

30. O'Horo J., Lan H., Thongprayoon C., Schenck L., Ahmed A., Dziadzko M. "Bundle" Practices and Ventilator-Associated Events: Not Enough. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016; 37 (12): 1453–7.
31. Eom J.S., Lee M.S., Chun H.K., Choi H.J., Jung S.Y., Kim Y.S. et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: A multicenter study. *Am. J. Infect. Control*. 2014; 42 (1): 34–7.
32. Greenfield S., Teres D., Bushnell L.S. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2935–40.
33. Klick J.M., du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 514–9.
34. Rouby J.J., Poëte P., Martin de Lassale E. et al. Prevention of gram negative nosocomial pneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 187–92.
35. Falagas M.E., Siempos I.I., Bliziotis I.A. et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit. Care*. 2006; 10: R123.
36. Karvouniaris M.M.D., Zygoulis P., Triantaris A. et al. Nebulized colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 1732–9.
37. Valles J., Peredo R., Burgueno M.J., Rodrigues de Freitas A.P., Millan S. et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest*. 2013; 143: 1219–25.
38. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: Propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (1): 60–6.

Поступила 17.04.2017

Принята в печать 19.04.2017

#### Сведения об авторах:

**Белобородов Владимир Борисович**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: [vb\\_beloborodov@mail.ru](mailto:vb_beloborodov@mail.ru)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.61-008.64-036.11-092-08

**Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М.**

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 127994, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

*В обзоре рассмотрены данные, касающиеся этиопатогенеза и клинических проявлений острой печеночной недостаточности (ОПН), а также потенциальные варианты альтернативного лечения: ортотопической трансплантации печени (ОТП) и современные подходы к ведению пациентов. Синдром острой печеночной недостаточности (ОПН), несмотря на успехи интенсивной терапии, представляет собой клинический синдром с высоким уровнем смертности. Синдром ОПН, особенно у здоровых взрослых лиц в возрасте 30 лет, и старше представляет значимую междисциплинарную проблему в аспекте диагностики и тактики ведения. Клиническая картина наиболее часто представлена печеночной дисфункцией, развитием коагулопатии и изменением биохимических показателей функции печени; с развитием энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Летальность при этом синдроме достигает 50% [1–3]. Высокая летальность, тяжесть течения, этиологическая неоднородность обуславливают необходимость разработки стандартов поддерживающей терапии [4]. Благодаря достижениям в области интенсивной терапии и использованию экстренной трансплантации печени показатели выживаемости в последние годы значительно улучшились [5].*

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность; этиопатогенез; вирусы; гепатотоксичность; лечение; трансплантация печени.

**Для цитирования:** Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М. Междисциплинарный подход к синдрому острой печеночной недостаточности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (3):144-152. DOI: 10.17816/EID40977

*Tetova V.B., Burgasova O.A., Volkova V.M., Belyaeva N.M.*

INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE SYNDROME OF ACUTE HEPATOCYCLIC FAILURE

*Russian Medical Academy on Continual Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation*

*In the review the data concerning an etiopathogenesis and clinical manifestations of the acute liver failure (ALF) and also potential options of alternative treatment are considered: Orthotopic transplantation of liver and modern approaches to patient maintenance. The ALF syndrome, despite the progress in the intensive therapy modes, represents a clinical syndrome with the high mortality rate. In healthy adults, especially in cases aged of up to 30 years ALF syndrome represents a significant interdisciplinary problem in terms of diagnostics and maintenance tactics. The clinical picture is most often presented by the hepatic dysfunction, development of a coagulopathy and change of biochemical indices of the liver function, with the development of encephalopathy and polyorganic insufficiency. The lethality rate in this syndrome reaches 50%. The high mortality rate, severity of the course, etiologic heterogeneity causes the need of the development of standards for the supporting therapy. Thanks to achievements in the field of the intensive therapy and the use of the emergency transplantation of a liver allograft survival indices have considerably been improved in recent years.*

**Keywords:** liver failure; etiopathogenesis; viruses; hepatotoxicity; treatment; liver transplantation.

**Для корреспонденции:** Тетова Вера Борисовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: [tetovera@yandex.ru](mailto:tetovera@yandex.ru)

**For citation:** Tetova V.B., Burgasova O.A., Volkova V.M., Belyaeva N.M. Interdisciplinary approach to the syndrome of acute hepatic failure. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 144-152. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40977

**For correspondence:** Vera B. Tetova, MD, PhD, associate professor of the Department of infectious diseases of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation. E-mail: [tetovera@yandex.ru](mailto:tetovera@yandex.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 14.04.2017

Accepted 19.04.2017

Значительные трудности в ведении пациентов с ОПН представляют адекватная оценка клинического статуса пациентов и установление истинной этиологии заболевания, поскольку некоторые варианты ОПН требуют немедленной и специфической терапии. Наиболее частыми причинами развития ОПН в экономически развитых странах мира являются: лекарственно индуцированная гепатотоксичность, в особенности связанная с использованием ацетаминофена, или вирусные гепатиты. Исходы ОПН ассоциированы с этиологией, степенью выраженности энцефалопатии и связанных с ней причин, являющихся ведущей причиной смерти у этой категории пациентов, основной из которых является отек мозга. Интенсивное наблюдение за этими пациентами, своевременная диагностика являются важными компонентами комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на выживание и стабилизацию состояния больного для последующих шагов до момента обеспечения его донорской печенью. Синдром ОПН до настоящего времени остается жизнеугрожающим и сложно контролируемым состоянием.

### Основные клинические проявления острой печеночной недостаточности

Под широким термином ОПН лежит как фульминантная печеночная недостаточность, так и субфульминантная печеночная недостаточность. Определение «фульминантная печеночная недостаточность» (ФПН) обозначающее потенциально обратимую тяжелую печеночную дисфункцию с развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) в течение восьми недель от начала заболевания у пациентов без предшествующих заболеваний печени, остается актуальным и сегодня. Определение «субфульминантная печеночная недостаточность» используется для пациентов с заболеваниями печени в условиях развития печеночной энцефалопатии в периоде до 26 нед от начала заболевания [6].

Более современные определения согласуются с различными фенотипами заболевания, основываются на оценке интервала между появлением первых симптомов болезни и развитием энцефалопатии [7]. Оценка длительности этого интервала обеспечивает «ключи» к определению причин заболевания, вероятных осложнений и прогноза при использовании только поддерживающей терапии [8–10]. В крайне тяжелых ситуациях ОПН этот интервал составляет около недели или меньше. Подострые случаи ОПН важно распознать и дифференцировать с хроническими заболеваниями печени, часто ассоциированные с лекарственно-индуцированными поражениями печени. Пациенты с подострым течением, несмотря на менее выраженную степень коагулопатии и энцефалопатии, имеют худший исход при проведении только медикаментозной терапии при сравнении с пациентами, у которых болезнь имеет более быстрое разви-

тие. Основные клинические симптомы, объединенные в синдром ОПН, включают следующие клинические проявления: энцефалопатию, отек мозга, желтуху, асцит, изменение границ печеночной тупости, кровавую рвоту, мелену, тахикардию и гипотонию.

### Причины острой печеночной недостаточности

Синдром острой печеночной недостаточности является осложнением широкого спектра различных заболеваний и причин, что и определяет сложный дифференциальный диагноз. Наиболее важным этапом в ведении пациентов с острой печеночной недостаточностью является определение этиологии, в силу того, что некоторые варианты ОПН требуют специфической терапии. Основными причинами развития ОПН являются вирусные гепатиты (преимущественно гепатит А, В и Е), частота которых преобладает в развивающихся странах. В развитых странах наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности является лекарственное поражение печени.

### Острая печеночная недостаточность при вирусных поражениях печени

Вирусные гепатиты могут привести к развитию печеночной недостаточности. Во всем мире за большинство случаев острой печеночной недостаточности, вероятно, ответственны инфекции гепатита А, В и Е с частотой более 50%, согласно данным по развивающимся странам [11, 12]. Вирус гепатита Е (HEV) связан с высоким уровнем заболеваемости ФПН у беременных женщин и лиц, проживающих в эндемичных районах. Эти регионы включают страны Латинской Америки, Центральную Америку, Индию, субконтинентальные регионы и регионы Ближнего Востока. В общей структуре заболеваний печени фульминантные формы ВГА с развитием печеночной недостаточности составляют от 1 до 6% [13]. Особенно опасно развитие ВГА у лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, включая хронические заболевания печени и желчного пузыря. Развитие синдрома ОПН в этих популяционных группах может достигать 40% [14].

В некоторых средиземноморских странах острая печеночная недостаточность может развиваться в результате инфекции вируса гепатита В [15]. Особенно плохой показатель выживаемости был отмечен у пациентов с реактивацией стабильной субклинической инфекции вирусом гепатита В. Такой вариант развития ОПН является наиболее распространенным у больных с иммунной супрессией в период химиотерапии у онкологических пациентов. Идентификация пациентов из групп риска и использование противовирусной профилактики до начала химиотерапии, иммунной терапии или глюкокортикоидной терапии эффективна в предотвращении ОПН [16]. Гепатит D как ко-инфекция или суперинфекция с

вирусом гепатита В может привести к развитию ФПН, в то время как гепатит С редко заканчивается острой печеночной недостаточности. Другие вирусы ассоциированы с развитием ОПН, но вызывают ее крайне редко: вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, парамиксовирус, вирусы геморрагической лихорадки и парвовирусы [17].

### Острая печеночная недостаточность при лекарственно-индуцированном поражении печени

Лекарственное поражение печени является причиной примерно 50% случаев острой печеночной недостаточности в США [18]. Такое печеночное поражение может быть дозозависимо и предсказуемо, что демонстрирует гепатотоксичность, ассоциированная с ацетаминофеном. В ряде случаев это поражение печени может быть идиосинкразическим, непредсказуемым и, возможно, не зависимым от дозы.

*Гепатотоксичность, ассоциированная с приемом ацетаминофена.* Как и в случае многих других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени (в данном контексте по системе цитохрома P-450), окислительный метаболит ацетаминофена более токсичен, чем сам препарат [18]. Высокореакционный активный метаболит N-ацетил-p-бензохинон-имин (NAPQI) представляется в качестве медиатора большей доли ацетаминофен-ассоциированных повреждений печени посредством формирования ковалентных связей с клеточными белками.

ОПН развивается преимущественно из-за позднего обращения за медицинской помощью, чаще вследствие непреднамеренного отравления и реже по причине преднамеренного суицидального приема лекарства [19]. В группу повышенного риска развития ОПН относятся пациенты с недостаточностью питания и большие алкоголизмом. Хроническое употребление алкоголя может значительно увеличить гепатотоксичность ацетаминофена по причине истощенных запасов глутатиона [20]. Ацетаминофен, также является потенциальным этиологическим фактором повреждения печени у пациентов, принимающих препарат для облегчения симптомов при болезнях печени или других причин [21].

*Идиосинкразическое лекарственное поражение печени* встречается нечасто даже среди пациентов, которые подвергаются воздействию потенциально гепатотоксического препарата, и только некоторые пациенты с лекарственно-индуцированным поражением печени имеют прогрессирующий патологический процесс с развитием ОПН [22].

Идиосинкразические реакции могут произойти вследствие приема практически любого лекарственного препарата. Использование фторхинолонов иногда ассоциируется с невыраженным, преходящим повышением сывороточных уровней аминотрансфераз. В частности, показано, что использование моксифлоксацина может представлять риск развития острой печеночной недостаточности. В исследовании J. Paterson и соавт. проводилось сравнительное наблюдение риска развития ОПН, связанного с использованием моксифлоксацина в сравнении с таковым, ассоциированным с приемом других антибиотиков. Результаты наблюдения показали связь между приемом моксифлоксацина, и увеличением риска формирования ОПН среди взрослых пациентов в возрасте 66 лет и старше без предшествующей истории болезни печени, которые были госпитализированы в стационар по

поводу острого повреждения печени в течение 30 дней с момента получения рецепта на антибактериальный препарат [23]. Аналогичная картина печеночного поражения может также рассматриваться в рамках медикаментозного поражения печени, вызванного наркотическими препаратами, такими как МДМА (3,4-метилендиокси-N-метамфетамин, также известным как экстази) или кокаин. Наиболее распространенные рецептурные и нерепрептурные лекарственные препараты, вовлеченные в развитие идиосинкразического поражения печени. Рецептурные средства; антибиотики (ампициллин-клавуланат, цiproфлоксацин, доксициклин, эритромицин, изониазид, нитрофурантоин, тетрациклин); антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин); гиполлипидемические препараты (аторвастатин, ловастатин, симвастатин); нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); салицилаты; анестетики (галотан); иммунодепрессанты (циклофосфамид, метотрексат); другие рецептурные (дисульфирам, флутамид, золото, пропилтиоурацил) и нерепрептурные растительные средства.

### Другие причины развития ОПН

Острая ишемическая гепатоцеллюлярная недостаточность или гипоксический гепатит может случиться у пациентов с первичной тяжелой сердечно-сосудистой патологией или дыхательной недостаточностью. ОПН может развиваться при тяжелом сепсисе, сопровождающемся признаками сердечной недостаточности и значительным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз [24]. Указанные состояния требуют в первую очередь проведения адекватной кардиореспираторной поддержки. Прогноз будет зависеть как от причины печеночной гипоксии, так и от тяжести поражения печени. Другими причинами острой печеночной недостаточности являются опухолевая инфильтрация, острый синдром Бадда–Киари, тепловой удар, отравление грибами и метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона и острая жировая печень беременных. Тактика ведения беременных должна обсуждаться с рядом специалистов в специализированном центре, где имеются условия как для неонатального ухода, так и для интенсивной терапии поражения печени у матерей.

Во многих случаях причина острой печеночной недостаточности остается неизвестной, несмотря на интенсивное обследование. Возможные неустановленные причины включают и новые вирусные инфекции. Эти случаи часто ассоциированы с подострой манифестацией, а показатели выживаемости без выполнения трансплантации печени невысоки.

### Патофизиология

Центральным звеном в патогенезе и основной причиной смерти у пациентов с острой печеночной недостаточностью является развитие отека мозга [25]. Патофизиология данной внутричерепной гипертензии (ВЧГ) до конца не изучена, но принято считать, что развитие отека мозга может быть обусловлено гипераммониемией. Принято считать, что отек мозга имеет как цитотоксический, так и вазогенный генез. Профиль цитокинов, вовлеченных в формирование данного синдрома, также не окончательно ранжирован. У пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью было выявлено повышение сывороточной концентрации бактериального эндотоксина, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), IL-1 и IL-6 [25].

### *Цитотоксические факторы отека мозга*

Цитотоксический отек мозга является следствием нарушенной осморегуляции в клетках головного мозга, что впоследствии приводит к отеку астроцитов; нейрпатологическое исследование пациентов с ОПН и признаками отека головного мозга наиболее часто выявляет отек кортикальных астроцитов. Как известно, детоксикация аммиака с образованием глутамина происходит в головном мозге. Накопление глутамина в астроцитах также способствует отеку астроцитов и головного мозга. Связь между высоким уровнем аммиака и глутамина с повышением ВЧД была показана при наблюдении формирования ОПН у человека.

### *Сосудистые факторы отека мозга*

Повышение внутричерепного объема крови и мозгового кровотока также рассматривается в качестве патогенетического фактора острой печеночной недостаточности. Полагают, что повышение мозгового кровотока обусловлено нарушением мозговой саморегуляции, которое в свою очередь может быть ассоциировано с повышенной системной концентрацией оксида азота, действующего как мощный вазодилататор.

### *Полиорганная недостаточность*

Другим следствием фульминантной печеночной недостаточности является полисистемная органная недостаточность, которая часто наблюдается в условиях гипердинамического варианта кровообращения с возможной имитацией сепсиса по причине низкого системного сосудистого сопротивления. Таким образом, недостаточность кровообращения и сниженная органная перфузия способны либо инициировать, либо содействовать развитию фульминантной печеночной недостаточности.

## **Этапность диагностики и терапии ОПН**

### *Первичный этап*

Диагностика печеночной недостаточности может быть запоздалой, так как в ряде случаев имеют место врачебные ошибки, и ранние проявления ОПН могут быть ошибочно приняты за хроническое заболевание печени. Необходим междисциплинарный подход к решению этой непростой задачи. Раннее обсуждение со специалистами гепатологических центров может иметь решающее значение для выбора стратегии и тактики ведения пациентов в ОРИТ.

Восстановление внутрисосудистого объема и проведение системной перфузии могут предотвратить или смягчить тяжесть полиорганной недостаточности. Использование ацетаминофена у больных с тяжелыми формами отравления основанно коррелирует с исходом заболевания. Использование ацетилцистеина основано на сочетанных антиоксидантных и иммунологических свойствах препарата, которые также могут быть эффективны у пациентов с не-ацетаминофен-связанной острой печеночной недостаточностью. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием таких пациентов лечение с внутривенным использованием ацетилцистеина коррелировало с улучшением показателей выживаемости, но только среди пациентов с энцефалопатией низкой степени выраженности [26].

Развившаяся энцефалопатия может иметь быструю прогрессию, особенно у пациентов с молниеносным развитием заболевания. Пациентам с прогрессирующим заболеванием до прекомы или комы, как правило, рекомендуется ранняя эндотрахеальная интубация, а также возможно проведение седации с целью контроля

состояния дыхательных путей и для облегчения общего ухода. Кроме того, непрерывно осуществляются контроль уровней кислорода и углекислого газа и меры по предотвращению аспирационной пневмонии, хотя практические подходы варьируют в зависимости от центров.

Низкое артериальное давление на фоне системной вазодилатации с подтвержденным диагнозом сепсиса или без такового нередко наблюдается у пациентов с острой печеночной недостаточностью и ассоциируется с более тяжелой энцефалопатией и повышенной смертностью [27]. Позднее проявление функциональной иммунной супрессии можно наблюдать у пациентов с вторично развившимся внутрибольничным сепсисом и нарушенной печеночной регенерацией у них [28]. В отсутствие достаточной доказательной базы для рекомендаций на практике превентивно назначаются антибактериальные препараты, в частности пациентам, имеющим коагулопатию и органную недостаточность или энцефалопатию, а также пациентам, у которых предполагается вероятность прогрессирования болезни.

Открытое кровотечение является редким явлением у пациентов с ОПН. В большинстве случаев снижение печеночного синтеза прокоагулянтных факторов отмечается одновременно со снижением синтезируемых в печени антикоагулянтов. Функциональное исследование указывает на отсутствие тенденции к крупным кровотечениям и может даже указывать на наличие прокоагулянтного статуса у данных пациентов [29, 30]. Последовательная серийная оценка лабораторных коагулологических маркеров (например, международное нормализованное отношение и протромбиновое время) занимает центральное место в прогностическом аспекте.

### *Следующий этап*

Тяжесть заболевания, скорость развития патологических изменений и полиорганная экстрапеченочная вовлеченность требуют ранней инициации интенсивной терапии. Необходимо установить генез печеночного поражения, поскольку для некоторых вариантов острой печеночной недостаточности могут потребоваться специфические методы лечения. Однако несвоевременная диагностика и поздно оказанная медицинская помощь, могут сделать невозможным проведение операции по трансплантации печени из-за прогрессирования полиорганной недостаточности и развития сепсиса.

## **Осложнения**

### *Кардиореспираторная дисфункция*

Сердечно-сосудистая дисфункция и артериальная гипотензия являются распространенными нарушениями у пациентов с ОПН и часто многофакторными по своему происхождению. Эффективный объем крови исходно может быть низким из-за недостаточного приема жидкости внутрь, а также в результате потерь жидкости из-за рвоты и развития вазодилатации, что обуславливает состояние, в первую очередь соответствующее гиповолемическому шоку.

Подходы к поддержке и ведению у пациентов с острой печеночной недостаточностью и развившейся сердечно-сосудистой дисфункцией заметно не отличаются от тех, которые используются у пациентов с другими критическими состояниями, и сосредоточены на скорейшем восстановлении объема циркулирующей крови, системной перфузии и доставке кислорода. У пациентов с продолжающейся гипотензией, несмотря на восполне-

ние ОЦК, норадреналин является предпочтительным вазопрессором с дополнительным использованием или без использования вазопрессина или аналогов вазопрессина [31]. Функция миокарда должна оцениваться с помощью эхокардиографии, так как гипоксический гепатит может быть следствием нарушения сердечной функции. Относительная надпочечниковая недостаточность может присутствовать у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью; возможна ее ассоциация с повышением показателя смертности, однако остается невыясненным вопрос, может ли дополнительное использование глюкокортикоидов улучшить показатель выживаемости [32].

Хотя при сниженном уровне сознания часто требуется эндотрахеальная интубация, в начале клинического течения ОПН дыхательная дисфункция является редкостью. Она чаще встречается позднее, во время фазы печеночной регенерации или в ассоциации с внутрибольничным сепсисом. Цели респираторной поддержки аналогичны таковым, которые применяются при других критических состояниях; с целью индукции гипокпапии и для контроля внутричерепной гипертензии может быть использована гипервентиляция, в случае если состояние связано с церебральной гиперемией, однако следует избегать устойчивой гипервентиляции. Спонтанная гипервентиляция предотвращается с помощью соответствующей седации и обязательных режимов вентиляции.

#### *Изменения неврологического статуса*

Центральное значение синдрома энцефалопатии в дефиниции острой печеночной недостаточности отражает и его ключевое прогностическое значение; его развитие отражает критическое нарушение функции печени. Однако в зависимости от скорости, с которой развивается энцефалопатия, ее манифестация имеет дифференциальное прогностическое значение. У пациентов с подострым развитием энцефалопатия даже низкой степени градации ассоциирована с чрезвычайно плохим прогнозом, тогда как при суперострой манифестации болезни энцефалопатия высокой степени выраженности может четко коррелировать с плохим прогнозом. Целью клинической стратегии является предотвращение развития энцефалопатии, ограничение ее прогрессии в условиях, когда она развилась, а также снижение риска формирования отека мозга. Внутричерепная гипертензия вследствие выраженного отека мозга остается опасным осложнением и является основной причиной смерти во всем мире среди пациентов с острой печеночной недостаточностью. По данным наблюдений многих центров, внутричерепная гипертензия наблюдалась лишь у меньшей части пациентов. Однако среди пациентов, у которых развивается внутричерепная гипертензия, показатель выживаемости без трансплантации печени остается невысоким.

Патогенез энцефалопатии и отека мозга при острой печеночной недостаточности изучен только частично. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что и системное, и локальное воспаление, а также циркулирующие нейротоксины, в частности аммиак, играют важную роль в патогенезе ОПН [33, 34]. Энцефалопатия может быть индуцирована случившейся инфекцией, а также может возникнуть у больных с низким системным артериальным давлением и вазодилатацией [35]. Медиаторы воспаления могут вызвать или усугубить течение энцефалопатии вследствие нарушения проницаемости эндотелия сосудов мозга для нейротоксинов или инициации воспалительных реакций и нарушения мозгового кровообращения [36].

При печеночной недостаточности нарушается процесс нормальной детоксикации аммиака до мочевины и повышается уровень циркулирующего аммиака. Существует тесная взаимосвязь между повышенным уровнем артериального аммиака и развитием энцефалопатии, с риском формирования внутричерепной гипертензии, наиболее выраженным при устойчивом уровне аммиака от 150 до 200 мкмоль на литр (255 до 340 мкг на децилитр) [35]. Гипераммонемия способствует повышению внутриклеточной осмолярности посредством церебрального метаболизма до глутамина, вызывает нарушение синтеза нейромедиаторов и функциональные изменения митохондрий; как следствие формируются отек мозга и церебральная дисфункция. Медикаментозное лечение, которое обычно используется при хронических заболеваниях печени, может быть неуместно при острой печеночной недостаточности. В частности, роль неомицина, рифаксимины и других не всасывающихся антибиотиков не до конца выяснена, как и лечение с лактулозой.

Контроль стабильности неврологического статуса и ведение пациентов в психоневрологическом аспекте фокусируются на предотвращении инфицирования, поддержании стабильной церебральной перфузии, а также контроле уровня циркулирующего аммония и его мозгового метаболизма.

Существует медикаментозная стратегия по усилению клиренса аммиака с использованием L-орнитина L-аспартата (LOLA), который доступен в Европе в обеих рецептурных лекарственных формах, внутривенной и пероральной; не доступен в Соединенных Штатах. LOLA является стабильной солью 2 составных аминокислот; L-орнитин стимулирует цикл синтеза мочевины, что приводит к связыванию и снижению концентрации аммония. Обе составляющие и L-орнитин и L-аспартат являются субстратами для трансаминаз глутамата, что способствует повышению уровней глутамата. Аммиак впоследствии используется в реакции преобразования глутамата в глутамин с участием глутамин-синтетазы. В ряде европейских испытаний было показано, что использование LOLA эффективно при лечении печеночной энцефалопатии [37]. Препарат L-орнитин-L-аспартат усиливает детоксикацию аммиака до глутамина в мышцах. Однако в крупном рандомизированном контролируемом исследовании препарат не оказал существенного влияния на снижение уровня циркулирующего аммония и показателя выживаемости среди пациентов с ОПН [38].

У пациентов с установленной энцефалопатией лечение ориентировано на минимизацию риска внутричерепной гипертензии посредством снижения церебрального поглощения аммиака и его метаболизма с использованием седации и профилактической осмотерапии. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение с внутривенным использованием гипертонического солевого раствора задерживало развитие внутричерепной гипертензии у пациентов, имеющих энцефалопатию высокой степени выраженности [39]. Терапия с применением метода гипотермии влияет на несколько процессов, вовлеченных в развитие отека мозга. Стратегия гипотермии, замедляя процессы метаболизма в организме, снижает системную продукцию аммиака, а также его церебральное поглощение и метаболизм, в дополнение к эффектам стабилизации гемодинамики и снижению церебрального кровообращения. Клинические наблюдения показали, что умеренная гипотермия (от 32 до 33 °C) улучшает гемодинамику и контролирует рефрактерную

внутричерепную гипертензию, однако результаты многоцентрового исследования профилактической умеренной гипотермии (34 °C) у пациентов с выраженной энцефалопатией не показали предотвращения или снижения тяжести внутричерепной гипертензии [40, 41]. Прагматический подход к контролю температуры тела заключается в том, чтобы избежать лихорадки и поддерживать температуру тела на уровне от 35 до 36 °C.

Не выяснено, какой метод мониторинга неврологического статуса является наиболее эффективным для дальнейшего проведения адекватной терапии у пациентов с энцефалопатией высокой степени. Методы прямого измерения внутричерепного давления связаны с нераспространенным, но определенным риском осложнений, в особенности развития внутричерепного кровоизлияния [42]. Ввиду потенциальных осложнений, а также невысокой распространенности внутричерепной гипертензии в ряде центров внутричерепное давление мониторируется только у больных с клиническими признаками или данными развивающейся внутричерепной гипертензии. Другие факторы повышенного риска включают концентрацию артериального аммония более 200 мкмоль на литр или устойчивый уровень аммония не менее 150 мкмоль на литр, несмотря на лечение, категорию лиц в возрасте до 35 лет или меньше и наличие почечной или сердечно-сосудистой недостаточности.

Ряд авторов рассматривают следующую терапию при устойчивом повышении внутричерепного давления: болюсное внутривенное введение гипертонического раствора (в дозе 20 мл 30% хлорида натрия или 200 мл 3% хлорида натрия, поддерживая уровень сывороточного натрия < 150 ммоль на литр) или внутривенное введение маннита (в дозе 2 мл 20% раствора на килограмм массы тела, поддерживая осмолярность сыворотки на уровне < 320 мОсм на литр). Гипотермия в пределах от 32 до 34 °C может быть использована у пациентов в резистентных случаях, а также может рассматриваться болюсное внутривенное введение индометацина (в дозе 0,5 мг/кг) при сохраняющейся церебральной гипертензии [43].

#### *Почечная недостаточность*

Выраженная почечная дисфункция может развиваться в 50% случаев и более у пациентов с острой печеночной недостаточностью. Это осложнение чаще встречается у пожилых лиц и у пациентов с ацетаминофен-ассоциированной ОПН [44]. Хотя почечная дисфункция соотносится с повышенной летальностью, разрешение печеночной недостаточности сопровождается восстановлением почечной функции до прежнего уровня в большинстве случаев [45]. У пациентов, требующих почечно-заместительную терапию для достижения большей метаболической и гемодинамической стабильности, как правило, используется непрерывный режим заместительной терапии, а не прерывистый вариант [46]. В дополнение к показаниям по использованию почечно-заместительной терапии при других формах критических состояний такая терапия у пациентов с острой печеночной недостаточностью может быть использована для контроля гипераммониемии и других биохимических и кислотно-основанных нарушений.

#### **Лечение**

Целью лечения является достижение метаболической и гемодинамической стабильности. С высокой

вероятностью подобная терапия позволит значительно улучшить условия для регенерации печени и свести к минимуму риск осложнений.

#### *1. Метаболическая и нутриционная поддержка*

У пациентов с острой печеночной недостаточностью этот тип поддержки обеспечивается в том же формате, как и для других тяжелобольных пациентов, с некоторыми специфическими поправками. Пациенты с острой печеночной недостаточностью имеют повышенный риск гипогликемии, которая может быть предотвращена посредством внутривенного вливания глюкозы. Следует избегать большого объема инфузий гипотонических растворов, поскольку они могут привести к гипонатриемии и церебральному отеку. У пациентов с острой печеночной недостаточностью имеют место высокий энергетический расход и повышенный катаболизм белков, требующие нутриционной поддержки для сохранения мышечной массы и адекватной иммунной функции. Пациентам с энцефалопатией может быть рекомендован энтеральный белок из расчета 1–1,5 г на килограмм массы в день на фоне регулярного мониторинга уровня аммония в крови, с понижением нагрузки белком в течение коротких периодов у больных с прогрессирующей гипераммониемией либо в случаях, связанных с высоким риском развития внутричерепной гипертензии.

#### **Прогноз**

До периода доступности ортотопической трансплантации печени (ОТП) по поводу ОПН показатель смертности в целом был больше 80%. Тем не менее с улучшением методов интенсивной терапии на современном этапе прогноз значительно улучшился в сравнении с прошлым; по некоторым данным, выживаемость у пациентов с ОПН составила примерно 60%.

Основными факторами, определяющими исход при острой печеночной недостаточности, являются этиологический фактор и развитие осложнений. Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной приемом ацетаминофена, имеют лучший прогноз, чем случаи ОПН, связанные с неопределенным этиологическим фактором. Пациенты с энцефалопатией III или IV степени имеют плохой прогноз. Риск смерти увеличивается с развитием любого из вариантов осложнений, которые включают отек мозга, почечную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром у взрослых (ОРДС), коагулопатию и присоединившиеся инфекции.

#### *Вирусные гепатиты*

У пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, ассоциированной с вирусом гепатита А (ВГА), показатель выживаемости превышает 50–60%. Эти пациенты составляют значительную долю (10–20%) из всех проведенных операций по пересадке печени у детей в некоторых странах, несмотря на относительно легкое течение инфекции, которое наблюдается у большинства детей, инфицированных вирусом гепатита А. Исход для пациентов с ФПН в результате других вирусных гепатитов гораздо менее благоприятный.

#### *Ацетаминофеновая гепатотоксичность*

Фульминантная печеночная недостаточность вследствие ацетаминофеновой гепатотоксичности обычно имеет относительно благоприятный исход и переменную прогностическую точность в оценке, которая позволяет определить необходимость в проведении ортотопической трансплантации печени. Пациенты, находящиеся в глубокой коме (печеночная энцефалопатия 3–4-й сте-

пени), на момент поступления в стационар имеют более высокий показатель смертности, чем пациенты с более легкой энцефалопатией. Показатель артериальной рН ниже, чем 7,3, и/или протромбиновое время (ПВ) более 100 с или сывороточный креатинин более 300 мкг/мл (3,4 мг/дл) являются независимыми прогностическими факторами плохого прогноза.

#### *Не-ацетаминофен-индуцированная гепатотоксичность*

При не-ацетаминофен-индуцированной ФПН показатель ПВ, превышающий 100 с и любые 3 из ниже указанных 5 критериев являются независимыми прогностическими факторами неблагоприятного прогноза:

- Возраст пациента моложе 10 или старше 40 лет.
- ФПН не-А, не-В, не-С гепатит-ассоциированная; галотановый гепатит или идиосинкразические реакции на лекарства.
- Наличие синдрома желтухи более 1 нед до наступления энцефалопатии.
- ПВ больше 50 с.
- Показатель билирубина в сыворотке крови, превышающий 300 ммоль/л (17,5 мг/дл).

У пациентов, имеющих 3 или более из этих критериев, должна быть рассмотрена подготовка к ОТП.

Приведенные выше критерии были разработаны в госпитале Королевского колледжа в Лондоне [47] и утверждены в других центрах. Однако имеющие место в любом центре значительные вариабельность и неоднородность популяционных групп пациентов могут препятствовать широкому применению указанных критериев. Были предложены и многие другие прогностические тесты. Сочетание сниженного уровня группоспецифического компонента (GC) глобулина (молекула, связывающая актин) наблюдалось при ФПН [48], в то время как персистентное повышение показателя ПВ отмечено как благоприятный прогностический маркер. Указанные выше оценочные критерии и другие прогностические параметры пока еще не получили широкого утверждения.

#### *Болезнь Вильсона*

Болезнь Вильсона, которая манифестирует как ФПН, почти всегда фатальна в случаях, когда пациент не подвергается ОТП.

#### *Возникновение энцефалопатии*

Парадоксально, что быстрая прогрессия заболевания с развитием синдрома желтухи до формирования энцефалопатии может соотноситься с повышением показателя выживаемости. В случаях, когда этот интервал менее 2 нед, пациенты имеют суперострую печеночную недостаточность. Хотя степень выраженности энцефалопатии является прогностическим фактором в случаях передозировки ацетаминофеном, в других случаях этот критерий не коррелирует с исходом заболевания.

#### *Прогностическая оценка перед проведением трансплантации печени*

Большое практическое значение имеет раннее выявление пациентов, потенциальных кандидатов для трансплантации печени, имеющих минимальный шанс выживания при использовании только медикаментозной стратегии терапии. Поскольку прогрессирование полиорганной недостаточности чревато для многих пациентов, ожидающих трансплантацию печени, кандидаты на трансплантацию должны быть определены настолько быстро, насколько это возможно [49]. Используются различные системы прогностической оценки, большинство из которых основаны на данных, полученных из анали-

за исторических групп пациентов, леченных без трансплантации. Хотя в нюансах эти системы отличаются, у них есть общие характеристики. Наличие энцефалопатии является ключевым прогностическим критерием с последующим рассмотрением возраста пациента и тяжести поражения печени, а также важна оценка наличия коагулопатии или желтухи. Наиболее хорошо изучена оценочная система Королевского колледжа с метаанализом, подтверждающим, что эти критерии имеют клинически приемлемую специфичность, но более ограниченную чувствительность [50, 51]. Для разрешения этих вопросов и ограничений был предложен широкий выбор альтернативных прогностических систем и маркеров. На сегодняшний день ни одной оценочной системе не удалось добиться всеобщего признания, хотя очевидно, что существует потребность в улучшении критериев дефиниции кандидатов на трансплантацию печени.

#### **Трансплантация печени**

Хотя трансплантация печени является вариантом лечения для некоторых специфичных форм острой печеночной недостаточности, такое лечение не всегда доступно, менее 10% трансплантаций печени выполняются у пациентов с ОПН [49, 52]. У таких больных, особенно у тех, кто находится в риске по развитию внутричерепной гипертензии, интраоперационное и послеоперационное ведение является сложной задачей, а показатель выживаемости, как правило, ниже, чем при elective трансплантации печени. Тем не менее результаты и исходы за последний период улучшились. Согласно данным одного регистра, показатель выживаемости после трансплантации печени составляет 79% через 1 год и 72% через 5 лет [52]. Большинство случаев смерти после трансплантации по поводу острой печеночной недостаточности ассоциированы с инфекцией в течение первых 3 послеоперационных месяцев. Согласно некоторым данным, риск смерти выше среди пожилых реципиентов и среди тех пациентов, кто получил более старый или частичный трансплантат, или трансплантат от доноров с не идентичной АВО группой крови [52, 53]. Раннее нарушение функции печеночного трансплантата плохо переносится пациентами в критическом состоянии и предрасполагает к развитию у них внутричерепной гипертензии и сепсиса [53].

#### **Другие варианты лечения**

Ограниченная доступность трансплантации печени требует проведения оценки других методов лечения у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Трансплантация гепатоцитов включает интрапортальную или интраперитонеальную инфузию изолированных гепатоцитов человека с заместительной целью. Процедура успешно используется у новорожденных и детей с врожденными нарушениями метаболизма, но на сегодняшний день опыт в педиатрической практике у детей с острой печеночной недостаточностью ограничен [54]. Проводилась инфузия печеночно-клеточной массы, доля которой составляла лишь 5% от теоретической массы печени, что недостаточно у пациентов с массивным печеночным некрозом, более того, данная техника остается экспериментальной. Другие методы лечения направлены на поддержание нарушенной функции печени путем удаления циркулирующих токсичных продуктов с целью стабилизации клинического состояния пациентов в течение всего времени, пока

они находятся в ожидании проведения трансплантации печени, а также на облегчение регенеративных процессов нативной печени. Среди таких экстракорпоральных методов поддержки печеночной функции рассматриваются небиологические диализ-основанные системы для системной детоксикации, а также и биоартифициальные методы, которые инкорпорируют печеночные клетки свиньи или человека как с детоксикационной целью, так и синтетической заместительной функцией [55, 56]. Наиболее широко изученным методом является рециркуляторная молекулярно-адсорбирующая система в серии случаев, демонстрирующая биохимическое улучшение во время ее применения [56]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов с острой печеночной недостаточностью не показало увеличение выживаемости [57]. Использование HeparAssist системы на основе использования свиных гепатоцитов продемонстрировало безопасность применения в рандомизированном контролируемом исследовании, но не продемонстрировало увеличения выживаемости, за исключением вторичного анализа [58]. В настоящее время использование экстракорпоральных методов должно быть ограничено в рамках клинических исследований. Предварительные сообщения свидетельствуют о том, что высокообъемный плазмаферез может быть перспективной терапевтической опцией [59].

Таким образом, наиболее важным аспектом лечения больных с острой печеночной недостаточностью является предоставление хорошей поддержки интенсивной терапией. Пациенты с энцефалопатией II степени должны быть переданы для мониторинга в отделение интенсивной терапии. Особое внимание должно быть уделено инфузионной терапии и коррекции гемодинамики. Мониторинг метаболических параметров, контроль за инфекцией, обеспечение питания и быстрая диагностика желудочно-кишечного кровотечения имеют решающее значение.

Различные лекарственные средства могут быть необходимы для лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью в соответствии с развитием переменных осложнений вследствие ФПН. Стратегии лечения направлены на коррекцию измененного печеночного метаболизма и потенциальные этиологические факторы гепатотоксичности, представляющие ведущее значение у пациентов с ОПН.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernal W., Wendon J. et al. Systematic review: Acute liver failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2525–34.
- Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2459–63.
- Kumar R., Shalimar, Bhatia V. et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology.* 2010; 51: 1665–74.
- Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure. 2011.
- Bernal W., Hyrylainen A., Gera A. et al. Lessons from look-

- back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J. Hepatol.* 2013; 59: 74–80.
- Trey C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure. *Prog. Liver Dis.* 1970; 3: 282–98.
- Wlodzimirow K.A., Eslami S., Abu-Hanna A., Nieuwoudt M., Chamuleau R.A. Systematic review: acute liver failure – one disease, more than 40 definitions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 1245–56.
- O’Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: re-defining the syndromes. *Lancet.* 1993; 342: 273–5 Erratum. *Lancet.* 1993; 342: 1000.
- Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986; 6: 97–106.
- Mochida S., Nakayama N., Matsui A., Nagoshi S., Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology. Res.* 2008; 38: 970–9.
- Hoofnagle J.H., Nelson K.E., Purcell R.H. Hepatitis E. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1237–44.
- Wasley A., Fiore A., Bell B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol. Rev.* 2006; 28: 101–11.
- Karetkina G.N. Viral hepatitis A in the past, present and future. (in Russian)
- Krasnitskiy E. Pathology and Hematology. Hepatocellular insufficiency [electronic resource]. <http://pathanatom.ru/patologicheskaya-anatomiya/makroskopicheskaya-diagnostika/pechenochno-kletochnaya-nedostatochnost> (date 6.11.15g treatment.). (in Russian)
- Khuroo M.S., Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J. Viral Hepat.* 2003; 10: 224–31.
- Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9: 156–66.
- Ichai P., Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl.* 2008; 14 (Suppl. 2): S67–79.
- Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E., Hynan L.S. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005; 42 (6): 1364–72.
- Craig D.G.N., Bates C.M., Davidson J.S., Martin K.G., Hayes P.C., Simpson K.J. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73: 285–94.
- Myers R.P., Shaheen A.A.M., Li B., Dean S., Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 918–25.
- Rezende G., Roque-Afonso A.M., Samuel D. et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology.* 2003; 38: 613–8.
- Chalasanani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1924–34.
- Paterson J.M., Mamdani M.M., Manno M., Juurlink DN. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ.* 2012.
- Lescot T., Karvellas C., Beauvillier M., Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology.* 2012; 117: 898–904.
- Jalan R., Olde Damink S.W., Deutz N.E., Hayes P.C., Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5): 1338–46.
- Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009; 137: 856–64.
- Vaquero J., Polson J., Chung C. et al. Infection and the progres-



- sion of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003; 125: 755–64.
28. Berry P.A., Antoniadis C.G., Hussain M.J. et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010; 30: 733–40.
  29. Agarwal B., Wright G., Gatt A. et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012; 57: 780–6.
  30. Stravitz R.T., Lisman T., Luketic V.A. et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J. Hepatol.* 2012; 56: 129–36.
  31. Eefsen M., Dethloff T., Frederiksen H.-J., Hauerberg J., Hansen B.A., Larsen F.S. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J. Hepatol.* 2007; 47: 381–6.
  32. Etogo-Asse F.-E., Vincent R.P., Hughes S.A. et al. High density lipoprotein in patients with liver failure: relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int.* 2012; 32: 128–36.
  33. Vaquero J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 723–35.
  34. Desjardins P., Du T., Jiang W., Peng L., Butterworth R. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 690–6.
  35. Bernal W., Hall C., Karvellas C.J., Auzinger G., Sizer E., Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007; 46: 1844–52.
  36. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology*. 2011; 53: 1372–6.
  37. Delcker A.M., Jalan R., Comes G. L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology*. 2000; 32: 310A.
  38. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V., Khanal S., Panda S.K. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2159–68.
  39. Murphy N., Auzinger G., Bernal W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004; 39: 464–70.
  40. Jalan R., Olde Damink S.W., Deutz N.E., Hayes P.C., Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1338–46.
  41. Larsen F.S., Murphy N., Bernal W. et al. Prophylactic effect of mild hypothermia to prevent brain edema in patients with acute liver failure: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 2011; 54 (Suppl.): S26–26.
  42. Vaquero J., Fontana R.J., Larson A.M. et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1581–9.
  43. Wendon J., Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit. Care*. 2008; 9: 97–102.
  44. Leithead J.A., Ferguson J.W., Bates C.M. et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2009; 58: 443–4.
  45. O’Riordan A., Brummell Z., Sizer E. et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3501–8.
  46. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin. Dial.* 2009; 22: 169–72.
  47. O’Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97 (2): 439–45.
  48. Schiødt F.V., Rossaro L., Stravitz R.T., Shakil A.O., Chung R.T., Lee W.M. Gc-globulin and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl.* 2005; 11 (10): 1223–7.
  49. Simpson K.J., Bates C.M., Henderson N.C. et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl.* 2009; 15: 600–9.
  50. O’Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439–45.
  51. McPhail M.J.W., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings’ College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J. Hepatol.* 2010; 53: 492–9.
  52. Germani G., Theocharidou E., Adam R. et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J. Hepatol.* 2012; 57: 288–96.
  53. Bernal W., Cross T.J.S., Auzinger G. et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J. Hepatol.* 2009; 50: 306–13.
  54. Hughes R.D., Mity R.R., Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2012; 93: 342–7.
  55. Stutchfield B.M., Simpson K., Wigmore S.J. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br. J. Surg.* 2011; 98: 623–31.
  56. Tritto G., Davies N.A., Jalan R. Liver replacement therapy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33: 70–9.
  57. Saliba F., Camus C., Durand F. et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159: 522–31.
  58. Demetriou A.A., Brown R.S. Jr., Busuttill R.W. et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann. Surg.* 2004; 239: 660–7.
  59. Larsen F.S., Schmidt L.E., Wendon J. et al. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2010; 52: 376A–376A.

Поступила 14.04.2017

Принята в печать 19.04.2017

**Сведения об авторах:**

**Бургасова Ольга Александровна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: [olgaburgasova@mail.ru](mailto:olgaburgasova@mail.ru); **Волкова Виолетта Михайловна**, аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: [dr\\_veta@mail.ru](mailto:dr_veta@mail.ru); **Беляева Наталья Михайловна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.