

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ИНФЕКЦИОННАЯ БОЛЬНИЦА» г. МИНСКА**

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
**Клинико-диагностическая концепция,
подходы к лечению**
(Инструкция по применению)

Учреждения-разработчики: УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
УЗ «Городская клиническая ин-
фекционная больница» г.Минска

Авторы: Лукашик С.П., Карпов И.А.,
Яговдик Е.Н., Юркевич И.В.

Минск, 2008

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Клинико-диагностическая концепция, подходы к лечению (Инструкция по применению)

Авторы: Лукашик С.П., Карпов И.А.,
Яговдик Е.Н., Юркевич И.В.

Рецензент: Заведующая отделом вирусных
гепатитов ИПВЭ
им.М.П.Чумакова РАМН, д-р
мед.наук Л.Ю.Ильченко

Показаниями к применению

Инструкция является результатом согласованного мнения, выработанного на основании тщательного анализа опубликованных исследований в этой области в отечественной и зарубежной литературе, включая современные международные подходы к ведению больных с ОПН. Однако данные рекомендации не могут охватить всего многообразия и сложностей клинических ситуаций, требующих принятия конкретных и нестандартных решений, и ограничить тактику лечащего врача в каждом конкретном случае на основании комплексной оценки состояния пациента.

В инструкции представлены классификация, подходы к диагностике и лечению острой печеночной недостаточности с позиций доказательной медицины.

Таблица 1
Иерархия доказательств для обоснованности применения
клинических рекомендаций

Ранг доказательств	Определение доказательств
I	Доказательства, полученные хотя бы в одном должным образом проведенном рандомизированном, контролируемом исследовании
П-1	Доказательства, полученные хотя бы в одном хорошо организованном клиническом исследовании без рандомизации
П-2	Когортные исследования или аналитические исследования «случай – контроль»
П-3	Доказательства, полученные при анализе множественных временных рядов; на основании драматичных результатов неконтролируемых экспериментов
Ш	Доказательства, основанные на мнении авторитетных лиц, клиническом опыте, результатах описательных исследований или отчетов экспертных комитетов

Острая печеночная недостаточность – обобщающий термин, который применяется для обозначения быстро развивающегося снижения синтетической способности печени, сочетающейся с выраженной коагулопатией: снижением протромбинового индекса (увеличением протромбинового времени) и фактора V более чем на 50% от нормы. Тяжелая ОПН сочетается с печеночной энцефалопатией (ПЭ).

С учетом времени развития ПЭ после появления желтухи применяются следующие новые термины:

сверхострая печеночная недостаточность – менее 7 дней;

острая печеночная недостаточность – от 8 до 28 дней;

подострая печеночная недостаточность – от 4 до 12 нед.

1. ЭТИОЛОГИЯ ОПН

Этиология ОПН является одним из лучших предикторов прогноза, определяет дальнейшую тактику ведения и терапии больного.

Наиболее частыми этиологическими факторами ОПН являются вирусные и лекарственные поражения печени. Так вирус гепатита В по данным разных авторов вызывает ОПН в 3–47% случаев, вирус гепатита А – 8%, передозировка ацетаминофена – 2–56%, лекарства и токсины – 5–18%. На долю других установленных причин приходится от 1 до 14% (табл. 2, 3). В некоторых случаях причину ОПН установить не удается.

Таблица 2

Причины развития ОПН

<u>Вирусные</u>	<u>Лекарственные препараты и токсины:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Вирусы гепатитов: А, В (± вирус Д), С, Е, G? • Вирусы геморрагической лихорадки • Вирус Коксаки • Вирус простого герпеса 1, 2 типов • Вирус Эпштейна-Барр • Цитомегаловирус • Вирус Varicella-Zoster • Вирус герпеса 6 типа • Аденовирус • Парамиксовирус • Парвовирус В-19 	<p><i>Дозозависимые</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ацетаминофен • СС1₄ • Отравление грибами рода Amanita • Желтый фосфор • Токсин Bacillus cereus, Cyanobacteria <p><i>Идиосинкразические</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Галотан • Изофлюран • Имипрамин • Амфетамины/экстази • Аллопуринол • Метилдопа • Кетоконазол • Толкапон • Флутамид • Этопозид • Лабеталол
<p><u>Бактерии и паразиты:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лептоспиры • Риккетсии 	

- Листерия
- Возбудители малярии
- Микобактерия туберкулеза

Метаболические

- Галактоземия
- Нарушение толерантности к фруктозе
- Тирозинемия
- Болезнь Вильсона
- Дефицит α -антитрипсина

Неопластические

- Лимфома
- Метастазы в печень, рак молочной железы или легкого, меланома
- Гипернефрома
- Гепатоцеллюлярная карцинома

Связанные с беременностью:

- Острая жировая печень беременных
- Синдром HELLP (гемолиз, повышенные показатели функциональных печеночных тестов, уменьшение количества тромбоцитов)

- Гемтузумаб
- Нефазодон
- Изониазид
- Рифампицин
- Вальпроевая кислота, фенитоин
- Дисульфирам
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Нортриптилин
- Салициловая кислота (синдром Рейе)
- Эфавиренц
- Диданозин
- Дапсон
- Пропилтиоурацил
- Офлоксацин
- Лизиноприл
- Никотиновая кислота

Комбинированные препараты с повышенной токсичностью

- Триметоприм-сульфаметоксазол
- Рифампицин-изониазид
- Амоксициллин-клавуланат

Криптогенные

- Сульфаниламиды
- Статины
- Амиодарон
- Метформин
- Троглитазон

Другие причины:

- Синдром Бадда - Киари
- Веноокклюзионная болезнь
- Аутоиммунный гепатит
- Ишемическая шоковая печень
- Конфликт трансплантата и хозяина после пересадки печени
- Тепловой удар
- Болезнь Стилла у взрослых
- Лигирование печеночной артерии

Таблица 3

**Лекарственные травы и пищевые добавки,
вызывающие гепатотоксичность**

Kava kava	Sunnhemp
Chaparral	Senecio
Skullcap	Impila
Germander	Greater celandine
Pennyroyal	Gum Thistle
Jin Bu Huan	He Shon Wu
Heliotrope	Ma Huang
Rattleweed	LipoKinetix
Comfrey	Bai-Fang herbs

1.1. ОПН, вызванная гепатотропными вирусами

ОПН как осложнение острого гепатита А в основном развивается у наркоманов и людей более старшего возраста (сре-

ди больных старше 50 лет смертность составляет 3%) и в общей популяции наблюдается редко из-за проведения среди населения вакцинации. При гепатите В ОПН чаще развивается при инфицировании вирусом-мутантом, по сравнению с диким штаммом. В литературе описаны единичные случаи развития ОПН при вирусном гепатите С и несколько случаев в результате воздействия вируса гепатита G. Установлено, что к развитию ОПН часто приводит инфицирование вирусом гепатита D в виде ко- или суперинфекции с HBV. Иногда развитие ОПН может быть обусловлено коинфекцией вирусами гепатита С и В, а также вирусом гепатита С и ВИЧ на фоне проведения антиретровирусной терапии. Вирусный гепатит Е редко сопровождается развитием ОПН, однако его следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики, особенно у беременных женщин в III триместре беременности, а также у больных с соответствующим эпидемиологическим анализом (пребывание на территории эндемичной по данному заболеванию).

В редких случаях причиной ОПН бывает цитомегаловирус. При этом ОПН может развиваться в донорской трансплантированной печени, если реципиент ранее уже был инфицирован этим вирусом и подвергался тяжелой иммуносупрессии. Потенциальными агентами, способными вызывать ОПН (особенно часто у иммуносупрессированных лиц), являются вирусы герпеса (*herpes simplex u herpes zoster*).

**1.2. ОПН, вызванная приемом лекарственных средств
или другими токсическими веществами**

Многие соединения, в том числе и лекарственные препараты, оказывают токсическое воздействие на печень, попадая в организм в больших количествах. Это так называемая дозозависимая гепатотоксичность. Однако следует помнить, что у небольшого количества пациентов некоторые препараты могут вызывать повреждения печени при применении и в терапевтических дозах. Такая трудно прогнозируемая токсичность лекарственных средств получила название идиосинкразической. Патогенетически она связана с реакцией иммунной системы. ОПН может развиваться как в первом, так и во втором варианте. Описаны клинические случаи развития острого повреждения

печени после приема пациентами некоторых пищевых добавок и лекарственных растений (табл. 3).

Показано, что большинство случаев поражения печени из-за идиосинкразической лекарственной гепатотоксичности развивается в течение первых 6 мес. с момента начала приема препарата. Лекарства (даже потенциально токсичные), которые принимаются больными длительно (в течение 1-2 лет и более) обычно не бывают причиной острого (*de novo*) повреждения печени.

Наиболее частыми морфологическими признаками лекарственно-индуцированной ОПН являются массивные некрозы и/или микровезикулярный стеатоз гепатоцитов.

Ацетоминофен (парацетамол) – один из наиболее широко используемых во всем мире препаратов, оказывающих анальгетическое и жаропонижающее действие. Доказана его безопасность при использовании в терапевтических дозах – от 1 до 4 г/сут. Однократный прием большой дозы (15 г и более, в некоторых случаях – от 6 до 10 г), в основном с суицидальными целями, приводит к развитию гепатотоксичности. Препарат метаболизируется в печени. Полярный метаболит ацетоминофена N-ацетил-p-аминобензохинон (NAPQI) связывается и инактивируется преимущественно глутатионом. Когда запасы глутатиона истощаются, метаболит ацетоминофена арилирует нуклеофильные макромолекулы, необходимые для жизнедеятельности гепатоцитов, вызывая, таким образом, некроз гепатоцитов, локализующийся в зоне 3 (пик концентрации цитохрома P450, превращающего ацетаминофен в его активный метаболит, отмечается в гепатоцитах именно этой зоны). У лиц с индуцированной ферментативной системой цитохрома P450 (например, больных эпилепсией или хроническим алкоголизмом) гепатотоксичность может развиваться при использовании препарата и в более низких дозах – 3 - 8 г/сут.

Таким образом, гепатотоксичность ацетаминофена зависит от: 1) дозы препарата; 2) скорости его трансформации; 3) тканевых запасов глутатиона; 4) обстоятельств или агентов, индуцирующих соответствующее звено цитохрома P450 или вызывающих истощение запасов глутатиона.

После приема больших доз ацетаминофена развиваются следующие симптомы: 0-24 ч – начальная фаза: анорексия, тошнота, рвота; 24-48 ч – латентная фаза: гастроинтестиналь-

ные симптомы исчезают, повышаются уровни сывороточных трансаминаз; более 48 ч – фаза гепатоцеллюлярных некрозов: прогрессирующие изменения функциональных печеночных тестов, желтуха, ПЭ, возможно появление почечной недостаточности. Летальность при применении больших доз ацетаминофена составляет около 50%.

1.3. ОПН, вызванная употреблением грибов

Отравление грибами в 95% случаев обусловлено грибами *Amanita phalloides* и *Galerina* и ежегодно служат причиной смерти сотен людей в странах Европы и США. Грибы *Amanita* содержат два токсина: фаллоидин и α -аманитин – оба гепатотоксичны. Отравление обусловлено преимущественно α -аманитином, механизм токсического действия которого связан с необратимым ингибированием РНК-полимеразы П.

В течение заболевания можно выделить 3 периода. I период начинается через 6 – 24 часа после употребления в пищу грибов и проявляется тошнотой, болями в животе, частым жидким стулом. Он продолжается 1 – 4 дня. II период характеризуется кажущимся улучшением состояния больных. В момент улучшения диареи начинают повышаться уровень сывороточных трансаминаз, который сравним с таковым при ацетаминофеновом отравлении. В III периоде развивается поражение печени, почек, ЦНС. При морфологическом исследовании в гепатобиоптате обнаруживается выраженный некроз зоны 3 печеночной дольки. Смертность при отравлении грибами составляет 22%. Диагноз устанавливается на основании анамнеза и клиники с развитием тяжелого интестинального синдрома.

1.4. ОПН, обусловленная другими причинами

1.4.1. Аутоиммунный гепатит. Манифестация аутоиммунного гепатита в форме ОПН отмечается редко.

Установить правильный диагноз помогают следующие признаки: гипергаммаглобулинемия, выявление аутоантител (антинуклеарного фактора и антител к гладкой мускулатуре) в сыворотке крови. Однако иногда антитела могут отсутствовать, что затрудняет диагностику. Для подтверждения диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени (III).

1.4.2. Болезнь Вильсона. Фульминантная манифестация болезни характеризуется очень высоким уровнем сывороточного билирубина (частично за счет гемолиза) при низком или нормальном уровне щелочной фосфотазы. Другими биохимическими признаками, характерными для болезни Вильсона, является умеренное повышение уровня аминотрансфераз, не характерное для ОПН, вызванной другими причинами. Диагностическое значение имеет обнаружение колец Кайзера-Флейшера. Однако следует помнить, что данный признак обнаруживается только у 50% пациентов с болезнью Вильсона, у которых развилась ОПН. Избыточное содержание меди в плазме крови повреждает тубулярный аппарат почки и приводит к почечной недостаточности. 24-часовая экскреция меди с мочой составляет 1000мкг/сут и более.

При морфологическом исследовании ткани печени определяются микровезикулярный стеатоз, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментосодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори. Концентрация меди в ткани печени составляет 250мкг /г и более.

Для постановки диагноза важно определять уровень церулоплазмينا (как правило, снижен, но в ряде случаев (15 %) может быть и нормальным), уровень меди в сыворотке крови и в моче (как правило высокий), соотношение общего билирубина (мг/дл)/алкалин фосфатазы (МЕ/л) более 2 (непрямой индикатор болезни Вильсона), обнаружение колец Кайзера-Флейшера, определение содержания меди в ткани печени при выполнении пункционной биопсии (Ш).

1.4.3. Тромбоз печеночных вен, или веноокклюзионная болезнь

Наиболее частые причины тромбоза печеночных вен - миелопролиферативный синдром, дефицит фактора V, протеина С, протеина S или антитромбина III. Веноокклюзионная болезнь часто развивается у больных со злокачественными поражениями системы крови при проведении химиотерапии для подготовки к трансплантации костного мозга. К редким причинам относят радиационное повреждение и токсическое воздействие некоторых препаратов, содержащих травы.

Диагноз может быть установлен различными методами: компьютерной томографией, доплерсонографией, венографией, магниторезонансной венографией.

1.4.4. Ишемическое повреждение печени. При ишемическом повреждении печени ОПН часто обусловлена кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда, длительным периодом сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, периодом значительной гиповолемии/гипотензии или хронической сердечной недостаточностью. В отдельных случаях гипотензия или гипоперфузия могут быть лекарственно обусловленными: воздействие ниацина, кокаина, метамфетамина.

Обычно в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение уровня аминотрансфераз с тенденцией к быстрому снижению при стабилизации гемодинамики.

1.4.5. Синдром Рейе – заболевание, относящееся к митохондриальным цитопатиям. Развивается после почти всех известных вирусных инфекций. К возможным этиологическим экзогенным факторам относятся афлатоксин, множественные укусы шершней, инсектициды. Данные о роли салицилатов противоречивы. Чаще развивается в возрасте до 14 лет, однако описаны случаи заболевания и у взрослых. Характеризуется острой энцефалопатией, жировой дистрофией внутренних органов и в первую очередь печени (мелкокапельный стеатоз), приводящей к ОПН. Причиной смерти является отек головного мозга.

При поражении печени острое повреждение митохондрий сочетается со снижением активности митохондриальных ферментов. В крови повышается концентрация аммиака, снижается уровень цитрулина; обнаруживается высокий уровень глутамина, аланина, лейцина; увеличивается концентрация жирных кислот; снижается уровень глюкозы. Повышается активность сывороточных аминотрансфераз.

1.4.6. Острая жировая печень беременных. ОПН при острой жировой печени беременных характеризуется внезапным появлением желтухи и печеночной энцефалопатии в III триместре беременности.

1.4.7. Раковое поражение печени (инфильтрация) наблюдается при раке молочной железы, мелкоклеточном раке легких, лимфоме, меланоме и может приводить к развитию ОПН.

Больным с ОПН, у которых в анамнезе имелись злокачественные новообразования, необходимо проведение тщательного

обследования с использованием УЗИ, КТ, выполнение биопсии печени для подтверждения или исключения диагноза (Ш).

Этиология ОПН в 20-40% случаев остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования. Таким больным для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения должна быть проведена пункционная биопсия печени и применены иммуногистохимические методы исследования биоптата (Ш).

2. ОСЛОЖНЕНИЯ ОПН

Клинический синдром ОПН реализуется за счет гепатоцеллюлярного повреждения, что оказывает неблагоприятное влияние на функции разных органов.

При обследовании пациентов с ОПН в первую очередь необходимо установить уровень сознания, определить, чем вызваны его нарушения (если таковые имеются): печеночной энцефалопатией или отеком головного мозга. Несмотря на то, что клинические проявления этих двух синдромов имеют много общего, лечебная тактика и жизненный прогноз различаются.

2.1. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – основной клинический признак ОПН. Патогенетическая модель ПЭ связывает между собой печень и головной мозг. Наиболее распространенной теорией является «гипотеза глии», согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате печеночно-клеточной недостаточности, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии, в результате чего повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, изменяется активность ионных каналов, нарушаются процессы нейротрансмиссии и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Эти изменения лежат в основе клинических проявлений ПЭ.

ПЭ часто развивается внезапно и может предшествовать желтухе. Степень выраженности клинических проявлений ПЭ колеблется от I (легкая) до IV (глубокая кома). Эти симптомы включают изменения сознания, интеллекта, поведения, нейромышечные нарушения. Основным критерием при определении ПЭ является состояние сознания. Остальные симптомы имеют второстепенное значение. Выделяют следующие стадии ПЭ:

I ст. – Изменение поведения больного с минимальными изменениями в уровне сознания

II ст. – Усиление дезориентации, беспокойство, неадекватное поведение, возможен астериксис

III ст. – Выраженная дезориентация, бессвязная речь, сонливость, однако больные отвечают на сильные раздражители

IV ст. – Кома: отсутствие сознания и реакции на болевые раздражители, декортикация.

Прогноз при I и II ст. ПЭ благоприятный, при III и IV ст. – неблагоприятный.

2.2. Отек головного мозга – наиболее частая причина летального исхода у больных с ОПН. Если при I и II стадии ПЭ он развивается редко, то при IV стадии возникает более чем в 75% случаев. Патогенез до конца не ясен, рассматриваются вазогенный и цитотоксический механизмы развития. Предположительно в генезе данного состояния принимают участие воспаление и инфекция. В дальнейшем могут развиваться нарушение церебрального кровотока и необратимые ишемические повреждения структур головного мозга. При отеке головного мозга (особенно на поздних стадиях) у больных может наблюдаться триада Кушинга (системная артериальная гипертензия (постоянная или преходящая), брадикардия, аритмичное дыхание), нарушаются координированные движения глазных яблок, появляется косоглазие. В поздней стадии развивается децеребрационная кома.

2.3. Почечная недостаточность – грозное осложнение ОПН. Летальность составляет до 95%. Механизмы развития до конца не изучены. Предполагают, что в генезе имеют значение гемодинамические нарушения и токсическое повреждение почек. Установлено, что почечная недостаточность может появляться в разные сроки с момента развития ОПН: при отравлении ацетаминофеном – в раннем периоде, при другой этиологии – на более поздних этапах.

2.4. Нарушения кислотно-основного состояния. При ОПН чаще всего развиваются ацидоз, алкалоз, гипоксемия. Ацидоз появляется рано и, как правило, сопряжен с плохим жизненным прогнозом, особенно у больных с передозировкой ацетаминофеном. Нередко развивается алкалоз, сочетающийся с гипокалиемией и гипервентиляцией центрального генеза. Мо-

жет наблюдаться гипоксемия, при появлении которой необходимо провести дополнительное обследование больных с целью исключения ателектазов, аспирационной пневмонии, инфекции, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых и легочного кровотечения.

2.5. Коагулопатия при ОПН имеет сложный генез и обусловлена не только дефицитом факторов свертывания, но и повышением фибринолитической активности. При этом у больных наблюдается снижение уровня тромбоцитов вследствие их усиленного потребления или пониженного образования. В последующем могут развиваться кровотечения, особенно часто у пациентов с увеличенным протромбиновым временем (сниженным протромбиновым индексом) и/или сниженным количеством тромбоцитов (до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее). Чаще всего источником кровотечения являются эрозии слизистой оболочки желудка и пищевода.

2.6. Сепсис наблюдается более чем у 80% больных с ОПН, находящихся в коматозном состоянии, и приблизительно у 20% с бактериемией. Основными факторами, обуславливающими высокий риск развития септических осложнений, являются инвазивные процедуры, транслокация микроорганизмов через кишечную стенку в кровоток, гипофункция нейтрофилов и клеток Купфера. Типичные проявления сепсиса – лихорадка и лейкоцитоз – могут отсутствовать. Сепсис следует заподозрить, если у выздоравливающих больных внезапно начинается декомпенсация заболевания.

3. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ОПН

Ранняя диагностика ОПН и правильно выбранная тактика ведения пациентов во многом определяют исход развившегося патологического процесса в печени. Поэтому у всех больных, обратившихся за помощью с признаками ОПН, необходимо быстро и тщательно собрать анамнез на предмет установления возможного этиологического фактора поражения печени, уточнить наблюдались ли они ранее по поводу хронических заболеваний печени, в экстренном порядке определить показатели протромбинового времени, установить ранние признаки печеночной энцефалопатии.

При общем осмотре в первую очередь следует обратить внимание на цвет кожных покровов и слизистых оболочек, болезненность при пальпации в правом подреберье, изменение (увеличение или уменьшение) размеров печени. Увеличение размеров чаще всего бывает при вирусных гепатитах, опухолевых процессах, застойной сердечной недостаточности, синдроме Бадда-Киари. Особое внимание в виду возможного развития неблагоприятного исхода необходимо уделять больным, у которых острый процесс в печени развивается на фоне уже имеющегося хронического.

Следует помнить, что важна точная этиологическая расшифровка диагноза ОПН. Это помогает выработке адекватной тактики ведения пациентов (Ш).

При подозрении на наличие у больного ОПН, вызванной приемом медикаментов или другими токсическими веществами, необходимо тщательно собрать лекарственный анамнез за последние 12 месяцев. При этом уточняется начало, продолжительность, доза и время последнего приема препарата, лекарственных растений или пищевых добавок (Ш). При приеме больным безрецептурного комбинированного лекарственного средства необходимо уточнить входящие в него составляющие (Ш). При развитии ОПН, связанной с употреблением лекарственных препаратов, дальнейший прием последних прекращается (Ш).

Установлено, что крайне высокие уровни сывороточных трансаминаз крови (от 3500 МЕ/л и выше) чаще коррелируют с ацетаминафеновым отравлением. В таких случаях (даже при отсутствии анамнестических данных) целесообразно определять наличие в крови данного препарата. Однако низкий уровень трансаминаз или отсутствие ацетоминофена в крови не позволяют полностью исключить такое отравление, так как от момента приема препарата до забора крови могло пройти достаточно много времени, особенно в ситуациях непреднамеренной передозировки.

Кроме того следует провести тесты для установления возможной болезни Вильсона, определить маркеры вирусных гепатитов, аутоантитела (антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре). У женщин дополнительно назначается тест на беременность. При комплексном лабораторном обследовании в первую очередь должны быть определены показате-

ли состояния коагуляции, назначен биохимический и общий анализ крови, определен газовый состав артериальной крови, уровня аммиака артериальной крови, группа крови и резус-фактор (табл. 4).

При подозрении у больного аутоиммунного гепатита, метастазов в печень, лимфомы, герпетического гепатита показано проведение пункционной биопсии печени с учетом риска развития кровотечений на фоне коагулопатии.

Таблица 4

Обязательные лабораторные исследования, проводимые больным с подозрением на ОПН

№ п/п	Название исследования
1.	Общий анализ крови
2.	Протромбиновое время
3.	Биохимический анализ крови с определением: <ul style="list-style-type: none"> • натрия, калия, хлоридов, бикарбонатов, кальция, магния, фосфатов, глюкозы • общего билирубина и фракций, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП), общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, амилазы • кислотно-щелочного состава крови
4.	Группа крови и резус-фактор
5.	Токсикологическое исследование крови с обязательным определением наличия передозировки ацетоминофена (парацетамола)
6.	Серологические маркеры вирусных гепатитов: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HDV, anti-HEV, anti-HCV
7.	Аутоиммунные маркеры (ANA, SMA, AMA)
8.	Тест на беременность
9.	Определение уровня аммиака крови (желательно артериальной)
10.	Диагностика ВИЧ-инфекции

Больные с нарушением сознания подлежат экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии в связи с угрозой дальнейшего быстрого прогрессирования патологического процесса для тщательного мониторинга динамики состояния и лечения (Ш).

Если, несмотря на проводимую терапию, состояние больного продолжает прогрессивно ухудшаться, следует принять решение о необходимости трансплантации печени, которую лучше выполнить на более ранних стадиях заболевания (Ш) с учетом специфических прогностических показателей. Например, для пациентов с ацетоминофендуцированной ОПН таким показателем является рН артериальной крови $<7,3$. Больные с I и II стадией ПЭ должны рассматриваться как потенциально нуждающиеся в трансплантации печени, так как у них возможно непредсказуемо быстрое ухудшение состояния. После принятия решения важно в наиболее ранние сроки перевести таких пациентов в трансплантационный центр, так как при поздних стадиях ПЭ (III и IV) ввиду тяжести состояния они могут быть нетранспортируемыми. Более подробные показания для трансплантации печени будут обсуждены ниже.

4. ЛЕЧЕНИЕ ОПН

Общие положения лечебной тактики при ОПН в ряде случаев определяются этиологией заболевания и заключаются в поддержании основных жизненных функций у пациентов с относительно благоприятным жизненным прогнозом. В первую очередь у таких больных следует учитывать гемодинамические и метаболические показатели, при необходимости восполнять и поддерживать адекватный объем циркулирующей крови, проводить лечение инфекций и патологии желудочно-кишечного тракта, наладить адекватное питание. Необходим регулярный динамический контроль показателей коагуляции, общего анализа крови, метаболических параметров, газов артериальной крови, уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз.

У больных с неблагоприятным прогнозом в самые ранние сроки следует планировать пересадку печени.

4.1. Лечение ОПН при вирусных гепатитах

Установлено, что при острых вирусных гепатитах А, В и Е, вызвавших ОПН, противовирусные препараты неэффективны. Ведение таких больных требует назначения интенсивной поддерживающей терапии (Ш).

В то же время при тяжелом течении острого вирусного гепатита В с целью предупреждения развития ОПН могут назначаться аналоги нуклеозидов (Ш). У больных с хроническим гепатитом В перед предстоящей иммуносупрессией (например, химиотерапией), даже при низком уровне детекции ДНК HBV в плазме крови, с целью профилактики возможного развития ОПН некоторые специалисты рекомендуют назначение ламивудина.

Больные, у которых предполагается, либо подтверждена этиология ОПН, вызванная вирусами герпетической группы, нуждаются в терапии ацикловиром 10-30 мг/кг/сут. (Ш).

4.2. Лечение ОПН, вызванной отравлением лекарственными средствами, в том числе ацетаминофеном

Если с момента приема ацетаминофена внутрь прошло менее 4 часов, назначается активированный уголь в дозе 1г/кг (максимальный эффект – в течение первого часа от начала приема таблеток) (I).

Для восстановления запасов глутатиона показано раннее назначение N-ацетилцистеина внутрь одномоментно (пероральный прием или зондовое введение) в стартовой дозе 140 мг/кг разбавленной до 5% раствора, затем – поддерживающая терапия – по 70 мг/кг внутрь каждые 4 ч еще 17 введений.

В случаях невозможности перорального приема N-ацетилцистеина (желудочно-кишечное кровотечение, коматозное состояние больного) препарат вводится в/в в дозе 150 мг/кг в 5% растворе глюкозы в течение 15 мин (стартовая доза), с последующей поддерживающей терапией – 50 мг/кг в течение 4 часов, затем 100 мг/кг в течение следующих 16 часов.

Раннее введение N-ацетилцистеина обязательно в случаях установления факта приема ацетаминофена внутрь, обнаружения в крови препарата или высокого уровня аминотрансфе-

раз, которые указывают на наличие тяжелого повреждения печени или его прогрессирование (П-1). N-ацетилцистеин может использоваться и в тех случаях, когда факт приема ацетаминофена точно не установлен, но подозревается (III).

4.3. Лечение ОПН при отравлении грибами

Лечение необходимо начинать максимально рано с промывания желудка и введения активированного угля через назогастральный зонд. Крайне важно восполнение водно-электролитного баланса. Специфическая терапия включает использование силибинина/силимарина и пенициллина G (III). Действие силибинина основано на его способности препятствовать захвату α -аманитина гепатоцитами и повышать антиоксидантную активность. Этот препарат может быть эффективен в течение первых 48 часов после употребления грибов. Силимарин назначается в средней дозе 30-40 мг/кг в день в течение 3-4 дней. Часто прием силимарина сочетают с введением N-ацетилцистеина.

Эффективность пенициллина G подтверждена не во всех клинических исследованиях. В США пациентам с установленным фактом отравления грибами или при подозрении на него препарат назначают в дозе от 300 тыс. до 1 млн. ЕД в день.

Пациенты с ОПН, развившейся вследствие отравления грибами являются кандидатами для трансплантации печени, так как эта процедура часто является единственным способом сохранения жизни больного (Ш).

4.4. Лечение ОПН при болезни Вильсона

Больным с болезнью Вильсона, у которых развилась острая печеночная недостаточность, должны быть незамедлительно внесены в список для проведения трансплантации печени (III).

4.5. Лечение ОПН при аутоиммунных гепатитах

Больные с ОПН, развившейся на фоне аутоиммунного гепатита, должны получать лечение глюкокортикостероидами в дозе по преднизолону 40-60 мг/сутки (I). В тех клинических слу-

чаях, когда состояние пациентов соответствует критериям, позволяющим произвести раннюю трансплантацию печени, необходимо рассмотреть возможность применения этого метода лечения даже в период приема глюкокортикостероидов (не дожидаясь предполагаемого эффекта от лечения) (III).

4.6. Лечение ОПН, развившейся на фоне HELLP-синдрома

Рекомендуется наблюдение в акушерско-гинекологическом стационаре и экстренное родоразрешение (Ш).

4.7. Лечение ОПН, развившейся на фоне ишемии («шоковая печень»)

Основным направлением лечения является кардиоваскулярная поддержка (нормализация кровотока) (Ш). Трансплантация печени, как правило, не проводится. Исход благоприятен при условии быстрого устранения причин ишемии печени.

4.8. Лечение ОПН, развившейся на фоне синдрома Бадда-Киари – показание для трансплантации печени, при условии исключения метастазов в печень (П-3).

5. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПН И РАЗВИВШИМИСЯ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Особенности интенсивной терапии больных изложены в таблице 5.

Таблица 5

Особенности интенсивной терапии больных с ОПН

I-П стадия ПЭ	Перевод пациента в центр трансплантации печени и включение его в список ожидания для ее проведения
	Компьютерная томография головного мозга для исключения других причин снижения ментального статуса (для диагностики отека мозга информативность метода незначительна)
	Ограничение раздражителей и седации

	Назначение антибиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений Назначение лактулозы
Ш-IV стадия ПЭ	Продолжать ранее начатое лечение
	Интубация трахеи, может потребоваться седация
	Приподнятое положение головного конца кровати под углом 30°
	Маннитол – при увеличении внутричерепного давления
	Кратковременная гипервентиляция
	Незамедлительное лечение развившихся судорог, профилактика судорожного синдрома (хотя клиническая ценность данного мероприятия до сих пор неясна)
	Мониторинг интракраниального давления (желательно)
Инфекция	Антимикробная терапия – незамедлительно в случае развития инфекционных осложнений
Коагулопатия	Витамин К (как минимум одна доза)
	Тромбоцитарная масса - при снижении тромбоцитов меньше $10 \cdot 10^9$, или при проведении инвазивных процедур
	Рекомбинантный активированный фактор VII (возможно эффективен при проведении инвазивных процедур)
	Свежезамороженная плазма (только при инвазивных процедурах или активных кровотечениях)
	Профилактика стресс-язв: H ₂ -блокаторы или ингибиторы протонной помпы
Гемодинамические нарушения при почечной недостаточности	Катетеризация легочной артерии
	Восполнение ОЦК
	Поддержка АД прессорными аминами (допамин, эпинефрин, норэпинефрин) до стабилизации гемодинамики
	Вазопрессин потенциально вреден

	Избегать нефротоксических препаратов
	Пролонгированный гемодиализ (при необходимости)
	Контроль электролитов, глюкозы, фосфатов
	Энтеральное питание, при невозможности – полное парентеральное питание
	N-ацетилцистеин, простаглицлин – эффективность не доказана

5.1. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии

При наличии у больного **признаков ПЭ I ст.** проводится динамическое наблюдение за уровнем сознания и ментальных функций. В случае дальнейшего прогрессирования ПЭ до II ст. и выше необходимо выполнение КТ головного мозга с целью уточнения причин прогрессирования, в том числе исключения возможного кровоизлияния.

L-орнитин-L-аспартат. С целью коррекции гипераммониемии назначаются препараты L-орнитин-L-аспартата (Гепамерц) в дозе 20-40 грамм в сутки внутривенно. Гипоаммониемическое действие препаратов L-орнитин-L-аспартата связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы - ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин), а также стимуляцией глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). Кроме того, L-орнитин и L-аспартат являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины.

Лактулоза. Предварительный отчет Америкой Группы по изучению ОПН свидетельствует о том, что применение лактулозы не влияет на показатели тяжести и общие исходы при ПЭ, однако удлиняет время выживания больных, что, несомненно, важно (особенно при планирующейся трансплантации печени). С другой стороны, отдельные клиницисты указывают, что применение лактулозы может в последующем, при трансплантации печени, приводить к развитию дискинезии желчного пузыря (П-2, Ш).

При ведении больных с прогрессирующей энцефалопатией Ш-IV ст. больному придается положение с приподнятым до 30° головным концом и осуществляется интратрахеальная интубация (Ш). В пищевом рационе больных ПЭ ограничивается содержание белка. При развившемся желудочно-кишечном кровотечении – удаляется кровь из кишечника.

Налаживается тщательный мониторинг гемодинамических и почечных параметров, контроль неврологического статуса для раннего выявления признаков дальнейшего повышения внутричерепного давления. Судорожная активность у больного должна контролироваться введением фенитоина и низкими дозами бензодиазепинов (III).

5.2. Лечение и профилактика повышенного ВЧД

Лечение и профилактика повышенного ВЧД включает общие мероприятия: уменьшение тактильной стимуляции (полный покой), профилактика гипертензии, гипоксемии, специфические методы коррекции.

До сих пор нет единого мнения о необходимости использования мониторов для определения и динамического контроля внутричерепного давления (ВЧД). Так, например, в клиниках США (согласно недавно опубликованным данным) мониторинг данного параметра осуществляют менее чем в 50% случаев. Однако, учитывая, что клинические признаки повышенного ВЧД (расширение зрачков, симптомы децеребрации, триада Кушинга) присутствуют далеко не всегда и в типичных случаях появляются только на поздних стадиях заболевания, а результаты КТ часто недостоверны и малоубедительны, – большинство специалистов считают, что без использования мониторов ранее распознавание отека головного мозга невозможно.

Цель мониторингования – поддержание внутричерепного давления на уровне менее 15-20 мм рт.ст, а поддержание церебрального перфузионного давления (ЦПД), которое рассчитывают как разницу между средним артериальным и внутричерепным давлением, на уровне более 50 мм рт.ст. Эти показатели необходимо контролировать для определения тактики адекватной терапевтической поддержки пациентов в ожидании восстановления достаточной массы функционирующих гепатоцитов

или донорской печени, а также для предотвращения развития синдрома вклинения. Кроме того, такой мониторинг важен для определения противопоказаний к ортотопической трансплантации печени, необходим во время проведения операции, когда колебания гемодинамических показателей могут стать причиной изменения давления в головном мозге, а также в раннем послеоперационном периоде.

Измерение уровня ВЧД может осложняться появлением внутричерепных кровоизлияний и присоединением инфекционных осложнений, особенно у больных с коагулопатией. Так в США наиболее часто применяются эпидуральные датчики. Показатель осложнений при этом минимален (3,8%). При использовании субдуральных стержней и датчиков и паренхиматозных мониторов (фиброоптических датчиков измерения давления, находящихся в непосредственном контакте с тканью мозга, или внутрижелудочковых катетеров) осложнения встречаются (соответственно) в 20% и 22% случаев. Кровоизлияния со смертельным исходом развиваются у 1% пациентов, которым проводится эпидуральное мониторирование, у 5% – с субдуральными стержнями и у 4% – с паренхиматозными датчиками. Согласно результатам нескольких клинических исследований при использовании таких датчиков следует одновременно проводить коррекцию параметров коагуляции с использованием рекомбинантного активированного фактора VП, что позволит шире использовать мониторы в клинической практике.

Таким образом, у больных с ПЭ III и IV стадий и больных, готовящихся к трансплантации печени, рекомендуется мониторирование ВЧД и ЦВД. Желательно поддерживать уровень ВЧД ниже 20–25 мм рт. ст., ЦВД – выше 50–60 мм рт. ст. Согласно данным, полученным на пациентах с нейротравмой и отеком головного мозга, поддержание ЦВД выше 70 мм рт. ст. улучшает неврологические исходы.

При отсутствии в ОРИТ мониторов, необходим тщательный контроль клинических признаков интракраниальной гипертензии для раннего распознавания симптомов дислокации головного мозга (III).

В настоящее время ведется активная разработка новых методов контроля за ВЧД. Это транскраниальное доплеровское УЗИ, измерение уровня S-110-β и нейронспецифической элоназы в плазме, которые еще далеки от совершенства.

Маннитол. При наличии у пациента с ОПН интракраниальной гипертензии для кратковременного снижения давления может назначаться маннитол в дозе 0,5-1 г/кг внутривенно болюсно (можно вводить повторно 1-2 раза при этом осмоляльность сыворотки крови должна быть не более 320 мосм/л). Профилактическое назначение маннитола не рекомендуется (I).

Согласно данным, полученным в РКИ внутривенное введение маннитола у больных с ОПН в короткие сроки эффективно корригировало эпизоды повышенного ВЧД и коррелировало с улучшением выживаемости пациентов. Однако следует помнить, что при использовании маннитола возможно развитие гиперосмолярности или гипернатриемии, а также при наличии сопутствующей почечной недостаточности – перегрузки объемом, что требует дополнительно использование диализа для удаления избытка жидкости в организме.

Гипервентиляция. Гипервентиляция – быстрый способ снижения ВЧД, возникшего из-за развившейся вазоконстрикции, ограничивающей приток крови к мозгу. Несмотря на то, что на выживаемость больных ОПН гипервентиляция не влияет (данные РКИ), а эффект от ее применения кратковременен, у небольшого количества пациентов, утративших ауторегуляцию кровотока, кровообращение восстанавливается. Такой метод терапии имеет преимущества в период, когда церебральная гиперемия начинает переходить в отек головного мозга, а также в сложных клинических ситуациях жизнеугрожающей, неконтролируемой введением маннитола и другими методами, внутричерепной гипертензии для предотвращения (замедления) развития синдрома вклинения.

Таким образом, гипервентиляция может проводиться у пациентов с наличием интракраниальной гипертензии для кратковременного снижения давления. Профилактическое использование гипервентиляции не рекомендуется (I).

Гипертонический раствор хлорида натрия. Недавно проведенное небольшое контролируемое исследование показало, что введение 30% гипертонического раствора хлорида натрия до достижения и поддержания гипернатриемии у пациентов с ОПН и тяжелой ПЭ может использоваться для предупреждения повышения уровня ВЧД. Однако преимуществ по улучшению выживаемости в исследовании продемонстрировано не

было. Роль гипертонического хлорида натрия как метода профилактики требует подтверждения в более крупных РКИ.

Барбитураты. При лечении рефрактерной интракраниальной гипертензии могут использоваться короткодействующие барбитураты (теопентал или пентобарбитал), которые эффективно снижают ВЧД (III). Однако их использование часто ограничивает выраженная системная гипотензия, что может потребовать дополнительных мер по поддержанию адекватного среднего АД.

ГКС часто используются для предотвращения и лечения ВЧД обусловленного опухолями мозга и некоторыми инфекциями ЦНС. Однако в контролируемом исследовании у пациентов с ОПН не было показано преимуществ в отношении контроля отека мозга или улучшения выживаемости. В связи с этим у больных с ОПН не рекомендуется назначать кортикостероиды для контроля повышенного ВЧД (I).

5.3. Лечение и профилактика инфекционных осложнений

У всех больных с ОПН имеется потенциальный риск развития бактериальной или грибковой инфекции и сепсиса, которые могут препятствовать проведению трансплантации или осложнять послеоперационный период. Сепсис следует заподозрить, если у выздоравливающих больных внезапно начинается декомпенсация заболевания. Для диагностики инфекционных осложнений следует проводить посевы мочи, мокроты и крови с целью раннего назначения и адекватной антибиотикотерапии (II-2, III). Антибиотики и противогрибковые средства могут использоваться профилактически, однако улучшения общих исходов заболевания при этом не отмечено (П-2, Ш).

5.4. Лечение и профилактика развития коагулопатии

ОПН часто сопровождается повышенным риском кровотечений. У больных наблюдается снижение синтеза факторов коагуляции, увеличение потребления факторов свертывания, снижение уровня тромбоцитов до $100\ 000/\text{мм}^3$ и менее.

При отсутствии у больного кровотечений свежемороженая плазма не используется, так как ее введение может сопровождаться повышением ОЦК и вызывать отек головного

мозга. Исключение составляют случаи глубокой коагулопатии ($\text{MHO} > 7$) и ситуации, когда больному требуется проведение инвазивных процедур с лечебной или диагностической целью. Назначение свежемороженой плазмы обязательно при развившемся у больного кровотечении и удлинённом протромбиновом времени (до 1,5 и более).

При риске развития коагулопатии больным профилактически назначается витамин К в дозе 5-10 мг подкожно.

Нет единого мнения относительно профилактического использования тромбоцитарной массы у больных ОПН. Обычно считается безопасным уровень тромбоцитов $10\ 000/\text{мм}^3$ при условии отсутствия у больного кровотечения. Однако некоторые эксперты критическим считают количество тромбоцитов $15\text{-}20\ 000/\text{мм}^3$ особенно у пациентов с сепсисом и инфекционными осложнениями. В случаях проведения инвазивных процедур уровень тромбоцитов должен быть не ниже $50\ 000\text{-}70\ 000/\text{мм}^3$. Если у больного развивается кровотечение, тромбоцитарная масса должна переливаться при показателе тромбоцитов ниже $50\ 000/\text{мм}^3$.

Кроме того, у больных с ОПН для лечения коагулопатии может быть использован рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). Проведенное небольшое нерандомизированное исследование обнаружило, что назначение rFVIIa в комбинации со свежемороженой плазмой является предпочтительным и может быть использовано у больных ОПН и коагулопатией при проведении инвазивных процедур, а также при наличии почечной недостаточности с перегрузкой объемом. Однако эффективность использования рекомбинантного активированного фактора VII требует дальнейшего изучения.

Таким образом, заместительная терапия при тромбоцитопении и/или удлинённом протромбиновом времени рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами (Ш).

5.5. Лечение острой почечной недостаточности

Для коррекции острой почечной недостаточности необходимо тщательно контролировать водный баланс и поддерживать адекватный объем циркулирующей крови (III). При наличии

показаний больные должны переводиться на постоянный гемодиализ (I). Больным с нестабильной гемодинамикой для контроля адекватности восполнения ОЦК показана катетеризация лёгочной артерии (III). Если после восполнения ОЦК среднее АД не достигает уровня 50-60 мм рт.ст., показано введение вазопрессорных аминов (адреналин, норадреналин или допамин). Вазопрессин для стабилизации гемодинамики не используется (Ш, П-1).

5.6. Лечение и профилактика метаболических нарушений

У больных с ОПН должен тщательно контролироваться метаболический гомеостаз – в динамике определяются показатели глюкозы, калия, магния, фосфатов. В случае необходимости должна проводиться их коррекция (Ш). Суточное количество белка, которое получает больной, должно составлять 60 граммов в сутки.

5.7. Лечение и профилактика кровотечений

Для профилактики гастроинтестинальных кровотечений назначается энтеральное и парэнтеральное питание. Назначают блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы. Как препарат терапии второй линии рассматривается сукральфат (I, Ш). Заместительная терапия при тромбоцитопении и /или удлинении протромбинового времени (инфузии плазмы и тромбоцитарной массы) рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами (Ш).

6. Трансплантация печени. Искусственная печень

Учитывая сложность строения и функций печени, создание искусственных систем по замещению органа до сих пор представляется проблематичным, поскольку при этом необходимо не только осуществлять функцию детоксикации, но и замещать нарушенные синтетические процессы в организме, а также корригировать изменения метаболизма. Искусственное поддержание функции печени – одно из перспективных направлений в гепатологии – может стать своего рода промежуточным этапом

перед экстренной трансплантацией у больных с ОПН. Этот метод не только помогает стабилизировать состояние больных с неконтролируемым ВЧД, но и иногда настолько улучшает состояние пациента, что необходимость в пересадке (если печень сохранила способность к регенерации) отпадает. Результаты применения «искусственной печени» в многочисленных клинических исследованиях на базе небольших центров весьма обнадеживающие, но требуют подтверждения в контролируемых исследованиях. Их будущее применение при ОПН в настоящее время неясно (I, П-1).

Несмотря на доказанную эффективность и опыт использования альбуминового диализа, широкое применение его сдерживается крайне высокой стоимостью оборудования и особенно расходных материалов. Однако эксперименты в этом направлении продолжают.

Единственный способ терапии больных ОПН, у которых не удается достичь необходимого объема регенерации гепатоцитов консервативными методами, – ортотопическая трансплантация печени. Опыт ведущих клинических центров показывает, что 30-40% пациентов с ОПН умирают, если им не выполняется пересадка печени (либо по причине отсутствия донора, либо при развитии осложнений, препятствующих проведению операции, таких как сепсис, неврологические нарушения, полиорганная недостаточность).

За последнее время результаты трансплантации печени улучшились, преимущественно за счет разработки четких критериев отбора пациентов и совершенствования неотложной помощи. Трансплантация применяется у пациентов с высоким риском летального исхода и позволяет увеличить показатели выживаемости.

Таблица 6
Индикаторы* плохого прогноза у пациентов с ОПН

Этиология

- Идиосинкразическое лекарственное повреждение
- Острый гепатит В (и другие не-гепатит-А инфекции)
- Аутоиммунный гепатит

- Отравление грибами
- Болезнь Вильсона
- Синдром Бадда-Киари
- Неустановленные причины

Степень выраженности комы на момент развития ОПН:

- III
- IV

Критерии King's College Criteria:

Ацетаминофен-индуцированная ОПН:

- $pH < 7,3$ артериальной крови (после адекватного возмещения объема) независимо от степени выраженности комы или
- Протромбиновое время > 100 секунд (МНО 6,5) + креатинин плазмы крови > 300 ммоль/л (3,4 мг/дл) у пациентов с комой III-IV

Не ацетаминофен-индуцированная ОПН:

- Протромбиновое время > 100 секунд независимо от степени выраженности комы или
- Любой из трех нижеследующих индикаторов независимо от степени выраженности комы:

- Лекарственная токсичность, неустановленная причина ОПН

- Возраст < 10 лет или > 40 лет **

- Продолжительность желтухи до развития комы > 7 дней**

- Протромбиновое время > 50 секунд (МНО $\geq 3,5$)

- Билирубин сыворотки > 300 ммоль/л (17,5 мг/дл)

* – Ни один из этих факторов, за исключением болезни Вильсона и, возможно, отравления грибами, не является необходимым или достаточным, чтобы указать на потребность в срочной трансплантации печени.

** – Эти критерии не были подтверждены в недавних исследованиях прогнозирования исхода⁵.

Однако указанные предикторы неблагоприятного прогноза не могут с большой долей вероятности определять исходы ОПН и устанавливать показания для трансплантации печени (П-2, П-3, Ш).

ЛИТЕРАТУРА

1. Eddy D.M. A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines. Philadelphia: American College of Physicians, 1992.
2. Position and policy statement: American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. Gastroenterology 1995; 108: 925-926.
3. Woolf S.H., Sox H.C. The expert panel on preventive services: continuing the work of the USPSTF. Am J Prev Med 1991; 7:326-330.
4. Hoofnagle J.H., Carithers R.L., Sapiro C., Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. HEPATOLOGY 1995; 21:240-252.
5. Ostapowicz G.A., Fontana R.J., Schiødt F.V., Larson A., Davern T.J., Han S.H. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137:947-954.
6. Trey C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in Liver Diseases. New York: Grune & Stratton, 1970:282-298.
7. Clemmesen J.O., Larsen F.S., Kondrup J., Hansen B.A., Ott P. et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. HEPATOLOGY 1999; 29:648-653.
8. Clemmesen J.O., Kondrup J., Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. Gastroenterology 2000; 118: 1131-1139.
11. Zimmerman J.H., Maddrey W.C. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. HEPATOLOGY 1995; 22:767-773.
12. Green R., Grierson R., Sitar D.S., Tenenbein M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39:601-605.

13. Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M., Marn R.Y., Enoki N.R., Yamamoto L.G. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med* 2003; 21:189-191.
14. Enjalbert F., Rapior S., Nouguiet-Soule J., Guillon S., Amouroux N., Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715-757.
60. Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G., Almog Y. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1095-1096.
62. Montero J.L., Muntane J., de las Heras S., Ortega R., Fraga E., De la Mata M. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J Hepatol* 2002;37:540-541.
63. Ware A.J., Jones R.E., Shorey J.W., Combes B. A controlled trial of steroid therapy in massive hepatic necrosis. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:130-133.
65. Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M., Govindarajan S., Alpert E. A doubleblind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1223-1228.
66. Wendon J., Harrison P., Keays R., Gimson A.E., Alexander G.J., Williams R. Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics on oxygen transport variables in patients with fulminant hepatic failure. *HEPATOLOGY* 1992; 15:1067-1071.
67. Sinclair S.B., Levy G.A. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36:791-800.
68. Sterling R.K., Luketic V.A., Sanyal A.J., Shiffman M.L. Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1. *Liver Transpl Surg* 1998; 4:424-431.
69. Harrison P.M., Wendon J.A., Gimson A.E.S., Alexander G.J., Williams R. Improvement by acetylcysteine of haemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324:1852-1858. 1194 POLSON AND LEE *HEPATOLOGY*, May 2005