введение
1. эпидемиология
2. этиология
3. клиническая картина
4. диагностика
5. лечение
6. прогноз
7. сроки лечения в ОРИТ

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

«Синдром печеночной недостаточности, приобретая самодовлеющее патогенетическое и клиническое значение, выступает на первый план, являет особый интерес и требует отдельного рассмотрения».

Академик А.Ф. Блюгер (1975)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема фульминантной[1] печеночной недостаточности (сокр. ФПН) занимает особое место в практическом здравоохранении многих стран, включая Россию. Представление о печеночной недостаточности исторически складывалось параллельно становлению всей медицинской науки и претерпело существенную эволюцию, отразив на себе прогресс научной мысли человечества.

История изучения печеночной недостаточности началась с упоминания желтухи, которая была известна с глубокой древности. Самые первые сведения о групповой заболеваемости так называемой смертельной желтухой среди жителей древних городов можно найти еще в Вавилонском талмуде V века до н.э., а первую попытку описания желтухи как самостоятельного клинического синдрома – в известном манускрипте греческих и римских авторов «De internis affectionibusa» (V век до н.э.).

В качестве самостоятельного заболевания «смертельные желтухи» впервые были выделены в середине XIX века и обозначены крупнейшим австрийским патологом К. Рокитанским (1842 г.) морфологическим термином «острая желтая атрофия печени» за счет характерных посмертных изменений паренхимы печени (рис. 1).

Рис. 1. Острая желтая атрофия печени (от лат.: atrophia hepatis flava acuta); макропрепарат массой 540 гр. пациентки массой тела 64 кг, погибшей от осложнений фульминантной печеночной недостаточности

В середине XX века для обозначения молниеносно протекавших тяжелых форм посттрансфузионного гепатита, завершавшегося смертью больных в течение первых 10 дней желтухи, J. Lucke и J. Mallory (1946) впервые в истории медицины применили термин фульминантная печеночная недостаточность, в котором попытались отразить молниеносный характер развивавшейся печеночной катастрофы. Спустя два с половиной десятилетия C. Trey и L. Davidson (1970) представили уже более подробное определение фульминантной печеночной недостаточности – как полиэтиологического синдрома, характеризующегося острым началом, быстрым прогрессированием желтухи, сокращением размеров печени, печеночным запахом (foetor hepaticus) в выдыхаемом

воздухе, повышенной кровоточивостью и угнетением сознания (вплоть до печеночной комы) при отсутствии у больных в анамнезе какого-либо предшествовавшего заболевания печени.

На сегодняшний день термин фульминатная печеночная недостаточность чаще всего используют для описания быстро прогрессирующей недостаточности функции печени, которая характеризуется развитием печеночной энцефалопатии (сокр. ПЭ) в течение ближайших 8 недель после появления первых клинических симптомов у пациентов без предшествующих заболеваний печени (МакНелли П.Р., 1998). Некоторые зарубежные авторы под фульминатной печеночной недостаточностью понимают острую печеночную недостаточность, которая является клиническим отражением острого массивного некроза печени (рис. 2), сопровождается клиническими признаками ПЭ и не связана с обострением предшествовавшего хронического диффузного заболевания печени (Майер К.-П., 1999). Нередко фульминатную печеночную недостаточность определяют в более общих чертах – как клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функции печени у здорового до того человека (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Рис. 2. Острый массивный некроз печени (acute massive liver necrosis);
макропрепарат массой 760 гр. пациента массой тела 92 кг,
погибшего от осложнений фульминантной печеночной недостаточности

Несмотря на терминологическую неразбериху и многочисленные попытки пересмотреть и унифицировать определение ФПН, единства в данном вопросе до сих пор достичь не удалось, так как сформулировать в одном предложении определение столь многогранной и сложной медицинской проблемы как ФПН представляется очень трудной задачей. Мы предлагаем рассматривать проблему и формулировать определение ФПН как единого целого, но с разных сторон – с позиции патологической физиологии и с позиции клинической медицины.

Так, с позиции **патологической физиологии** ФПН представляет собой молниеносно (всего за несколько суток) развивающееся потенциально обратимое **патологическое состояние** временного несоответствия функциональных возможностей печени метаболическим потребностям организма, которое возникает вследствие критического уровня печеночно-клеточной недостаточности в результате воздействия на печень различных повреждающих факторов.

С позиции **клинической медицины** ФПН – это быстро развивающийся потенциально обратимый **клинико-лабораторный синдром**, который представлен совокупностью специфичных[2] клинических признаков (в первую очередь печеночной энцефалопатии) и характерных изменений лабораторных показателей функциональных проб печени (в первую очередь конъюгированной гипербилирубинемии).

Специфичные клинические признаки печеночной недостаточности:

- печеночная энцефалопатия / hepatic encephalopathy (HE)
- гепаторенальный синдром / hepatorenal syndrome (HRS)
- гепатопульмональный синдром / hepatopulmonary syndrome (HPS)
- геморрагический синдром
- гепатоинтестинальный синдром[3]

Характерные изменения лабораторных показателей функциональных проб печени:

- конъюгированная гипербилирубинемия

- гипопротромбинемия
- гипоальбуминемия
- гипопротеинемия

[1] – фульминантный (от лат.: fulmen, fulminis – молния; fulminans, fulminantis – метать молнии) – молниеносный, внезапный, очень быстрый;
[2] – специфичность клинического признака – вероятность отсутствия данного клинического признака у больного без ФПН;
[3] – гепатоинтестинальный синдром – специфичный симптомокомплекс моторной дисфункции толстой кишки, в основе которого лежит типовой патологический процесс венозного полнокровия стенки толстой кишки на фоне транзиторного повышения давления в бассейне воротной вены вследствие затрудненного чреспеченочного кровотока при тяжелом поражении паренхимы печени.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фульминантная печеночная недостаточность относительно нечасто встречается в реальной клинической практике. Так, например, в Великобритании ежегодно регистрируют в общей сложности до 400 случаев ФПН, в США приблизительно 2.800 случаев. Количество клинических случаев ФПН в России, к сожалению, до сих пор остается неизвестным по причине отсутствия общепринятых критериев диагностики и единой системы регистрации.

2. ЭТИОЛОГИЯ

В большинстве стран мира самыми распространенными причинами ФПН (до 60-70% всех случаев) являются острые вирусные гепатиты А (HAV), В (HBV) и ко-инфекция В+D (HBV+HDV). При этом роль вирусов HAV и HBV в разных странах неодинакова. Так, например, в Великобритании HAV и HBV одинаково часто приводят к ФПН, в то время как в Греции основная роль принадлежит HBV.

Менее 1% всех случаев острого гепатита В протекают в фульминатной форме. Без необходимого комплекса молекулярно-биологических и серологических исследований острый гепатит В может так и остаться недиагностированным, поскольку до 50% больных фульминантным гепатитом В становятся HBsAg-отрицательными и ДНК/HBV-отрицательными спустя всего несколько суток от начала заболевания. Такую клиническую ситуацию иногда обозначают термином «гипериммунный вариант фульминантного гепатита В», который является следствием сверхсильного иммунного ответа и массивной иммунной атаки на инфицированные гепатоциты. Диагностика острой фазы фульминатного гепатита В связана с очень быстрой сероконверсией, быстрым исчезновением маркеров HBV-инфекции и ранним появлением соответствующих антител. У значительного числа больных фульминантным гепатитом В диагноз можно поставить только с помощью обнаружения антител anti-HBc-IgM. Мутантный штамм HBV может еще больше затруднить лабораторную диагностику вследствие дефектной продукции нормальных вирусных антигенов.

Острый гепатит Е (HEV) представляет опасность только для беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности, у которых примерно в 20% случаев протекает в фульминатной форме.

Широко обсуждавшаяся ранее роль острого вирусного гепатита С (HCV) в качестве одной из возможных причин развития ФПН получила свое подтверждение только у лиц с тяжелой иммуносупрессией, которые были инфицированы HCV, например, во время лечения большими дозами иммуносупрессоров или после окончания режима кондиционирования перед трансплантацией костного мозга.

В качестве очень редкой причины фульминантных вирусных гепатитов и ФПН упоминают так называемые факультативно гепатотропные вирусы, в числе которых вирус простого герпеса, цитомегаловирус, аденовирусы, вирус EBV (Epstein-Barr), парвовирус и другие. Факультативно гепатотропные вирусные агенты могут при определенных условиях вызывать массивный некроз печени и развитие ФПН у иммунокомпрометированных больных.

До настоящего времени остается относительно высокой (от 19 до 41% по данным разных авторов) частота так называемых спорадических острых фульминантных гепатитов неизвестной этиологии, которые протекают с типичными продромальными симптомами, желтухой,

кровоточивостью, печеночной энцефалопатией и характерными изменениями биохимических показателей, однако идентифицировать причину ФПН у таких больных, к сожалению, не удается.

Говоря о потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратах, токсинах и ядах, следует отметить, что они являются причиной развития фатального некроза печени примерно у каждого пятого больного с ФПН (до 20% случаев). В этой связи наиболее часто упоминают парацетамол. Предположить фульминантную интоксикацию парацетамолом на основании анамнеза можно у 80% таких больных, которые одномоментно, как правило, с суицидальной целью принимают 15 граммов и более парацетамола. Особенно «опасен» парацетамол (даже в разовой дозе 5 граммов) для больных хроническим алкоголизмом ввиду характерного для них дефицита питания и индукции цитохрома Р-450, которая обусловлена хронической алкогольной интоксикацией.

На сегодняшний день в реальной клинической практике предложено выделять 6 групп причин развития ФПН, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

Причины ФПН
(по: Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999; с изменениями)

Группы причин поражения печени	Повреждающие факторы
1. Острые гепатотропные вирусные инфекции (облигатные и факультативные)	вирусы гепатитов A, B, B+D, C, E
	вирусы простого герпеса; CMV; аденовирусы; вирус EBV (Epstein-Barr); парвовирус B19
	гепатотропные вирусы неизвестной этиологии
2. Экзогенные интоксикации лекарственными препаратами, токсинами и ядами	парацетамол; галотан; изониазид + рифампицин; антидепрессанты; НПВС; вальпроевая кислота; ядовитые грибы (Amanita phalloides / бледная поганка); фитопрепараты; тетрахлорметан (CCl^4 / четыреххлористый углерод)
3. Гипоксия / ишемия	шок (гиповолемический, вазогенный, кардиогенный); постреанимационная болезнь
4. Нарушения обмена веществ (метаболизма)	острая жировая печень беременных; синдром Reye и др. микровезикулярные (мелкокапельные) стеатозы; болезнь Wilson's
5. Другие (редкие)	массивная инфильтрация паренхимы печени клетками злокачественных опухолей при метастазировании или микобактериями tbc при диссеминированном туберкулезе
6. Неустановленные	...

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первые неспецифические симптомы фульминантной печеночной недостаточности – тошнота и слабость – появляются на фоне хорошего общего самочувствия. В течение последующих двух-трех дней быстро прогрессирует слабость, нарастает желтуха, пропадает аппетит, появляются повышенная кровоточивость (геморрагический синдром) и первые признаки ПЭ в виде кратковременных эпизодов угнетения сознания (табл. 2). В последующие несколько суток больной постепенно полностью утрачивает сознание и впадает в печеночную кому (рис. 3).

Рис. 3. Фульминантный гепатит В, ФПН, печеночная кома
(ПЭ IV ст., уровень сознания 4-5 баллов по шкале Glasgow Coma Scale),
геморрагический синдром

Рис. 4. Острый гепатит Е (беременность 29 нед., досрочное прерывание беременности по медицинским показаниям путем операции кесарева сечения), ФПН,
регресс печеночной комы (ПЭ II ст., уровень сознания 9-10 баллов по шкале Glasgow Coma Scale);
верификация желтухи (склеры) у женщины негроидной расы

На ранних стадиях ФПН может отсутствовать явная связь желтухи с психоневрологическими расстройствами, которые у некоторых больных развиваются еще до ее появления. Позднее желтуха становится все более и более интенсивной.

Таблица 2

Стадии и клинические признаки ПЭ
(балльная оценка и лабораторно-инструментальная характеристика)

стадия ПЭ	психический статус		двигательные нарушения	психометрический тест связывания чисел (с)	уровень сознания по шкале Glasgow Coma Scale (баллы)	ЭЭГ (частота α-ритма/с)	концентрация аммиака в артериальной крови (мкг/дл)	участие в лечебных мероприятиях
I	прекома	замедленные психические реакции, эйфория, беспокойство	легкий тремор, нарушение координации движений, астериксис[4]	31-60	12, 13, 14	7-8	151-200	активное
II	прекома	сонливость, дезориентация, неадекватное поведение, ажитация	астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы, атаксия	больше 1 мин	9, 10, 11	5-7	201-250	неактивное
III	прекома	замедленная нечеткая речь, дезориентация, сонливость большую часть времени, выраженное угнетение сознания	гиперрефлексия, патологические рефлексы Гордона и Жуковского, миоклонии, гипервентиляция, астериксис, угнетение защитных рефлексов	не применяют	6, 7, 8	3-5	251-300	практически отсутствует
IV	кома	сознание полностью утрачено	гипервентиляция, окулоцефалический феномен, в начальной фазе комы защитные рефлексы на раздражители резко снижены, при глубокой коме отсутствуют	не применяют	3, 4, 5	меньше 3	больше 300	полностью отсутствует

[4] – астериксис (от греч.: «а» – не, «stērixis» – поддерживать) – неспособность пациента удерживать в вынужденном положении руки вследствие дисметаболической дисфункции диэнцефальных моторных центров головного мозга, которые регулируют тонус мышц, участвующих в поддержании положения рук.

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ МАНИПУЛЯЦИИ И БАЛЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ У БОЛЬНЫХ С ФПН, ПОСТУПАЮЩИХ В ОРИТ[5]

Лечение всех больных с ФПН вне зависимости от причины острого поражения печени, будь то вирусный гепатит, лекарственный (токсический) гепатит, ишемический некроз печени, дистрофия печени или инфильтрация печеночной паренхимы, а также тяжести общего состояния осуществляют в условиях ОРИТ (отделения реанимации и интенсивной терапии). На первом этапе при поступлении в ОРИТ у всех больных оценивают тяжесть общего состояния и уровень сознания, проводят лечебно-диагностические медицинские манипуляции и выполняют лабораторные диагностические исследования (см. табл. 3, 4, 5, 6, 7, 8).

[5] – *целесообразность и кратность повторных лабораторных и инструментальных исследований, лечебно-диагностических манипуляций, вычислений значений показателей балльных оценок и индексов определят лечащий врач в зависимости от особенностей клинической ситуации.*

Таблица 3

Рекомендуемый перечень общемедицинских и лечебно-диагностических манипуляций при поступлении в ОРИТ[5]

измерение массы тела
термометрия
онлайн мониторинг уровня неинвазивного АД
онлайн мониторинг сердечного ритма и ЧСС
онлайн мониторинг ЧДД и пульсоксиметрии
катетеризация центральной вены (подключичной или внутренней яремной) по методике Seldinger's вне зависимости от уровня сознания – для контроля уровня ЦВД (центрального венозного давления) с целью оценки венозного возврата и преднагрузки, а также обеспечения оптимального сосудистого доступа, который необходим для проведения продленной многокомпонентной внутривенной инфузии
катетеризация мочевого пузыря у пациентов с ПЭ III-IV ст. (при уровне сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale) – для контроля почасового темпа мочеотделения и суточного диуреза
установка желудочного зонда у пациентов с ПЭ III-IV ст. (при уровне сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale) – для контроля желудочного содержимого и проведения энтерального зондового питания
диагностическая пункция плевральной полости при наличии гидроторакса
диагностическая пункция брюшной полости по Гнатюку-Земляному при наличии асцита

Таблица 4

Рекомендуемый перечень лабораторных исследований при поступлении в ОРИТ[5]

определение группы крови и резус-фактора
определение уровня активности АЛТ в крови
определение уровня активности АСТ в крови
определение уровня активности ЩФ в крови
определение уровня активности ГГТП в крови
определение уровней общего и прямого билирубина в крови
определение уровня глюкозы в крови
вычисление индекса инсулинорезистентности HOMA-IR
определение уровня холестерина в крови
определение уровня активности амилазы в крови
определение уровней мочевины и креатинина в крови и СКФ (скорости клубочковой фильтрации)
определение уровня общего белка и белковых фракций в крови
определение уровня альбумина в крови
определение концентрации аммиака в артериальной крови
определение уровня лактата (молочной кислоты) в крови
выполнение общего (клинического) анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов
определение уровней натрия и калия в крови
определение показателя pH и оценка КОС (кислотно-основного состояния)
определение величины напряжения O_2 и CO_2 в артериальной и смешанной венозной крови, а также степени насыщения гемоглобина артериальной и смешанной венозной крови кислородом
определение значений показателей ПИ (протромбинового индекса), МНО (международного нормализованного отношения), ПВ (протромбинового времени)
выполнение общего (клинического) анализа мочи

Таблица 5

Рекомендуемый перечень балльных оценок при поступлении в ОРИТ[5]

балльная оценка уровня сознания по шкале Glasgow Coma Scale
балльная оценка полиорганной дисфункции по шкале MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)
балльная последовательная оценка органной недостаточности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
балльная оценка эффективности лечения и адекватности ухода в ОРИТ по шкале TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) или упрощенной шкале TISS-28 (simplified TISS)
вычисление индекса дискриминантной печеночно-клеточной функции D.F. по формуле Maddrey score – у больных с фульминантной интоксикацией парацетамолом, злоупотребляющих алкоголем

Таблица 6

Рекомендуемый перечень серологических и молекулярно-биологических исследований крови (вирусологический скрининг) при поступлении в ОРИТ[5]

вирус гепатита A (HAV)	anti-HAV, антитела класса IgM anti-HAV, антитела класса IgG
вирус гепатита B (HBV)	DNA HBV HBsAg HBeAg anti-HBs, антитела anti-HBe, антитела anti-HBc, антитела класса IgM anti-HBc, антитела класса IgG
вирус гепатита D (HDV)	RNA HDV anti-HDV, антитела суммарные
вирус гепатита E (HEV)	anti-HEV, антитела класса IgM anti-HEV, антитела класса IgG
вирус гепатита C (HCV)	RNA HCV anti-HCV, антитела суммарные
вирус гепатита G (HGV / HPgV)	RNA HGV

Таблица 7

Рекомендуемый перечень, порядок и сроки выполнения инструментальных лечебно-диагностических исследований (ультразвуковая, лучевая и эндоскопическая диагностика) при поступлении в ОРИТ[5]

Плановые инструментальные исследования	**Срок выполнения и примечания**
плановое УЗ исследование органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства	не позднее 6 часов от момента поступления
плановая фронтальная (обзорная) рентгенография органов грудной клетки и средостения	не позднее 6 часов после катетеризации подключичной или внутренней яремной вены
плановая ФЭГДС	не позднее 6 часов от момента поступления
плановая МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением Acidum gadoxeticum / гадоксетовой кислотой (гепатоспецифический контраст «Примовист»)	при наличии соответствующих показаний
Экстренные инструментальные исследования	**Срок выполнения и примечания**
экстренное УЗ исследование органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства	не позднее 3 часов от момента поступления в случае наличия соответствующих клинических показаний
экстренная фронтальная (обзорная) и латеральная (боковая) правосторонная и/или левосторонняя рентгенография органов грудной клетки и средостения	не позднее 3 часов после катетеризации подключичной или внутренней яремной вены в случае появления клинических признаков одно- или двустороннего гидроторакса и/или пневмоторакса
экстренная лечебно-диагностическая ФЭГДС (рис. 5)	не позднее 3 часов после появления клинических признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ
экстренная лечебно-диагностическая ФКС	не позднее 3 часов после появления клинических признаков кровотечения из нижних отделов ЖКТ
экстренная санационно-диагностическая ФБС (рис. 6)	не позднее 3 часов после появления клинических признаков нарушения проходимости верхних дыхательных путей или бронхообструктивного синдрома
экстренная КТ органов грудной клетки и средостения	не позднее 6 часов после появления соответствующих клинических показаний
экстренная МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	не позднее 6 часов после появления соответствующих клинических показаний
экстренная МРТ головного мозга	не позднее 6 часов после появления соответствующих клинических показаний

Рис. 5. Экстренная лечебно-диагностическая ФЭГДС
у больного с ФПН и острым кровотечением из верхних отделов ЖКТ, находящегося на ИВЛ

Рис. 6. Экстренная санационно-диагностическая ФБС
у больного с ФПН, находящегося на ИВЛ

Таблица 8

Рекомендуемый перечень дополнительных лабораторных исследований
(при наличии соответствующих клинических показаний)

при наличии клинических признаков ССВО, сепсиса, тяжелого сепсиса или вазогенного (септического) шока	1) бактериологическое исследование артериальной и венозной крови[6] 2) определение уровня прокальцитонина в крови
при наличии клинических признаков инфекции почек и мочевыводящих путей	1) бактериологическое исследование мочи[6] 2) определение уровня прокальцитонина в крови
при наличии клинических признаков инфекции органов дыхания	1) бактериологическое исследование мокроты[6] 2) определение уровня прокальцитонина в крови
при наличии асцита	1) клиническое исследование асцитической жидкости (микроскопия, клеточный состав, глюкоза, общий белок, реакция Ривальта, ЛДГ, фибронектин) 2) цитологическое исследование асцитической жидкости 3) бактериологическое исследование асцитической жидкости[6]

	4) сывороточно-асцитический градиент альбумина
при наличии гидроторакса	1) клиническое исследование плевральной жидкости (микроскопия, клеточный состав, глюкоза, общий белок, реакция Ривальта, фибронектин) 2) цитологическое исследование плевральной жидкости 3) бактериологическое исследование плевральной жидкости[6]
при подозрении на субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние, или инфекцию ЦНС	1) клиническое исследование ликвора (микроскопия, клеточный состав, глюкоза, общий белок, окисляемость) 2) бактериологическое исследование ликвора[6]

[6] – в неясных диагностических случаях для этиологической верификации инфекционного агента может быть выполнено исследование образца биологического материала с помощью ПЦР или метода ГХ–МС (газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией).

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Комплекс лечебных мероприятий у больных с ФПН, поступающих в ОРИТ, включает в себя два основных направления. Первое направление – это специализированная медицинская помощь в объеме так называемой двухуровневой стандартной терапии ФПН. Стандартную терапию назначают всем пациентам и проводят с целью создания и поддержания оптимальных условий для восстановления функциональной активности гепатоцитов и регенерации печени. Второе направление – это интенсивная терапия угрожающих жизни неотложных состояний[7], которые осложняют течение ФПН. Интенсивную терапию проводят в дополнение к стандартной терапии в случае развития угрожающих жизни неотложных состояний с целью обеспечения и поддержания необходимых уровней доставки кислорода (DO_2) и потребления кислорода (VO_2) в соответствии с высоким уровнем метаболических потребностей организма.

[7] – угрожающее жизни неотложное состояние – опасное для жизни человека состояние (совокупность симптомов), которое не может быть компенсировано организмом самостоятельно и требует оказания неотложной медицинской помощи.

В основе разделения стандартной терапии ФПН на I-й и II-й уровни лежит принципиально разный характер участия пациента в лечебных мероприятиях, который зависит от степени угнетения его сознания и обусловлен стадией ПЭ (см. табл. 2). Именно уровень сознания пациента определяет существенные различия, во-первых, в характере обеспечения поступления в организм больного необходимого объема энергии (или это достаточное самостоятельное питание у больных с уровнем сознания 9-14 баллов по шкале Glasgow Coma Scale, или это зондовое энтеральное питание у пациентов с уровнем сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale) и, во-вторых, в характере мер, обеспечивающих свободную проходимость верхних дыхательных путей и сохранность безопасного уровня внутрилегочного газообмена (или это эффективное самостоятельное дыхание с сохраненным защитным кашлевым рефлексом у больных с уровнем сознания 9-14 баллов по шкале Glasgow Coma Scale, или это аппаратное замещение функции внешнего дыхания с помощью ИВЛ у пациентов с уровнем сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale).

Принципиально важный характер мер по обеспечению достаточного и сбалансированного поступления энергии и поддержанию свободной проходимости верхних дыхательных путей и безопасных уровней O_2 и CO_2 в артериальной крови у больных с ФПН объясняется высокими метаболическими потребностями организма и необходимостью предотвращения неблагоприятного воздействия гипоксии на клетки печени и других органов, а гиперкапнии – на мозговой и печеночный кровоток.

Несмотря на проведение I-го (табл. 11) или II-го (табл. 12) уровня стандартной терапии, включая применение мер патогенетической коррекции ПЭ (табл. 9), течение ФПН у определенной части больных осложняется развитием целого ряда угрожающих жизни неотложных состояний, которые значительно ухудшают клинический прогноз и определяют высокий уровень летальности. В ряду угрожающих жизни неотложных состояний выделяют:

1) гиповолемический (геморрагический) шок (табл. 15);
2) вазогенный (септический, инфекционно-токсический) шок (табл. 16);
3) вентиляционную дыхательную недостаточность (табл. 17), которая может быть обусловлена:
   3.1) дисфункцией дыхательного центра продолговатого мозга при отеке-набухании вещества головного мозга и внутричерепной гипертензии;

3.2) нарушением свободной проходимости верхних дыхательных путей при аспирации пищи или жидкости;

3.3) уменьшением площади газообменной поверхности легких при развитии пневмоторакса и/или гидроторакса;

4) паренхиматозную дыхательную недостаточность (табл. 18), которая обусловлена уменьшением площади газообменной поверхности легких при инфильтративных патологических процессах в легочной паренхиме (внутригоспитальная пневмония, СОЛП / синдром острого легочного повреждения);
5) олигурическую ОПН / острую почечную недостаточность (табл. 19) при ишемическом (длительная гипоперфузия) и/или токсическом (нефротоксическое действие лекарственных препаратов) остром тубулярном некрозе;
6) динамическую кишечную непроходимость (табл. 20) при гепатоинтестинальном синдроме.

Все вышеперечисленные неотложные состояния в той или иной степени патогенетически взаимосвязаны и в своей совокупности приводят в конечном итоге к полиорганной недостаточности. Для купирования развившегося угрожающего жизни неотложного состояния проводят интенсивную терапию, целью которой является, как уже было сказано выше, обеспечение и поддержание необходимых уровней DO_2 и VO_2 кислорода в соответствии с высоким уровнем метаболических потребностей организма (рис. 7). Данной цели достигают путем создания оптимальных условий для внутрилегочного газообмена, поддержания достаточных уровней ЭЦОП (эффективного циркулирующего объема плазмы), СВ (сердечного выброса) и ОПСС (общего периферического сосудистого сопротивления) с учетом патофизиологических особенностей тяжелых нарушений функций печени, транспеченочного портального кровотока и потенциальной гепатотоксичности применяемых лекарственных препаратов.

Рис. 7. Этап проведения интенсивной терапии у больного с ФПН

Объем и характер I-го и II-го уровней стандартной терапии ФПН, интенсивной терапии угрожающих жизни неотложных состояний, осложняющих течение ФПН, а также рекомендуемые протоколы парентерального питания, искусственной вентиляции легких и мембранного плазмафереза представлены в таблицах 10-20. В дополнение к этому в таблицах 21 и 22 приведены рекомендации USFDA (2009) по контролю гепатотоксичности лекарственных препаратов и краткие сведения о широко распространенных в клинической практике гепатотоксичных лекарственных препаратах и гепатотропных веществах, которые необходимо учитывать в процессе лечения больных с ФПН.

Таблица 9

Менеджмент ПЭ у больных с ФПН

Основные причины и предрасполагающие факторы	Ведущий патогенетический механизм	Тактика патогенетической коррекции
1) избыточное поступление животных белков с пищей 2) запоры 3) анорексия 4) переливание крови 5) азотемия при нарушении функции почек	1) увеличение продукции аммиака	1) выявление и устранение причины; 2) ограничение поступления животного белка с пищей (не более 20 г/сут); 3) лактулоза (не более 100 мл/сут); 4) лактикол (0,5 г/кг/сут); 5) орнитин (10 г/сут); 6) инфузия 10% раствора глюкозы;
6) избыточный рост аммониегенных кишечных бактерий	1) повышение выработки аммиака и токсинов	1) метронидазол (1.000 мг/сут); 2) ципрофлоксацин (500 мг/сут); 3) ванкомицин (2 г/сут);
7) вторичная бактериальная и/или грибковая инфекция	1) повышенный катаболизм белков и эндогенная интоксикация	1) выявление очага инфекции; 2) антибактериальная (и/или фунгицидная) терапия; 3) инфузия 10% раствора глюкозы
8) пищеводно-желудочное и/или кишечное кровотечение (эрозивно-язвенное, Mallory-Weiss syndrome)	1) увеличение продукции аммиака; 2) снижение уровня печеночного метаболизма аммиака и других токсинов и повышение чувствительности головного мозга к аммиаку на фоне гиповолемии и гемической (анемия) гипоксии печени; 3) эндогенная интоксикация продуктами распада крови;	1) выявление источника и остановка кровотечения; 2) коррекция гиповолемии и анемии; 3) клизма с лактулозой (250 мл лактулозы + 750 мл воды); 4) орнитин (10 г/сут); 5) инфузионная терапия;
9) гипокалиемия 10) метаболический алкалоз 11) гипонатриемия 12) гипогликемия 13) истощение запасов допамина в головном мозге	1) повышение уровня диффузии аммиака через ГЭБ; 2) уугнетение деятельности ЦНС; 3) угнетение процесса передачи нейроимпульсов в допаминергических структурах головного мозга;	1) выявление и устранение причины; 2) коррекция метаболических расстройств; 3) леводопа (от 500 мг/сут); 4) бромокриптин (до 10 мг/сут);
14) недостаточное поступление жидкости в организм 15) избыточная диуретическая терапия 16) парацентез без возмещения дефицита ЭЦОП 17) избыточная диарея, вызванная слабительными 18) артериальная гипотензия (среднее АД ниже 70 мм рт. ст.) 19) анемия 20) артериальная гипоксемия	1) торможение синтеза мочевины или снижение уровня печеночного метаболизма аммиака и других токсинов на фоне циркуляторной (гиповолемия или гипердинамический тип кровообращения), гемической (анемия) или гипоксемической (артериальная гипоксемия) гипоксии печени; 2) повышение чувствительности головного мозга к аммиаку на фоне любого вида гипоксии;	1) выявление и устранение причины; 2) коррекция гиповолемии, анемии и артериальной гипоксемии
21) применение фенотиазинов, бензодиазепинов, барбитуратов, наркотических анальгетиков, транквилизаторов и других препаратов с седативным эффектом	1) нейроингибирование (связывание с комплексом центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов), сложный депрессирующий эффект на ЦНС;	1) выявление и устранение причины; 2) флумазенил; 3) налоксон; 4) инфузионная терапия;
22) спонтанный порто-системный сосудистый анастомоз	1) угнетение печеночного метаболизма аммиака и других токсинов на фоне снижения портальной перфузии печени;	1) установление причины; 2) лактулоза (не более 100 мл/сут); 3) лактикол (0,5 г/кг/сут); 4) орнитин (10 г/сут); 5) инфузия 10% раствора глюкозы;
23) прогрессирующая печеночно-клеточная недостаточность	1) угнетение печеночного метаболизма аммиака и других токсинов вследствие функциональных нарушений гепатоцитов на фоне тяжелого поражения печени;	комплексное лечение основного заболевания;

Таблица 10

I-й уровень стандартной терапии ФПН
(для пациентов с ПЭ I-II ст. и уровнем сознания 9-14 баллов по шкале Glasgow Coma Scale)

1. Общегигиенические мероприятия, обеспечение физического покоя и психоэмоционального комфорта, контроль ежедневного опорожнения кишечника;	
2. On-line мониторинг температуры тела, неинвазивных показателей гемодинамики (АД, сердечный ритм, ЧСС), конечно-диастолического давления в правом предсердии (ЦВД), внутрилегочного газообмена (ЧДД, сатурация и газы артериальной и смешанной венозной крови), КОС, электролитов и почасового диуреза;	
3. Комплекс мероприятий по диагностике и патогенетической коррекции ПЭ (табл. 2, табл. 9);	
4. Поддержание «безопасного» уровня эффективного циркулирующего объема плазмы для обеспечения темпа диуреза не менее 1 мл/(кг/час) и уровня среднего АД не ниже 70 мм рт. ст.:	в/в 10% раствор альбумина (10-20 г/сут); в/в 5% раствор глюкозы; в/в синтетические коллоиды плазмозамещающего действия; в/в продленная инфузия допамина – при необходимости в дозе 10-15 мкг/(кг/мин);
5. Обеспечение «безопасных» уровней индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (не ниже 420) и сатурации SaO_2 (не ниже 90%):	инсуффляция увлажненного O_2 со скоростью подачи не более 3 л/мин;
6. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• самостоятельное энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при недостаточном уровне поступления энергии показано дополнительное применение 40% раствора глюкозы;
7. Неспецифические гепатопротекторы:	в/в эссенциале (10-20 мл/сут); в/в гептрал (400-800 мг/сут); в/в тиоктовая кислота (300-600 мг/сут);
8. Нестероидные анаболики и антигипоксанты:	в/в актовегин (200-400 мг/сут); в/в цитохром С (15-30 мг/сут);
9. Лекарственные средства, нормализующие биоценоз и деятельность ЖКТ:	внутрь лактулоза (50-100 мл/сут); внутрь пробиотики, эубиотики, пищеварительные ферменты;
10. Профилактика образования стрессовых язв (H_2–блокаторы, антациды, гастропротекторы):	раннее начало энтерального питания; в/в фамотидин (40-60 мг/сут); внутрь эмульсия сукральфата (4-8 г/сут);
11. Коррекция нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и тромбоцитопении:	в/в этамзилат натрия (500-1.000 мг/сут); в/в трансфузия тромбоцитарной массы (при количестве тромбоцитов меньше 50 тыс.);
12. Коррекция нарушений плазменно-коагуляционного гемостаза и гипоальбуминемии:	в/в викасол (30 мг/сут); в/в донорская СЗП при уровне ПИ ниже 40%; в/в 10% раствор альбумина при уровне альбумина ниже 30 г/л;
13. Коррекция гемической гипоксии:	в/в эритроцитарная масса при уровне Hb ниже 100 г/л;
14. Поддержание оптимальных (4-5 ммоль/л) уровней глюкозы и калия в сыворотке крови:	в/в 10-20% раствор глюкозы; в/в 10% раствор KCl;
15. Экстракорпоральное замещение детоксикационной функции печени при отсутствии эффекта от стандартной терапии, проводимой в течение не менее 5 суток:	• мембранный плазмаферез (табл. 13) – показан при уровне общего билирубина выше 300 мкмоль/л; • альбуминовый диализ MARS (рис. 8) – показан при уровне общего билирубина выше 300 мкмоль/л в сочетании с прогрессирующей олигурической почечной недостаточностью;
16. Симптоматическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний и состояний;	
17. В случае появления признаков вторичной инфекции назначают эмпирическую антибактериальную терапию сроком на 48-72 часа:	замена всех катетеров, зондов и дренажных трубок; в/в ципрофлоксацин (500 мг/сут) + в/в цефотаксим (3 г/сут); в/в метронидазол (1.500 мг/сут) + в/в ванкомицин (1 г/сут)
• коррекцию антибактериальной терапии проводят по результатам контрольных бактериологических исследований биологических жидкостей, дистальных отделов сосудистых и мочевых катетеров, отделяемого зондов и дренажей; • при отсутствии положительного клинического эффекта от проводимой в течение 48-72 часов антибактериальной терапии необходимо сменить антибиотики и/или добавить в/в флуконазол в дозе 10 мг/(кг/сут).	

Таблица 11

II-ой уровень стандартной терапии ФПН
(для пациентов с ПЭ III-IV ст. и уровнем сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale)

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го уровня стандартной терапии	
Дополнительно выполняют следующие лечебные мероприятия:	
2. Аппаратное замещение функции внешнего дыхания вне зависимости от уровней PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2 и частоты дыхательных движений – для защиты верхних дыхательных путей (профилактика аспирации), обеспечения условий для адекватной санации верхних дыхательных путей и поддержания «безопасного» уровня внутрилегочного газообмена: Абсолютные показания к началу ИВЛ: • брадипноэ с ЧДД менее 10 дыхательных циклов в минуту и/или • уровень $PaCO_2$ выше 45 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом	ИВЛ (табл. 12);
3. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при недостаточном уровне поступления энергии показано дополнительное применение 40% раствора глюкозы;
4. Восстановление процесса передачи нейроимпульсов в допаминергических структурах головного мозга:	• леводопа (в зонд), от 500 мг/сут; • бромокриптин (в зонд), до 10 мг/сут.

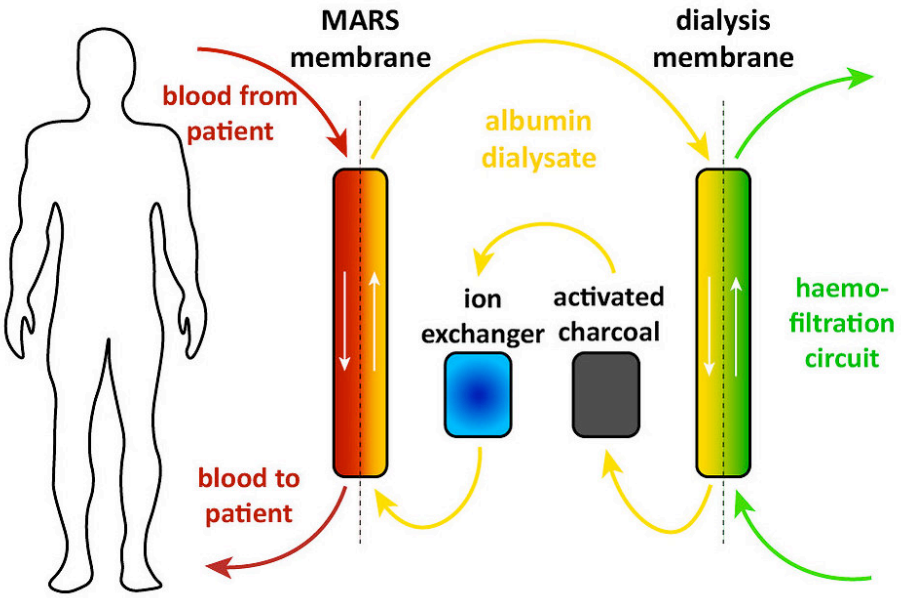

Рис. 8. Принципиальная схема альбуминового диализа MARS
(Molecular Adsorbent Recirculating System)

Таблица 12

Рекомендуемый протокол проведения аппаратного замещения функции внешнего дыхания (искусственной вентиляции легких) у больных с ФПН

1) адекватная премедикация, преоксигенация и плановая оротрахеальная интубация с релаксантами; 2) контролируемая механическая вентиляция легких (CMV) в режиме умеренной гипервентиляции в течение первых 24 часов проведения аппаратного замещения функции внешнего дыхания; решение вопроса о дальнейшем режиме и параметрах вентиляции – в зависимости от динамики психоневрологического статуса больного и показателей функциональных проб печени; 3) динамическая коррекция параметров вентиляции (V_T, MV, FiO_2, PEEP и др.) – для поддержания уровней $PaCO_2$ в пределах 33±3 мм рт. ст., а PaO_2 не ниже 90 мм рт. ст.; 4) контроль «инвазивности» искусственной вентиляции легких в части применения мер, снижающих отрицательное воздействие высокого внутригрудного давления на сердечный выброс, мозговой и печеночный кровоток – применение вентиляции легких, «контролируемой» по давлению; 5) поддержание анестезии во время ИВЛ – продленная инфузия мидазолама (до 3 мг/кг/сут) или натрия оксибутирата (до 100 мг/кг/сут); 6) малоинвазивная (щадящая) аспирационная санация носоглотки, ротоглотки и верхних дыхательных путей; 7) гравитационная терапия.

Таблица 13

Рекомендуемый протокол проведения операций экстракорпорального замещения детоксикационной функции печени (МПА / мембранного плазмафереза) у больных с ФПН

контур	одноигольный маятниковый
сосудистый доступ	вено-венозный
количество операций	не менее 2
кратность операций	ежесуточно, не более чем с 24-х часовым интервалом (интенсивный плазмаферез)
объем плазмоэксфузии	20-50% ОЦП (среднеобъемный плазмаферез)
инфузионно-трансфузионное обеспечение операции с положительным волемическим балансом	1) донорская СЗП – не менее 70% объема плазмоэксфузии; 2) полиионные кристаллоидные растворы – не менее 50% объема плазмоэксфузии;
абсолютные противопоказания	1) продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение; 2) тяжелая гипопротромбинемия (уровень ПИ ниже 40%); 3) тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов меньше 100 тыс.); 4) нестабильная гемодинамика, требующая применения возрастающих доз вазопрессоров для поддержания уровня среднего АД не ниже 70 мм рт. ст.; 5) неконтролируемая тяжелая артериальная гипотензия (уровень среднего АД ниже 55 мм рт. ст.).

Таблица 14.1

Рекомендуемый протокол парентерального питания[8] для больного с ФПН
(общая калорийность ~ 2.500 ккал, небелковые калории ~ 2.100 ккал, глюкоза/жиры – 77/23)

Раствор	Объем (мл)	Аминокислоты (г)	Азот (г)	Глюкоза (г)	Жиры (г)	Калорийность (кДж/ккал)	Электролиты (ммоль/л)		
							Cl^-	$H_2PO_4^-$	Ацетат
Аминоплазмаль Гепа 10%	1.000	100	15,3			1.675/400	10		51
Глюкоза 40%	1.000			400		6.700/1.600			
Липофундин МСТ/ЛСТ20%	250				50	1.998/477		3,6	
ВСЕГО	2.250	100	15,3		50	10.373/2.477	10	3,6	51

[8] *– рекомендованы следующие суточные дозы парентераьного питания: адаптированные аминокислотные растворы – до 1,5 г/кг массы тела, глюкоза – до 6 г/кг массы тела, жиры – до 1,5 г/кг массы тела; адаптированные аминокислотные растворы и глюкозу вводят одновременно; для скорейшей коррекции аминокислотного дисбаланса в первые несколько часов аминокислоты вводят быстрее, чем при обычном парентеральном питании (0,2 г/кг массы тела в час в течение первых 2 часов, 0,1 г/кг массы тела в час в течение следующих 2 часов, а затем приблизительно по 0,07 г/кг массы тела в час); дополнительно по потребности назначают жидкость, электролиты и микроэлементы.*

Таблица 14.2

Суточная потребность в витаминах для внутривенного введения
у пациентов с ФПН, получающих парентеральное питание

аскорбиновая кислота	100 мг
тиамин	3 мг
пиридоксин	4 мг
цианокобаламин	5 μг
фолиевая кислота	400 μг
никотиновая кислота	40 мг
рибофлавин	3,6 мг

Таблица 15

Тактика интенсивной терапии гиповолемического (геморрагического) шока при эрозивно-язвенных пищеводно-желудочных кровотечениях у больных с ФПН

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии эрозивно-язвенных пищеводно-желудочных кровотечений:	
2. Консультация врача-хирурга и экстренная лечебно-диагностическая ФЭГДС в течение 3 часов после появления клинических признаков кровотечения из верхних отделов ЖКТ (показания к неотложному оперативному хирургическому вмешательству и сроки проведения повторного эндоскопического исследования определят врач-хирург);	
3. Коррекция острой постгеморрагической гиповолемии, поддержание уровня среднего артериального давления не ниже 70 мм рт. ст.:	в/в 10% раствор альбумина; в/в синтетические коллоиды плазмозамещающего действия; в/в полиионные кристаллоиды;
4. Обеспечение «безопасных» уровней индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (не ниже 420) и сатурации SaO_2 (не ниже 90%):	• в случае умеренной кровопотери без гиповолемического шока и нормальной энергетической цене дыхания – инсуффляция увлажненного O_2 со скоростью подачи не более 3 л/мин; • в случае массивной кровопотери с гиповолемическим шоком – ИВЛ (табл. 12) вне зависимости от уровня сознания; • в случае прогрессирования угнетения сознания ниже 9 баллов по шкале Glasgow Coma Scale – ИВЛ (табл. 12);
5. Коррекция острой постгеморрагической гемической гипоксии при уровне Hb ниже 100 г/л:	в/в эритроцитарная масса или консервированная кровь;
6. Снижение уровня артериального кровоснабжения органов брюшной полости:	в/в продленная инфузия октреотида со скоростью 25 мг/час (в течение не менее 24 часов);
7. Повышение потенциала свертывающей системы крови:	в/в донорская СЗП: • 1 доза (250-300 мл) – при умеренной кровопотере без гиповолемического шока; • 2 дозы (250-300 мл) – при массивной кровопотере с гиповолемическим шоком;
8. Реогемокоррекция, подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг/сут);
9. Профилактика развития олигурической острой почечной недостаточности, улучшение почечной микроциркуляции:	в/в струйная (в течение 3-5 мин) инфузия маннитола после восполнения дефицита ОЦП; в/в продленная инфузия допамина в дозе 1-5 мкг/(кг/мин);
10. Профилактика развития моторной дисфункции толстой кишки, стимуляция перистальтики кишечника:	в/м дистигмина бромид (до 1 мг/сут); п/к неостигмина метилсульфат (до 5 мг/сут);
11. Профилактика эндогенной интоксикации продуктами распада крови:	очистительные клизмы с лактулозой (250 мл лактулозы + 750 мл воды);
12. Селективная деконтаминация кишечника:	ципрофлоксацин, 500 мг/сут (внутрь или в зонд в зависимости от уровня сознания больного);
13. Подавление избыточного роста аммониегенной кишечной флоры:	ванкомицин, 2 г однократно (внутрь или в зонд в зависимости от уровня сознания больного);
14. Коррекция печеночной энцефалопатии:	в/в орнитин, 10 г/сут (при уровне сознания 9-14 баллов по шкале Glasgow Coma Scale);
15. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при развитии динамической кишечной непроходимости показано парентеральное питание и дополнительное введение витаминов (табл. 14.1, 14.2);
16. Регулярный контроль желудочного и кишечного содержимого;	
17. Коррекция развившейся паралитической кишечной непроходимости:	длительная эпидуральная анестезия.

Таблица 16

Тактика интенсивной терапии вазогенного (септического) шока
при бактериальных и/или грибковых инфекциях у больных с ФПН

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии вазогенного (септического) шока:	
• выявление (и в случае необходимости хирургическая санация) источника/очага инфекции; • верификация возбудителя инфекции с помощью бактериологического, микологического, молекулярно-биологического или ГХ–МС исследования 1) крови и других биологических жидкостей; 2) содержимого и отделяемого полостей, верхних дыхательных путей, ран и дренажей; 3) дистальных отделов сосудистых катетеров, мочевых катетеров, зондов и дренажных трубок; • синдромальная и критериальная диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока; • замена всех внутрисосудистых катетеров, катетера мочевого пузыря, зондов и дренажных трубок;	
2. Поддержание «безопасного» (не ниже 70 мм рт. ст.) уровня среднего артериального давления:	• в/в продленная инфузия допамина в дозе 10-15 мкг/(кг/мин); • в/в продленная инфузия норадреналина гидротартрата (2 мг норадреналина гидротартрата в 500 мл 5% раствора глюкозы) под контролем уровня артериального давления; • в/в продленная инфузия дексаметазона в дозе 0,5 мг/час;
3. Обеспечение «безопасных» уровней индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (не ниже 420) и сатурации SaO_2 (не ниже 90%), коррекция высокой энергетической цены дыхания: Абсолютные показания к началу ИВЛ: • тахипноэ с ЧДД более 30 дыхательных циклов в минуту и/или • уровень $PaCO_2$ ниже 35 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом	• при уровне сознания 9 и более баллов по шкале Glasgow Coma Scale и нормальной энергетической цене дыхания – инсуффляция увлажненного O_2 со скоростью подачи не более 3 л/мин; • при уровне сознания ниже 9 баллов по шкале Glasgow Coma Scale – ИВЛ (табл. 5) вне зависимости от энергетической цены дыхания;
4. Реогемокорректоры:	в/в синтетические коллоиды реологического действия; в/в продленная инфузия гепарина (500-1.000 ЕД/час) при уровне ПИ выше 40%;
5. Подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг/сут);
6. Эмпирическая антибактериальная терапия:	в/в меропенем (1.500-3.000 мг/сут в зависимости от клинической ситуации и функционального состояния почек);
7. Эмпирическая антимикотическая терапия:	в/в флуконазол в дозе 10 мг/(кг/сут); в/в каспофунгин в дозе 50 мг/сут;
8. В случае отсутствия положительной клинической динамики через 48-72 часа после начала эмпирической терапии – рассмотреть вопрос о смене антибиотика и/или антимикотика;	
9. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• самостоятельное или зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при развитии динамической кишечной непроходимости показано парентеральное питание и дополнительное введение витаминов (табл. 14.1, 14.2);
10. Медикаментозная коррекция лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С для снижения уровня катаболизма белка и метаболических потребностей печени, головного мозга и других органов.	

Таблица 17

Тактика интенсивной терапии вентиляционной дыхательной недостаточности при синдроме внутричерепной гипертензии на фоне отека-набухания вещества головного мозга у больных с ФПН (печеночная кома; ПЭ III-IV ст.; уровень сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale)

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии отека-набухания головного мозга:	
2. Консультация врача-невролога, консультация врача-офтальмолога (осмотр глазного дна);	
3. Аппаратное замещение функции внешнего дыхания при уровне сознания 3-8 баллов по шкале Glasgow Coma Scale вне зависимости от уровней PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2 и частоты дыхательных движений для защиты верхних дыхательных путей (профилактика аспирации), обеспечения условий для адекватной санации верхних дыхательных путей и поддержания «безопасного» уровня внутрилегочного газообмена: Абсолютные показания к началу ИВЛ: • брадипноэ с ЧДД менее 10 дыхательных циклов в минуту и/или • уровень $PaCO_2$ выше 45 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом	ИВЛ (табл. 12);
4. Купирование судорожного синдрома:	в/в мидазолам в дозе до 3 мг/(кг/сут);
5. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при недостаточном уровне поступления энергии показано применение 40% раствора глюкозы;
6. Коррекция дискринии и улучшение дренажной функции бронхов:	в/в аминофиллин (до 240 мг/сут); в/в ацетилцистеин (300 мг/сут); в/в амброксол (до 30 мг/сут);
7. Поддержание уровня церебрального перфузионного давления не ниже 70 мм рт. ст.:	в/в продленная инфузия допамина в дозе 10-15 мкг/(кг/мин);
8. Стабилизация лизосомальных мембран клеток головного мозга:	в/в продленная инфузия дексаметазона (0,5 мг/час);
9. Реогемокоррекция, подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг/сут);
10. Медикаментозная коррекция внутричерепной гипертензии:	• в/в струйно маннитол, 1 г/кг/сут (если нет гиповолемии, почечной недостаточности и/или осмолярность сыворотки не превышает 300 мосмоль/л); • в/в продленная инфузия натрия тиопентала (в течение не менее 4 часов);
11. Профилактика «синдрома отдачи» после использования осмодиуретиков:	в/в фуросемид (40 мг однократно);
12. Физические методы коррекции внутричерепной гипертензии:	• краниоцеребральная гипотермия; • возвышенное положение головного конца кровати;
13. Ежесуточное рентгенографическое исследование грудной клетки;	
14. Ежесуточное бактериологическое исследование мокроты и мочи;	
15. Бактериологическое исследование крови – при появлении признаков генерализованной инфекции, бактериемии или лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С;	
16. Медикаментозная коррекция лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С для снижения уровня катаболизма белка и метаболических потребностей печени, головного мозга и других органов;	
17. Антибактериальная терапия при появлении признаков вентилятор-ассоциированной пневмонии и/или другой инфекции:	замена всех катетеров, зондов и дренажных трубок; в/в меропенем (1.500-3.000 мг/сут в зависимости от клинической ситуации и функционального состояния почек);
18. Санационно-диагностическая ФБС (фибробронхоскопия): показания и кратность проведения определяются особенностями клинической ситуации.	

Таблица 18

Тактика интенсивной терапии паренхиматозной дыхательной недостаточности при инфильтративных патологических процессах в легочной паренхиме у больных с ФПН

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии инфильтративных процессов в легочной паренхиме:	
2. Фронтальная (и латеральная в случае клинической необходимости) рентгенограмма органов грудной клетки, определение характера и степени тяжести инфильтративного патологического процесса в легочной паренхиме;	
3. Аппаратное замещение функции внешнего дыхания для поддержания «безопасного» уровня внутрилегочного газообмена, обеспечения адекватной санации верхних дыхательных путей и коррекции высокой энергетической цены дыхания: Абсолютные показания к началу ИВЛ: • тахипноэ с ЧДД более 30 дыхательных циклов в минуту и/или • уровень $PaCO_2$ ниже 35 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом	ИВЛ (табл. 12);
4. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при недостаточном уровне поступления энергии показано применение 40% раствора глюкозы;
5. Коррекция дискринии и улучшение дренажной функции бронхов:	в/в аминофиллин (до 240 мг/сут); в/в ацетилцистеин (300 мг/сут); в/в амброксол (до 30 мг/сут);
6. Эмпирическая антибактериальная терапия в течение 48-72 часов:	в/в имипенем-циластатин (до 1.500 мг/сут в зависимости от особенностей клинической ситуации и функционального состояния почек);
7. В случае отсутствия положительной клинической и рентгенологической динамики через 48-72 часа – рассмотреть вопрос о смене антибиотика (с учетом результатов бактериологического исследования мокроты или промывных вод бронхов) и дополнительном назначении антимикотиков;	
8. Реогемокоррекция:	в/в синтетические коллоиды реологического действия; в/в продленная инфузия гепарина (500-1.000 ЕД/час) при уровне ПИ выше 40%;
9. Подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг/сут);
10. Медикаментозная коррекция лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С для снижения уровня катаболизма белка и метаболических потребностей печени, головного мозга и других органов;	
11. Ежесуточное рентгенографическое исследование грудной клетки;	
12. Ежесуточное бактериологическое и микологическое исследование мокроты, крови, мочи;	
13. Бактериологическое исследование крови – при появлении признаков бактериемии или лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С;	
14. Санационно-диагностическая ФБС (фибробронхоскопия): показания и кратность проведения определяются особенностями клинической ситуации;	
15. Стабилизация альвеолокапиллярной мембраны:	в/в продленная инфузия дексаметазона (0,5 мг/час).

Таблица 19

Тактика интенсивной терапии олигурической острой почечной недостаточности при ишемическом или токсическом остром тубулярном некрозе у больных с ФПН

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии;	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии олигурической острой почечной недостаточности:	
2. Экстренная консультация врача-нефролога, установление ведущей причины, характера и тяжести поражения почек;	
3. Экстренное УЗ исследование почек и мочевыводящих путей;	
4. Контроль применения всех потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов;	
5. Улучшение почечной микроциркуляции:	в/в продленная инфузия допамина в дозе 1-5 мкг/(кг/мин)
6. Ежедневное бактериологическое исследование мочи;	
7. Обеспечение «безопасных» уровней индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (не ниже 420) и сатурации SaO_2 (не ниже 90%):	• при уровне сознания 9 и более баллов по шкале Glasgow Coma Scale и нормальной энергетической цене дыхания – инсуффляция увлажненного O_2 со скоростью подачи не более 3 л/мин; • при уровне сознания ниже 9 баллов по шкале Glasgow Coma Scale – ИВЛ (табл. 5) вне зависимости от энергетической цены дыхания;
8. Обеспечения необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• самостоятельное или зондовое энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при невозможности поступления энергии через ЖКТ показано парентеральное питание и дополнительное введение витаминов (табл. 14.1, 14.2);
9. Реогемокорректоры:	в/в синтетические коллоиды реологического действия; в/в продленная инфузия гепарина (1.000 ЕД/час) при уровне ПИ выше 40%;
10. Подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг);
11. Медикаментозная коррекция лихорадочной реакции выше $37,5^0$ С для снижения уровня катаболизма белка и метаболических потребностей печени, головного мозга, почек и других органов;	
12. При отсутствии положительного клинического эффекта от консервативной терапии и развитии угрожающих жизни осложнений – рассмотреть вопрос о начале проведения операций альбуминового диализа MARS (рис. 8) или неотложного гемодиализа (рис. 9).	

Рис. 9. Этап проведения операции неотлождного гемодиализа с целью замещения выделительной функции почек у больного с ФПН (фульминатный гепатит В), осложненной олигурической острой почечной недостаточностью

Таблица 20

Тактика лечения динамической кишечной непроходимости
при гепатоинтестинальном синдроме у больных с ФПН

1. Продолжение всех лечебных мероприятий I-го или II-го уровня стандартной терапии	
Дополнительные лечебно-диагностические мероприятия при развитии динамической кишечной непроходимости:	
2. Необходиом исключить флегмонозный характер воспаления стенки толстой кишки на основании результатов комплексного лабораторного исследования асцитической жидкости; срок выполнения контрольной (повторной) диагностической пункции брюшной полости и исследования асцитической жидкости не должен превышать 72 часа от момента первой пункции, а в дальнейшем определяется особенностями клинической ситуации;	
3. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости, консультация врача-хирурга;	
4. Регулярный контроль желудочного и кишечного содержимого;	
5. Улучшение мезентериальной и почечной микроциркуляции:	в/в продленная инфузия допамина в дозе 1-5 мкг/(кг/мин);
6. Коррекция моторной дисфункции толстой кишки, стимуляция перистальтики кишечника:	в/м дистигмина бромид (до 1 мг/сут); п/к неостигмина метилсульфат (до 5 мг/сут); длительная эпидуральная анестезия;
7. Коррекция высокого внутрибрюшного давления в случае появления «напряженного» асцита с явлениями вентиляционной дыхательной недостаточности:	• пункция брюшной полости по Гнатюку-Земляному и кратковременное дренирование брюшной полости; • эвакуация асцитической жидкости (одномоментно не более 5.000 мл) и удаление временного дренажа; • возмещение дефицита ЭЦОП соответствующими объемами 5% или 10% раствора альбумина;
8. Обеспечение «безопасных» уровней индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (не ниже 420) и сатурации SaO_2 (не ниже 90%):	• при уровне сознания 9 и более баллов по шкале Glasgow Coma Scale и нормальной энергетической цене дыхания – инсуффляция увлажненного O_2 со скоростью подачи не более 3 л/мин; • при уровне сознания ниже 9 баллов по шкале Glasgow Coma Scale – ИВЛ (табл. 12) вне зависимости от энергетической цены дыхания;
9. Обеспечение необходимого уровня (не менее 30-35 ккал/кг) суточного калоража для поддержания температуры тела, обменных процессов и восстановления тканей:	• самостоятельное или зондовое (в зависимости от уровня сознания) энтеральное питание специальными смесями с комплексом витаминов, микроэлементов и низким содержанием натрия + смесь аминокислот с разветвленными цепочками (фалькамин); • при развитии динамической кишечной непроходимости показано парентеральное питание и дополнительное введение витаминов (табл. 7.1, 7.2);
10. Селективная деконтаминация кишечника:	ципрофлоксацин, 500 мг/сут (внутрь или в зонд в зависимости от уровня сознания больного);
11. Эмпирическая антибактериальная терапия «инфицированного» асцита с коррекцией по результатам бактериологического исследования асцитической жидкости:	в/в цефотаксим (до 6 г/сут); в/в меропенем (1.500-3.000 мг/сут в зависимости от особенностей клинической ситуации и функционального состояния почек);
12. Реогемокорректоры:	в/в синтетические коллоиды реологического действия; в/в продленная инфузия гепарина (500-1.000 ЕД/час) при уровне ПИ выше 40%;
13. Подавление активности провоспалительных цитокинов:	в/в пентоксифиллин (до 200 мг/сут);
14. Профилактика эндогенной интоксикации продуктами катаболизма белков:	очистительные клизмы с лактулозой (250 мл лактулозы + 750 мл водопроводной воды комнатной температуры);
15. Подавление избыточного роста аммониегенной кишечной флоры:	ванкомицин, 2 г однократно (внутрь или в зонд в зависимости от уровня сознания больного).

Таблица 21

Рекомендации USFDA (2009) по контролю гепатотоксичности лекарственных препаратов

Общие положения:	• в настоящее время известны более 700 лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием; лекарственные поражения печени чаще развиваются у женщин и являются причиной 2-3% всех госпитализаций по поводу желтухи и до 20% всех случаев фульминантной печеночной недостаточности; • лекарственные гепатопатии морфологически могут быть представлены зональным, мостовидным или сливающимся некрозом паренхимы, стеатозом (жировой дистрофией), гранулематозом и неспецифическими изменениями внутрипеченочных желчных протоков и гепатоцитов; • существуют два установленных механизма лекарственного поражения печени: 1) прямое или непрямое токсическое действие на гепатоциты, 2) идиосинкразическая стимуляция гипериммунных реакций; • в зависимости от характера и степени повышения в крови уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и уровня общего билирубина выделяют три типа лекарственных поражений печени – гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный; • в случае появления после приема лекарственного препарата характерных клинических признаков нарушения функций печени в виде кожного зуда и/или желтухи требуется проведение углубленного анализа гепатотоксичности всех применявшихся лекарственных средств; необходимо как можно раньше выполнить соответствующие исследования скрининг-маркеров повышения проницаемости мембран гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ГГТП), холангиоцитов (ЩФ) и нарушения функций печени (уровни общего билирубина, конъюгированного билирубина, протромбинового индекса); • индуцированные лекарственными препаратами гепатит, изолированный холестаз или холестатический гепатит возникают, как правило, в период от 3 до 90 дней после первого (или однократного) приема лекарственного препарата; • изменения биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), связанные с гепатотоксическим эффектом лекарственного препарата, сохраняются, как правило, в течение не более 2-3 недель (при гепатоцеллюлярном типе поражения) или 4-6 недель (при холестатическом или смешанном типе поражения);
Важная информация:	• желтуха, связанная с лекарственным поражением печени, представляет собой серьезную клиническую проблему, так как свидетельствует о нарушении функции печени; • в части случаев и у определенных категорий пациентов появление лекарственно-индуцированной желтухи может свидетельствовать о высоком риске развития печеночной недостаточности в самое ближайшее время;
«Лекарственный» анамнез:	• внимательно проанализируйте историю приема пациентом всех лекарственных препаратов (в том числе лекарственных средств на основе лечебных трав), с уточнением дозы, способа и продолжительности приема;
Необходимые действия:	• полностью исключите возможность дальнейшего приема лекарственного препарата (или нескольких препаратов), вызвавшего, на Ваш взгляд, поражение печени, особенно в случаях появления клинических симптомов или лабораторных признаков нарушения функций печени (кожный зуд, желтуха, повышение уровней общего и/или конъюгированного билирубина, снижение протромбинового индекса); если после появления клинических или лабораторных признаков прием лекарства продолжается, тяжесть поражения печени многократно возрастает; • продолжайте ежедневный мониторинг возникших клинических и лабораторных изменений; • установите и скорригируйте другие возможные причины появления лабораторных признаков поражения печени – активную вирусную репликацию, аутоиммунную реакцию, гипоксию печени (циркуляторную, гемическую, гипоксемическую), нарушения оттока желчи, нарушения венозного оттока, воспалительные заболевания органов панкреато-дуоденальной зоны и т.д.; • как можно раньше проконсультируйтесь у гастроэнтеролога или гепатолога;
Трудности в диагностике лекарственных реакций:	• для проведения дифференциальной диагностики, объективной оценки связи приема лекарственного препарата и поражения печени и выработки соответствующих лечебных рекомендаций сообщите информацию о возникновении предполагаемой гепатотоксической реакции и нормальных значениях показателей лабораторных тестов, применяемых в Вашей лаборатории; • телефон: 1-800-332-1088; факс: 1-800-332-0178; http://www.fda.gov/medwatch.

Таблица 22

Наиболее часто применяемые в клинической практике потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты и гепатотропные яды
(по: Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999; П. МакНелли, 2000; USFDA, 2009)

Лекарственный препарат	Механизм и характер повреждающего действия	Тип повреждения печени и примечания
Азатиоприн	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты преимущественно 3-ей зоны печеночного ацинуса, холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, эндотелиоциты терминальных (центральных) печеночных венул 3-ей зоны печеночного ацинуса и междольковых печеночных вен; приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз) и затруднению венозного оттока из печени	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); облитерирующий эндофлебит печеночных вен; пелиоз и перисинусоидальный фиброз; вено-окклюзионная болезнь; постсинусоидальная портальная гипертензия; синдром Budd-Chiari
Азитромицинн	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты;	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Азтреонам	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Аллопуринол	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз); вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); гранулематоз печени
Амиодарон	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, в части случаев – на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков; вызывает жировую дистрофию печени	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП), в части случаев – холестатический (подъем уровней активности ЩФ и общего билирубина); стеатогепатит (фосфолипидоз)
Амитриптилин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Амоксициллин с клавулоновой кислотой (амоксиклав)	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны холангиоцитов); приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина); лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия
Ампициллин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков;	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Амфетамин	вызывает дистонию внутрипеченочных сосудов, приводящую к ишемическому поражению гепатоцитов 3-ей зоны печеночного ацинуса и холангиоцитов междольковых желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Амфотерицин В	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Анаболические стероиды	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз); вызывают фокальное расширение синусоидов 1-ой зоны печеночного ацинуса; оказывают онкогенное действие, повышают риск развития гепатоцеллюлярного рака, аденомы и ангиосаркомы печени	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина); пелиоз и перисинусоидальный фиброз; при длительном (более 12 мес.) приеме может развиться синусоидальная портальная гипертензия
Андрогены	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков,	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина);

	приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз); оказывают онкогенное действие, ускоряют формирование различных опухолей печени	пелиоз и перисинусоидальный фиброз (синусоидальная портальная гипертензия)
Ацетаминофен (парацетамол)	в больших дозах (>140 мг/кг) вызывает накопление токсического метаболита *N*-ацетил-*p*-бензохинона, который поражает гепатоциты и приводит к некрозу 3-ей зоны печеночного ацинуса; вызывает жировую дистрофию печени	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); макровезикулярный стеатоз
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	нарушает процесс митохондриального клеточного дыхания в гепатоцитах (митохондриальная цитопатия), бета-оксигенация ведет к лактат-ацидозу и внутриклеточному накоплению триглицеридов; вызывает жировую дистрофию печени в сочетании с макрофагально-лимфоидной инфильтрацией печеночных долек	микровезикулярный стеатоз; гранулематоз печени
Баклофен	оказывает прямое токсическое действие на мембраны гепатоцитов и внутриклеточных органелл	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Вальпроевая кислота	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты; нарушает процесс митохондриального клеточного дыхания в гепатоцитах (митохондриальная цитопатия), бета-оксигенация ведет к лактат-ацидозу и внутриклеточному накоплению триглицеридов; вызывает жировую дистрофию печени (мелкокапельное ожирение гепатоцитов 1-ой зоны и некроз гепатоцитов 3-ей зоны печеночного ацинуса)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); микровезикулярный стеатоз
Верапамил	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, нарушает процесс транспортировки билирубина из гепатоцита	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); острый лекарственный гепатит
Винкристин	оказывает прямое токсическое действие на эндотелиоциты терминальных печеночных венул и междольковых вен, затрудняет венозный отток из печени	облитерирующий эндофлебит печеночных вен, вено-окклюзионная болезнь; постсинусоидальная портальная гипертензия
Витамин А	при длительном (многомесячном) приеме вызывает гиперплазию жирозапасающих клеток Ито; активирует стреловидные клетки, ускоряет фиброгенез	фиброз печени; пресинусоидальная и синусоидальная портальная гипертензия
Галотан	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов), вплоть до мостовидных некрозов 3-ей зоны печеночного ацинуса; при повторном применении (особенно у женщин с избыточной массой тела) может привести к развитию массивного некроза печени и фульминантной печеночной недостаточности	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); острый токсический гепатит; лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия
Глюкокортикостероиды	могут приводить к развитию стеатоза печени	макровезикулярный стеатоз
Грибы рода Amanita	оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты 3-ей зоны печеночного ацинуса (выраженные фокальные или сливающиеся некрозы и жировая дистрофия гепатоцитов)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); острый токсический гепатит
Гризеофульвин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Джозамицин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Диазепам	вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	гранулематоз печени
Диклофенак (вольтарен)	гепатотоксическое действие реализуется по типу идиосинкразии или аллергии (преимущественно у женщин)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ и общего билирубина); в сыворотке могут определяться антинуклеарные антитела
Дилтиазем	оказывает прямое токсическое действие на мембраны гепатоцитов и внутриклеточных органелл; вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); гранулематоз печени
Доксициклин	оказывает прямое токсическое действие на	смешанный (повышение уровней

	гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, может приводить к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ и общего билирубина)
Доксорубицин	оказывает прямое токсическое действие на эндотелиоциты терминальных печеночных венул и междольковых вен, затрудняет венозный отток из печени	облитерирующий эндофлебит печеночных вен, вено-окклюзионная болезнь; постсинусоидальная портальная гипертензия
Зидовудин (AZT)	нарушает процесс митохондриального клеточного дыхания в гепатоцитах (митохондриальная цитопатия), бета-оксигенация ведет к лактат-ацидозу и внутриклеточному накоплению триглицеридов; вызывает жировую дистрофию печени	микровезикулярный стеатоз
Ибупрофен	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Изониазид	в печени подвергается процессу ацетилирования, в результате чего образуется мощный метаболит (ацетилирующее вещество), который оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, вплоть до мостовидных некрозов; возможно развитие массивного некроза печени и фульминантной печеночной недостаточности; накопление метаболита вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеных долек	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); острый лекарственный гепатит; при длительном приеме – хронический активный лекарственный гепатит; гранулематоз печени
Изофлуран	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия
Каптоприл	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («воспалительный» холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Карбамазепин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к некрозу гепатоцитов с образованием гранулем, нарушает процесс транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); гранулематоз печени
Каспофунгин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, нарушает процесс транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Кетоконазол (низорал)	при длительном приеме (в течение более 10 суток) развивается реакция идиосинкразии, поражаются гепатоциты преимущественно 3-ей зоны печеночного ацинуса (вплоть до мостовидных некрозов); возможно развитие массивного некроза печени и фульминантной печеночной недостаточности	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Кетопрофен	нарушает процесс митохондриального клеточного дыхания в гепатоцитах (митохондриальная цитопатия), бета-оксигенация ведет к лактат-ацидозу и внутриклеточному накоплению триглицеридов; вызывает жировую дистрофию печени	микровезикулярный стеатоз
Кларитромицин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Клиндамицин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Кокаин	подвергается процессу N-метилирования с участием цитохрома Р450, в результате чего образуется гепатотоксичный метаболит норкокаина нитроксид, приводящий к некрозу гепатоцитов 1-ой и 2-ой зон печеночного ацинуса; вызывает дистонию внутрипеченочных кровеносных сосудов,	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); микровезикулярный стеатоз

	приводящую к ишемическому поражению гепатоцитов 3-ей зоны печеночного ацинуса и холангиоцитов междольковых желчных протоков; приводит к мелкокапельному ожирению гепатоцитов 1-й зоны печеночного ацинуса	
Левофлоксацин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл); может нарушать процесс выведения билирубина из гепатоцитов	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); не вызывает морфологических изменений
Линезолид	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что может приводить к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)	оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что может приводить к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Лозартан	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
6-Меркаптопурин	оказывает прямое токсическое действие на эндотелиоциты терминальных печеночных венул и междольковых вен, затрудняет венозный отток из печени	облитерирующий эндофлебит печеночных вен, вено-окклюзионная болезнь; постсинусоидальный фиброз и портальная гипертензия
Метилдопа (альдомет)	преимущественно у женщин вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов, вплоть до мостовидных некрозов (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов), с развитием фульминантной печеночной недостаточности	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); острый лекарственный гепатит; при условии длительного приема – хронический активный лекарственный гепатит; кожная сыпь, эозинофилия
3,4-Метилендиокси-метамфетамин (экстази)	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Метоксифлуран	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия
Метотрексат	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, вызывает некроз гепатоцитов преимущественно 3-ей зоны печеночного ацинуса; активирует стреловидные клетки, ускоряет фиброгенез и приводит к коллагенизации пространства Диссе; вызывает жировую дистрофию печени	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); фиброз печени (цирроз печени); синусоидальная портальная гипертензия; макровезикулярный стеатоз
Метронидазол (тинидазол)	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Моксифлоксацин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, может приводить к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз) и угнетению синтетической функции печени	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); снижение уровней протромбинового индекса и альбумина в сыворотке крови
Налидиксовая кислота	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Напроксен	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Никотиновая кислота	вызывает дистонию внутрипеченочных кровеносных сосудов, приводящую к ишемическому поражению гепатоцитов 3-ей зоны печеночного ацинуса	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Нитрофураны	вызывают иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ);

	внутрипеченочных желчных протоков (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембран гепатоцитов и холангиоцитов); развивается паренхиматозно-канальцевый холестаз; вызывают макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	при длительном приеме – хронический активный лекарственный гепатит; лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия, антиядерные антитела; гранулематоз печени
Нифедипин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков; вызывает развитие «псевдоалкогольного» стеатоза печени и появление гиалиновых телец Маллори (Mallory)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ); псевдоалкогольный стеатогепатит
НПВС	большинство НПВС обладают гепатотоксичным эффектом, который может реализоваться посредством прямого токсического действия, аллергии или идиосинкразии	чаще всего – гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Оксациллин	вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	гранулематоз печени
Омепразол	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Пенициллины	могут вызывать иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов и холангиоцитов); могут вызывать макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ); гранулематоз печени
Пероральные контрацептивы	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков и приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз); вызывают фокальное расширение синусоидов 1-ой зоны печеночного ацинуса; поражают холангиоциты терминальных (центральных) печеночных венул 3-ей зоны печеночного ацинуса; оказывают онкогенное действие, повышают риск развития гепатоцеллюлярного рака и аденом печени; вызывают развитие тромбоза печеночных вен; вызывают макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина); вено-окклюзионная болезнь; постсинусоидальная портальная гипертензия; гранулематоз печени; пелиоз и перисинусоидальный фиброз; синдром Budd-Chiari
Пефлоксацин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл); может нарушать процесс транспортировки билирубина из гепатоцитов	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); не вызывает морфологических изменений
Пиразинамид	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Препараты для парентерального питания	вызывают развитие жировой дистрофии печени	стеатогепатит (фосфолипидоз)
Ранитидин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл) и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков (паренхиматозно-канальцевый холестаз); снижает активность микросомальных ферментов печени	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Рифампицин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (преимущественно у женщин); затрудняет процесс захвата билирубина гепатоцитами и внутриклеточного транспорта билирубина; потенцирует гепатотоксичность изониазида	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); острый лекарственный гепатит; неконъюгированная гипербилирубинемия
Рокситромицин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, может приводить к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозный холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Салициллаты	оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Статины	оказывают прямое токсическое действие на	гепатоцеллюлярный (повышение

	гепатоциты	уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Сульфаметоксазол	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембран гепатоцитов и холангиоцитов)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ); кожная сыпь, эозинофилия
Сульфаниламиды	вызывают иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к развитию паренхиматозно-канальцевого холестаза (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембран гепатоцитов и холангиоцитов); вызывают макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия; гранулематоз печени
Тербинафин	оказывает прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз)	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)
Тетрациклины (тетрациклин, метациклин)	оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты, как правило, при парентеральном введении и преимущественно у женщин; нарушают процесс митохондриального клеточного дыхания в гепатоцитах (митохондриальная цитопатия), бета-оксигенация ведет к лактат-ацидозу и внутриклеточному накоплению триглицеридов; вызывают жировую дистрофию печени	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); микровезикулярный стеатоз
Триметоприм-сульфаметоксазол	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков; вызывает жировую дистрофию печени	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ); стеатогепатит (фосфолипидоз)
1,1,1-Трихлорэтан	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты 3-ей зоны печеночного ацинуса – вызывает некроз, баллонную и жировую дистрофию гепатоцитов	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Трициклические антидепрессанты	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков и приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз)	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)
Фенитоин	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз); вызывает развитие «аллергического» гепатита, гранулематозной болезни печени и фульминантной печеночной недостаточности	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); эозинофилия; гранулематоз печени
Фенотиазиды	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз)	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)
Флуконазол	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз); вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина); эозинофилия; гранулематоз печени
Фтивазид	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Хинидин	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов и холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембран гепатоцитов и холангиоцитов); вызывает макрофагальную и лимфоидную инфильтрацию печеночных долек	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ); гранулематоз печени; лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия

Хлорамфеникол (левомицетин)	метаболиты хлорамфеникола поражают гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Хлорпромазин	метаболиты хлорпромазина поражают гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к дуктопении и нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов (паренхиматозный и «застойный» канальцевый холестаз); токсические метаболиты снижают активность клеток внутрипеченочных желчных протоков и уменьшают ток желчи; вызывают макрофагально-лимфоидную инфильтрацию печеночных долек, мононуклеарную и эозинофильную инфильтрацию портальных трактов	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина); гранулематоз печени
Цефазолин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Цефоперазон (цефоперазон – сульбактам)	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Цефотаксим	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты (повышает проницаемость мембран гепатоцитов и внутриклеточных органелл)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); не вызывает морфологических изменений
Цефтазидим	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Цефтриаксон	вызывает сгущение (сладж) и застой желчи в просвете внутрипеченочных дольковых и междольковых желчных протоков («застойный» канальцевый холестаз)	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)
Цефуроксим	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Циклоспорин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ)
Циклофосфамид	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, вызывает некроз гепатоцитов преимущественно 3-ей зоны печеночного ацинуса; активирует стреловидные клетки, ускоряет фиброгенез и приводит к коллагенизации пространства Диссе; вызывает жировую дистрофию печени	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); фиброз печени (цирроз печени); синусоидальная портальная гипертензия; макровезикулярный стеатоз
Циметидин	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Четыреххлористый углерод (CCl_4)	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты 3-ей зоны печеночного ацинуса, вызывая некроз, баллонную и жировую дистрофию гепатоцитов	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)
Эналаприл	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты и холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков (паренхиматозно-канальцевый холестаз)	смешанный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина)
Энфлуран	вызывает иммуноопосредованное (иммуноглобулин Е) поражение гепатоцитов (цитотоксический ответ направлен на компоненты мембраны гепатоцитов)	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП); лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия
Макролиды, в том числе эритромицин и его производные	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков и приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз)	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)
Эстрогены	оказывают прямое токсическое действие на холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков	холестатический (повышение уровней активности ЩФ и общего билирубина)

	и приводят к нарушению процесса транспортировки билирубина из гепатоцитов («застойный» канальцевый холестаз); оказывают онкогенное действие, повышают риск развития различных опухолей печени	
Этанол	оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, вызывает некроз 3-ей зоны печеночного ацинуса	гепатоцеллюлярный (повышение уровней активности АЛТ, АСТ и ГГТП)

6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

Клинический прогноз ФПН остается, к сожалению, плохим, несмотря на успехи, достигнутые в области оптимизации методов интенсивной терапии печеночной недостаточности и ее осложнений. По статистике выживает только каждый пятый пациент с ФПН.

Прогноз ФПН существенно улучшается в случае своевременно и успешно проведенной пересадки печени. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что и без пересадки печени благоприятный клинический исход возможен у 40-45% больных. Итак, какие же критерии целесообразно принимать во внимание для оценки прогноза? В первую очередь, это значения лабораторных показателей детоксикационной и синтетической функций печени, а именно уровни общего билирубина, альбумина и МНО (протромбинового индекса), а также возраст больного и срок появления желтухи. Клинико-лабораторные факторы неблагоприятного прогноза ФПН приведены в табл. 23.

Таблица 23

Прогностические факторы неблагоприятного исхода ФПН

возраст моложе 10 лет и старше 40 лет
длительный (более 7 суток) интервал между появлением желтухи и ПЭ
уровень общего билирубина в крови выше 300 мкмоль/л
значение показателя МНО > 3,5 или уровень ПИ ниже 40%
уровень альбумина в крови ниже 35 г/л
значение индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 ниже 420
уровень креатинина в крови выше 300 мкмоль/л
значение показателя pH артериальной крови < 7,3
количество тромбоцитов ниже 150 тыс.

Вероятность неблагоприятного клинического исхода ФПН значительно повышается при наличии трех и более факторов из числа представленных.

7. СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ В ОРИТ И ПЕРЕВОД БОЛЬНОГО ИЗ ОРИТ

На сегодняшний день не существует каких-либо конкретных рекомендаций, касающихся срока лечения больных с ФПН в ОРИТ, который целиком и полностью зависит от особенностей клинической ситуации и определяется моментом достижения стойкой стабилизации общего состояния на фоне положительной клинико-лабораторной динамики и полного регресса ПЭ.

Условия перевода больного из ОРИТ должны рассматриваться с момента его поступления. Существенными факторами при решении данного вопроса являются медицинский анамнез, динамический контроль клинического статуса, естественный и клинический прогноз и состояние сознания. В большинстве случаев рутинный перевод больного из ОРИТ проходит без осложнений; подготовка заключается лишь в том, чтобы проинформировать больного и его родственников о принятом решении и при необходимости убедить последних в том, что лечение, тщательное динамическое наблюдение и уход за больным будут продолжены и далее в условиях обычного палатного отделения стационара.