

В. С. Копча<sup>1</sup>, О. Я. Кадубець<sup>2</sup>, С. В. Сніцаренко<sup>2</sup>, Л. Б. Куриляк<sup>2</sup>, Н. Г. Шпікула<sup>3</sup>

## МЕДИКАМЕНТОЗНІ ТА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ: НЮАНСИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, <sup>2</sup>КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», <sup>3</sup>Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина»

*Наведено загальні відомості про токсичні, передусім медикаментозні, й вірусні гепатити. Перераховані основні гепатотоксичні медикаменти. Висвітлено їх класифікацію, механізм дії, клінічну симптоматику, біохімічні та морфологічні зміни при різноманітних токсичних ураженнях печінки. Дана загальна характеристика вірусних гепатитів, передусім з акцентом на їх диференційну діагностику з гепатотоксичними ураженнями. Основні ознаки вірусних і токсичних гепатитів згруповано у таблиці.*

**Ключові слова:** медикаментозні гепатити, вірусні гепатити, диференційна діагностика.

У сучасних умовах екологічного неблагополуччя практикуючим лікарям все частіше доводиться надавати допомогу пацієнтам з гепатитами, причиною яких є не тільки відомі вірусні агенти, але й хімічні отрути. Враховуючи особливу важливість вчасного розпізнавання цих захворювань і необхідність невідкладної допомоги хворим, автори вирішили узагальнити диференціювання токсичних, передусім медикаментозних, гепатитів з поширеними вірусними гепатитами.

**Токсичний гепатит** (МКХ-10: K71.0-K71.8) – це ураження печінки, спричинене токсичним агентом: лікарськими засобами, продуктами побутової хімії, пестицидами, професійними шкідливостями та ін.

Важливе місце серед токсичних уражень печінки займають *медикаментозні гепатити*. Вони частіше виникають при ентеральному застосуванні лікарських засобів, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки і метаболізму в ній лікарських речовин. Постійно розширюється спектр гепатотоксичних препаратів: у 1991 р. були відомості про 748 таких середників, у 1992 р. – про 808, у 2000 р. – про 1 121, у 2009 – про 1 412 [1]. Механізми пошкодження печінкової тканини різні й реалізуються через пряму токсичну дію самих лікарських речовин або їх метаболітів на гепатоцити. А ще виділяють ураження печінки, обумовлені ідіосинкра-

зією до медикаментів, які виникають незалежно від дози прийнятих препаратів.

Найчастіше медикаментозний гепатит може бути спричинений такими лікарськими препаратами:

- галотан;
- метилдофа (допегіт);
- ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та інші протитуберкульозні препарати;
- тетрацикліни, монобактами, карбапенемами, полієни та інші антибіотики;
- протигрибкові хіміопрепарати (кетоконазол, флуконазол, ітраконазол);
- сульфаніламід;
- фенітоїн, вальпроат натрію;
- зидовудин;
- ніфедипін;
- ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, ібупрофен, індометацин;
- аміодарон;
- гормональні контрацептиви;
- алопуринол;
- азатіопрін;
- транквілізатори та антидепресанти [2].

Метаболізм ліків здійснюється у дві стадії:

• I – стадія печінкової біотрансформації. Метаболіти ліків більш гепатотоксичні, ніж самі фармакопрепарати. Їх біотрансформація здійснюється, зокрема, завдяки окислювальним процесам, пов'язаним з мікросомальною фракцією, цитохромом P450 і ферментами мітохондрій. При вживанні помірної кількості ліків всі залучені компенсаторні системи підвищують свою активність, проте при захворюваннях печінки їх активність знижена і, таким чином, порушена здатність гепатоцита метаболізувати фармакопрепарати.

• II – стадія зв'язування метаболітів ліків першої фази з різними субстратами (глутатіоном, сульфатом, глюкуронідами), які їх знешкоджують. Сполуки, що утворилися, виводяться з жовчю і сечею. Етанол (алкоголь)

знижує активність оксидазної системи мікросом, яка метаболізує ліки. Активність цитохрому P450 значною мірою генетично залежна, що пояснює гепатотоксичний вибіркового ефекту у пацієнтів з нестачею цього білка, що бере участь в окислювально-відновних процесах [3]. Ряд гормонів (тестостерон, альдостерон, естрадіол, прогестерон, гідрокортизон) пригнічують лікарську метаболічну активність гепатоцита, оскільки їх розпад й утилізація відбуваються тільки завдяки ферменту цитохрому P450. Ферментативна активність знешкоджувальних систем гепатоцита залежить від попереднього навантаження фармакопрепаратами, їх взаємодії і вже наявних хронічних дифузних захворювань печінки [2].

Пошкодження паренхіми печінки при алкогольній хворобі, хронічному активному гепатиті вірусної етіології, цирозі печінки, що супроводжуються істотним зниженням білковосинтетичної функції, значною мірою впливають на метаболізм фармакопрепаратів. Менше порушується утилізація ліків при холестатичному гепатиті та первинному біліарному цирозі, проте при внутрішньопечінковому холестази сповільнюється виділення ліків і їх шкідливих метаболітів із жовчю.

Розрізняють три групи фармпрепаратів. До першої групи належать ліки з високою печінковою екстракцією. Вони мають високий ризик передозування, звичайні дози можуть спричинити тяжкий токсичний ефект при цирозі печінки, правошлуночкової серцевій недостатності. Таким хворим дози препаратів доцільно зменшити хоча б удвічі відповідно до зниження печінкового кровоплину [4-6].

Друга група речовин – ліки з низькою печінковою екстракцією. Лише при зниженні метаболічних можливостей гепатоцитів до 70 % у крові зростає вміст препаратів цієї групи, тому ризик передозування невеликий, але метаболічна недостатність при тривалому призначенні таких препаратів може спричинити їх кумуляцію [4-6].

Третю групу речовин становлять ліки, які виділяються нирками, тому ризик передозування препаратів у пацієнтів із захворюваннями печінки за відсутності печінкової недостатності невеликий [4-6].

Факторами ризику при лікуванні хворих із недугами печінки є: гіпоальбумінемія, подовження протромбінового часу, порушення функції нирок, асцит і хронічна шунтова й паренхіматозна печінкова енцефалопатія. Багато лікарських речовин можуть безпосередньо призводити до гострих і хронічних токсичних уражень печінки, гепатоваскулярних розладів і пухлин цього органа. Ліки, що спричиняють токсичні ураження печінки, ділять на істинні (облігатні) й факультативні, залежні від ідіосинкразії.

Медикаменти можуть виступати як гепатотоксини опосередкованої дії. Серед них виділяють цитотоксичні, холестатичні й канцерогенні.

До цитотоксичних речовин належать пуромізін, тетрациклін та ін.; до холестатичних – анаболічні стероїди, літохолева кислота. Ці речовини уражають печінку через вибіркове порушення секреції в жовчні каналці [7].

У факультативній групі гепатотоксинів виділяють речовини, які уражають печінку за рахунок алергічних реакцій гіперчутливого типу (з розвитком гранулематозного ураження печінки з вогнищами еозинофілії, гарячки, висипу, підвищенням кількості еозинофілів у крові), а також гепатотоксини, що спричиняють медикаментозне ураження печінки за рахунок токсичних метаболітів ліків при зниженні активності глутатіонової системи гепатоцита, активності цитохрому P450, оксидазної активності мікросомальної фракції гепатоцитів. При цьому порушується детоксикаційна, білковосинтетична функція печінки, пошкоджуються клітинні й субклітинні мембрани, зважаючи на зниження їх резистентності на тлі виснаження антиоксидантної системи, передусім її глутатіонзалежної ланки [8].

Механізм дії гепатотоксинів, здатних спричинити розвиток ідіосинкразії (хлорпромазін та ін.), крім реакцій гіперчутливості, пов'язаний ще й з утворенням гепатотоксичних метаболітів.

Токсичні метаболіти ліків можуть виступати в ролі гаптена і напівгаптена, що зв'язуються зі специфічними молекулами мембран клітин внаслідок чого утворюються антигени, тропні до гепатоцитів. Останні руйнуються з утворенням аутоантігенів, на які, за законами імунології, утворюються антитіла до власних гепатоцитів, руйнуючих їх. Таким чином процес може набути аутоімунного характеру [9].

Саліцилати в дозі 2 г/добу можуть викликати фокальний гепатоцелюлярний некроз, а великі дози тетрацикліну зумовлюють ураження печінки, подібне до гострої жирової дистрофії органа з центральними і проміжними некрозами і жировими депозитами в гепатоцитах [10].

Такі препарати, як 6-меркаптопурин, метотрексат, призводять до підвищення активності лужної фосфатази та амінотрансфераз сироватки крові, іноді – до гіпербілірубінемії. Парацетамол і метилдофа можуть спричинити некроз печінки, гострий або хронічний гепатит. Фенобарбітал викликає гепатомегалію, а кортизон і його похідні – жирову дистрофію печінки [2, 10].

До ще одної групи препаратів, які нерідко є гепатотоксичними, належать повсюдно рекламовані так звані «спалювачі жиру». Іноді реклама запевняє, що такими властивостями володіють БАДи – біологічно активні добавки, а також фітопрепарати: рослини, які нібито розщепляють жир, сечогінний чай, шматочки лишайника, нелущені боби тощо. Хто не чув про те, що ананас

розплавляє жир? Так, широко відомий бромелін або бромелайн, який знайдений у стовбурі ананаса, а не в самому фрукті. Бромелін жодною мірою не заслужив на репутацію спалювача жиру при схудненні. І він не має впливу на метаболізм інсуліну, як припускали раніше. Інші рослини, які здавалися нешкідливими, виявилися токсичними і зникли з ринку. Те ж саме відбулося з деякими китайськими рослинами для схуднення (чим екзотичніші, тим більше вони подобалися людям), які стали причиною серйозних токсичних гепатитів [11, 12].

Дуже часто до складу так званих засобів для схуднення входять проносні препарати – антрахінони або бісакодил. Коштують вони дешево і продаються в аптеках без рецепта. Та, якщо їх вживати тривалий час або просто перевищити дозу, це може спричинити токсичне ураження печінки, нирок, слизової оболонки товстої кишки тощо [13].

За клініко-морфологічними особливостями розрізняють цитолітичні (з некрозом і стеатозом печінки), холестатичні, змішані (холестатично-цитолітичні) гострі медикаментозні гепатити і рідкісніші хронічні ураження печінки.

Тільки 10 % усіх побічних лікарських реакцій перебігає з ураженням печінки, але число тяжких реакцій серед них настільки велике, що ліки і хімічні отрути є головною причиною гострої печінкової недостатності. Цитолітичні гепатити складають 2/3 всіх токсичних (медикаментозних, хімічних, органічних отрут) гепатитів зі смертністю 60 %, при холестатичних гепатитах смертність досягає 3 %. Холестатичні ураження викликають більше 100 препаратів [14].

Холестатично-цитолітичне ураження печінки описане на тлі застосування аміназину, рифампіцину, тубазиду, місклерону, сульфаніламідів, папаверину, циметидину, нікотинової кислоти, лейкорану, амітриптиліну, еленіуму, седуксену, оксациліну, пеніциліну, мерказолілу і багатьох інших [15].

Субклінічно перебігають неспецифічні реактивні гепатити, обумовлені допегітом, гідралазином, бутадіоном, пеніциліном, які спричиняють гранулематозний гепатит, іноді у поєднанні з холестазом. Гострий токсичний (медикаментозний, хімічний) гепатит перебігає частіше в безжовтяничній формі, може виникати як у період введення лікарської речовини (або дії хімічного агента), так і через 3-4 тиж [1, 2].

Основним симптомом при токсичних гепатитах є жовтяниця, яку називали сальварсановою, тому що виникала у хворих, яких лікували сальварсаном, що містить миш'як (сальварсан застосовувався при лікуванні сифілісу, малярії, поворотного тифу). Хвороба розвивалася найчастіше через 2-3 міс. після початку лікування і перебігала в основному як гепатит А [1].

У клінічній картині переважають ознаки диспепсії: нудота, блювання, втрата апетиту, біль у животі, діарея, астеничний, алергічний синдром, часто – гепатолієнальний синдром, пальпаторна різка болючість печінки. Збільшення амінотрансферазної активності та рівня білірубіну в крові перебуває в прямій залежності від цитолізу і поширення некрозу печінки.

В інших випадках ці ж засоби зумовлюють алергічне ураження печінки. Появі жовтяниці в подібних випадках передують свербіння, кропив'янка, біль у животі, нудота, блювання, артралгії, васкуліти, еозінофілія, лейкопенія. Гепатит нерідко виникає навіть після дуже малих доз препарату, наприклад після прийому всього лише однієї таблетки аміназину. Хвороба перебігає, як правило, з холестазом, який іноді сприймають за механічну жовтяницю. Аміназиновий гострий гепатит може переходити в первинний біліарний цироз печінки [1, 16].

З метою ілюстрації медикаментозного токсичного гепатиту наводимо власне спостереження.

*Хвора А. В., 41 р. (медична карта стаціонарного хворого № 03/07422), мешканка м. Тернопіль, 26.07.2016 р. була ушпиталена у відділення анестезіології та реанімації обласної клінічної лікарні зі скаргами на загальне нездужання, підвищення температури тіла до 38,5-39,0 °С з остудою, постійну задишку, частий непродуктивний кашель, сильні болі у правій нозі та її набряк.*

*З анамнезу: хвороба розпочалася після тромбозу правої гомілки через потертість ступні новими туфлями.*

*Об'єктивний статус. Стан хворої тяжкий. Пацієнтка неспокійна, періодичне психомоторне збудження. Шкіра бліда. Слизова оболонка ротової порожнини суха, язик вкритий білим нальотом. Тони серця ослаблені, пульс 126 за 1 хв, тахіаритмія, слабкого напруження і наповнення. Артеріальний тиск 110 і 60 мм рт.ст. Над усіма частками легень – маса вологих середньо- і дрібноміхурцевих хрипів, перкуторний звук вкорочений, більше зліва. Живіт м'який; печінка пальпується на 1 см нижче реберної дуги, щільно-еластична. На медіальній поверхні правої ступні – великі нагноєні ерозії, права гомілка і стегно різко набряклі, багряно-ціанотичні, активне згинання ноги у колінному суглобі унеможливлене через болючість.*

*Загальний аналіз крові: гем. 104 г/л; ер. 3,1 Т/л; КПО, 7; лейк. 15,5 Г/л, мієл. 3 %, п. 10 %, еоз. 4 %, с. 58 %, л. 23 %, мон. 2 %; ШОЕ 70 мм/год. Коагулограма: протромбін 77,5 %, фібриноген 3,3 г/л, тромботест VI ст., фібриноген «В» ++.*

*Загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові – без суттєвих відхилень від норми.*

*Рентгенологічно – двобічна пневмонія з ураженням усіх легневих відділів.*

Посіви крові – повторний ріст *S. epidermidis*.

Діагноз: гострий стафілококовий (*S. epidermidis*) сепсис, септикопемія (двобічна тотальна пневмонія, тромбофлебіт глибоких вен правої гомілки і стегна). Токсична енцефалопатія з реактивно-невротичними проявами.

Лікування: призначені антибіотики спрямованої дії – меропенем внутрішньовенно по 500 мг тричі на добу, пізніше – цефалоспорины та фторхінолони IV покоління внутрішньовенно у максимальних добових дозах; імунореставраційні, дезінтоксикаційні засоби. Симптоматично пацієнтка отримувала знеболювальні препарати, а після рекомендації психіатра, з метою угамування психомоторного збудження, – протягом 4 діб внутрішньом'язово вводили аміназин у добовій дозі до 600 мг.

Попри чіткі ознаки регресу дихальної недостатності, зменшення болю і набряку правої ноги, на 7-й день лікування з'явилася жовтяниця слизових оболонок і шкіри та її свербіж, утримувалась гарячка, печінка збільшилась на 4 см по середньоключичній лінії.

Загальний аналіз крові засвідчив розвиток агранулоцитозу (кількість лейкоцитів 0,6 Г/л), а біохімічний аналіз крові – холестатично-цитолітичне ураження печінки: білірубін загальний 318,4 мкмоль/л (прямий 229,5, непрямий 88,9 мкмоль/л), АлАТ 4,56 ммоль/(л×год), АсАТ 2,88 ммоль/(л×год), лужна фосфатаза 30 ммоль/(л×год), холестерин 7,8 ммоль/л, сечовина 7,12 ммоль/л, креатинін 0,143 ммоль/л, загальний білок 64,18 г/л. Сеча кольору пива, піниста, кал гіпохолічний.

У зв'язку з появою ознак гепатиту було досліджено кров на наявність маркерів HBV та HCV: HBsAg та анти-HCV не виявлено.

Після відміни потенційно гепатотоксичного меропенему та симптоматичної терапії (у т.ч. аміназину), а також доповнення лікування гепатопротектором жовтяниця почала спадати. Невдовзі унормувалась температура тіла й печінкові проби. Після проведення у стаціонарі 43 ліжко-днів у задовільному стані виписана додому.

Як видно з наведеного прикладу, у пацієнтки на фоні лікування основної хвороби розвинулися медикаментозні агранулоцитоз і холестатичний гепатит, індукований побічною дією меропенему і/або аміназину. Після усунення першопричини хвороби (відміни меропенему та аміназину) прояви токсичного гепатиту зникли самостійно. Швидка позитивна динаміка печінкових проб дала змогу остаточно виключити вірусний гепатит і підтвердити попередній діагноз.

Андрогени, анаболічні стероїди та гормональні контрацептиви при тривалому застосуванні теж іноді спричиняють холестатичну жовтяницю. Морфологічно

вона відрізняється від вірусного гепатиту відсутністю клітинних інфільтратів у портальній зоні. Жовтяниця зазвичай розвивається на 10-15-у добу лікування, а іноді через 1-2 міс. після відміни препарату. Вона часто інтенсивна, супроводжується свербінням шкіри і знебарвленням калу. Перебіг жовтяниці зазвичай сприятливий, хоча може бути й затяжним.

Наводимо ще одне наше спостереження.

Хвора В. О., 29 р. (медична карта стаціонарного хворого № 1-3119), мешканка м. Тернопіль, 12.06.2023 р. була ушпиталена в інфекційне відділення ТМКЛШД зі скаргами на загальне нездужання, пожовтіння шкіри та склер, інтенсивний свербіж шкіри, особливо у вечірній та нічний час, зниження апетиту.

Епіданамнез. 2 тиж тому повернулася з Мексики, де тривалий час проживала у провінційному містечку, санітарні умови якого були незадовільними.

Анамнез захворювання. Захворіла 28.03.23 р., коли відзначила загальну слабкість, з'явилися нудота, блювання, а також підвищилась температура тіла до 38,7 °С. Впродовж тижня стала помітною жовтявість склер, потемніла сеча та посвітлів колір калу. Звернувшись до лікаря за місцем тимчасового проживання (Мексика), який на підставі маркерної діагностики вірусних гепатитів (виявлено IgM до HAV) встановив у пацієнтки гепатит А і призначив амбулаторне лікування (приймала препарат урсодезоксихолевої кислоти 250 мг тричі на добу). Через 2 міс., після приїзду в Україну, звернулася за медичною допомогою і з метою додаткового обстеження та лікування скерована в інфекційне відділення КНП «ТМКЛШД».

В анамнезі псоріаз (періодично лікується амбулаторно). Відомостей про перенесені дитячі інфекційні хвороби немає.

Об'єктивний статус. Температура тіла 36,6 °С. Загальний стан наближений до тяжкого. Гіпостенічної статури. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки жовті. Жовтяниця інтенсивна. Сліди розчухів на шкірі гомілок і тулуба (фото 1). На шкірі гомілково-ступневих суглобів – поодинокі псоріатичні бляшки.

Аускультативно над легенями везикулярне дихання, хрипів немає. SpO<sub>2</sub> 99 %, ЧД 19 за хв. Діяльність серця ритмічна, тони гучні, чисті. Пульс 68 за 1 хв, Артеріальний тиск 110 і 80 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який; печінка, селезінка не збільшені.

Загальний аналіз крові: гем. 115 г/л; ер. 3,78 Т/л; КП 0,8; лейк. 5,76 Г/л, п. 1 %, еоз. 2 %, с. 58 %, л. 34 %, мон. 5 %; тромб. 257 Г/л; ШОЕ 20 мм/год. Коагулограма: АЧТЧ 36,4 с; протромбінова активність 94,1 %, фібриноген 5,99 г/л.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 101,1 мкмоль/л, (прямий 63,1, непрямий 38,0 мкмоль/л),



АлАТ 136,5 ммоль/(л×год), АсАТ 156,9 ммоль/(л×год), лужна фосфатаза 259 ммоль/(л×год), сечовина 3,9 ммоль/л, креатинін 76 мкмоль/л, загальний білок 61,6 г/л.



Фото 1. Хвора В. О., 29 р. Сліди розчухів на шкірі гомілок.

Сеча кольору пива, піниста. Загальний аналіз сечі – без суттєвих відхилень від норми. Кал гіпохолічний.

Методом хемілюмінесцентного імуноаналізу IgM до HAV 2,21 S/CO (<1 S/CO – негативний результат), IgG до HAV <20 мод/мл (негативний результат).

HBsAg та анти-HCV не виявлено. Результати аналізу на антинуклеарні та антимитохондріальні антитіла негативні.

УЗД ОЧП від 13.06.23 р. Печінка не збільшена, середньозерниста. КВР правої частки 110 мм (норма – до 150 мм), товщина лівої частки 45 мм (норма – до 60 мм). Контур чіткий, рівний. Структура однорідна. Ехогенність тканини підвищена. Внутрішньопечінкові протоки не розширені.

Ворітна вена 9 мм (норма – до 15 мм), холедох 4 мм (норма – до 6 мм).

Жовчний міхур скорочений, розміром 35×9 мм, стінка 2 мм, конкременти не проглядаються.

Підшлункова залоза не збільшена, структура однорідна. Ехогенність звичайна, головка 16 мм, тіло 11 мм, хвіст 15 мм. Вірсунгова протока не розширена.

Селезінка 105×36 мм. Структура однорідна. Ехогенність звичайна. Селезінкова вена не розширена.

Права нирка розмірами 118×45 мм (норма – до 120×60 мм). Контур чіткий. Паренхіма 22 мм, потовщена (норма – до 20 мм). ЧМК не розширений.

Ліва нирка 98×36 мм. Контур чіткий. Паренхіма 16 мм. ЧМК не розширений.

В обох нирках кристали солей в невеликій кількості.

Співвідношення паренхіми до ЧМС 2:1, збережене. Ознак гідронефрозу немає. Сечовий міхур не наповнений. Вільної рідини в черевній порожнині немає.

У зв'язку з відсутністю об'єктивних даних на користь гепатитів А, В, С, а також автоімунного гепатиту ще раз детально опитали пацієнтку і додатково до анамнезу з'ясували, що вона протягом тривалого часу з метою пероральної контрацепції самостійно приймає «Ярина» (дроспіренон-етинілестрадіол).

Діагноз: гостре медикаментозне пошкодження печінки.

Після відміни зазначеного препарату, а також доповнення лікування гепатопротекторними засобами жовтяниця почала спадати. Невдовзі зник свербіж та унормувалися печінкові проби. Після проведення у стаціонарі 16 ліжко-днів у задовільному стані виписана додому.

Як видно з наведеного прикладу, зважаючи на епідаanamnez та об'єктивні дані, у пацієнтки спочатку запідозрили жовтяничну форму гепатиту А. Однак, з огляду на дуже тривалий перебіг жовтяниці (понад 2 міс.) без ознак позитивної динаміки, а також у край ненадійний єдиний лабораторний критерій – IgM до HAV, передусім у вигляді його хронічного виявлення за відсутності ознак сероконверсії чи серореверсії, зазначений діагноз було змінено на користь гострого медикаментозного пошкодження печінки (токсичного гепатиту). Додатковим діагностичним критерієм стала терапія *ex juvantibus*.

Вважають, що медикаментозні ураження печінки не мають прямих морфологічних маркерів, проте описані характерні зміни в печінці, що виникають при дії різноманітних медикаментів.

До цих змін відносять:

- жирову дистрофію гепатоцитів;
- вогнищ коліквативного некрозу навколо центральних вен;

- запальний інфільтрат зі значним числом еозинофілних лейкоцитів;
- гранульоми, що не мають специфічної будови;
- ураження жовчних ходів з дистрофією їх епітелію;
- холестаз у перипортальних відділах часточок;
- перебудову структури печінки з утворенням несправжніх часточок переважно монолобулярного типу, розділених фіброзними септами [1, 10, 14].

Вплив медикаментів, зокрема гормональних препаратів, вважають головною причиною розвитку пеліозу печінки й токсичного розширення синусоїдів.

Для медикаментів – індукторів мікросомальних ферментів (фенобарбітал, рифампіцин, діазепам) характерна значна проліферація і вакуолізація гладкої мережі цитоплазми гепатоцитів. Лікарські речовини, що викликають порушення синтезу білка в гепатоцитах (тетрациклін, олеандоміцин, кортизон, метотрексат),

зумовлюють набухання мітохондрій, руйнування ядер, швидкий розвиток жирової дистрофії і загибель гепатоцитів [17].

**Диференційний діагноз.** Токсичні і вірусні гепатити мають дуже схожу клінічну картину. Разом з тим, їх диференціювання має величезне значення з огляду на цілком різне лікування, що може суттєво вплинути на вислід недуги.

Диференційний діагноз токсичного гепатиту від вірусного передусім ґрунтується на даних анамнезу (табл. 1). Розпитування хворого дозволяє з'ясувати, що перед появою жовтяниці він приймав один з перерахованих лікарських засобів, або контактував з гепатотропною отрутою (чотирихлористий вуглець, дихлоретан, вінілхлорид). Виникнення вірусного гепатиту не пов'язане з прийомом перерахованих засобів.

Таблиця 1

Порівняння основних ознак вірусних і медикаментозних гепатитів [1]

Ознака	Вірусний гепатит	Медикаментозний гепатит
1	2	3
Анамнез	можливі спалахи захворюваності у дитячих колективах (ГА), парентеральне інфікування (ГВ, ГС)	відомості про прийом медикаментів чи контакт з гепатотропними отрутами
Перебіг	циклічний з наявністю переджовтяничного періоду	торпідний, без переджовтяничного періоду
Об'єктивне обстеження	жовтяниця, гепатоліснальний синдром; можливий катар верхніх дихальних шляхів, діарея, артралгії	жовтяниця, гепатоліснальний синдром, можливе висипання на шкірних покриттях
Можливі позапечінкові прояви	васкуліти, дерматози, артралгії (ГВ), гіпертиреоз, гіпотиреоз, тиреоїдит Хашімото, цукровий діабет, інтралобулярні пневмонії, криоглобулінемія, лімфоцитарний сіалоаденіт, виразки рогівки Mooren, увеїт, гломерулонефрит та ін. (ГС)	гарячка, висип, артралгії, міалгія, ураження нирок, легень, кісткового мозку
Холестаз	тільки при холестатичній формі	часте явище
Лабораторне дослідження крові:		
загальний аналіз	можлива лейкопенія	лейкоцитоз, еозинофілія, іноді агранулоцитоз, підвищення ШОЕ
білкові фракції	різке зростання рівня $\gamma$ -глобулінів	збільшення рівня $\alpha_2$ -, $\gamma$ -глобулінів
білірубін і його фракції	підвищення рівня переважно прямого білірубину	незначне підвищення рівня переважно непрямого білірубину
АлАТ, АсАТ	підвищення активності	підвищення активності
тимолова проба	підвищується	нормальна
сулемова проба	знижується	нормальна
лужна фосфатаза	при холестатичній формі – підвищення активності	різке підвищення активності
креатинін	нормальний	підвищується

1	2	3
сечовина	нормальна	підвищується
протромбіновий індекс	зниження при тяжкому ступеню	зниження
сироваткові маркери ВГ	виявляють	при лише токсичному гепатиті немає
антинуклеарні, антигладком'язові, антимітохондріальні антитіла	є тільки при автоімунному гепатиті	немає
Біопсія печінки з гістологічним дослідженням тканини печінки	запальна інфільтрація строми, можливий розвиток фіброзу і цирозу	запальна інфільтрація строми, некроз гепатоцитів III або I зони ацинусів

Медикаментозні жовтяниці, що їх спричинили гепатотропні лікарські препарати, відрізняються від вірусних гепатитів відсутністю переджовтяничного періоду, торпідним перебігом зі значними холестазом і підвищенням активності лужної фосфатази крові. Жовтяниця зникає після відміни препарату.

Вірусний гепатит іноді перебігає з лейкопенією, раннім збільшенням селезінки. При медикаментозному токсичному гепатиті в жовтяничний період, як правило, відзначають лейкоцитоз, зумовлений некрозом гепатоцитів. Явищ катару верхніх дихальних шляхів, діареї, артралгії при медикаментозних гепатитах не буває; при вірусних гепатитах вони трапляються досить часто [1].

Медикаментозне ураження печінки нерідко поєднується із токсичним нефритом. У такому разі можливий розвиток олігоанурії. Концентрація білірубину в крові й активність амінотрансфераз при обох гепатитах підвищуються. Однак більшість легких токсичних гепатитів

перебігає з вогнищевим ураженням печінки. Тому підвищення рівня білірубину часто незначне, тоді як лужної фосфатази майже завжди суттєве. Розбіжність цих функціональних проб пояснюється тим, що функція печінки з виділення лужної фосфатази має набагато менший резерв, ніж білірубіновидільна функція.

При медикаментозному гепатиті білкові фракції сироватки крові та осадкові проби залишаються в межах норми, а вміст креатиніну, сечовини й активність лужної фосфатази в крові значно підвищуються.

Таким чином, диференційна діагностика токсичних, зокрема медикаментозних, і вірусних гепатитів може становити значні труднощі. Для її успішного здійснення необхідно якомога повніше застосувати сучасний комплекс анамнестичних, клінічних, біохімічних, вірусологічних, інструментальних та морфологічних методів обстеження.

### Література

1. Trachtenberg, I. M., Andreychyn, M. A., & Kopcha, V. S. (2011). Difficulties of differential diagnosis of toxic and viral hepatitis. *Zhurnal Natsionalnoyi akademiyi medychnykh nauk Ukrainy – Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 17 (4), 368-380 [in Ukrainian].
2. Kwong, S., Meyerson, C., Zheng, W., Kassardjian, A., Stanzone, N., Zhang, K., & Wang, H. L. (2019, November). Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. In *Seminars in Diagnostic Pathology* (Vol. 36, No. 6, pp. 404-414). WB Saunders.
3. Schaefer, T. J., & John, S. (2022). Acute hepatitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
4. Kleiner, D. E. (2009, November). The pathology of drug-induced liver injury. In *Seminars in liver disease* (Vol. 29, No. 04, pp. 364-372).
5. Foureau, D. M., Walling, T. L., Maddukuri, V., Anderson, W., Culbreath, K., Kleiner, D. E., ... & Bonkovsky, H. L. (2015). Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 180 (1), 40-51.
6. Kleiner, D. E. (2017). The histopathological evaluation of drug-induced liver injury. *Histopathology*, 70(1), 81-93.
7. Bhajee, F., & Anders, R. A. (2017). Drug-induced hepatitis: histologic clues to a difficult diagnosis. *Diagnostic Histopathology*, 23 (12), 559-562.
8. Teschke, R., & Danan, G. (2018). Drug induced liver injury with analysis of alternative causes as confounding variables. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84 (7), 1467-1477.

9. Yamashita, Y. I., Imai, K., Mima, K., Nakagawa, S., Hashimoto, D., Chikamoto, A., & Baba, H. (2017). Idiosyncratic drug-induced liver injury: A short review. *Hepatology Communications*, 1 (6), 494-500.
10. Kleiner, D. E. (2018). Histopathological challenges in suspected drug-induced liver injury. *Liver international*, 38 (2), 198-209.
11. Jakopin, Ž. (2019). Risks associated with fat burners: a toxicological perspective. *Food and Chemical Toxicology*, 123, 205-224.
12. Gavrić, A., Ribnikar, M., Šmid, L., Luzar, B., & Štabuc, B. (2018). Fat burner-induced acute liver injury: Case series of four patients. *Nutrition*, 47, 110-114.
13. Noergaard, M., Traerup Andersen, J., Jimenez-Solem, E., & Bring Christensen, M. (2019). Long term treatment with stimulant laxatives-clinical evidence for effectiveness and safety? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54(1), 27-34.
14. Sundaram, V., & Björnsson, E. S. (2017). Drug-induced cholestasis. *Hepatology communications*, 1 (8), 726-735.
15. Lopina, N., Dyagil, I., Hamov, D., Zhuravlyova, L., Dmytrenko, I., Lopin, D., & Igor, K. (2018). Case Report of acute toxic imatinib-induced hepatitis in a patient with chronic myeloid leukemia, sulfa allergy, and rheumatoid arthritis. *Cureus*, 10(8).
16. Ashcheulova, T., & Pytetska, N. (2021). Main clinical and laboratory manifestations of chronic hepatitis and liver cirrhosis: independent study manual for medical students.
17. Amacher, D. E., Schomaker, S. J., Boldt, S. E., & Mirsky, M. (2006). The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight, and histological change in cynomolgus monkey toxicology studies. *Food and chemical toxicology*, 44 (4), 528-537.

## MEDICATED AND VIRAL HEPATITIS: NUANCES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

V. S. Kopcha<sup>1</sup>, O. Ya. Kadubets<sup>2</sup>, S. V. Snitsarenko<sup>2</sup>, L. B. Kurylyak<sup>2</sup>, N. H. Shpikula<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, <sup>2</sup>Ternopil Municipal Emergency Hospital, <sup>3</sup>Ternopil Regional Clinical Perinatal Center «Mother and Child»

**SUMMARY.** General information about toxic, primarily drug-induced, and viral hepatitis is provided. The main hepatotoxic drugs are listed. Their classification, mechanism of action, clinical symptoms, biochemical and morphological changes in various toxic liver lesions are highlighted. The general characteristics of viral hepatitis are given, primarily with an emphasis on their differential diagnosis with hepatotoxic lesions. The main signs of viral and toxic hepatitis are grouped in the table. **Key words:** drug-induced hepatitis; viral hepatitis; differential diagnostics.

### Відомості про авторів:

Копча Василь Степанович – д. мед. наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Кадубець Оксана Ярославівна – завідувачка інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»; e-mail: okadubets@gmail.com

Сніцаренко Світлана Василівна – лікарка інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»; e-mail: svtlana.snitsarenko@gmail.com

Куриляк Ліля Богданівна – лікарка інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»; e-mail: kurylyaklb@gmail.com

Шпикіла Наталя Георгіївна – акушер-гінеколог КЗ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР «МАТИ І ДИТИНА»; e-mail: shpikula1965@gmail.com

### Information about the authors:

Kopcha V. S. – MD, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Kadubets O. Ya. – Head of the Infectious Diseases Department of the Ternopil Municipal Emergency Hospital; e-mail: okadubets@gmail.com

Snitsarenko S. V. – Doctor of the Infectious Diseases Department of the Ternopil Municipal Emergency Hospital; e-mail: svtlana.snitsarenko@gmail.com

Kurylyak L. B. – Doctor of the Infectious Diseases Department of the Ternopil Municipal Emergency Hospital; e-mail: kurylyaklb@gmail.com

Shpikula N. H. – obstetrician-gynecologist at the Municipal Institution of the Ternopil Regional Council Ternopil Regional Clinical Perinatal Center «Mother and Child»; e-mail: shpikula1965@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 20.06.2023 р.