

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

### Острая печеночная недостаточность (Acute liver failure)

**Острая печеночная недостаточность** – это быстро прогрессирующее, угрожающее жизни состояние, которое возникает, когда происходит массивное повреждение печени с некрозом паренхимы печени. Развитие острой печеночной недостаточности говорит о потере функции печени на 80-90%.

Состояние характеризуется быстрым в течение нескольких дней или недель развитием печеночной энцефалопатии и коагулопатии с геморрагическим синдромом. Этим синдромам обычно предшествует продромальный период болезни, проявляющийся тошнотой, рвотой, желтухой.

В случаях, когда острая печеночная недостаточность является результатом передозировки ацетаминофена (парацетамола) или отравлением мухоморами или имеет ишемический генез, энцефалопатия может предшествовать развитию желтухи и продромальный период болезни отсутствует.

Очень часто острая печеночная недостаточность осложняется развитием полиорганной недостаточности, в том числе сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, что ухудшает прогноз для пациентов.

**Классификация** определяет следующие варианты острой печеночной недостаточности:

1. "Гиперострый" – энцефалопатия развивается в течение семи дней после появления желтухи
2. "Острый" – развивается с интервалом от 8 до 28 дней между появлением желтухи и развитием энцефалопатии
3. "Подострый" – энцефалопатия развивается через 4 – 12 недель после желтухи.

В целом, выраженность отека мозга выше при гиперострой печеночной недостаточности и прогнозе без трансплантации хуже, чем при подостром варианте.

Следует отметить, что острая печеночная недостаточность может возникнуть как при исходном отсутствии заболеваний печени и возникновении заболевания впервые, так и на

фоне существующей патологии печени и предсуществующей хронической печеночно-клеточной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической печеночно-клеточной недостаточности).

Острая печеночная недостаточность - широкий термин, используемый для описания развития тяжелой печеночной дисфункции в течение шести месяцев с момента появления симптомов, в то время как хронических заболеваниях печени (хроническом активном гепатите, циррозе печени) воспалительный/фиброзный процесс и течение печеночно-клеточной недостаточности продолжается в течение более шести месяцев. Хронические заболевания печени и хроническая печеночно-клеточная недостаточность встречаются чаще, чем острая печеночная недостаточность.

Появление острой печеночной недостаточности на фоне существующей хронической печеночно-клеточной недостаточности может быть вызвано инфекцией (часто спонтанным бактериальным перитонитом), кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, чрезмерным употреблением алкоголя, использованием гепатотоксичных препаратов, нерациональной диуретической терапией.

### **Эпидемиология**

Острая печеночная недостаточность – редкое состояние. Насчитывается приблизительно 400 случаев заболевания каждый год в Великобритании и приблизительно 2800 в США. Частота острой печеночной недостаточности в России неизвестна.

Чаще всего причиной является вирусный гепатит (особенно гепатит В) или серонегативный гепатит, когда анамнестически нельзя исключить вирусную этиологию заболевания, но серологические маркеры отрицательны.

### **Этиология острой печеночной недостаточности**

#### Вирусные гепатиты

- Гепатит А, В, С, D, E, серонегативный гепатит.
- Herpes simplex, cytomegalovirus, чаще у иммунокомпрометированных пациентов.

#### Прием лекарственных препаратов

- Ацетаминофен (парацетамол).
- Противотуберкулезные препараты.

- Наркотики (экстези, кокаин).
- Идиосинкразия на антиконвульсанты, антибиотики, НПВС.
- Аспирин у детей может привести к развитию синдрома Рея.

#### Токсины

- Четыреххлористый углерод, фосфор, *Amanita phalloides* (мухомор), алкоголь, сурогаты алкоголя

#### Сосудистые причины

Ишемия, вено-окклюзионная болезнь, синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен).

#### Беременность

Острая печеночная недостаточность при беременности, HELLP–синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов).

#### Другие

- Болезнь Вильсона-Конговалова, аутоиммунные заболевания, лимфома.
- Травма.

### **Клиника острой печеночной недостаточности**

В клинической картине можно выделить 2 ведущих синдрома.

1. Синдром массивного некроза печени, проявляющийся:

- нарастающей общей слабостью;
- анорексией;
- постоянной тошнотой, переходящей в рвоту;
- повышением температуры;
- нарастанием желтухи;
- появлением специфического сладковато-приторного "печеночного" запаха;
- уменьшением размеров печени (симптом пустого подреберья);
- появлением в общем анализе крови лейкоцитоза (так называемая лейкомоидная реакция), ускоренной СОЭ, снижением протромбинового индекса до 50% и ниже;
- нарастанием в биохимическом анализе крови общего билирубина за счет непрямой фракции на фоне снижения уровня АЛТ (синдром билирубино-ферментной диссоциации).

2. Синдром энцефалопатии (печеночная прекома и кома)

Выделяют 4 стадии энцефалопатии.

### 2.1. Прекома 1 (фаза предвестников):

- возникает адинамия, заторможенность, замедление речи, нарушение ориентации, забывчивость;
- отмечается инверсия сна (сонливость днем, бессонница ночью), кошмары;
- появляются вегетативные расстройства (обмороки, головокружение, "мушки" перед глазами, шум в ушах, икота, зевота, повышенная потливость);
- нарастают неврологические нарушения - нарушается координация движений, появляется непостоянный и не резко выраженный "хлопающий" тремор рук, языка, больные сохраняют ориентацию во времени и пространстве, дают адекватные, но замедленные ответы на вопросы, выполняют простые команды.

### 2.2. Прекома 2:

- больные сонливы, большую часть времени дремлют или спят, при пробуждении дезориентированы, характерны стереотипность речи и поведения, реакция на словесное раздражение (обращение) замедлена, но целенаправленна, на болевые раздражения – сохранена;
- усиливаются неврологические нарушения: "хлопающий" тремор рук, снижение сухожильных рефлексов, снижение зрачковых реакций, дискоординация движений, учащение дыхания, нередко возникают расстройства тазовых органов – непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

В этот период может возникнуть острое психомоторное возбуждение, напоминающее алкогольный делирий - печеночный делирий. В этом состоянии больные теряют ориентацию, вскакивают с постели, кричат, становятся агрессивными, появляется судорожный синдром.

### 2.3. Кома 1 (неглубокая кома):

- сознание угнетено, реакция на окрик отсутствует, на сильные раздражители (боль, холод, тепло) – сохранена,
- неврологические изменения: широкие зрачки с почти полным отсутствием реакции на свет, симптом плавающих глазных яблок, патологические рефлексы Бабинского, Гордона, клonus мышц стоп; лицо становится маскообразным, конечности ригидные, возникают приступы клонических судорог,
- парез гладкой мускулатуры приводит к атонии кишечника с прогрессирующим вздутием кишечника, прекращением мочеотделения при полном мочевом пузыре – "ischuria paradoxa".

### 2.4. Кома 2 (глубокая кома)

Для неё характерна полная утрата реакции на любые раздражения.

В качестве дополнительных синдромов выделяют:

1. Отёк-набухание головного мозга.
2. Геморрагический синдром.
3. Острая почечная недостаточность.
4. Присоединение гнойно-септической инфекции.
5. Болевой синдром.

### **Диагностика**

Несвоевременная запоздалая диагностика острой печеночной недостаточности не редкость и часто имеет катастрофические последствия для пациента.

Следует помнить о наиболее частых причинах заболеваний печени – вирусных, токсических, лекарственных поражениях печени. Также нельзя забывать о существовании наследственных заболеваний печени, которые могут привести к развитию острой печеночной недостаточности. Важно установить, было ли употребление наркотиков, алкоголя, путешествие за границу или воздействие промышленных химикатов. Наличие желтухи, оперативного вмешательства на желчных путях, травмы может указать на паренхиматозное повреждение печени. Наличие в анамнезе тромбозов или первый триместр беременности являются факторами риска развития синдрома Бадда-Киари.

### **Лечение острой печеночной недостаточности**

Залог успешного лечения острой печеночной недостаточности лежит в своевременном распознавании, адекватной терапии и рассмотрении возможности трансплантации печени.

В диете ограничивают употребление животного белка. Животный белок следует заменить на растительный белок, обеспечивающий достаточный калораж для предотвращения отрицательного азотистого баланса. Количество белка ограничивают в соответствии со степенью тяжести печеночной энцефалопатии:

- Прекома 1 – количество белок ограничивается до 40 г/сутки
- Прекома 2 – количество белка ограничивается до 30 г/сутки
- Кома – количество белка ограничивается до 20 г/сутки

При улучшении состояния доза белка может быть увеличена, однако при наличии в анамнезе печеночной энцефалопатии количество белка не должно превышать 70 г/сутки.

Минимальное содержание белка для поддержания положительного азотистого баланса – 40 г/сутки.

Медикаментозная терапия:

- С целью уменьшения поступления аммиака из толстой кишки рекомендуется использовать:
  - невоссасывающиеся антибиотики (уровень доказательности В):
    - неомицин внутрь 0,51 г каждые 6 или 12 ч 7 дней или
    - ванкомицин внутрь 1 г 2 раза в сутки 7 дней или
    - метронидазол внутрь 250 мг 3 раза в сутки 7 дней
  - невоссасывающиеся синтетические дисахариды (уровень доказательности А):
    - лактулоза – 30 – 90 мл/сут внутрь или в виде клизм – доза должна быть достаточной для достижения частоты стула 2-3 раза в день

Необходим мониторинг гемодинамики, показано внутривенное введение глюкозо-солевых растворов в соотношении 1:1 и коллоиды в соотношении к глюкозо-солевым растворам 1:1. Чрезмерные количества альбумина опасны прогрессированием печеночной энцефалопатии.

Очень важным моментом в лечении больных с острой печеночной недостаточностью является контроль гликемии, т.к. высок риск развития гипогликемии, и коррекция внутривенным капельным введением глюкозы.

При наличии геморрагического синдрома пациентам показано переливание свежезамороженной плазмы.

При желудочно-кишечном кровотечении показана терапия ингибиторами протонной помпы.

При развитии дыхательной недостаточности показана ИВЛ.

При развитии гепаторенального синдрома и острой почечной недостаточности показана соответствующая консервативная терапия или проведение гемофильтрации/гемодиализа.

Самым оптимальным экстракорпоральным методом лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью является альбуминовый диализ на аппарате MARS.

При развитии инфекционных осложнений показана антибактериальная терапия. На современном уровне знаний патофизиологии печеночной энцефалопатии принято считать, что снижение уровня аммиака — наиболее значимый критерий эффективного лечения. Исходя из этого, одним из эффективных методов лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью является применение гипоаммониемического

препарата Гепат-Мерц (орнитина аспартат). L-орнитин активирует в гепатоцитах орнитинкарбамоилтрансферазу и карбамоилфосфатсинтетазу 1 – ведущие ферменты цикла синтеза мочевины, что стимулирует обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле в печени. L-аспартат активирует глутаминсинтетазную реакцию не только в печени, но и в мышцах, синтез глутамина в мышцах является основной реакцией обезвреживания аммиака

Для достижения длительного и устойчивого клинического эффекта предложено двухэтапное использование Гепат – Мерца (орнитина аспартата):

- первый этап – внутривенное введение 20 – 40 г/сутки в течение 7 – 14 дней
- второй этап - прием внутрь в дозе 18 г/сутки в три приема в течение 2 – 3 недель

Использование Гепат-Мерца улучшает состояние при печеночной энцефалопатии I стадии у 73 % больных, II стадии . у 47 % больных .

Трансплантация печени - единственный эффективный метод лечения острой печеночной недостаточности. Решение о трансплантации принимается коллегиально с учетом показаний, противопоказаний и доступности донорских органов, что является на настоящий момент времени серьезной проблемой во всем мире.

Для принятия решения о трансплантации печени могут быть использованы критерии Госпиталя Королевского колледжа:

1. При передозировке парацетамола: рН < 7.3 или протромбиновое время > 100 с и уровень сывороточного креатинина > 300 мкмоль/л при условии наличия энцефалопатии 3-4 стадии (кома 1-2).

2. При других причинах развития острой печеночной недостаточности: протромбиновое время > 100 с или три из следующих критериев:

- возраст < 10 лет или > 40 лет;
- причинf не-А, не-В гепатит, галотановый гепатит или идиосинкразия на лекарственные препараты;
- длительность желтухи перед появлением энцефалопатии > 7 дней;
- протромбиновое время > 50 с;
- уровень сывороточного билирубина > 300 мкмоль/л.