

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****Е. Л. Исмаилов<sup>1</sup>, Р. А. Ибадов<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан,<sup>2</sup>ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** острая печеночная недостаточность, клиника, осложнения.**Таянч сўзлар:** ўткир жигар етишмовчилиги, клиникаси, асоратлари.**Key words:** acute liver failure, clinic, complications.

В статье отражены актуальные вопросы и современные воззрения на особенности клинического течения острой печеночной недостаточности с позиции европейского (EASL) и азиатского (APASL) научного общества и международной ассоциации (IASL) по изучению болезней печени. Освещены современные подходы к оценке исходного состояния пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью и развития внепеченочных фульминантных осложнений.

**ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ****Е. Л. Исмаилов<sup>1</sup>, Р. А. Ибадов<sup>2</sup>**<sup>1</sup>С.Д. Асфендияров Қозоғистон миллий тиббиёт университети, Алматы, Қозоғистон,<sup>2</sup>«Академик В. Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада жигар касалликларини ўрганиш бўйича Европа (EASL) ва Осиё (APASL) илмий ҳамжамиятлари ва халқаро ассоциацияси (IASL) нуқтаи назаридан келиб чиққан ҳолда ўткир жигар етишмовчиликнинг клиник хусусиятлари ҳақида долзарб масалалар ва ҳозирги давр қарашлари ақс этган. Гепатоцеллюляр етишмовчилиги бўлган беморларнинг бошланғич ҳолатини ва экстрагепатик фульминант асоратларни ривожланишини баҳолашнинг замонавий усуллари тақидланган.

**CLINICAL FEATURES OF ACUTE LIVER FAILURE****E. L. Ismailov<sup>1</sup>, R. A. Ibadov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan,<sup>2</sup>Republican Specialized Scientific and Practice Medical Center of Surgery named of academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

The article described current issues and views on the clinical features of acute liver failure from the perspective of the European (EASL) and Asian Pacific (APASL) and the International (IASL) Association for the Study of the Liver. New approaches to assessing the initial state of patients with hepatocellular insufficiency and the development of extrahepatic fulminant complications are represented.

Для острой печеночной недостаточности (ОПН) характерно молниеносное развитие после предшествующего тяжелого острого повреждения печени (ОПП) в независимости от поражающего фактора и без предшествующего хронического ее заболевания. ОПН проявляется 2–3-кратным повышением уровня аминотрансфераз (маркером повреждения паренхимы печени), с последующим присоединением желтухи и коагулопатии (EASL, 2017).

С другой стороны, согласно предложениям подкомиссии Международной ассоциации по изучению печени (IASL), рассматривают еще и сверхострую ОПН, которая развивается менее чем за 10 дней, молниеносную — за 10–30 дней и ППН — за 5–24 нед. При развитии энцефалопатии более чем через 28 нед. от начала заболевания печеночную недостаточность рассматривают как хроническую.

По своему клиническому течению сверхострая печеночная недостаточность проявляется тяжелой коагулопатией, значительным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, но без выраженной билирубинемией или вообще без ее проявления. В отличие от нее подострая печеночная недостаточность, наоборот, манифестирует умеренным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке и легкой и умеренной коагулопатией при рез-

ком подъеме билирубина. Следует, однако, заметить, что уровень аминотрансфераз не является абсолютно надежным диагностическим показателем. При этом, по данным W. Vernal et al. (2010), шансы на спонтанное выздоровление при сверхострой печеночной недостаточности относительно велики [3].

На сегодняшний день, большинство клиницистов, точным маркером ОПН считают увеличение протромбинового времени относительно нормы, установленной в данной лаборатории. Другими критериями могут служить клинические проявления, такие как желтуха и печеночная энцефалопатия (ПЭ). Однако, начальные проявления изменения уровня сознания у больных любого возраста малозаметны, выявление которых требует тщательного наблюдения, а разработанные более чувствительные методы ранней диагностики ПЭ, в условиях повседневной клинической практики не всегда недоступны, особенно в территориальных больницах, куда первоначально доставляется большинство больных [5].

Заслуживает внимание, эволюция взглядов на факторы прогноза неудовлетворительного результата и летальности с учетом появления новых маркеров оценки состояния пациентов. В этой связи хотим привести некоторые шкалы, которые и на сегодняшний день широко используются в специализированных гепатологических центрах по всему миру (Таблица 1).

Следует отметить, что понятие минимальной ПЭ при циррозе строго определенное, но при ОПН оно дискуссионно, а по мнению большинства специалистов для острой и сверхострой печеночной недостаточности не так и важно.

При подострой печеночной недостаточности ПЭ обычно развивается на поздней стадии, часто на фоне присоединения инфекции и свидетельствует о том, что период, когда возможна трансплантация печени, очень невелик или уже упущен.

По данным исследования P. Asfar, P. Radermacher (2010), ПЭ является ключевым элементом диагностики тяжелой ОПН. В отличие от хронической печеночной недостаточности, ПЭ, развившаяся в ходе молниеносного повреждения печени, часто приводит к отёку мозга из-за внутричерепной гипертензии (ВЧГ), особенно если ПЭ тяжёлая (3 или 4 степени). Это поражение мозга вызывается несколькими патофизиологическими механизмами.

Таблица 1.

Прогностические факторы течения ОПН (Asfar P., Radermacher P., 2010)

Автор, Год	Причина ОПН	Факторы плохого прогноза	Ч (%)	С (%)	ППЗ (%)	ОПЗ (%)	Т (%)
Larson, 2005	Парацетамол	APACHE II $\geq$ 20 БКК	68 26	87 92	77 63	81 69	80 68
Ganzert, 2005	Аматоксин	ПВ < 25% и креатинин > 106 $\mu$ моль/л $\geq$ в день 3	100	98	92	100	98
Schmidt 2005	Парацетамол	АФП < 3,9 $\mu$ г/л в день 1 после пика АЛАТ	100	74	45	100	
Antoniades, 2006	Парацетамол	Моноцитарная HLA-DR $\leq$ 15% БКК	96 89	100 96		98 92	
Yantorno, 2007	Все	МТБП > 30 БКК Bernau, 1991			94 80 74	91 77 58	78 61
Dhiman, 2007	Вирусный МГ	3 из 6 переменных: возраст $\geq$ 50, ПЭ > 7 дней, ПЭ $\geq$ 3 ст., отёк мозга, ПТИ $\geq$ 35 сек., креатинин > 132 $\mu$ моль/л	73	86	90	65	78,5

АФП – альфа-фетопроtein, АЛАТ – аланин-аминотрансфераза, ПЭ – печёночная энцефалопатия, МГ - молниеносный гепатит, БКК – критерии больницы при Королевском колледже, МТБП – модель терминальной стадии болезни печени, ОСЕ – относительная световая единица, ОПЗ- отрицательное прогностическое значение, ППЗ- положительное прогностическое значение

\* возраст < 10 или > 40: задержка желтушной энцефалопатии > дней, МРО > 3,5 билирубин > 300

Избыток циркулирующего аммиака детоксифицируется до глутамина с помощью глутамин-синтетазы из астроцитов головного мозга, вызывая осмотический отёк клеток. Увеличение объёма крови в мозге может произойти из-за увеличения дебита крови в мозге из-за накопления токсинов или цитокинов, образовавшихся при ОПН. При этом заболевании, видимо, происходит нарушение ауторегуляции дебита крови в головном мозге. Была обнаружена явная связь между тяжестью ПЭ и повышением концентрации аммиака, причём риск ВЧГ заметно возрастает при уровне аммиака в артериальной крови  $> 150-200$   $\mu\text{моль/л}$ . Однако у некоторых больных может развиваться ВЧГ, несмотря на более низкую концентрацию аммиака. ВЧГ остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности при ОПН, и следует подозревать его наличие при всяком резком ухудшении ПЭ, изменении диаметра зрачка, артериальной гипертензии или очень высоком уровне аммиака в артериальной крови [2].

Для клинической практики, как отмечено в концепции EASL (2017), прогноз и подход к терапии при них сверхострой и острой печеночной недостаточности совпадают, что необходимо учитывать при разработке тактики лечения.

Наибольший интерес на сегодняшний день представляет проблема в отношении ППН, которая наиболее является распространенной и полиэтиологичной, но с другой стороны остается менее изученной [16].

S.K. Sarin et al. (2019) определяют ППН как самостоятельную клиническую единицу, отличающуюся от ОПН и декомпенсированного цирроза. Патофизиологические аспекты ППН, по мнению авторов, связаны с персистирующим воспалением и иммунной дисрегуляцией, наличием синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). Клиническая картина проявляется желтухой, коагулопатией и ПЭ, с высокой летальностью в течении 1 месяца. Эти каскады событий проходят через период "золотого окна" продолжительностью около 7 дней, после чего у большинства пациентов развиваются осложнения, такие как сепсис и внепеченочная органная недостаточность. Профилактика сепсиса, поддержка органов и лечение органной недостаточности (обычно печеночной, почечной, церебральной, коагуляционной) и раннее направление на трансплантацию печени имеют решающее значение. Агрессивный мультидисциплинарный подход может привести к выживанию без трансплантации почти в половине случаев [10, 16].

В этой связи, особого внимания заслуживает шкала LiFe (liver - печень, injury - повреждение, failure - недостаточность, evaluation - оценка), предложенная группой исследователей из нескольких ведущих европейских и американских центров по изучению болезней печени [7] на основе мнений 157 врачей-реаниматологов Европейского общества интенсивной терапии и проведенного ретроспективного когортного исследования 1916 пациентов с хроническими заболеваниями печени, поступивших в медицинскую или хирургическую ОРИТ в период с 1997 по 2011 год в трех крупных больницах Бостона (США) и Лондона, (Великобритания). Основными показателями оценки шкалы явились артериальный лактат, общий билирубин и МНО, взятыми при поступлении в ОРИТ. Авторами предложена модель клинического прогноза на основе логистической регрессионной модели, описывающей риск внутрибольничной смертности в зависимости от предикторов (артериальный лактат 0-1.9,  $\geq 2.0-3.9$ ,  $\geq 4.0-5.9$ ,  $\geq 6.0$  мг/дл; общий билирубин 0-1.9,  $\geq 2.0-3.9$ ,  $\geq 4.0-5.9$ ,  $\geq 6.0$  мг/дл; INR 0-1.9,  $\geq 2.0-3.9$ ,  $\geq 4.0-5.9$ ,  $\geq 6.0$ ) при поступлении в реанимацию. В исследуемой когорте тяжелобольных с циррозом печени был проведен анализ показателей оценки жизни по сравнению с SOFA, CLIF-SOFA, APACHE II и SAPS II. По результатам данного исследования, шкала LiFe оказалась простой, быстрой и легко понятной балловой методикой, которая может стать клинически полезной для прогнозирования риска у пациентов ОИТ с ППН [7].

У большинства больных с ОПН или тяжелыми ОПП развивается системная вазодилатация с уменьшением ОЦК. На раннем этапе гиперлактатемия может быть обусловлена падением ОЦК и хорошо реагирует на его возмещение. Продолжающаяся гиперлактатемия — результат тяжелой печеночной недостаточности, делающей невозможной утилизацию лак-

тата, в избыточном количестве образующегося вследствие начавшегося и нарастающего аэробного гликолиза [12].

У части пациентов в гипоксическом состоянии на фоне гепатита имеются признаки гепатопульмонального синдрома [8], для исключения которого требуется микропузырьковая ЭхоКГ, в отдельных случаях наблюдается токсический печеночный синдром с увеличением количества жидкости в легких и ОРДС. Оценка количества жидкости в легких помогает выбрать оптимальную терапевтическую тактику. В некоторых случаях причиной выраженной гипоксии бывает повышение внутрибрюшного давления из-за значительного асцита, для облегчения которого показана ограниченная эвакуация жидкости путем парацентеза.

ОПН часто сопровождается электролитными и метаболическими расстройствами, особенно если она сопровождается гепаторенальным синдромом [4]. Многофакторный патогенез имеет и гипогликемия, распространенное осложнение ОПН, что характеризуется увеличением печеночной экстракции глюкозы, усилением гликолиза и ослаблением глюконеогенеза в печени при недостаточности комплементарного глюконеогенеза в почках [4]. При ОПН, вызванной передозировкой парацетамола, гипогликемия в случаях, сопровождающихся острым поражением почек, возникает чаще, чем без него (55 и 22% случаев соответственно) [17]. Гипогликемия служит предиктором острого поражения почек и повышения риска смерти [13]. Гипергликемии следует избегать, т. к. она может усугубить внутричерепную гипертензию.

У 40–80 % больных ОПН, поступающих в специализированные гепатологические отделения, обнаруживается острое поражение почек, увеличивающее смертность и период госпитализации. Факторами риска острого поражения почек являются немолодой возраст, передозировка парацетамола, артериальная гипотензия, проявления системной воспалительной реакции (СВР) и инфекции [11].

Инфекционные осложнения — ведущая причина смерти при ОПН [14, 15, 19], хотя, по последним данным, бактериемия не является независимым предиктором смерти [9]. Тяжелые, не поддающиеся лечению инфекции препятствуют трансплантации печени или осложняют ее послеоперационный период. ОПН сопровождается многообразными изменениями иммунной системы [1, 6, 18], что требует жесткого контроля при инвазивной поддерживающей терапии и инвазивных методах исследования, связанных с риском обсеменения полирезистентными бактериями и развитием больничного сепсиса. Диагноз бактериальных инфекций подтверждается объективными методами у 60–80 % больных ОПН.

Таким образом, острая печеночная недостаточность связана с высокой смертностью, несмотря на оптимальное лечение и современные возможности фармакотерапии и экстракорпорального органного замещения. Следует отметить, что трансплантация печени стала важной альтернативой при прогрессирующей печеночной недостаточности, однако из-за нехватки органов и длительности заболевания многие из этих пациентов умирают в ожидании пересадки. Дополнительные факторы, такие как психосоциальные барьеры и сопутствующие заболевания, исключают таких пациентов от трансплантации печени.

Большой спектр внепеченочных осложнений при ОПН требует от клиницистов всесторонних знаний по каждому из этих осложнений и придерживаться строгих рекомендаций APASL (2014) и EASL (2017).

#### Использованная литература:

1. Antoniadou CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. // *J Hepatol* 2008;49:845–861.
2. Asfar P., Radermacher P. Reanimation hepatosplanchnique /Societe de Reanimation de Langue Francaise, Elsevier Masson: Paris, France., 2010. 309 p.

3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. //Lancet 2010; 376:190–201.
4. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. //J Hepatol 2013;59:74–80.
5. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernandez-Ramos R. et al. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. //Dig Dis Sci 2011;56:3014–3023.
6. Craig DG, Kitto L, Zafar S, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, et al. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio is associated with adverse outcomes following single time-point paracetamol (acetaminophen) overdose: a time-course analysis. //Eur JGastroenterol Hepatol 2014;26:1022–1029.
7. Edmark C, McPhail MJ, Bell M, Whitehouse T, Wendon J, Christopher KB. LiFe: a liver injury score to predict outcome in critically ill patients. //Intensive Care Med. 2016 Mar; 42 (3):361-9.
8. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. //Gastroenterology 2006;131:69–75.
9. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. //Intensive Care Med 2009;35:1390–1396.
10. Korean Acute-on-Chronic Liver Failure (KACLiF) Study Group. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. //PLoS One. 2016. Jan 20; 11(1): eCollection 2016.
11. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. //Gut 2009;58:443–449.
12. Levy B, Perez P, Gibot S, Gerard A. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. //Intensive Care Med 2010;36:1703–1709.
13. Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. //Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013;7:701–712.
14. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. //Semin Liver Dis 1996;16:389–402.
15. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognized complication of acute liver failure. //J Hepatol 1991;12:1–9.
16. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK. et al. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Correction to: Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. //Hepatol Int. 2019 Nov;13(6):826-828.
17. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, MacDonald TM. Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994–2000. //Br J Clin Pharmacol 2002;54:430–432.
18. Taylor NJ, Nishtala A, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W, et al. Circulating neutrophil dysfunction in acute liver failure. //Hepatology 2013;57:1142–1152.
19. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. Gastroenterology 2003;125:755–764.