

**В. В. Бояринцев**

**Д. Е. Кутепов**

# **ХРОНИЧЕСКАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Санкт-Петербург  
Фолиант  
2017

УДК 616.36-008.64-036.12-07-08

ББК 54.13

Б86

**Рецензенты:**

**Ардашев В. Н.**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

**Шестопалов А. И.**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАНПО, вице-президент ассоциации парентерального и энтерального питания, вице-президент РАСХИ

**Бояринцев В. В.**

Б86 Хроническая печеночная недостаточность / В. В. Бояринцев, Д. Е. Кутепов. — СПб : Фолиант, 2017. — 188 с. : ил.

ISBN 978-5-93929-282-5

В монографии освещены вопросы этиологии, клинической картины и диагностики хронической печеночной недостаточности. Описаны основные звенья патогенеза заболевания и связанных с ним критических состояний. Изложены положения, которыми должны руководствоваться врачи отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе методы диагностики и лечения в зависимости от выраженности нарушений основных жизненно важных функций органов и систем. Отдельная глава посвящена трансплантации печени как основного метода лечения больных с хронической печеночной недостаточностью. Проанализирован мировой и отечественный опыт применения экстракорпоральных методов лечения больных с хронической печеночной недостаточностью. На основании собственных наблюдений авторы предложили методику выбора тактики ведения больных, критерии начала применения экстракорпоральных методов лечения в зависимости от этиологии хронической печеночной недостаточности, а также алгоритм выбора методов экстракорпоральных методов лечения больных с хронической печеночной недостаточностью, который позволит создать условия для восстановления утраченных функций печени или станет «мостом» к трансплантации печени.

Книга предназначена для врачей отделений интенсивной терапии, хирургов, трансплантологов, гепатологов, терапевтов, гастроэнтерологов.

**УДК 616.36-008.64-036.12-07-08**

**ББК 54.13**

ISBN 978-5-93929-282-5

© В. В. Бояринцев, Д. Е. Кутепов, 2017

© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2017

## АВТОРЫ

**Валерий Владимирович Бояринцев** — д-р мед. наук, проф., засл. врач Российской Федерации, главный врач ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

**Дмитрий Евгеньевич Кутепов** — д-р мед. наук, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Список сокращений</i> . . . . .	5
<i>Предисловие</i> . . . . .	7
<b>Глава 1.</b> Хроническая печеночная недостаточность. Современное состояние проблемы . . . . .	11
<b>1.1.</b> Эпидемиология хронической печеночной недостаточности . . . . .	11
<b>1.2.</b> Современные представления о патогенезе хронической печеночной недостаточности . . . . .	20
<b>1.3.</b> Клинические проявления хронической печеночной недостаточности . . . . .	40
<b>Глава 2.</b> Методы диагностики хронической печеночной недостаточности . . . . .	43
<b>Глава 3.</b> Методы лечения хронической печеночной недостаточности . . . . .	61
<b>3.1.</b> Медикаментозные методы лечения хронической печеночной недостаточности . . . . .	61
<b>3.2.</b> Экстракорпоральные методы лечения хронической печеночной недостаточности . . . . .	76
<b>3.3.</b> Хирургические методы лечения хронической печеночной недостаточности . . . . .	88
<b>Глава 4.</b> Характеристика клинических наблюдений и методов исследования . . . . .	93
<b>4.1.</b> Клиническая характеристика больных . . . . .	93
<b>4.2.</b> Методы лечения . . . . .	96
<b>4.3.</b> Методы диагностики . . . . .	99
<b>Глава 5.</b> Принципы лечения больных с печеночной недостаточностью . . . . .	101
<b>5.1.</b> Выбор экстракорпорального метода лечения больных при печеночной энцефалопатии . . . . .	103
<b>5.2.</b> Выбор экстракорпорального метода лечения больных при печеночно-клеточной недостаточности . . . . .	114
<b>5.3.</b> Выбор экстракорпорального метода лечения больных при гипербилирубинемии, цитолизе и холестазае . . . . .	117
<b>5.4.</b> Выбор экстракорпорального метода лечения больных при нарушении гемостаза . . . . .	122
<b>5.5.</b> Выбор алгоритма применения экстракорпоральных методов лечения больных с хронической печеночной недостаточностью . . . . .	125
<b>Глава 6.</b> Прогноз течения хронической печеночной недостаточности . . . . .	130
<i>Заключение</i> . . . . .	149
<i>Практические рекомендации</i> . . . . .	165
<i>Библиографические ссылки</i> . . . . .	167

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	—	алкогольная болезнь печени
АГ	—	аутоиммунный гепатит
АлАТ	—	аланинаминотрансфераза
АР	—	абсолютный риск
АСТ	—	альбуминсвязанные токсины
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТ-III	—	антитромбин III
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГВ	—	вирусный гепатит В
ВГС	—	вирусный гепатит С
ВГD	—	вирусный гепатит D
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВОВВГФ	—	высокообъемная вено-венозная гемофильтрация
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВРВ	—	варикозно-расширенные вены
ВРВП	—	варикозно-расширенные вены пищевода
ГАМК	—	γ-аминомасляная кислота
ГГТ	—	γ-глутамилтранспептидаза
ГД	—	гемодиализ
ГДФ	—	гемодиофильтрация
ГПС	—	гепатопульмональный синдром
ГРС	—	гепаторенальный синдром
ГС	—	гемосорбция
ГТП	—	гетеротопическая трансплантация печени
ГФ	—	гемофильтрация
ГЦК	—	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕТ-1	—	эндотелин-1
КЛ	—	консервативное лечение
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПП	—	лекарственные поражения печени
МАРС	—	молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система
МНО	—	международное нормализованное отношение
НПВП	—	нестероидные противовоспалительные препараты

**В. В. Бояринцев, Д. Е. Кутепов. ХРОНИЧЕСКАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

ОПечН	— острая печеночная недостаточность
ОР	— относительный риск
ОТП	— ортотопическая трансплантация печени
ПБЦ	— первичный билиарный цирроз
ПГ	— портальная гипертензия
ПечН	— печеночная недостаточность
ПН	— почечная недостаточность
ПО	— плазмообмен
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПС	— плазмсорбция
ПСХ	— первичный склерозирующий холангит
ПТИ	— протромбиновый индекс
ОПЭ	— печеночная энцефалопатия
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СЗА	— клетки гепатомы человека
САД	— среднее артериальное давление
СБП	— спонтанный бактериальный перитонит
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ТВВ	— тромбоз воротной вены
ТВПШ	— трансюгулярный внутрипеченочный шунт
ТП	— трансплантация печени
ТСЧ	— тест связи чисел
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФПП	— функциональные печеночные пробы
ХПечН	— хроническая печеночная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦНС	— центральная нервная система
ЦП	— цирроз печени
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагодуоденоскопия
ЭМЛ	— экстракорпоральные методы лечения
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ELAD	— Extracorporeal Liver Assist Device — экстракорпоральная поддержка печени
FPSA	— Fractionated Plasma Separation and Adsorption — сепарация и адсорбция фракционированной плазмы
HbcAg	— ядерный (сoг) антиген вируса гепатита В
HbeAg	— антиген е вируса гепатита В
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HLA	— главный комплекс гистосовместимости
IgA	— иммуноглобулин А
IgG	— иммуноглобулин G
IgM	— иммуноглобулин М
MELD	— Model for End-Stage Liver Disease — модель терминальной стадии болезни печени
TL <sub>50</sub>	— время наступления 50% летальности
UNOS	— United Network for Organ Sharing — Объединенная сеть распределения органов

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности и смерти. В течение последних 20 лет в мире отмечается четкая тенденция к увеличению числа хронических заболеваний печени. Следует отметить, что почти половина больных — это люди трудоспособного возраста. В России, как и во всем мире, неуклонно увеличивается число больных хроническими заболеваниями печени, основными этиологическими факторами которых являются гепатотропные вирусы и употребление алкоголя [20, 47, 104]. Развитие хронической печеночной недостаточности (ХПечН), как исход цирроза печени (ЦП), и ее декомпенсация ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, внутрибольничная летальность составляет 50–66% [237, 238, 318, 333].

К основным причинам декомпенсации ХПечН относят злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения (в том числе сепсис) [73, 172, 213, 237, 238, 247, 254, 330].

По данным ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет прогнозируется двукратный рост заболеваемости и, как следствие, увеличение смертности от печеночной недостаточности (ПечН) [237, 238].

Основными целями лечения ХПечН является поддержание функций печени, сведение к минимуму развития вторичных осложнений и создание условий для регенерации гепатоцитов. Участие печени в различных видах обмена веществ характеризуется переплетением многочисленных биохимических энергозависимых процессов: метаболизма белков, жиров и углеводов, пигментного обмена, секреции желчи и, что особенно важно, нейтрализации токсинов [93].

С клинических позиций, ХПечН развивается в результате уменьшения массы функционирующих гепатоцитов ниже кри-

тического уровня. Поэтому при декомпенсации ХПечН в разной степени страдают основные функции печени: детоксикационная, синтетическая и регуляция обмена веществ. Важно подчеркнуть, что эти нарушения поддерживают существование друг друга [81].

Патогенез ХПечН связан с накоплением в организме большого токсичных продуктов метаболизма, представленных водорастворимыми и гидрофобными веществами. В настоящий момент ведущую роль отводят гидрофобным продуктам, которые циркулируют с кровью в виде комплексов с альбумином. К ним относятся несвязанный билирубин, желчные кислоты, жирные кислоты со средней длиной цепи, бензодиазепины, триптофан. Указанные гидрофобные вещества или альбуминсвязанные токсины (АСТ) главенствуют в развитии и сохранении дисфункции органов, наблюдаемой при формировании ПечН [261].

В обычных условиях гепатоцит захватывает у молекулы альбумина связанные с ней токсичные вещества с последующим превращением в водорастворимую фракцию, которая может быть выведена почками или с желчью. При нарушении функции гепатоцитов происходит накопление в крови как водорастворимых (аммиак), так и АСТ, обуславливающих проявление симптомокомплекса ПечН. Более того, увеличение количества накапливаемых токсичных веществ вызывает дисфункцию оставшихся гепатоцитов и препятствует регенерации поврежденных гепатоцитов. Порочный круг замыкается [262].

В результате декомпенсации ХПечН нарушается нормальное функционирование головного мозга, сердечно-сосудистой системы, печени и почек, развивается синдром полиорганной недостаточности (ПОН) [320].

При уменьшении числа функционирующих гепатоцитов угнетается синтетическая функция печени, в частности снижается продукция факторов свертывания и альбумина. Клинически это проявляется геморрагическим диатезом, периферическими отеками и асцитом. Гемодинамические нарушения, возникающие при декомпенсации основного заболевания, включают в себя артериальную вазодилатацию, усиление портосистемного шунтирования и высокий сердечный выброс, т. е. развивается гипердинамический тип кровообращения. Сосудистая недостаточность сопровождается уменьшением почечного кровотока, активацией симпатической нервной системы, что в конечном итоге



приводит к развитию функциональной почечной недостаточности — гепаторенальному синдрому (ГРС). ГРС является одним из наиболее опасных осложнений декомпенсации ХПечН, который значительно ухудшает прогноз заболевания [138, 244]. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является потенциально обратимым состоянием и характеризуется нарушением цикла сон — бодрствование, дезориентацией, астериксом, сопором и комой. Аспирационная пневмония и дыхательная недостаточность — частые осложнения ПЭ [21, 192].

Традиционное (консервативное) лечение ХПечН включает в себя устранение этиологического фактора, вызвавшего дисфункцию печени, и поддерживающее медикаментозное лечение: инфузионно-трансфузионную терапию, лекарственные препараты, снижающие содержание аммиака в крови, стерилизацию кишечника, ограничение поступления белка [91].

Дополнительно у больных с ХПечН применяются экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ), которые позволяют эффективно удалять токсины и нивелировать последствия осложнений. Главной целью ЭМЛ является протезирование функции печени в критический период до максимально возможной регенерации гепатоцитов или поддержание жизни больного в ожидании трансплантации печени. Используются следующие виды ЭМЛ: плазмообмен (ПО), плазмосорбция (ПС), гемофильтрация (ГФ), гемодиофильтрация (ГДФ) [3, 70, 89, 110, 111, 263, 317].

Применение отдельных видов ЭМЛ, к сожалению, не всегда эффективно, и, кроме того, эти методы дают ряд побочных эффектов, иногда усугубляющих течение ХПечН [322]. Например, при плазмообмене происходит удаление не только токсичных веществ (билирубина, ароматических аминокислот), но и веществ, стимулирующих регенерацию гепатоцитов, при этом сохраняется опасность заражения вирусными гепатитами, а также развития иммунных реакций [93, 263, 317]. Кроме того, в настоящий момент не выработаны показания к использованию тех или иных методов ЭМЛ в зависимости от ответа на консервативное лечение и тяжести течения ХПечН.

Отдельного внимания у больных с ХПечН заслуживает лечение ГРС, для которого характерно присоединение дисфункции почек. При консервативном лечении этого состояния прогноз неблагоприятный. Вместе с тем заместительная почечная тера-

пия на основе гемодиализа (ГД), ГФ или ГДФ получила противоречивые оценки [169].

Развитие современной технологии позволило соединить вместе ЭМЛ и создать дополнительный метод лечения острой или хронической ПечН. В настоящее время в лечении ПечН используется технология сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA, Prometheus) и альбуминовый диализ, или молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), которые были внедрены в клиническую практику в 90-е годы XX в. [229, 262].

При использовании этих методов в зарубежных и отечественных клиниках были получены обнадеживающие результаты при лечении и подготовке больных с ПечН к трансплантации печени [61, 78, 109, 112, 210, 232, 310, 318].

На фоне расширения возможностей лечения ХПечН и достижения трансплантологии особое значение приобретает оценка тяжести состояния больных, возможный ответ на лечебные мероприятия и прогноз заболевания. Объективизация состояния больного с ХПечН и прогноза течения заболевания напрямую влияет на состав интенсивной терапии и проводится на основе шкал Чайлда–Пью, MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Дополнительно для определения прогноза при алкогольном поражении печени применяется индекс Maddrey [163, 179, 222, 279, 330].

Высокая летальность больных с ХПечН, связанная с низкой эффективностью ранее применявшихся методов лечения, диктует необходимость поиска новых решений, направленных на повышение эффективности лечебных мероприятий.

В этой монографии представлен опыт применения ЭМЛ у больных с ХПечН. Цель публикации — повышение эффективности лечения таких больных путем оптимизации применения экстракорпоральных методов детоксикации. Была изучена эффективность применяемых методов лечения ХПечН, разработаны принципы ее лечения у больных на основе включения в комплексную терапию методов экстракорпоральной детоксикации и предложен алгоритм выбора экстракорпоральных методов лечения больных с ХПечН на основе клинико-лабораторных показателей у больных с алкогольной, вирусной и смешанной этиологией недостаточности.

## Глава 1

# ХРОНИЧЕСКАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

---

---

### 1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

По мнению авторов, заболевания печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. Исследование, проведенное ВОЗ, показало, что за последние два десятилетия смертность от ЦП и рака печени увеличилась на 50 млн человек в год. Европейское региональное бюро ВОЗ составило отчет, согласно которому, из 43 стран региона смертность от хронических заболеваний печени высока в семи странах СНГ и пяти странах Центральной и Восточной Европы. Смертность в Европейском регионе составляет в среднем 17 случаев на 100 тыс. жителей [14, 49, 50, 53].

ХПечН может развиваться при любом поражении печени, но чаще наблюдается при ЦП. Основными этиологическими факторами, приводящими к развитию ХПечН, являются:

- 1) вирусный гепатит (В, С, D);
- 2) алкоголизм;
- 3) токсическое действие лекарственных препаратов, химических веществ;
- 4) нарушения метаболизма (гемохроматоз, болезнь Вильсона, гликогеноз IV типа, галактоземия);
- 5) холестаз;
- 6) нарушение венозного оттока (синдром Бадда–Киари, сердечная недостаточность);

- 7) иммунные нарушения;
- 8) криптогенный цирроз.

**Вирусные гепатиты.** Среди причин ХПечН серьезной проблемой остаются вирусные гепатиты, несмотря на принятые меры по предотвращению инфицирования донорского материала. В настоящее время вирусные гепатиты имеют важное медицинское и социально-экономическое значение.

Вирусный гепатит В (ВГВ) при его хроническом течении приводит к формированию ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По опубликованным данным, ежегодно в мире ВГВ регистрируется примерно у  $\frac{1}{3}$  всех жителей, причем 350–400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Ежегодно в результате терминального течения ЦП или ГЦК умирают 0,5–1 млн человек. Исследования показали, что частота развития ЦП в течение 5 лет после диагностики хронического ВГВ составляет от 8 до 20% [180, 188, 248].

В разных регионах ВГВ распространяется неодинаково. Наиболее высокая заболеваемость ВГВ зафиксирована в странах Африки и Азии (более 8%), а наиболее низкая — в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии (меньше 2%) (рис. 1.1) [47].

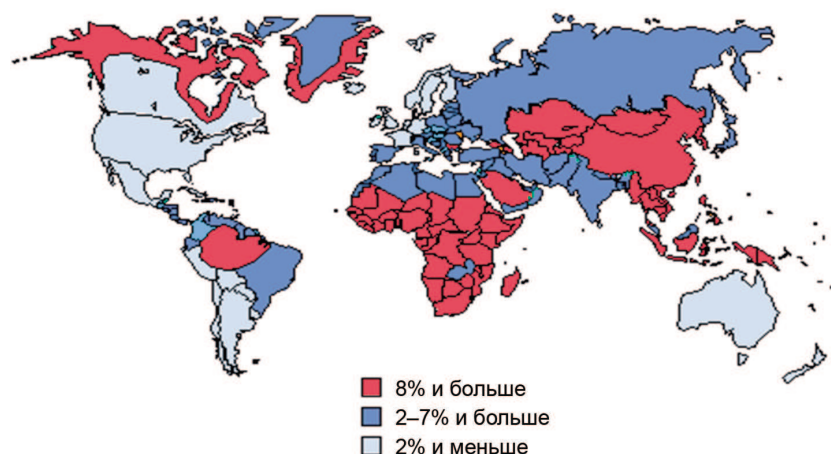


Рис. 1.1. Распространение вирусного гепатита В в мире

Согласно опубликованным данным, заболеваемость вирусным гепатитом С (ВГС) растет и в настоящее время насчитывается от 100 до 200 млн больных ВГС, примерно 350 тыс. человек ежегодно умирают от его последствий [49, 50, 53]. В соответствии с международными данными, у 20–40% инфицированных вирусом гепатита С развивается ЦП или рак печени. По данным J. Esteban и соавт. [184], географическое распространение ВГС в мире неравномерно. Так, в Восточном Средиземноморье и Африке частота ВГС составляет 4,6 и 5,3% соответственно. В странах Западной Европы, Северной и Южной Америки ВГС встречается у 1,03 и 1,7% жителей соответственно (рис. 1.2).

Анализ данных, представленных Роспотребнадзором (2011), показал, что заболеваемость хроническим ВГС в Российской Федерации, по сравнению с 1999 г., увеличилась в 3 раза и достигла 40,2 на 100 тыс. жителей в 2010 г. Наиболее высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в Северо-Западном и Уральском федеральных округах [83, 94, 106].

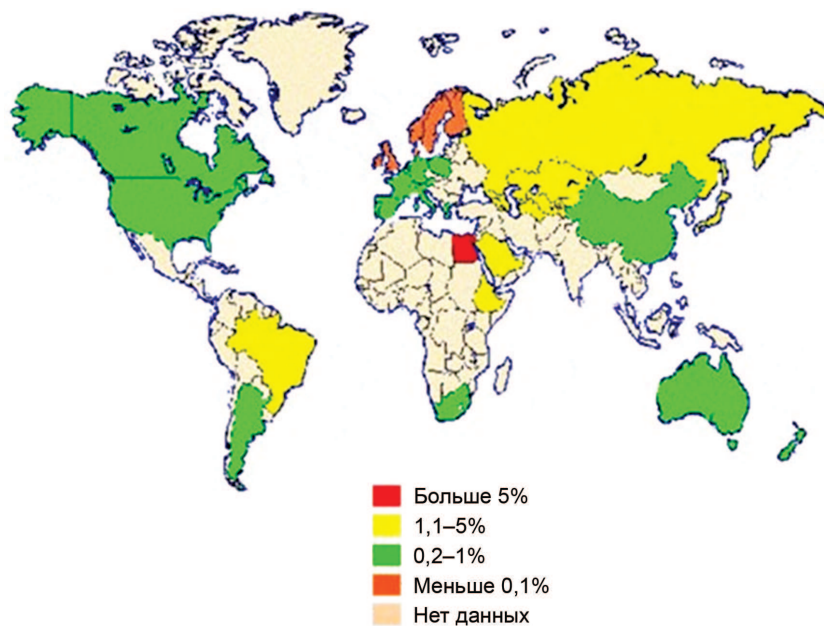


Рис. 1.2. Распространение вирусного гепатита С в мире

Вирусный гепатит D (ВГD) является дефектным, и для реализации его патогенных свойств необходимо присутствие вируса гепатита В. К вирусу гепатита D восприимчивы все люди, инфицированные вирусом гепатита В. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что число носителей вируса гепатита D, ассоциированного с ВГВ, приближается к 15 млн человек [293]. Высокая заболеваемость регистрируется в Южной Америке, Экваториальной Африке, Юго-Восточной Азии, странах Средиземноморья. В странах Европы ВГD встречается реже [293, 341].

**Алкоголизм.** На втором месте среди причин развития ХПечН стоит употребление алкоголя и, как следствие, алкогольная болезнь печени (АБП) [20, 54, 57, 65].

АБП — это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя. Выделяют три основных формы АБП — жировая дистрофия, алкогольный гепатит и ЦП. АБП является актуальной проблемой во всем мире. Доля связанных с употреблением алкоголя летальных исходов в общей смертности в мире составляет 3,7% [65, 285]. Согласно статистическим данным, в Европе был констатирован преобладающий рост заболеваний печени алкогольного генеза. Установлена прямая корреляция между количеством потребленного этанола и смертностью от болезней печени в каждой стране Европейского Союза. Ежегодно в странах Европейского Союза умирают 2 млн человек. В США — от 5 до 10% жителей хронически употребляют алкогольные напитки. Ежегодно от АБП умирают до 20 тыс. человек.

В Российской Федерации 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста. В Российской Федерации смертность от ЦП к 2010 г. составила 50 на 100 тыс. жителей [54]. В Российской Федерации ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4% [108].

Так, среди госпитализированных в возрасте 20–59 лет хроническая алкогольная интоксикация выявлена в 27,0–46,6% случаев [57, 68].

**Токсическое действие лекарственных препаратов, химических веществ.** Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются од-

ной из важных проблем медицины. Они занимают 3-е место после вирусных и алкогольных поражений печени. Ежегодная частота возникновения ЛПП колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 тыс. жителей [28, 251]. Рост частоты ЛПП связан в первую очередь с большим разнообразием современных лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, а также с их неконтролируемым и длительным приемом. Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени ЛПП составляют от 0,7 до 20%, а летальность может достигать от 7,4 до 11,9% [88, 251]. В настоящее время в развитых странах прием лекарств является основной причиной развития ПечН, требующей ТП.

ЛПП принято подразделять на три основные формы: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. По данным, опубликованным Шведским регистром нежелательных реакций лекарственных средств, наиболее высокая летальность (12,7%) характерна для гепатоцеллюлярной формы поражения, далее следует холестатическая (7,8%) и смешанная (2,4%) формы [28, 43].

В клинической практике ЛПП могут напоминать практически все существующие заболевания печени. В табл. 1.1 представлены основные виды ЛПП.

Одной из наиболее частых причин ЛПП является бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Широкое распространение их в клинической практике (часто без достаточных показаний) привело к возрастанию случаев токсического поражения печени. Изучение проблемы гепатотоксичности НПВП началось с аспирина. По данным К. Rainsford (2001), к началу 80-х годов XX в. появились сведения о токсическом поражении печени на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. В последующие годы на гепатотоксичность были изучены другие НПВП (диклофенак, напроксен, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб и др.). Анализ показал, что диклофенак и рофекоксиб ассоциируются с высоким риском повышения активности aminотрансфераз в 3,5% и 1,8% случаев соответственно (см. табл. 1.1) [124, 133, 148].

*Парацетамол.* Токсичная доза препарата варьирует от 4 до 20 г. В Великобритании и США парацетамол является основной причиной (до 55% всех случаев) возникновения ОПечН, что обусловлено передозировкой препарата с суицидальными



целями. В России на долю парацетамола приходится 5–6% случаев ОПечН [47, 75].

Таблица 1.1

**Классификация лекарственных поражений печени**

Патологические состояния	Лекарственные препараты
Острая печеночная недостаточность	Парацетамол (ацетаминофен), галотан, изониазид+рифампицин, вальпроевая кислота
Острый гепатит	Сульфаниламидные препараты, метилдофа, изониазид, индометацин, кетоконазол
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, хлорпромазин, ранитидин, катоприл
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота
Синдром Бадда–Киари	Эстрогены
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид
Стеатогепатит	Амиодарон
Фиброз, цирроз печени	Метотрексат, витамин А, изониазид
Гепатоциркулярная карцинома	Андрогенные и анаболические стероиды

*Амиодарон* — антиаритмический препарат, который пациенты принимают длительно. Длительный прием амиодарона может привести к формированию ЦП. Описаны случаи фульминантного гепатита со смертельным исходом на фоне приема этого препарата.

В США 45,5% всех случаев ЛПП связано с *антибактериальными* (амоксициллин, клавуланат и флуклоксациллин) и *противотуберкулезными препаратами* [145, 245]. Клинико-морфологические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до ОПечН и декомпенсации ХПечН. Следует отметить, что один и тот же препарат может вызывать разные формы ЛПП. Среди антибактериальных препаратов наиболее высоким риском гепатотоксичности обладают амоксициллин, клавуланат и флуклоксациллин. На их долю приходится от 13 до 23% всех выявляемых ЛПП, вызванных антибактериальными препаратами [145, 203, 245].

ЛПП могут вызывать *синтетические эстрогены, противомаларийные препараты, цитостатики, соединения мышьяка, анаболические стероиды*.

Гепатотоксическим свойством обладают галотан, энфлуран, метоксифлуран и изофлуран. Термин «галотановая печень» из-