного. Низкая активность UGT в течение первого месяца жизни, обусловила отсутствие метаболизма морфина у новорожденного, что способствовало у него отравлению морфином с угнетением дыхания и гибели ребенка.

Некоторые ксенобиотики и лекарственные вещества замедляют процесс метаболизма в организме посредством ковалентного связывания или даже разрушения инактивирующих ферментов (микросомальных

монооксигеназ). К ним относятся левомецетин, гидрокортизон, циклофосфан, которые не только угнетают иммунологическую реактивность, но и снижают ферментативную функцию гепатоцитов (цитохром Р-450). Ингибиторами ферментов являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда (феназепам, сибазон, клозепид, нозепам, тетурам), некоторые противотуберкулезные средства (изониазид, натрия пара-аминосалицилат, циклосерин), эстрогенные препараты, анаболические стероиды. Лекарства – ферментингибиторы микросомальных монооксигеназ, катализирующих процессы биотрансформации, задерживают метаболизм препаратов, принятых с ними одновременно. В результате этого концентрация последних в сыворотке крови возрастает, действие усиливается, что может привести к развитию вредного эффекта. Так, одновременный прием левомецетина и противодиабетических препаратов (бутамида, букарбана, хлорпропамида) создает угрозу развития гипогликемического шока.

Большинство лекарственных препаратов повышают интенсивность метаболических процессов в организме посредством активации (индукции) ферментов микросомальных монооксигеназ (ферментиндукторов). К ним относятся снотворные средства барбитурового ряда (фенбарбитал, хлоралгидрат и др.), психотропные (аминазин, мепротан), противосудорожные (дифенин, гексамидин, триметин), антигистаминные (димедрол, дименгидринат); анальгетики (бутадион), некоторые эфирные масла (ментол). Лекарства – ферментиндукторы, принятые одновременно с другими препаратами, заметно ускоряют инактивацию последних, уменьшая их концентрацию в крови, сокращая и ослабляя эффект их действия.

Важную роль в процессе детоксикации играют буферные системы организма, предназначенные для сохранения КОС крови и межтканевой жидкости. Они могут изменяться при нарушении дыхания, гемодинамики, повышении концентрации в крови недоокисленных и кислых продуктов обмена веществ. Буферные системы взаимодействуют с выделительными органами, в основном с легкими и почками. Они представляют собой ассоциации слабых кислот и их солей с сильными основаниями, взаимодействуя со свободными кислотами или основаниями, буферные системы нейтрализуют их и этим поддерживают постоянство рН среды.

Вспомогательное значение в детоксикации организма имеют внепеченочная ретикулоэндотелиальная система, фагоциты, лимфатические железы.

В периоде новорожденности у некоторых больных могут проявиться нарушения активности ферментных систем, биотрансформирующих лекарственные средства. Это может быть обусловлено врожденными изменениями (активности) отдельных энзимов.

Ксенобиотики, в том числе некоторые лекарственные препараты, представляют значительную опасность для детей с генетическими энзимопатиями, в основе которых лежит наследственная недостаточность ферментов, участвующих в метаболизме одного или нескольких ксенобиотиков. Из-за недостаточной активности или отсутствия биотрансформирующих ферментов (глюкуронилтрансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ацетилтрансферазы, метгемоглобинредуктазы и др.) поступающие в организм ребенка лекарства могут вызвать тяжелое отравление. Так, отсутствие глюкуронилтрансферазы приводит к нарушению метаболизма таких медикаментов, как левомецетин, сульфаниламидные препараты, натрия пара-аминосалицилат, барбитураты, опиаты, фенацетин, антипирин, амидопирин, ментол, камфора, резорцин, фенолфталеин, викасол, никотиновая кислота, андрогены, кортикостероиды, триодтиронина гидрохлорид, серотонина адипинат.

Генетически обусловленная недостаточность ацетилтрансферазы, участвующей в биотрансформации посредством ацетилирования ряда лекарств (парацетамола, сульфадимезина, апрессина, диафенилсульфона),

может привести к тяжелой интоксикации. При отравлении в этом случае сульфаниламидными препаратами возникают тошнота, рвота, слабость, метгемоглобинемия, цианоз, возбуждение, спорозное состояние, желтуха, агранулоцитоз, острая почечная недостаточность.

Врожденная недостаточность каталазы, участвующей в метаболизме перекиси водорода, вызывает развитие токсических реакций у новорожденных и грудных детей по типу алкогольной интоксикации.

Существенную роль в метаболизме лекарственных средств играет глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, участвующая в расщеплении глюкозы в эритроцитах. При ее недостаточности усиливается гемолитическое действие ряда поступивших в организм ребенка препаратов (примахина, стрептоцида, салазосульфамиридина, сульфамиридазина, фенацетина, викасола). Может развиваться тяжелый гемолитический криз.

Недостаточность глютационредуктазы характеризуется повышенной чувствительностью организма ребенка к перечисленным выше лекарствам, которые могут вызвать гемолиз эритроцитов, анемию, тромбоцитопению, гипербилирубинемия, гепатоспленомегалию.

Врожденная недостаточность метгемоглобинредуктазы способствует накоплению в крови ребенка метгемоглобина в случае приема им некоторых медикаментов (фенацетина, сульфаниламидных препаратов, левомицетина, натрия пара-аминосалицилата, фурадонина, примахина и др.). При этом может возникнуть отравление (синюшность, одышка, тахикардия).

Значительное влияние лекарственные вещества оказывают не только на организм детей с генетически детерминированными энзимопатиями, но и на здоровых детей, вскармливаемых грудью матери. Так, крайне опасны для ребенка находящиеся в молоке матери даже в небольших концентрациях противоопухолевые антиметаболиты, антигиперлипидные препараты.

Тетрациклины, обладающие гепатотоксическим свойством, очень медленно метаболизируются и выводятся из организма. Низкая антиоксидантная функция печени и недостаточное выведение этих антибиотиков с мочой могут вызвать токсическую реакцию у грудного ребенка (тошнота, рвота, понос). В тяжелых случаях наблюдается токсическое действие тетрациклинов на печень и почки. Большую опасность для жизни новорожденного ребенка, особенно недоношенного, представляют левомицетин и его производные, поступающие в организм в больших дозах с молоком матери. Левомицетин легко всасывается в кишечнике и накапливается в организме вследствие недостатка глюкуронилтрансферазы и связывания части глюкуроновой кислоты с билирубином вместо левомицетина. Способствует накоплению левомицетина в организме ребенка не только несовершенство детоксикационной способности печени, но и морфофункциональная незрелость почек (снижение выделительной функции), что может привести к тяжелому отравлению (рвота, желтуха, анемия, гипотермия, гипотензия, судороги, кома).

Сульфаниламидные препараты, в том числе комбинированные (бисептол), могут привести к развитию токсических реакций, особенно у детей с гипербилирубинемией, недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (острая гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура).

Производные нафтиридина (невиграмон), оксихинолина (энтеросептол, нитроксолин), нитрофуранов (фуразолидон), противопротозойных средств (метронидазол) могут вызвать различной степени выраженности интоксикацию (диспептические расстройства – анорексия, рвота, диарея). Нитрофураны в ряде случаев приводят к развитию гемолиза эритроцитов вследствие блокады глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, появлению мышечной слабости, потери чувствительности, исчезновению кожных рефлексов. Энтеросептол вызывает поражение печени, в редких случаях – неврологические

явления (парестезия, судороги, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия).

Отравление могут вызвать салицилаты, производные пиразолона (антипирин, бутадон, амидопирин, фенацетин, парацетамол) и другие ненаркотические анальгетики (индометацин), препараты золота, применение которых противопоказано матери в период кормления ребенка грудью. Так, у детей с нарушенной фармакокинетикой салицилатов, обусловленной генетическими факторами (энзимопатия), могут развиваться дыхательная недостаточность, коллапс, ацидоз, тромбоцитопения, кровоточивость. Бутадон и амидопирин способствуют появлению у детей анорексии, в редких случаях – сопора. Фенацетин, парацетамол плохо выводятся из организма ребенка, вследствие чего может развиваться метгемоглобинемия. Индометацин иногда вызывает у ребенка состояние гипотермии. Препараты, содержащие золото, обуславливают возникновение поноса, влияют на кровь.

Чрезвычайно опасны для ребенка растворы ряда веществ, применяемых матерью для обмывания сосков молочной железы и в качестве примочек. Их использование может вызвать у новорожденных поражение печени и почек, снижение артериального давления, метаболический ацидоз, иногда смертельный исход (борная кислота), энцефалопатию (свинца ацетат).

В случаях наиболее распространенных у детей острых отравлений лекарственными препаратами (особенно психотропного действия) возникают изменения в функциональном состоянии печени, которые характеризуются обменными, выделительными и гемодинамическими нарушениями. Эти изменения, судя по лабораторным данным, начинаются с первого дня заболевания и зависят от тяжести отравления и возраста ребенка.

Клинические проявления токсического повреждения печени и почек обнаруживаются более чем в 30% случаев острых отравлений. При остром поражении некоторыми облигатными гепатотоксикантами цитотоксического действия выделяют три периода (стадии) развития интоксикации: начальных проявлений, латентный (скрытый), цитолитического гепатита и печеночной недостаточности, в том числе в виде гепаторенального синдрома).

На основании клинических и лабораторных данных выделяют три степени тяжести токсической гепатопатии: легкая – отсутствуют клинические признаки поражения печени, нарушения функции печени выявляются только путем лабораторных и инструментальных исследований; средняя – имеются клинические признаки поражения печени в сочетании с более интенсивными изменениями лабораторных и инструментальных данных; тяжелая – острая печеночная недостаточность, сопровождающаяся печеночной энцефалопатией, вплоть до комы, выраженными проявлениями клинико-лабораторных синдромов печеночно-клеточной недостаточности.

Холестатические поражения печени проявляются желтухой, кожным зудом, гипербилирубинурией с преимущественным увеличением конъюгированной фракции, значительным повышением уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, умеренным повышением уровня трансаминаз, билирубинурией, обесцвечиванием кала.

Идиосинкратические повреждения печени могут сопровождаться лихорадкой, крапивницей, лимфаденопатией, эозинофилией, лимфоцитозом.

На сегодняшний день одним из самых сложных направлений в медицине является лечение онкологических больных. Пациенты с онкозаболеваниями, помимо тяжелого основного заболевания, имеют нарушение нутритивного статуса, получают в различной комбинации противоопухолевые препараты, а также потенциально токсичные препараты (противорвотные, жаропонижающие, противогрибковые и противовирусные средства,

антибиотики, анальгетики, антигистаминные препараты) в течение длительного времени. Такое сложное взаимодействие лекарственных средств может нарушать метаболизм противоопухолевых препаратов со снижением их эффективности и/или повышением токсичности. Эта проблема подробно рассмотрена в обзоре М.Г. Ипатовой и соавт. (2014) [3].

Гепатотоксическое действие психотропных лекарств. Токсическое действие психотропных лекарств на печень проявляется в увеличении ее размеров на 2-5 суток после отравления у 68% детей. Край печени выступает из подреберья на 3-4 см, становится мягким, болезненным при пальпации, выявляется легкая иктеричность кожных покровов. С первого по пятый день после отравления происходит снижение концентрации общего белка, в среднем на 8,6%. В белковых фракциях в первый день преобладают α_1 -глобулины, со вторых суток – α_2 -глобулины, а к четвертому и пятому дню – γ -глобулины.

Общий билирубин крови имеет тенденцию к нарастанию на 2-3 сутки у отравившихся беллоидом, алкалоидами группы атропина, трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами, нейролептиками. В последующие дни уровень билирубина снижается, кроме группы детей с отравлением транквилизаторами и нейролептиками. Полученный результат отражает, по-видимому, более сильное влияние нейролептиков и транквилизаторов на процесс глюкуронирования и конъюгационную функцию печени. На это указывает повышение фракции свободного (неконъюгированного, свободного) билирубина.

Уровень холестерина крови при отравлении большинством психотропных препаратов превышает норму в начале 2-3 суток, а к началу 4-5 суток снижается. Особенно высокие цифры получены у детей раннего возраста с отравлением нейролептиками и транквилизаторами. Для отравления снотворными и противосудорожными средствами характерно низкое содержание холестерина.

При отравлении психотропными препаратами, кроме отравлений антигистаминными препаратами, алкалоидами атропина, антидепрессантами, отмечено увеличение показателей дифениламиновой реакции (качественного и количественного определения дезоксирибонуклеиновой кислоты) во всех возрастных группах.

Повышение активности аланинаминотрансферазы выявляется при всех видах медикаментозных отравлений к 4 суткам (оно выше всего у детей до 7 лет), что указывает на развитие токсической гепатопатии.

Независимо от вида токсиканта, на протяжении пяти суток держится суммарная гиперэкскреция с мочой свободных вазоактивных моноаминов – адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА. Во всех случаях преобладает выведение адреналина над норадреналином. У детей дошкольного возраста с отравлением беллоидом, транквилизаторами, нейролептиками, снотворными и противосудорожными препаратами на фоне суммарной гиперэкскреции обнаруживается гипоекскреция норадреналина на 2-3 сутки, что можно рассматривать как признак

устойчивости симпатического отдела нервной системы к токсическому воздействию этих медикаментов.

Исследование гемодинамики печени показывает, что для всех возрастных групп в первые сутки общим явлением является недостаточное кровенаполнение сосудов печени. В последующие дни, при улучшении кровенаполнения, остается повышенным сосудистый тонус, затруднен венозный отток.

У детей школьного возраста указанные биохимические и реографические нарушения функции печени держатся на протяжении трех месяцев, а у дошкольников – шесть месяцев.

Наиболее наглядной иллюстрацией возрастных особенностей функционирования детоксикационной системы печени является острое отравление парацетамолом (ацетоминофеном).

Отравление парацетамолом имеет сравнительно высокое распространение, в связи с широким использованием препарата. Токсический риск более высок у детей среднего и старшего возраста, по сравнению с детьми грудничкового возраста.

Парацетамол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая пика концентрации в крови через 30-120 мин. 94% принятой дозы трансформируется



Рис. 2. Схема метаболизма парацетамола у взрослых и детей [2].

ся в гепатоците в неактивные соединения путем глюкуроновой и сульфатной конъюгации. 4% дозы трансформируются в гепатоцитах микросомальными оксидазами цитохрома P450 в промежуточный высокоактивный потенциально гепатотоксичный метаболит N-ацетил-р-бензохинонemin, вторично конъюгируемый с восстановленным глутатионом, с образованием неактивных дериватов меркаптурина, выделяемых с мочой. При относительном или абсолютном дефиците глутатиона возникает некроз гепатоцитов (рис. 2).

У грудных и детей младше шести лет сульфоконъюгация является наиболее интенсивной, а метаболизм на цитохроме P450 снижен наполовину.

В неизменном виде экскретируется с мочой 2% принятой дозы.

Система глюкуроно- и сульфоконъюгирования быстро насыщается. Система детоксикации митохондриальных оксидаз цитохрома P450 оказывается очень загруженной. Это очень быстро истощает запасы глутатиона. Промежуточный метаболит накапливается, связывается с цитоплазматическими белками, вызывая некроз гепатоцита.

Медикаменты – индукторы ферментов (антигистаминные, барбитураты, гризеофульвин, галоперидол, мепробамат, фенилбутазон, толбутамид и др.), а также этанол увеличивают гепатотоксичность парацетамола, повышая активность микросомальных оксидаз.

Объем распределения парацетамола – 0,8-1 л/кг. Гепатотоксические эффекты возможны при приеме препарата в дозе от 4-5 г. При употреблении дозы 125 мг/кг возникает риск повреждения печени, при приеме 250 мг/кг – гепатотоксичность проявляется определенно. Трудно определить токсическую дозу у детей до 10 лет, у которых отмечается более высокая резистентность, чем у взрослых. Указывается, что у детей токсическая доза от 100 мг/кг. Гепатотоксические эффекты у подростков обнаруживаются при дозе от 125-150 мг/кг. У взрослых гепатотоксичность обычно проявляется при дозе от 150 до 250 мг/кг. Токсическая концентрация препарата в крови 150-300-400 мкг/мл, смертельная – > 150-160-400 (средняя – 250) мкг/мл. Летальная доза для детей 4 г, для

взрослых около 150 мг/кг – 8-10-15 г.

В клинической картине различают четыре стадии острого отравления парацетамолом:

I стадия развивается через 0-24 ч после отравления. Первые симптомы появляются до 14 часов с момента приема препарата. У подростков появляется отказ от еды, тошнота, рвота, боли в животе, гепаталгия, общее недомогание. У детей младше 6 лет возникает очень рано рвота, даже если уровень парацетамола находится не в зоне гепатотоксичности (по номограмме Rumack-Matthew, рис. 3).

II стадия – через 24-48 ч, после короткого периода облегчения (тошнота, рвота, гепаталгия уменьшаются или исчезают вовсе) отмечаются увеличение печени, повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови и билирубина;

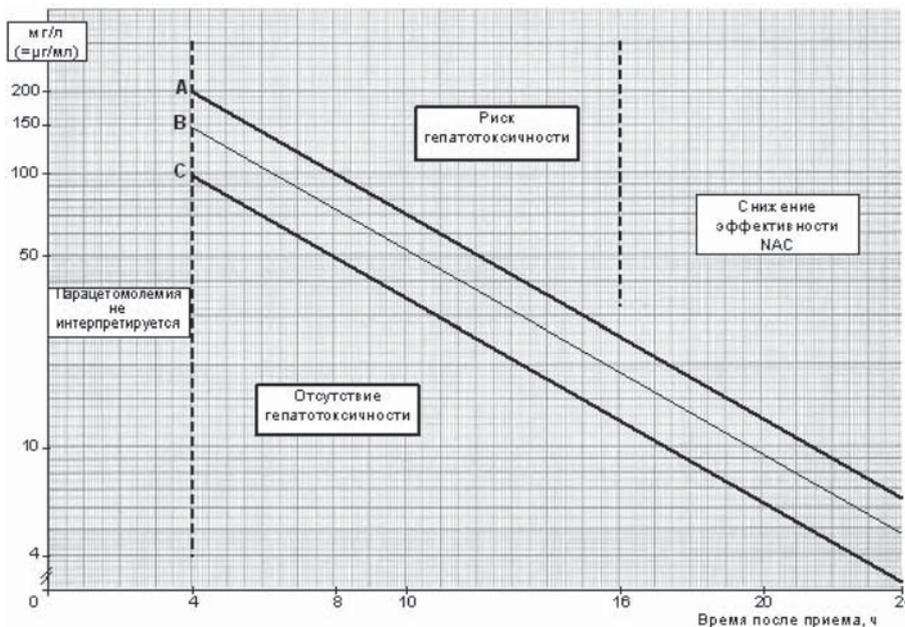
III стадия – 48-72 ч, соответствует развитию печеночной недостаточности, максимально выраженные нарушения функции печени, активность трансаминаз в сыворотке крови может увеличиваться до 30000 UI/L, нарастает желтуха, появляются нарушения свертываемости крови и явления гепатаргии, к которым присоединяются признаки почечной недостаточности (олигурия, азотемия). У менее, чем 1% пациентов развивается фульминантный токсический гепатит. При гистологическом исследовании обнаруживается массивный центробулярный некроз гепатоцитов.

IV стадия (после 4 суток) – у большинства пациентов отмечается регресс признаков печеночной недостаточности, показатели функции печени и гемостаза значительно улучшаются. Выздоровление через две недели с момента отравления. В этом случае, даже если уровень активности трансаминаз был значительным, не выявляется никаких клинических или гистологических изменений.

У некоторых пациентов прогрессирует печеночная недостаточность, нарастает энцефалопатия и почечная недостаточность. Высокий риск летального исхода с 4 до 14 суток.

Специфическая (антидотная) терапия отравления парацетамолом основывается на восполнении печеночного запаса глутатиона введением его прекурсора N-ацетилцистеина. Устраняя дефицит глутатиона, он способствует инаktivации промежуточного гепатотоксического продукта метаболизма парацетамола, путем мгновенной конъюгации его с глутатионом и выведения с мочой.

Существует несколько протоколов применения N-ацетилцистеина, начинающегося через 24 часа после отравления. Схемы, предлагающие пероральный прием N-ацетилцистеина в течение 72 часов или внутривенное введение ацетилцистеина в течение 48 часов, дают лучшие результаты. При отсутствии рвоты и нарушений сознания рекомендуется пероральное или через назогастральный зонд применение N-ацетилцистеина с фруктовым соком в начальной дозе 140 мг/кг, а затем по 70 мг/кг через 4 часа (17 доз) в течение 72 часов. При внутривенном введении раствор N-ацетилцистеина в 5% растворе глюкозы: начальная доза 150 мг/кг в течение часа (для предотвращения анафилактической реакции), затем 50



Примечание: Линия А, проходящая через 200 мг/л к 4 часу, определяет тактику лечения пациента, не имеющего дополнительных факторов риска (гепатотоксичность вероятна, риск более 60% без применения N-ацетилцистеина). Линия В, проходящая через 150 мг/л к 4 часу (снижение концентрации на 25% к 4 часу), была введена FDA (Food and Drug Administration), для принятия в расчет вероятных неопределенностей (время приема...; возможная гепатотоксичность). Линия С, проходящая через 100 мг/л к 4 часу, определяет тактику лечения больного, имеющего один или несколько дополнительных факторов риска. – 100 мг/л = 0,66 ммоль/л; 0,1 ммоль/л = 15,15 мг/л.

Рис. 3. Номограмма Rumack & Matthew (1975), адаптированная (шкала полулогарифмическая).

мг/кг через 4 часа 4 раза в сутки в течение 40 часов.

Рекомендуемый F. Baud et al. (2017) новый протокол внутривенного применения N-ацетилцистеина у взрослых и детей предусматривает введение дозы 100 мг/кг в 5% р-ре глюкозы в течение двух часов, а затем – 200 мг/кг в течение 10 часов. Общая доза N-ацетилцистеина составляет 300 мг/кг в течение 12 часов [24].

Даже при относительно удовлетворительном состоянии в первые часы с момента отравления, подход к ведению больного должен быть таким, как к обследованию и лечению потенциально тяжелого пациента.

Оценка выраженности энцефалопатии, а также исследование показателей функции печени (уровень трансаминаз, состояние гемостаза, креатининемия и др.) должно производиться несколько раз в сутки.

Возможные побочные эффекты специфической терапии: реакции, связанные с гистаминолиберацией (рвота, крапивница, кожный отек и прурит), возникающие в первые часы лечения. Чаще всего, эти проявления исчезают спонтанно или после применения антигистаминных и кортикостероидных препаратов. Более выраженные реакции в виде отека Квинке, бронхоспазма, респираторного дистресс синдрома, артериальной гипотонии могут потребовать прекращения введения N-ацетилцистеина и перехода на применение метионина (4 дозы по 36 мг/кг, перорально через 4 часа). Метионин оказывает действие, подобное N-ацетилцистеину, но менее эффективное.

Оценка риска гепатотоксичности. Токсичность парацетамола вероятна при приеме дозы свыше 120 мг/кг. Лучшим показателем является исследование полувыведения для оценки риска повреждения печени у каждого индивидуума, но это требует много времени и не может быть применено на практике. Для этой цели удобно использование номограммы Rumack-Matthew, которая позволяет оценить риск гепатотоксичности (активность трансаминаз >1000 UI/L) определением уровня парацетамолии между 4 и 15 часом после отравления. Применение N-ацетилцистеина показано при уровне парацетамолии ≥ 150 мкг/мл через 4 часа и ≥ 30 мкг/мл через 12 часов. Использование номограммы ограничено при определении парацетамолии позднее 15 часов после отравления. Она не используется в случае полимедикаментозного отравления, при котором возрастает риск повреждения печени, вследствие суммации токсических эффектов. Номограмма не применима в случае регулярного многократного употребления парацетамола в большой терапевтической дозе, а также при психогенной анорексии, способствующих истощению клеточных запасов глутатиона. Номограмма переоценивает значения парацетамолии при применении терапевтических доз у детей младше 6 лет. В тех случаях, когда номограмма оказывается не применима, при планировании лечения следует ориентироваться на наличие парацетамолии.

С точки зрения фармакокинетики, номограмма не позволяет оценить риск гепатотоксичности ранее 4 часов с момента отравления. В то же время, у грудных детей и детей младше 6 лет при отравлении суспензией парацетамола можно предвидеть токсический риск уже на втором часу после отравления (токсическая парацетамолия >225 мкг/мл).

При оценке токсического риска следует учитывать возраст, состояние питания, принятую дозу, галеновую форму препарата, сочетание с приемом других медикаментов, время с момента приема и клинические проявления интоксикации. В случаях хронических заболеваний печени токсический риск не отличается от такового в популяции, если только нет предшествующих признаков нарушения функции печени.

Риск токсичности минимален или отсутствует, если принята доза <100 мг/кг, каким бы ни был возраст или состояние. Если принята доза <250 мг/кг у грудного ребенка или ребенка младше 6 лет с хорошим питанием и приемом только одного препарата. Если принята доза

<150 мг/кг у ребенка старшего возраста и подростка с хорошим питанием и приемом только одного препарата.

Во всех других случаях пациент должен быть госпитализирован.

Промывание желудка или рвотные средства мало эффективны, кроме случаев полимедикаментозного отравления. Энтеросорбция бесполезна у новорожденных и детей младше 6 лет, так как у них отравление возникает, чаще всего, вследствие приема суспензии препарата, всасывание которой очень быстрое (<30 мин.). Энтеросорбция (активированный уголь в дозе 1 г/кг) используется у детей старшего возраста и подростков в течение часа с момента отравления. Ее проведение снижает эффективность пероральной антидотной терапии.

Антидотная терапия должна быть начата, как можно раньше, сразу после прибытия пациента. У грудных детей и детей младше 6 лет, если уровень парацетамолии, определенный через 2 часа с момента отравления ≥ 225 мкг/мл. Во всех остальных случаях специфическая терапия проводится, если уровень парацетамолии, определенной через 4 часа с момента отравления, по номограмме соответствует возможной или определенной гепатотоксичности. В случаях тяжелого поражения печени внутривенное введение ацетилцистеина должно быть продолжено после окончания протокола в дозе 100 мг/кг/16 ч до коррекции печеночной недостаточности.

При отсутствии каких либо показаний к лечению, ребенок может быть опущен домой.

В течении гепатита, обусловленного парацетамолом, появление печеночной недостаточности возможно в результате нарушения равновесия между деструкцией гепатоцитов (массивный некроз) и процессами регенерации, которые хотя заметно снижаются, но все же продолжаются.

Острая печеночная недостаточность схематически включает две стадии, взаимноотягощающие друг друга: снижение фактора свертываемости V (проакцелерин) ниже 50% без энцефалопатии и снижение уровня факторов свертываемости крови, ассоциированное с энцефалопатией.

У детей, проявления печеночной энцефалопатии очень стерты, нечетко выраженные и не специфичные. Они должны выявляться клинически, но регистрация ЭЭГ (специфические признаки, характерные для четырех стадий) необходима. Переход от одной стадии к другой может быть очень быстрым, приводящим к серьезным повреждениям. Появление энцефалопатии является неблагоприятным признаком (высокая летальность).

Появление гепато-ренального синдрома, как и выраженного ацидоза, является неблагоприятным признаком, даже при отсутствии тяжелой энцефалопатии.

Даже если выздоровление при тяжелой парацетамоловой гепатопатии наблюдается в 50% случаев, то развитие печеночной недостаточности, безусловно, неблагоприятно. Оно требует многократного контроля основных показателей функции печени, особенно, показателей гемостаза.

При снижении фактора V ниже 50% или появлении энцефалопатии, ребенок должен быть помещен в отделение реанимации, ближайшее к центру трансплантации печени.

Симптоматическое лечение. Даже если применение ацетилцистеина улучшает жизненный прогноз, то не существует методов лечения, позволяющих уменьшить явления некроза и ускорить регенерацию гепатоцитов.

Целью лечения является предотвращение развития почечной недостаточности и бактериальной инфекции. Трансфузии свежей плазмы восполняют факторы свертывания крови. Их необходимо проводить даже при отсутствии массивных кровотечений. Лечение интракраниальной гипертензии проводится маннитолом. В случае почечной недостаточности может быть применена гемодиализация. Седативные средства затрудняют

оценку энцефалопатии. Ранитидин (5 мг/кг/сут.) снижает риск желудочных кровотечений.

Экстренная трансплантация печени необходима при развитии тяжелой печеночной недостаточности. Большими критериями необходимости трансплантации являются: снижение фактора V ниже 20%, появление энцефалопатии, развитие почечной недостаточности. Специфические критерии для трансплантации: креатининемия >300 мкмоль/л, с протромбиновым временем >100 с и энцефалопатия III степени или выше у пациентов с нормальным рН или с сохраняющимся рН <7,3 после коррекции гемодинамики.

Развитие тяжелой энцефалопатии всегда крайне неблагоприятно, поэтому не следует дожидаться ее наступления для принятия решения о трансплантации, в надежде на выздоровление ребенка после спонтанной регенерации гепатоцитов.

Растения, вызывающие преимущественное поражение печени

Гелиотроп (лат. *Heliotropium*) – род растений семейства Бурачниковые (Boraginaceae), в который входит около трёхсот видов. Гелиотропы распространены как в тропических и субтропических областях, так и в умеренной зоне. В южных районах России как сорняк произрастает Гелиотроп опушенный (*Heliotropium lasiocarpum*), большинство травы, немного полкустарников. Листья очередные, всегда простые и густоворсистые, со вдавленными сверху жилками. Цветы мелкие, белые или разных оттенков фиолетового тона, собраны кистями, завязками, у немногих видов одиночно сидящие в углах листьев.

Некоторые растения содержат ядовитые алкалоиды – в стеблях и листьях в начале цветения циноглоссин, в семенах гепатотропные гелиотропин, гелиотрин и лазиокарпин. Подобными свойствами обладают гелиотроп европейский и гелиотроп опушенный. При попадании в организм эти вещества могут вызывать поражения центральной нервной системы и печени.

Под влиянием алкалоидов развивается токсический гепатит, печень уменьшается в размерах, приобретает плотную консистенцию, желто-коричневый цвет. Гелиотрин (200 мг/кг) нарушает функционирование ферментативных систем эндоплазматического ретикулума мембраны гепатоцитов. Количество тромбоцитов снижается и увеличивается время свертывания крови. Причина отравления – засорение хлебных злаков семенами гелиотропа, особенно в годы с поздней весной, когда совпадают (из-за затягивания) сроки созревания хлебов и гелиотропа. В клинической картине отравления выделяют: преасцитный (острый) период, асцитный и постасцитный. В остром периоде тошнота, рвота, боль и вздутие живота, понос, увеличение размеров печени. Через 8-15 дней при отсутствии лечения может развиться асцитный период: увеличение живота вследствие асцита, сокращение размеров печени, олигурия, слабость, исхудание, упорные поносы. В постасцитном периоде прогрессирующая печеночная недостаточность может привести к развитию печеночной комы (атрофии печени). При длительно протекающем процессе возможно развитие цирроза печени. В тяжелых случаях отравления возможен летальный исход. На аутопсии в печени определяются центрлобулярные некрозы, дегенеративные изменения в кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках.

Горчак ползучий, розовый (*Acroptilon repens* DC) – стебель прямой, слегка паутинистый, ветвистый, густо облиственный, 30-60 см высотой. Листья сидячие, ланцетные, зубчатые или надрезанные, острые, верхние цельнокрайные. Соцветие-корзинка (головка), яйцевидная, одиночная, на концах стебля и ветвей; листочки покрывала корзинки яйцевидно-округлые, широкоперепончатые, внизу темноокрашенные. Все цветки в корзинке одинаковые, трубчатые, розовые. Плод – семянка с хохолком. Семянка обратно-яйцевидная, немного удлинённая, сжатая с боков, 3-3,5 мм длиной,

около 2 мм шириной и 1-1,8 мм толщиной, голая, слегка продольно-бороздчатая, беловатая, на верхушке с слабым валиком и тупым бугорком, у основания в центре с маленьким рубчиком. Распространен по крайнему югу степной полосы и в полупустынной и пустынной зонах СНГ. Засоряет все культуры: посевы хлебов и технических растений (хлопчатник и др.), пропашные, сады, виноградники, огороды, посевы трав, а кроме того, произрастает на залежах и перелогах.

Яд растения вызывает токсическое поражение печени. Отравление развивается при употреблении зерна, засоренного семенами горчака. Симптомы, как и при отравлении гелиотропом, развиваются постепенно и напоминают хронический гепатит. Изменения, происходящие в печени, как правило, необратимы. Развивается цирроз печени.

Крестовник (лат. *Senecio*) – огромный по числу видов род семейства Астровые, самый крупный род среди всех цветковых растений. По разным данным, в него входят от 1000 до 3000 видов, встречающихся по всему миру и имеющих самые разнообразные жизненные формы – от однолетних трав до деревьев. Растения из рода Крестовник распространены повсеместно – от тропиков до арктических областей. Наибольшее видовое разнообразие наблюдается в Южной Америке, в Средиземноморье, а также в умеренных областях Азии и Северной Америки. Все его части содержат алкалоиды. Из крестовника Фукса выделен алкалоид фуксисенионин; из крестовника лесного – алкалоид сивлвасенецин; из крестовника лугового – алкалоид яконин; из крестовника Отонна – алкалоид отосенин; из крестовника саррацинского – алкалоид саррацин и др.; из крестовника Ренара – алкалоиды сенецифиллин, отосенин, ренардин; из крестовника полевого – алкалоид кампестрин; из крестовника плосколистного – алкалоиды платифиллин, сенецифиллин; из крестовника крупнолистного – алкалоид макрофиллин; из крестовника сурепколистного выделено пять алкалоидов. Содержание алкалоидов в крестовниках сильно колеблется, например, в крестовнике плосколистном от 1 до 5%, в зависимости от стадии развития растений. Высокое содержание алкалоидов является причиной использования некоторых видов крестовника в качестве лекарственных растений, а также как сырья для производства медицинских препаратов. Отравление у людей возможно при употреблении настоек или отваров.

Алкалоиды крестовников при длительном действии ведут к тяжёлым нарушениям деятельности печени, желудка, кишок, общего обмена, в результате – к развитию кахексии и смерти. Особую роль в патогенезе отравления играет развивающийся цирроз печени.

Ядовитые грибы, вызывающие преимущественное поражение печени

Бледная поганка (лат. *Amanita phalloides*) – гриб из рода Amanita (мухоморов), один из самых опасных смертельно ядовитых грибов. бывает желтого, зеленого и белого цвета. Две последние разновидности особенно ядовиты.

Отравления бледной поганкой имеют выраженную сезонность – от середины июля до середины октября. Пик отравлений приходится на август.

Шляпка гриба содержит больше токсичных веществ, чем ножка. Ядовитые вещества бледной поганки не разрушаются при термической обработке и могут сохраняться в течение многих лет. Токсичные вещества, выделенные из бледной поганки, являются циклопептидами – производными индола и представлены в основном двумя группами ядов – *фаллотоксинами* (фаллоидин, фаллоин, фаллоцидин, фаллизин, фаллин) и *аманитотоксинами* (α-, β-, γ-аманитины, аманин, амануллин).

В 100 г свежих грибов (5 г сухих) содержится около 10 мг фаллоидина, 8 мг α-аманитина, 5 мг β-аманитина, 5 мг γ-аманитина, следы фаллоина. Смертельная доза α-аманитина – 0,1 мг на 1 кг массы тела. Практически одного гриба достаточно, чтобы вызвать смертельное от-

равление взрослого человека. Летальность – свыше 50%.

Токсины быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, депонируются в печени (57%), почках (2,7%). Фаллотоксины действуют быстро (6-8 ч), но менее токсичны, так как плохо всасываются в кишечнике и термолabileны. Аманитотоксины действуют медленнее (28-46 ч), но токсичность их в 20 раз выше, чем фаллотоксинов.

Существует несколько причин отравлений ядовитыми грибами. Большое значение имеет незнание отличительных признаков, в результате чего в пищу употребляются ядовитые грибы. Помимо этого, отмечаются суицидальные попытки. Токсины бледной поганки оказывают преимущественно гепатотоксическое, а также нефротоксическое и энтеротоксическое действие. Фаллотоксины вызывают повреждение мембран митохондрий, эндоплазматического ретикула, лизосом; угнетают окислительное фосфорилирование, синтез гликогена; вызывают падение уровня АТФазы. Аманитотоксины оказывают действие на ядерные субстанции, тормозят образование РНК, ДНК. В результате развивается аутолиз клетки. Установлено избирательное действие α -аманитина на проксимальный отдел почечных канальцев. Следует отметить, что в очень малом количестве аманитотоксины содержатся во всех съедобных грибах, поэтому возможно отравление ими при приеме внутрь в большой дозе (<500 г).

Клиническая картина. Латентный период – от 6 до 30 ч. Не обнаружено очевидной зависимости между длительностью латентного периода и тяжестью отравления. Период острого гастроэнтерита длится от 1 до 8 суток. Клинические проявления начинаются внезапно: неукротимая рвота, боли в животе, диарея, тенезмы. Стул часто с примесью крови. Нарастают слабость, нарушения водно-электролитного баланса. На 2-3 сутки развиваются признаки токсической гепатопатии (увеличение печени, желтуха, явления геморрагического диатеза), нефропатия, печеночно-почечная недостаточность (гепатаргия, анурия, кома). Крайне тяжело отравления протекают у детей.

По степени тяжести интоксикации делятся на *легкие* (20% случаев) – умеренно выраженные: проявления гастроэнтерита, легкая гепатопатия; *средней тяжести* (30% случаев) – выраженный гастроэнтерит, гепатопатия средней тяжести, нефропатия легкой или средней степени тяжести и *тяжелые* (50% случаев) – резко выраженный гастроэнтерит, тяжелая гепатопатия, нефропатия с развитием острой печеночной недостаточности.

Возможны молниеносные формы течения, особенно у детей, с развитием острой атрофии печени и быстрым летальным исходом. Основная причина смерти – острая печеночная недостаточность, реже острая печеночно-почечная недостаточность. Патоморфологические изменения в печени проявляются развитием тотальных некрозов гепатоцитов.

Диагностика острых отравлений грибами основана на выявлении симптомов избирательной токсичности и на анамнестических данных, поскольку лабораторная токсикологическая диагностика, направленная на определение концентрации яда в организме, разработана плохо.

Лечение токсического поражения печени зависит от характера токсического воздействия, его давности и степени нарушения функции печени, почек и других органов. В токсикогенной стадии острого отравления основное значение имеет экстренная детоксикация организма (промывание желудка, энтеросорбция, форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ и др.), специфическая антидотная терапия (N-ацетилцистеин), патогенетическая (гепатотропная) и синдромальная терапия. В соматогенной стадии при развернутой печеночно-почечной недостаточности проводится комплексная терапия, включающая применение аппаратов искусственной печени – «Прометеус» и «Марс» и даже трансплантацию печени.

Токсические повреждения печени требуют максимально раннего комплексного и квалифицированного применения интенсивной терапии в условиях специализированных центров по лечению острых отравлений.

Лечение токсического поражения печени при острых отравлениях у детей – комплексное и мало отличается от такового у взрослых. В первую очередь используются методы усиления естественной детоксикации, позволяющие более быстро вывести токсикант из организма, – это лучший способ профилактики возникновения токсической гепатопатии, которая редко достигает тяжелой степени. Не менее важна коррекция вышеизложенных отклонений в функциональном состоянии печени в соматогенной стадии отравлений: восстановление регионарной гемодинамики, меры, направленные на борьбу с циркуляторной и внутриклеточной гипоксией, поддержание энергетического потенциала клетки, восстановление реабсорбционной функции гепатоцитов.

Наиболее опасным является возникновение печеночной недостаточности, при которой нарушаются основные функции печени. Молниеносный некроз печени обусловлен широким спектром вредных воздействий и оказывается фатальным в 75-90% случаев. Наиболее частые причины молниеносной печеночной недостаточности – вирусный гепатит, отравления и передозировка лекарственных средств (особенно ацетаминофена). Считается, что гепатодистрофия на фоне вирусного гепатита – основная причина печеночной недостаточности у детей. Значение других этиологических факторов – цирроза печени, токсического гепатита при отравлениях (грибы, гелиотроп и др.) или лекарственной болезни – отступает на второй план.

Прогноз заболевания зависит от того, насколько паренхима, незатронутая патологическим процессом, способна обеспечить функции целого органа.

Развитие коматозного состояния у детей может быть молниеносным, острым и подострым. При молниеносной форме комы уже в начале заболевания есть признаки поражения ЦНС, желтушный, геморрагический и гипертермический синдромы. Острая форма характеризуется развитием коматозного состояния на 4-6-й день желтушного периода. При подострой форме печеночная кома, как правило, развивается на 3-4 неделе заболевания. При этом сознание полностью отсутствует. У детей наблюдаются ригидность мышц затылка и конечностей, клонус стоп, патологические рефлексы (Бабинского, Гордона и др.).

Могут наблюдаться генерализованные клонические судороги. Появляется патологическое дыхание типа Кулсмауля (при выраженном ацидозе) или Чейна-Стокса, печеночный запах изо рта, обусловленный повышенным накоплением в организме метилмеркаптана. Тоны сердца глухие, артериальное давление снижено. Печень быстро уменьшается в размерах. Наступают полная адинамия, арефлексия, зрачки расширяются, исчезает реакция зрачков на свет с последующим угнетением корнеальных рефлексов и остановкой дыхания.

При исследовании крови отмечаются: гипохромная анемия; лейкоцитоз или лейкопения; нейтрофилез со сдвигом влево; повышение прямого и непрямого билирубина; снижение протромбина и других факторов свертывающей системы крови; снижение уровня альбумина, холестерина, глюкозы, калия; увеличение концентрации ароматических и серосодержащих аминокислот, аммиака.

Активность трансаминаз в период комы падает (билирубин-ферментная диссоциация). Наблюдается как декомпенсированный метаболический ацидоз, так и метаболический алкалоз, связанный с выраженной гипокалиемией.

Интенсивная терапия при печеночной коме заключается в дезинтоксикации, этиотропном лечении и борьбе с инфекцией и в основном содержит многие компоненты лечения, используемые при лечении печеночной энцефалопатии.

Для восстановления энергетических процессов проводят инфузию глюкозы в суточной дозе 8-10 г/кг в виде 10-20% раствора, с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 5 г глюкозы). Для выведения токсичных веществ внутривенно вводят большое количество (100-150 мл/кг жидкости): раствор Рингера, 5% раствор глюкозы в сочетании с 1% раствором глутаминовой кислоты (1 мл/год жизни в сут.). Инфузионную терапию проводят под контролем диуреза.

Для снижения интоксикации в связи с гипераммониемией используют гепастерил А внутривенно капельно со скоростью 1,7 мл/кг в час (гепастерил А противопоказан при почечной недостаточности).

Нормализации аминокислотного обмена добиваются введением препаратов, не содержащих азотных компонентов. Для коррекции гипопроотеинемии и связанной с ней гипоальбуминемии вводят растворы альбумина.

Уменьшения образования аммиака и фенолов в кишечнике можно добиться удалением белковых продуктов из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, очистительные клизмы, применение слабительных), а также подавлением кишечной микрофлоры, образующей названные токсические продукты, назначением антибиотиков внутрь. Одновременно с этим для предупреждения септического процесса назначают, как минимум, два антибиотика.

Коррекция электролитного обмена и кислотно-основного состояния должна проводиться под контролем соответствующих биохимических показателей, так как при печеночной коме могут определяться гипо-, нормо- и гиперкалиемия, ацидоз и алкалоз.

В комплекс лечебных мероприятий рекомендуется включать анаболические гормоны, унитиол, витамины и гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Н, Эсливер, Фосфоглив и др.), флавоноиды расторопши (Легалон, Карсил, Силимарин), адеме-

тионин (Гептрал, Гептор, Ремаксол), а также урсодезоксиолевую кислоту (Урсофальк, Урсосан и др.).

Симптоматическая терапия включает седативные, противосудорожные, сердечные, сосудистые и другие средства. При признаках ДВС-синдрома применяется свежемороженая плазма с добавлением гепарина под контролем коагулограммы.

При отсутствии эффекта консервативной терапии используют методы искусственной детоксикации: гемосорбцию, лимфосорбцию, плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Таким образом, медикаментозные и токсические поражения печени у детей представляют серьезную проблему медицинской науки и практики, в связи с многообразием этиологических факторов повреждения печеночного метаболизма, различными механизмами нарушения функции печени, в том числе генетически обусловленными возрастными, зависящими от дозы гепатотропных токсинов и медикаментов, с разнообразными клиническими проявлениями, имитирующими различные острые и хронические заболевания печени, принимающие иногда фульминантные (острейшие) формы течения, требующие проведения экстренных лечебных мероприятий, включая трансплантацию печени.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена, автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.08.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова Л.К., Бора В.М. Лекарственные отравления у детей. – Киев: Здоров'я, 1995. – 384 с.
2. Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение. – Иркутск: Оттиск, 2002. – 36 с.
3. Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Валиев Т.Т. и др. Лекарственные и токсические поражения печени у детей // Доктор.Ру. – 2014. – №2. – С.44-51.
4. Клиника, диагностика, лечение, судебно-медицинская экспертиза отравлений грибами / Под ред. Е.Ю. Бонитенко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. – 240 с.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – С.637-658.
6. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С.215-244.
7. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: Эксмо, 2009. – 560 с.
8. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Педиатрическая клиническая токсикология. – Ростов н/Д: Феникс, 2013. – 253 с.
9. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С.32-88.
10. Саввук Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №6. – С.108-111.
11. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1989. – С.140-160.
12. Суходолова Г.Н., Цытин Л.Е. Педиатрическая токсикология // Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.832-910.
13. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. – Пер с англ. – М.: Практика, 2010. – С.311-322.
14. Цыбулькин Э.К., Афанасьев В.В. Токсикосиндромы органной недостаточности и осложнения соматогенного периода // Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. Марковой И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькиной Э.К., Неженцева М.В. – СПб.: Интермедика, 1998. – С.111-122.
15. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука, 2007. – С.13-34.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
17. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т. 1: Пер с англ. – М.: Медицина, 2003. – 1048 с.
18. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т. 2: Пер с англ. – М.: Медицина, 2003. – 1044 с.
19. Bédry R., Llanas B., Danel V., Fayon M. Guide pratique de toxicologie pédiatrique 2^{ème} éd. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2007. – 320 p.
20. Buatois S., Le Merdy M., Labat L. et al. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant // Toxicologie Analytique & Clinique. – 2014. – №3. (Septembre). – P.156-164.
21. Delaney K.A. Hepatic Principles // Goldfrank's Toxicologic Emergences / Ed. L.R. Goldfrank 7th ed. – NY.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.216-230.
22. Kintz P. Traité de toxicologie médico-judiciaire. – Issay les Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. – 767 p.
23. Madadi P., Koren G., Chitayat D., et al. Safety of codeine during breastfeeding. Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine // Canadian Family Physician. – 2007. – Vol. 53. №2. – P.33-38.
24. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity // Pediatrics. – 1975. – Vol.55. – №6. – P.871-876.
25. Toxicologie clinique 6^{ème} édition / Baud F., Garnier R. – Paris: Lavoisier, 2017. – 1654 p.
26. Zimmerman H., Maddrey W. Toxic and drug, induced hepatitis // Diseases of the liver / Eds. L. Chiff, E.R. Chiff. – 5th ed. – Philadelphia, Toronto, 1982. – P.621-692.

REFERENCES

1. Efimova L.K., Bora V.M. Drug poisoning in children. – Kiiv: Zdorov'ya, 1995. – 384 p. (in Russian)
2. Zobnin Yu.V. Paracetamol poisoning: clinic, diagnosis, treatment. – Irkutsk: Ottisk, 2002. – 36 p. (in Russian)
3. Ipatova M.G., Muhina Yu.G., Valiev T.T., et al. Drug- and Toxin-Induced Liver Injury in Children // Doktor.Ru. – 2014. – №2. – P.44-51. (in Russian)
4. Clinic, diagnosis, treatment, forensic examination of mushroom poisoning / Ed. E.Yu. Bonitenko. – St. Petersburg: ELBI-SPb, 2016. – 240 p. (in Russian)
5. Kutsenko S.A. Basics of Toxicology. – St. Petersburg: Foliant, 2004. – P.637-658. (in Russian)
6. Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G. Acute poisoning: A guide for doctors. – M.: Meditsina, 2000. – P.215-244. (in Russian)
7. Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children. – M.: Eksmo, 2009. – 560 p. (in Russian)
8. Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N. Pediatric clinical toxicology. – Rostov-on-Don: Feniks, 2013. – 253 p. (in Russian)
9. General Toxicology / Eds. B.A. Kurlyandsky, V.A. Filov. – Moscow: Meditsina, 2002. – P.32-88. (in Russian)
10. Sav'yuk F., Danel' V., Zobnin Yu.V. Acute paracetamol poisoning: emergency treatment // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2008. – №6. – P.108-111. (in Russian)
11. Serov V.V., Lapish K. Morphological diagnostics of liver diseases. – Moscow: Medicina, 1989. – P.140-160. (in Russian)
12. Suhodolova G.N., Tsybin L.E. Pediatric Toxicology // Medical Toxicology: National Leadership / Ed. E.A. Luzhnikov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – P.832-910. (in Russian)
13. Hoffman R., Nelson L., Hauland M.-E., et al. Emergency medical treatment for poisoning. – Moscow: Praktika, 2010. – P.311-322. (in Russian)
14. Tsybul'kin E.K., Afanas'ev V.V. Toxicosyndromes of organ failure and complications of somatogenic period // Clinical toxicology of children and adolescents / Eds. I.V. Markova, V.V. Afanas'ev, E.K. Tsybul'kin, M.V. Nezhencev. – St. Petersburg: Intermedika, 1998. – P.111-122. (in Russian)
15. Chernyak Yu.I., Grassman D.A., Kolesnikov S.I. The influence of persistent organic pollutants on biotransformation of xenobiotics. – Novosibirsk: Nauka, 2007. – P.13-34. (in Russian)
16. Sherlock Sh., Duli Dzh. Diseases of the liver and biliary tract: A Practical Guide. – Moscow: GEOTAR Medicina, 1999. – 864 p. (in Russian)
17. Ellenhorn M. Dzh. Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. – 2 vol. V. 1. – Moscow: Meditsina, 2003. – 1048 p. (in Russian)
18. Ellenhorn M. Dzh. Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning: 2 vol. V. 2. – Moscow: Meditsina, 2003. – 1044 p. (in Russian)
19. Bédry R., Llanas B., Danel V., Fayon M. Guide pratique de toxicologie pédiatrique 2^{ème} éd. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2007. – 320 p.
20. Buatois S., Le Merdy M., Labat L. et al. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant // Toxicologie Analytique & Clinique. – 2014. – №3. (Septembre). – P.156-164.
21. Delaney K.A. Hepatic Principles // Goldfrank's Toxicologic Emergences / Ed. L.R. Goldfrank 7th ed. – NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.216-230.
22. Kintz P. Traité de toxicologie médico-judiciaire. – Issay les Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. – 767 p.
23. Madadi P., Koren G., Chitayat D., et al. Safety of codeine during breastfeeding. Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine // Canadian Family Physician. – 2007. – Vol. 53. №2. – P.33-38.
24. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity // Pediatrics. – 1975. – Vol.55. – №6. – P.871-876.
25. Toxicologie clinique 6^{ème} édition / Baud F., Garnier R. – Paris: Lavoisier, 2017. – 1654 p.
26. Zimmerman H., Maddrey W. Toxic and drug, induced hepatitis // Diseases of the liver / Eds. L. Chiff, E.R. Chiff. – 5th ed. – Philadelphia, Toronto, 1982. – P.621-692.

Информация об авторе:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии ИГМУ, врач-токсиколог отделения острых отравлений, к.м.н., доцент, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru.

Information About the Author:

Zobnin Yuri V. – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine with a course of professional pathology and military-feld therapy ISMU, toxicologist of department of acute poisonings, 664003, Russia, Irkutsk, 1, Krasnogo Vosstaniya St., ISMU, tel. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru.

© СИНЬКОВ А.В. – 2017
УДК: 616.12-008.1 – 072.7

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

Андрей Владимирович Синьков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра функциональной и лучевой диагностики, зав. – д.м.н., проф. А.В. Синьков)

Резюме. В 2017 году вышли в свет два основополагающих международных руководства для врачей, посвященные проблеме диагностики аортального стеноза (АС). Содержащиеся в этих руководствах алгоритмы диагностики АС призваны оптимизировать принятие диагностических решений в повседневной врачебной практике, начиная от районной поликлиники до кардиохирургического центра. Знакомство практикующих врачей с содержащимися в этих руководствах современными подходами к диагностике АС будет способствовать улучшению клинических исходов АС.

Ключевые слова: аортальный стеноз; эхокардиография; классификация; степень тяжести; этиология аортального стеноза.

MODERN APPROACHES TO AORTIC STENOSIS DIAGNOSTICS

A. V. Sinkov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Two the largest international guidelines dedicated to the aortic stenosis (AS) diagnostics were published in 2017. The algorithms of AS diagnostics contained in these manuals are intended to optimize the adoption of diagnostic solutions in everyday practice, starting from the district clinic to the cardiosurgical center. Acquaintance of practicing physicians with modern approaches to AS diagnostics contained in these guidelines will help to improve the clinical outcomes of AS.

Key words: aortic stenosis; echocardiography.