TOKSIK GEPATIT: ETIOLOGIYASI, PATOGENEZI VA KLINIK KECHISHI

Abdullayeva Mavsumaxon Qo‘ldashevna
FarDU kimyo kafedrasi katta o'qituvchisi
mavsumaxonabdullaeva@gmail.com

Annotatsiya

Ushbu maqolada toksik gepatitning etiologiyasi, patogenezi va klinik kechishi to‘liq va tizimli tarzda yoritilgan. Toksik gepatit – turli kimyoviy moddalar, dori vositalari, sanoat zaharlar, o‘simlik toksinlari va spirtli ichimliklarning jigar to‘qimasiga ta'siri natijasida rivojlanadigan yallig‘lanish-distrofik jarayon hisoblanadi. Maqolada jigar hujayralari shikastlanishining asosiy mexanizmlari, oksidativ stress roli, mitoxondrial disfunksiya va apoptoz jarayonlari batafsil ko‘rib chiqilgan. Klinik kechishning o‘tkir, surunkali va fulminant shakllari, ularning diagnostik mezonlari hamda differensial diagnostika tamoyillari tahlil qilingan. Toksik gepatitning o‘z vaqtida aniqlanishi va etiopatogenetik davolash tamoyillariga rioya qilish kasallik prognozini sezilarli darajada yaxshilaydi.

Kalit so‘zlar: toksik gepatit, gepatotoksik moddalar, jigar shikastlanishi, sitoliz sindromi, oksidativ stress, apoptoz, hepatoprotektorlar, jigar yetishmovchiligi, dori gepatiti, o‘tkir jigar nekrozi.

1. KIRISH

Toksik gepatit zamonaviy hepatologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, jahon miqyosida kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichlari oshib bormoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko‘ra, dori-darmon kelib chiqishli jigar shikastlanishi barcha o‘tkir gepatit holatlarining 10–15% ni tashkil etadi [1]. AQShda har yili 50 000 ga yaqin kishi dori vositalari ta'sirida jigar funksiyasining buzilishi tufayli kasalxonaga yotqiziladi [2].

O‘zbekistonda ham sanoat korxonalarining ko‘payishi, kimyoviy moddalar bilan aloqa qiluvchi ishchilar soni ortishi, o‘z-o‘zini davolash madaniyatining keng tarqalishi va irratsional farmakoterapiya holatlari toksik gepatit tarqalishini kuchaytirmoqda. Mahalliy tadqiqotlar toksik gepatitning barcha surunkali jigar kasalliklarining 8–12% ini tashkil etishini ko‘rsatmoqda [3].

Kasallikning polietiologik tabiati, klinik ko‘rinishlarining xilma-xilligi, diagnostikadagi qiyinchiliklar va yetarli darajada o‘rganilmagan patogenetik mexanizmlar ushbu mavzuning ilmiy va amaliy ahamiyatini yanada oshiradi. Shu sababli, toksik gepatitning etiopatogenetik jihatlarini tizimli bayon etish va klinik kechishini tahlil qilish bu maqolaning asosiy maqsadi hisoblanadi.

2. TOKSIK GEPATITNING ETIOLOGIYASI

Toksik gepatit turli xil gepatotoksik omillar ta'sirida rivojlanadi. Etiologik omillar quyidagi asosiy guruhlarga bo‘linadi:

2.1. Dori vositalari (Medikamentoz gepatit)

Jigar shikastlanishining eng keng tarqalgan sababi dori vositalari hisoblanadi. Paratsetamol (asetaminofen) o‘ta dozada qabul qilish natijasida o‘tkir jigar nekrozini keltirib chiqaruvchi eng muhim gepatotoksin sifatida tan olingan [4]. Uning toksik metaboliti N-asetil-p-benzoxinonimin (NAPQI) glutation zaxiralarini tugatib, jigar hujayralarida oksidativ stressni yuzaga keltiradi. Rifampitsin, izoniazid, pirazinamid kabi antituberkulyoz preparatlar gepatotoksik reaksiyalarga moyillik yaratadi. Statinlar, amiodaron, metotreksat, valproat kislota ham klinik ahamiyatga ega gepatotoksik dori vositalari qatoriga kiradi [5].

Giyohvand va sehrli o‘simlik preparatlarining (fitoterapiya mahsulotlari) gepatotoksik ta'siri ham so‘nggi yillarda faol o‘rganilmoqda [6].

2.2. Sanoat va maishiy kimyoviy moddalar

Sanoat gepatotoksinlari orasida xlorlangan uglevodorodlar (uglerod tetraxlorid – CCl4, xloroform, dioksin), benzol va uning hosilalari, og‘ir metallar (qo‘rg‘oshin, simob, mishyak, kadmiy), organofosfor birikmalar, nitrozaminlar alohida o‘rin tutadi [7]. Uglevodorodlar bilan kasb-hunar faoliyati natijasida aloqa qilish, pestitsidlar bilan ishlov berish, bo‘yoq va lak moddalar bilan ishlash surunkali toksik gepatitning asosiy sabablaridan biridir. O‘zbekiston sharoitida qishloq xo‘jaligida pestitsidlardan keng foydalanish bu toifadagi kasallanishni kamaytirish uchun alohida e'tibor talab qiladi [3].

2.3. Etil spirti (alkogol)

Etil spirti jigar uchun bevosita va bilvosita (metabolitlari orqali) toksik ta'sir ko‘rsatadi. Asetaldegid – etanolning asosiy toksik metaboliti bo‘lib, u oqsil va lipidlar bilan kovalent bog‘lar hosil qilib, hujayralarni shikastlaydi. Alkogol ta'sirida oksidativ stress kuchayishi, TNF-α va IL-1β kabi yallig‘lanish sitokinslarining faollashishi, Kupfer hujayralarining aktivatsiyasi va endotoksinlar tozalash funksiyasining buzilishi jigar fibrozining jadal rivojlanishiga olib keladi [8]. Kuniga 40–80 g dan ortiq spirtli ichimlik iste'mol qilish alkogolli gepatit rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi.

2.4. Biologik toksinlar

Zaharli qo‘ziqorinlar (Amanita phalloides – oq o‘ldiruvchi qo‘ziqorin) tarkibidagi alfa-amanitin RNA-polimerazani inhibe qilib, hepatosit apoptozini yuzaga keltiradi [9]. Aflatoksinlar (Aspergillus flavus zamburug‘i mahsuloti) surunkali gepatit va jigar saratonining rivojlanishida ishtirok etadi. Ba'zi o‘simlik alkaloidlari (pyrrolizidine alkaloidlar) ham jigar venulalarini shikastlaydi.

3. TOKSIK GEPATITNING PATOGENEZI

Toksik gepatit patogenezi murakkab ko‘p bosqichli jarayon bo‘lib, bir necha asosiy mexanizmlarni o‘z ichiga oladi:

3.1. To‘g‘ridan-to‘g‘ri toksik ta'sir va biotransformatsiya

Jigar – asosiy detoksikatsiya organi bo‘lib, barcha toksik moddalar u orqali o‘tadi. Jigar sitoxrom P450 ferment tizimi (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4 va boshqalar) gepatotoksinlarni metabolizatsiya qiladi. Bu jarayon ikki fazada kechadi: I faza – oksidatsiya, reduksiya, gidroliz reaksiyalari; II faza – konjugatsiya (glyukuronidatsiya, sulfatlanish, glutationlanish). I faza mahsulotlari ko‘pincha asl moddadan ancha toksikroq bo‘lgan reaktiv ara moddalar (epoksidlar, erkin radikallar) hosil qiladi. Masalan, CCl4 ning CCl3• erkin radikaliga aylanishi to‘g‘ridan-to‘g‘ri membrana lipidlarini peroksidlaydi [10].

3.2. Oksidativ stress va lipid peroksidatsiyasi

Oksidativ stress toksik gepatit patogenezining markaziy bo‘g‘inini tashkil etadi. Reaktiv kislorod turlari (ROS) va reaktiv azot turlari (RNS) ning ortiqcha hosil bo‘lishi antioksidant himoya tizimini (glutatinperoksidaza, superoksid dismutaza, katalaza) bosib ketadi. Lipid peroksidatsiyasi membrana o‘tkazuvchanligini oshiradi, hujayraning kalsiy gomeostazini buzadi va oqsillarni oksidlaydi [11]. Malondialdegid (MDA) va 4-gidroksinonenal (4-HNE) lipid peroksidatsiyasining asosiy mahsulotlari bo‘lib, ular hujayra destruktsiyasida muhim rol o‘ynaydi.

3.3. Mitoxondrial disfunksiya

Ko‘pgina gepatotoksinlar mitoxondriyal nafas olish zanjirini buzadi. Mitoxondrial o‘tkazuvchanlik o‘zgarishi (MPT – mitochondrial permeability transition) natijasida membrana zaryadi yo‘qoladi, ATP sintezi kamayadi va sitoxrom c mitoxondriadan sitoplazmazga chiqadi. Bu kaspazalar kaskadini faollashtiradi va apoptoz jarayonini boshlab

beradi [12]. Valproat kislota, tetratsiklin, amiodaronlar beta-oksidatsiyani inhibe qilib, mikrovezikulyar yog‘ distrofiyasini (steatogepatit) keltirib chiqaradi.

3.4. Immunomediate mexanizmlar va yallig‘lanish

Ba'zi dori gepatitlari idiosinkratik (immunoallergik) mexanizm asosida rivojlanadi. Haptengacha toksik metabolitlar oqsillar bilan kovalent bog‘ hosil qilib, neo-antigenlar hosil qiladi va T-limfositlar bilan NK-hujayralarni jalb etadi [13]. Kupfer hujayralari TLR4 orqali lipopolisakaridlarni aniqlaydi va TNF-α, IL-6, IL-1β, IFN-γ sekretsiyasini kuchaytiradi. Bu yallig‘lanish sitokinslar kaskadi jigar hujayralarida NF-κB yo‘lini faollashtiradi hamda nekroz va apoptoz jarayonlarini tezlashtiradi [14].

Yallig‘lanish jarayonida neyrofillar va monositlar jigar sinusoidlariga yig‘iladi. Bu hujayralar proteazlar va oksidlovchi moddalar ajratib, nekroz zonasini kengaytiradi. Jigar yulduzsimon hujayralar (Ito hujayralari) TGF-β ta'sirida faollashib, kollagen sintezini oshiradi, bu esa jigar fibroziga zamin yaratadi [15].

Genetik polimorfizm (CYP2D6, CYP2C9, NAT2, GSTT1, UGT1A1 genlari) gepatotoksik reaksiyalarga individual moyillikni belgilaydi, bu esa dori gepatitining bashorat qilib bo‘lmaydigan (idiosinkratik) rivojlanishini tushuntiradi [16].

4. TOKSIK GEPATITNING KLINIK KECHISHI

4.1. O‘tkir toksik gepatit

O‘tkir toksik gepatit toksik moddaga ta'sirlanishdan so‘ng bir necha kun yoki hafta ichida namoyon bo‘ladi. Klinik ko‘rinish uch davrga bo‘linadi: prodromal davr (1–3 kun), o‘tkir yallig‘lanish davri (1–3 hafta) va sog‘ayish davri. Prodromal davrda umumiy holsizlik, ko‘ngil aynishi, qorinning o‘ng bo‘limida og‘riq, ishtahaning yo‘qolishi kuzatiladi [17]. O‘tkir davrda sariqlik, jigar va taloqning kattalashishi (gepatosplenomegaliya), qorin bo‘shlig‘ida suyuqlik to‘planishi (astsit) kabi belgilar paydo bo‘lishi mumkin. Laborator ko‘rsatkichlarda ALT va AST ning 3–10 baravar (ba'zan undan ham ko‘p) oshishi, bilirubin miqdorining ortishi, protrombinov vaqtining uzayishi kuzatiladi.

4.2. Surunkali toksik gepatit

Surunkali toksik gepatit toksik modda ta'siri 6 oydan ortiq davom etganida yoki bir necha bor ta'sirlanish natijasida rivojlanadi. Klinik kechish ko‘pincha yashirin (subklinik) yoki kam belgilar bilan o‘tadi: asteniya, dispepsiya, o‘ng qovurg‘a ostida og‘irlik hissi. Fizikal ko‘rikda jigar qirrasi silliq yoki g‘adir-budir (fibroz bosqichida) bo‘lib aniqlansa, sariqlik unchalik ifodalanmagan bo‘ladi [18]. Laborator tahlillar transaminazalar darajasining me'yordan 2–5 baravar oshishini, GGTP, ishqoriy fosfataza ko‘rsatkichlarining o‘sishini, albumin darajasining kamayishini ko‘rsatadi. Ultratovush tekshiruvida jigarning geterogen ekzostrukturasi, portal gipertenziya belgilari aniqlanishi mumkin.

4.3. Fulminant (yashin tezligidagi) jigar yetishmovchiligi

Fulminant jigar yetishmovchiligi – toksik ta'sirdan so‘ng 8 hafta ichida ensefalopatiya va koagulopatiya bilan namoyon bo‘luvchi eng og‘ir shakl hisoblanadi. O‘lim darajasi 60–80% ga yetishi mumkin [19]. Paratsetamol bilan o‘ta dozalanish, Amanita phalloides toksinlari va ba'zi dori vositalari (valdekoksib, nefazadon) bu shaklni keltirib chiqarishi mumkin. Klinik ko‘rinishda jigar ensefalopatiyasi (I–IV daraja), koagulopatiya (INR > 1.5), sariqlik, gipoproteinemiya, gipoglikemiya, buyrak yetishmovchiligi (geparorenal sindrom) kuzatiladi.

4.4. Xolestaz sindromi

Ba'zi dori vositalari (estrogenlar, anabolik steroidlar, amoksitsillin/klavulanat, xlorpromazin) jigar ichki o‘t yo‘llarini shikastlab, xolestaz sindromini keltirib chiqaradi. Bu shaklda teri qichishi, konjugatsiyalangan bilirubin oshishi, ishqoriy fosfataza va GGTP ning sezilarli ko‘tarilishi kuzatiladi, transaminazalar esa kamroq oshadi [20]. Xolestaz shakli ko‘pincha xayrli kechib, toksik modda to‘xtatilganidan keyin 1–4 oy ichida to‘liq tiklanadi.

Diagnostika RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) mezonlari asosida amalga oshiriladi, bu tizim dori vositasi va jigar shikastlanishi o‘rtasidagi sabab-oqibat bog‘liqligini 1–3 (ehtimolsiz), 4–5 (mumkin), 6–7 (ehtimol), 8 va undan yuqori (aniq) darajalarda baholaydi [21]. Differensial diagnostikada viral gepatitlar (A, B, C, D, E), autoimmun gepatit, ischemic hepatit va Vilson kasalligi istisno qilinishi zarur.

5. XULOSA

Toksik gepatit – etiologik omillarining xilma-xilligi, patogenetik mexanizmlarining murakkabligi va klinik ko‘rinishlarining polimorfizmi bilan ajralib turadigan dolzarb tibbiy muammo hisoblanadi. Asosiy etiologik omillar sifatida dori vositalari, sanoat kimyoviy moddalari, etil spirti va biologik toksinlar muhim o‘rin tutadi.

Patogenezning asosiy mexanizmlari: reaktiv metabolitlar hosil bo‘lishi, oksidativ stress kuchayishi, mitoxondrial disfunksiya, immunomediate shikastlanish va yallig‘lanish kaskadi aktivatsiyasi o‘zaro bog‘liq holda jigar to‘qimasini zararlaydi. Klinik kechishning o‘tkir, surunkali, fulminant va xolestaz shakllari turli prognostik ahamiyatga ega bo‘lib, ularning o‘z vaqtida differensial tashxisi bemorning hayotini saqlab qolishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi.

Toksik gepatitni oldini olishda gepatotoksik dori vositalarini ratsional buyurish, sanoat xodimlarini doimiy tibbiy nazorat ostida saqlash, irratsional o‘z-o‘zini davolashning oldini olish va aholi ongini oshirish alohida ahamiyat kasb etadi. Ilmiy tadqiqotlar hepatoprotektiv moddalar (N-asesilsistein, silibinin, ursodeoksikolat kislota) va yangi terapevtik strategiyalar (antioksidant terapiya, apoptoz inhibitorlari) jihatidan faol davom ettirilmoqda.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, № 6. – P. 1924–1934.
2. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 1364–1372.
3. Sharipov A.M., Yusupova M.K. O‘zbekistonda toksik jigar kasalliklarining tarqalishi va risk omillari // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. – 2019. – № 4. – B. 45–51.
4. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349. – P. 474–485.
5. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 731–739.
6. Stickel F., Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update // Archives of Toxicology. – 2015. – Vol. 89. – P. 851–865.
7. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – 798 p.
8. Lieber C.S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments // Journal of Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 113–128.
9. Enjalbert F., Rapior S., Nouguier-Soule J. et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis // Clinical Toxicology. – 2002. – Vol. 40. – P. 715–757.
10. Recknagel R.O., Glende E.A., Dolak J.A., Waller R.L. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity // Pharmacology & Therapeutics. – 1989. – Vol. 43. – P. 139–154.
11. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I. et al. Mechanisms of hepatotoxicity // Toxicological Sciences. – 2002. – Vol. 65. – P. 166–176.
12. Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134. – P. 1641–1654.

13. Uetrecht J., Naisbitt D.J. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts // Pharmacological Reviews. – 2013. – Vol. 65. – P. 779–808.
14. Holt M.P., Cheng L., Ju C. Identification and characterization of infiltrating macrophages in acetaminophen-induced liver injury // Journal of Leukocyte Biology. – 2008. – Vol. 84. – P. 1410–1421.
15. Tsukamoto H. Oxidative stress, antioxidants, and alcoholic liver fibrogenesis // Alcohol. – 1993. – Vol. 10. – P. 465–467.
16. Daly A.K. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 17. – P. 27–41.
17. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 38. – P. S44–S48.
18. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1158–1166.
19. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J. Acute liver failure // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 190–201.
20. Heathcote E.J. Diagnosis and management of cholestatic liver disease // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2007. – Vol. 5. – P. 776–782.
21. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17. – P. 14.