

Практические рекомендации EASL по ведению острой (молниеносной) печеночной недостаточности^а

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)*

Термин «острая печеночная недостаточность» (ОПЧН) часто используют для описания любых быстро развившихся эпизодов дисфункции печени. Однако в клинической гепатологии термин ОПЧН относят к строго определенному редкому синдрому, характеризующемуся внезапным ухудшением биохимических показателей функции печени без предшествующего ее хронического заболевания, сопровождающемуся коагулопатией печеночной этиологии и явным снижением уровня сознания вследствие печеночной энцефалопатии. Предметом данных практических рекомендаций является неотложная и последующая помощь при ОПЧН.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Термин «острая печеночная недостаточность» (ОПЧН) часто относят к любому быстро развившемуся эпизоду дис-

функции печени. ОПЧН характеризуется быстро нарастающим ухудшением биохимических показателей функции печени и может сопровождаться дисфункцией других органов. Термин ОПЧН часто употребляют неточно, для описания острого ухудшения функции печени при ее хронических поражениях (острой печеночной недостаточности на фоне хронической) или вследствие вовлечения в процесс при системных заболеваниях. Иногда отличить внезапное ухудшение функции печени при алкогольном гепатите и другие формы ОПЧН на фоне хронической от ОПЧН трудно. Однако это разные состояния, требующие разного подхода к лечению.

Клинический синдром желтухи с коагулопатией и печеночной энцефалопатией (ПЭ) может развиваться после обширной резекции печени на фоне ее хронического заболевания и без него. По клинической картине он очень похож на «синдром малого трансплантата» у реципиентов печени. Ни то, ни другое состояние не являются ОПЧН, но их случаи вносят в некоторые регистры ОПЧН, например ELTR (European Liver Transplant Registry), так же как и обширную травму печени, которая приводит к ОПЧН только при прекращении артериального и венозного кровотока.

С позиций клинической гепатологии термин ОПЧН приложим к только к особому редкому синдрому, характеризующемуся быстро нарастающим ухудшением биохимических показателей функции печени без ее предшествующего хронического поражения. ОПЧН сопровождается коагулопатией печеночной этиологии, природа которой отлична от нарушений свертываемости при сепсисе, и явным снижением уровня сознания вследствие ПЭ. Состояния, сопровождающиеся печеночной коагулопатией без снижения уровня сознания, определяют как острое поражение печени (ОПП). Предметом данных рекомендаций является только ведение больных с ОПЧН, т. е. синдромом, включающим коагулопатию и снижение уровня сознания.

Сочетание коагулопатии с высоким уровнем аминотрансфераз и билирубина в сыворотке и снижением уровня сознания наблюдается при ряде системных заболеваний. Если повреждение печени не является при них первичным, это состояние следует рассматривать как следствие основного патологического процесса и направлять основные усилия на его лечение.

Рекомендации и данные исследований, на которые они опираются, классифицированы по уровню доказательности согласно системе GRADE [1]. Убедительность рекомендаций отражает уровень доказательности исследований, на которые они опираются. Система GRADE под-

Получено 7 декабря 2016 г.; принято в печать 7 декабря 2016 г.

^а Рабочая группа по разработке рекомендаций: председатель Julia Wendon; члены: Juan Cordoba^а, Anil Dhawan, Fin Stolz Larsen, Michael Manns, Frederik Nevens, Didier Samuel, Kenneth J. Simpson, Ilan Yaron; представитель руководящего комитета EASL Mauro Bernardi.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: European Association of the Liver (EASL), The EASL Building – The Home of European Hepatology, 7 Rue Daubin, 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

^а Juan Cordoba умер в период подготовки статьи к печати.

Сокращения: EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HBV — вирус гепатита В; синдром HELLP — гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения; NAC — N-ацетилцистеин; SIRS — шкала системной воспалительной реакции; SOFA — шкала последовательной оценки органной недостаточности; ВЧД — внутричерепное давление; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИПП — ингибиторы протонной помпы; КТ — компьютерная томография; ЛПП — лекарственное поражение печени; МНО — международное нормализованное отношение; ОЖГБ — острый жировой гепатоз беременных; ОПП — острое поражение печени; ОПЧН — острая печеночная недостаточность; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОЦК — объем циркулирующей крови; ПВ — протромбиновое время; ПЗТ — почечная заместительная терапия; ПЭ — печеночная энцефалопатия; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; САД — среднее артериальное давление; СБП — системная воспалительная реакция; ТП — трансплантация печени; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 1. Уровни доказательности и обоснованности рекомендаций (заимствованно из системы GRADE)

Уровень доказательности	
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования или исследования «случай-контроль»
II-3	Многочисленные серии наблюдений, неконтролируемые исследования с очень наглядными результатами
III	Авторитетное экспертное мнение, описательные эпидемиологические исследования
Уровень обоснованности рекомендаций	
1	Строго обоснованные: опирающиеся на данные высокого уровня доказательности, данные, важные для исхода заболевания и включающие оценку связанных с выполнением рекомендации затрат
2	Недостаточно обоснованные: опирающиеся на неустойчивые предпочтения и оценки, неопределенные в отношении оправданности выполнения, требующие неприятие высоких затрат и материальных ресурсов для выполнения

разделяет рекомендации на строго обоснованные (1) и недостаточно обоснованные (2) (табл. 1). Обоснованность рекомендаций зависит от уровня доказательности исследований, на которые они опираются: чем выше уровень доказательности, тем они обоснованнее.

Таблица 2. Течение ОПЧН разной этиологии

Повреждающие факторы	Примеры	Течение
Вирусная инфекция	Гепатиты А, Е, В (реже цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, вирус varizella-zoster, вирус лихорадки денге)	Острое/молниеносное
Лекарственные средства и токсичные вещества	Парацетамол (ацетаминофен), фосфор, токсин бледной поганки (<i>Amanita phalloides</i>) Противотуберкулезные средства, противоопухолевые препараты, статины, НПВС, фенитоин, карбамазепин, экстази, флуоксацетин	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное Острое/молниеносное
Расстройства кровообращения	Синдром Бадда—Киари Гипоксический гепатит	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное Острое/молниеносное
Беременность	Разрыв печени при преэклампсии, синдром HELLP, ОЖГБ	Острое/молниеносное
Другие	Болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, лимфома, злокачественное новообразование, ГЛГ	Острое/молниеносное и подострое/субфульминантное

HELLP — гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения; ГЛГ — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ОЖГБ — острый жировой гепатоз беременных.



Рис. 1. Варианты подклассификации ОПЧН

Определение и основные клинические характеристики ОПЧН

ОПЧН начинается с тяжелого ОПП без предшествующего хронического ее заболевания. Оно проявляется 2–3-кратным повышением уровня аминотрансфераз (маркером повреждения паренхимы печени), сопровождающимся нарушением ее функции, в частности желтухой и коагулопатией. Такое определение соответствует картине острого лекарственного повреждения, но приложимо к острому повреждению любой этиологии [2].

Первое определение ОПЧН дали Trey и Davidson в 1970 г. Согласно ему, ОПЧН представляет собой потенциально обратимое состояние, последствие тяжелого повреждения здоровой до того печени, приводящее к развитию ПЭ в ближайшие 8 нед. после появления первых симптомов [3]. В 1993 г. определение синдрома ОПЧН было детализировано с учетом этиологии, частоты осложнений и прогноза (табл. 2) [4]. Как сверхострую определяют печеночную недостаточность при развитии ПЭ в ближайшие 7 дней после появления первого симптома — желтухи, как острую — при развитии ПЭ на 8–28-й день после появления желтухи и как подострую — при развитии ПЭ на 5–12-й неделе после ее появления (рис. 1). При развитии энцефалопатии более чем через 28 нед. от начала заболевания печеночную недостаточность рассматри-

Клинические рекомендации

вают как хроническую. Согласно формулировке подкомиссии Международной ассоциации по изучению печени (IASL) (1999 г.), сверхострая ОПЧН развивается менее чем за 10 дней, молниеносная — за 10–30 дней, подострая печеночная недостаточность — за 5–24 нед. [7].

Сверхострая ОПЧН проявляется тяжелой коагулопатией, значительным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке. Уровень билирубина вначале повышается умеренно и не всегда [8]. Подострая (субмолниеносная) ОПЧН, наоборот, манифестирует умеренным повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке и легкой и умеренной коагулопатией при резкой желтухе [5, 9]. Следует, однако, заметить, что уровень аминотрансфераз не является абсолютно надежным диагностическим показателем. При подострой ОПЧН часто наблюдается спленомегалия, асцит и уменьшение печени. В отсутствие лечения вероятность выживания при развитии ПЭ крайне невелика. Наоборот, при сверхострой ОПЧН, несмотря на выраженную полиорганную недостаточность, шансы на спонтанное выздоровление относительно велики [10].

Поскольку ОПЧН сопровождается коагулопатией, ее диагностическим критерием считают увеличение международного нормализованного отношения (МНО), обычно превышающее 1,5, или удлинение протромбинового времени (ПВ) [11]. МНО — общепринятый критерий, но его обоснованность вызывает сомнения, т. к. для подтверждения диагноза ОПЧН требуется более значительное увеличение МНО. Кроме того, МНО предназначено для контроля терапии варфарином и не стандартизовано [12]. Многие клиницисты сейчас считают более точным маркером ОПЧН увеличение ПВ относительно нормы, установленной в данной лаборатории. Другие критерии ОПЧН — клинические, например желтуха и ПЭ. У новорожденных и детей первых месяцев жизни ОПЧН может не сопровождаться ПЭ, несмотря на тяжелую коагулопатию (МНО > 4,0) [10]. Кроме того, начальные проявления изменения уровня сознания у больных любого возраста малозаметны. Их выявление требует тщательного наблюдения. Разработаны более чувствительные методы ранней диагностики ПЭ, но в условиях повседневной клинической практики они недоступны, особенно в территориальных больницах, куда первоначально доставляется большинство больных [13]. Понятие минимальной ПЭ при циррозе строго определенное, но при ОПЧН оно расплывчато. Для выбора тактики ведения подострой печеночной недостаточности четкое определение минимальной ПЭ было бы полезно, но при сверхострой и острой оно не так 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 (ТП), очень невелик или она уже невыполнима. В последнее время предлагают вносить в лист ожидания экстренной ТП больных без явных симптомов ПЭ, у которых характерная клиническая картина ОПЧН сопровождается уменьшением печени. Даже по кратким определениям очевидна разница между острой и сверхострой печеночной недостаточностью, имеющими одинаковый фенотип и течение, и подострой, с иным фенотипом и течением. Прогноз и подход к терапии при них не совпадают, что необходимо учитывать при разработке рекомендаций.

Другим критерием определения печеночной недостаточности как острой служит ее возникновение без предшествующего хронического поражения — тяжелого фиброза или цирроза. Исключения представляют собой впервые проявившиеся аутоиммунный гепатит и синдром Бадда—Киари. Они возникают на фоне ранее не замеченного или не диагностированного хронического заболевания, но без клинических и гистологических проявлений цирроза. Другое исключение — болезнь Вильсона, несомненно имеющая хроническое течение и сопровождающаяся спленомегалией, хотя часто остающаяся недиагностированной. Пусковым фактором развития печеночной недостаточности обычно становится вирусная инфекция [14] или несоблюдение режима терапии в подростковом возрасте. Тем не менее печеночную недостаточность в подобных случаях рассматривают как острую. Она имеет ту же клиническую картину, что ОПЧН, и сопровождается выраженной коагулопатией и энцефалопатией. Прогноз при ней неблагоприятный.

Особую небольшую группу составляют случаи ОПП на фоне предшествующих заболеваний печени, не сопровождавшихся явным фиброзом (метаболического синдрома, жировой болезни, гепатита С или В). Поражение печени с высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке прогрессирует до тяжелой энцефалопатии и коагулопатии. Ее клиническое течение и отсутствие явного фиброза по данным УЗИ и аксиальных визуализирующих исследований или портальной гипертензии подтверждают правомерность отнесения этих случаев к ОПЧН.

Рекомендации

- Острое поражение печени определяется как синдром с признаками повреждения ее паренхимы (высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке) и нарушения функции (желтухой и МНО > 1,5), которые обычно предшествуют развитию энцефалопатии (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Внезапное резкое ухудшение биохимических показателей функции печени с коагулопатией при хроническом аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона или синдроме Бадда—Киари следует расценивать как ОПЧН, хотя ему и предшествовало хроническое заболевание печени (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Наличие симптомов ПЭ — один из важнейших критериев диагноза ОПЧН, но ранние признаки изменения уровня сознания могут быть едва заметными и для их выявления требуется тщательное наблюдение (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Прогностические биомаркеры перехода ОПП в ОПЧН.
- Разработка и введение в клиническую практику более чувствительных методов диагностики едва уловимых симптомов ПЭ при подострой печеночной недостаточности.

- Пересмотр пороговых уровней МНО и протромбина при сверхострой, острой и подострой печеночной недостаточности.

Бремя ОПЧН в Европе

Остается неясным, каково бремя ОПЧН в странах Евросоюза, т. к. данные о ее частоте и распространенности не регистрируются. Приблизительные подсчеты опираются на серии случаев, опубликованные консультативными и трансплантологическими центрами. Анализ данных о ТП, выполненный ELTR, показывает, что ОПЧН служит основным показателем только в 8 % случаев. При более детальном анализе этой подгруппы установлено, что в 19 % случаев причиной ОПЧН стала вирусная инфекция, в 18 % — лекарственное поражение, в 4 % — токсическое поражение, в 3 % — послеоперационные осложнения и травмы, в 56 % — другие причины, в т. ч. неустановленные [15].

ТП применяется при ОПЧН относительно редко, по данным ретроспективного анализа Королевского колледжа (King's College) — в 18,2 % случаев [8]. Однако частота ТП колеблется от страны к стране, а в отдельных странах — от одного трансплантологического центра к другому. Кроме того, она зависит от этиологии ОПЧН (табл. 3). Значимость вирусных инфекций как этиологического фактора в Европе значительно снизилась. В мире в целом, особенно в странах Азии и Африки, они остаются ведущей причиной ОПЧН с преобладанием среди возбудителей вирусов гепатитов А, Е и В. В Европе сейчас на первом месте среди причин лекарственные поражения печени (ЛПП), причем в некоторых регионах среди них преобладает передозировка парацетамола (ацетаминофена) [10, 27, 28]. По данным единственного в Шотландии центра, куда направляются больные ОПЧН, ее частота в целом составляла приблизительно $0,62/10^5$ в год, в т. ч. вызванной передозировкой парацетамола — $0,43/10^5$ в год. Об истинном бремени ОПЧН в странах Евросоюза судить трудно. Так, в Шотландии менее 50 % больных, у которых ОПЧН от передозировки парацетамола привела к летальному исходу, госпитализировались в упомянутый центр [29]. Несомненно, частота ОПЧН в странах Евросоюза невысока, но истинные ее показатели неизвестны, поэтому четко определить, каково ее бремя, невозможно.

Рекомендации

- ОПЧН встречается редко; для анализа ее и исходов и сравнительной оценки терапевтических стратегий необходима единая Европейская база данных, такая как European Acute Liver Failure Registry (Европейский регистр острой печеночной недостаточности) (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Сверхострая и острая формы печеночной недостаточности обычно легко распознаются, тогда как подострую иногда ошибочно диагностируют как цирроз и неверно оценивают показания к трансплантации печени (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Таблица 3. Эпидемиологические исследования ОПЧН в разных странах

Страна	Великобритания ^a	США	Канада	Скандинавские страны	Франция	Испания	Чили ^b	Австралия	Судан	Индия	Германия
Источник	Bernal et al. [16]	Ostapowicz et al. [17]	Tessier et al. [18]	Brandsaeter et al. [19]	Ichai et al. [20]	Escorsell et al. [21]	Uribe et al. [22]	Gow et al. [23]	Mudawi et al. [24]	Khuroo et al. [25]	Hadem et al. [26]
Число случаев	310	308	81	315	363	267	27	80	37	180	109
Годы	1994–2004	1998–2001	1991–1999	1990–2001	1986–2006	1992–2000	1995–2003	1988–2001	2003–2004	1989–1996	2008–2009
Парацетамол, %	43	39	15	17	7	2	0	36	0	0	9
Реакция на другие лекарственные средства, %	8	13	12	10	21	14	7	6	8	0,6	32
Гепатотропные вирусы, %	7	12	30	12	33	37	37	14	27	68 (44 с гепатитом Е)	21
Неустановленные причины, %	30	17	27	43	18	32	44	34	38	31	24
Другие причины, %	13	19	16	17	21	15	11	10	27	0	14

^a Только внесенные в лист ожидания ТП больные.

^b Только дети.

Клинические рекомендации

- Частота трансплантации печени при ОПЧН колеблется в зависимости от ее этиологии и географического региона (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 2**).

Темы для будущих исследований

- Анализ данных общей сетевой базы, в которую вносятся все случаи ОПЧН согласно согласованным международным определениям ОПЧН и классификации.
- Разработка единых международных оценок расстройств гемокоагуляции при ОПЧН.
- Эпидемиологические исследования частоты и распространенности ОПЧН в странах Евросоюза.

Оценка и терапевтическая тактика при поступлении

У поступившего в стационар больного надо сразу определить ряд диагностических показателей (табл. 4) и связаться со специализированным гепатологическим центром, даже если перевод пока не требуется.

Необходимо исключить цирроз и алкогольное поражение печени

Клиническая картина и данные визуализирующих исследований при ОПЧН, особенно ее подостром варианте, могут имитировать цирроз. Утрата печеночной паренхимы и образование регенеративных узлов создают неровность контуров печени. Это, так же как наличие асцита и небольшого увеличения селезенки, склоняет выполняющего визуализирующее исследование врача к диагнозу цирроза. Решающей для дифференциального диагноза является оценка анамнеза. Для исключения цирроза, злокачественного новообразования или алкогольного поражения может быть полезна биопсия печени, пред-

Таблица 4. Первоочередные диагностические меры при поступлении больного с ОПЧН в стационар

• При тяжелой ОПЧН тщательный осмотр на предмет выявления симптомов ПЭ • Исключение цирроза, алкогольного поражения печени и инфильтрации опухолевыми клетками • Оценка наличия противопоказаний к экстренной ТП (наличие противопоказаний к ТП не препятствует переводу больного в специализированное отделение многопрофильной больницы) • Установление этиологического фактора, облегчающее выбор терапевтической тактики и оценку прогноза • Перевод в специализированное отделение до достижения МНО > 1,5, появления симптомов ПЭ или других предикторов неблагоприятного прогноза • Консультация со специалистами трансплантологического центра, даже если в данный момент больной в переводе не нуждается

почтительно трансъюгулярная. Биопсию без риска кровотечения можно выполнить и через лапароскоп малого диаметра, но надо иметь в виду опасности, связанные с общей анестезией и энцефалопатией [30]. Для оценки прогноза по степени некроза печени биопсия бесполезна, т. к. биоптат может не отразить ее.

Рекомендации

- Следует иметь в виду, что клиническая и визуальная картина подострой печеночной недостаточности может имитировать цирроз (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Показания к биопсии печени при ОПЧН ограничены. Предпочтительно проводить ее трансъюгулярным путем в специализированном центре, имеющем опыт ее выполнения и гистологической оценки биоптата. Биопсия может исключить хроническое заболевание печени, злокачественное новообразование и алкогольное поражение, но не дает прогностической информации (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Ранний перевод больных в специализированные центры создает благоприятные условия для отбора кандидатов на ТП и благодаря компетентной оценке повышает шанс на спонтанное выздоровление не нуждающихся в ТП (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Поиск этиологии

Прогноз и терапевтическая стратегия, особенно необходимость экстренной ТП, при ОПЧН во многом зависят от ее этиологии (табл. 5). Клинические особенности, характерные для ОПЧН той или иной этиологии, представлены в табл. 6.

Этиологии ОПЧН, при которых экстренная ТП не показана

Инфильтрация печени опухолевыми клетками. Обширная инфильтрация печени опухолевыми клетками, которая может иметь место при метастазирующем раке молочной железы или лимфоме, приводит к ОПП и ОПЧН. Важно своевременно диагностировать ее, т. к. ТП в подобных случаях не показана. При наличии в анамнезе больного с гепатомегалией злокачественного новообразования необходимо исключить инфильтрацию опухолевыми клетками путем визуализирующего исследования и/или биопсии. Оценка визуальной картины требует опыта. При диффузной инфильтрации она отлична от картины множественных метастазов, что нередко делает ее интерпретацию затруднительной для негепатологов. Исследование биохимических показателей функции печени обычно выявляет повышение уровня щелочной фосфатазы и γ-глутамилтрансферазы, но иногда бывает и

Таблица 5. Первичные и вторичные причины ОПЧН и необходимость трансплантации

Группа заболеваний	Печеночные/первичная ОПЧН (экстренная ТП рассматривается как один из вариантов)	Внепеченочные/вторичная печеночная недостаточность и ОПЧН на фоне хронической (экстренная ТП как вариант не рассматривается)
Острая печеночная недостаточность	Лекарственное поражение Острый вирусный гепатит Отравление гепатотропными ядами Синдром Бадда—Киари Аутоиммунный гепатит Осложнения беременности	Ишемический (гипоксический) гепатит Системные заболевания: • Гемофагоцитарные синдромы • Метаболические расстройства • Инфильтративные поражения • Лимфома • Инфекции (например, малярия)
Хронические поражения печени, проявившиеся ОПЧН	Молниеносная манифестация болезни Вильсона Аутоиммунный гепатит Синдром Бадда—Киари Реактивация гепатита В	Резекция печени по поводу метастатического или первичного рака Алкогольный гепатит

Таблица 6. Дифференциальный диагноз этиологии ОПЧН по клиническим особенностям

Этиология	Клинические особенности
Инфильтрация опухолевыми клетками	Злокачественное новообразование в анамнезе, массивная гепатомегалия; высокий уровень щелочной фосфатазы или других опухолевых маркеров
Острое ишемическое поражение	Значительное повышение уровня аминотрансфераз, повышение уровня лактатдегидрогеназы и креатинина, исчезающие вскоре после стабилизации гемодинамики. Наличие у больного тяжелой застойной сердечной недостаточности или заболевания легких
Парацетамол	Очень высокий уровень аминотрансфераз при низком уровне билирубина. Быстрое прогрессирование, ацидоз и поражение почек. Благоприятным прогностическим признаком служит низкий уровень фосфатов, но требуется его коррекция
Другие гепатотоксичные лекарственные средства	Подострое течение может имитировать клиническую и визуальную картину цирроза
Острый синдром Бадда—Киари	Боль в животе, асцит и гепатомегалия; отсутствие сигнала печеночной вены и кровотоков в обратном направлении в воротной вене на доплерограммах
Болезнь Вильсона	Молодой возраст больного, Кумбс-негативная (при прямой пробе Кумбса) гемолитическая анемия с высоким отношением билирубина/щелочной фосфатазы; кольцо Кайзера—Флейшера; низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке; значительное повышение уровня меди в моче
Отравление ядовитыми грибами	Тяжелое желудочно-кишечное расстройство вскоре после употребления в пищу грибов; раннее поражение почек
Аутоиммунный гепатит	Обычно подострое течение; могут обнаруживаться аутоантитела; более высокий уровень глобулинов и характерного типа лимфоцитов по сравнению с вирусными и серонегативными гепатитами

значительное повышение уровня аминотрансфераз, обусловленное ишемией гепатоцитов вследствие опухолевой инфильтрации. При инфильтрации клетками лимфомы наблюдается повышение уровня лактатдегидрогеназы, более значительное, чем повышение уровня аминотрансфераз [32, 33]. Злокачественное новообразование и возможную инфильтрацию опухолевыми клетками следует иметь в виду и при остром синдроме Бадда—Киари [34].

Острое ишемическое поражение. Острое ишемическое поражение печени особенно часто встречается в старческом возрасте. Факторами его риска являются сердечно-сосудистые заболевания и тяжелая застойная сердечная недостаточность, особенно правожелудочковая с сопутствующим ей застоем в печени, и связанные с ней эпизоды гипоксии и падения АД. Такое поражение называют гипоксическим гепатитом. Отсутствие документированных эпизодов артериальной гипотензии и гипоксии не исключает этого поражения. По данным публикаций серий наблюдений в отделениях интенсивной терапии, гипоксический гепатит составляет 1,2–11,0 % случаев ОПЧН. Его можно разделить на три подгруппы по причинам гипоксии: дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность и септический и/или гиповолемический шок [35].

ОПЧН при гипоксическом гепатите вторична. Терапия, направленная на коррекцию первичной органной недостаточности, создает условия для восстановления функции печени [36]. ТП обычно не показана. Тип изменений биохимических показателей функции печени такой же, как при отравлении N-нитрозодиметиламином и передозировке парацетамола. Уровень аспартатаминотрансферазы часто превышает 10 000 МЕ/л и по крайней мере в 2 раза выше уровня аланинаминотрансферазы, уровень билирубина при поступлении нередко нормальный. Резкое повышение уровня аминотрансфераз сочетается, как и при сверхострой ОПЧН иной этиологии, в частности вызванной передозировкой парацетамола или экстази (3,4-метилendioксиметамфетамина) с тяжелой коагулопатией [37–39], а нередко и с ПЭ и гипераммониемией.

Причиной ишемии печени бывает также падение печеночного кровотока вследствие травмы или осложнения хирургической операции. ТП в подобных случаях не показана, если кровоснабжение печени не прервалось полностью.

Другие системные заболевания. Причинами ОПЧН, при которой ТП не показана, могут быть системные заболевания. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз предрас-

Клинические рекомендации

полагает к вирусным и грибковым инфекциям или приводит к инфильтрации печени аномальными клетками крови [40]. Вторичную печеночную недостаточность могут вызывать малярия, лихорадка денге, риккетсиозы [41]. ОПЧН могут сопровождаться системные митохондриальные расстройства при некоторых отравлениях (например, желтым фосфором) и токсическом действии лекарственных средств. Насколько при системных митохондриальных расстройствах оправдана ТП, пока неясно.

Рекомендации

- При наличии злокачественного новообразования в анамнезе или значительной гепатомегалии необходимо исключить путем визуализирующего исследования или биопсии инфильтрацию опухолевыми клетками (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Острое ишемическое поражение печени разрешается после улучшения гемодинамики. ТП при нем не показана. Объективно подтвержденные эпизоды падения кровотока в анамнезе при ишемическом поражении печени могут отсутствовать (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Этиология ОПЧН, при которой может потребоваться экстренная ТП

Воздействие гепатотоксичных лекарственных средств. Передозировка парацетамола. Отравление парацетамолом может произойти как при однократном приеме большой дозы с целью самоубийства или демонстративной его попытки, так и при многократном приеме терапевтических или превышающих таковые доз парацетамола как обезболивающего, часто на протяжении нескольких дней (ступенчатая передозировка). Случайная передозировка может быть связана с алкогольной зависимостью, приемом нескольких содержащих парацетамол препаратов или комбинированных препаратов парацетамола и опиоидов [8, 42–44]. Чувствительность к парацетамолу повышается при уменьшении запасов глутатиона, например при голодании, обильном потреблении алкоголя, постоянном приеме некоторых лекарственных средств, в частности фенитоина [45].

Определение присутствия парацетамола в крови и его концентрации необходимо проводить при поступлении каждому больному ОПЧН, особенно при сверхострой ее форме и резком повышении уровня аминотрансфераз. Однако, даже несмотря на ослабление метаболизма парацетамола при печеночной недостаточности, к моменту поступления в стационар в крови он обычно уже не определяется и судить об этиологии приходится по клинической картине, анамнезу и типичным лабораторным показателям.

Для связанного с передозировкой парацетамола поражения печени характерен чрезвычайно высокий, обычно превышающий 10 000 МЕ/л, уровень аминотрансфераз в сыворотке при нормальном уровне билирубина. Часто уже на ранней стадии обнаруживаются метаболический

ацидоз, повышение уровня лактата в сыворотке, гипогликемия и признаки острого поражения почек. При случайной ступенчатой передозировке парацетамола повышение уровня аминотрансфераз менее значительно, но часто имеется более глубокая печеночная недостаточность. Судить о прогнозе у этой группы больных по МНО и ПВ сложно, т. к. эти показатели изменяются нерезко. Лучше использовать другие системы прогностической оценки, например шкалу последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) [16, 27, 46].

При поступлении на ранней стадии, когда в крови еще определяется высокая концентрация парацетамола, наблюдается выраженный метаболический ацидоз и высокий уровень лактата при небольшом повышении уровня аминотрансфераз и минимальной коагулопатии или ее отсутствии. Это особый синдром, отличный от ОПЧН, развивающийся позднее. Он представляет собой проявление прямого токсического действия, связанного с блокадой функции митохондрий, разрешающейся после падения концентрации парацетамола. На этой стадии показана инфузионная терапия и введение N-ацетилцистеина (НАС). Может потребоваться почечная заместительная терапия для коррекции ацидоза. Необходимо иметь в виду и такие этиологические факторы ОПП, как салицилаты, трициклические антидепрессанты или отравление метиловым спиртом.

Для ОПЧН в связи с передозировкой парацетамола характерны быстрое прогрессирование полиорганной недостаточности и ПЭ, которая за несколько часов нарастает от комы I степени до комы IV. У больных, не соответствующих критериям кандидатов на экстренную ТП, прогноз благоприятный. Выживаемость отвечающих этим критериям, по последним данным, остается на уровне 20–40 % даже при самых современных методах интенсивной терапии. Опубликованы и сообщения о значительно более благоприятном исходе консервативного лечения, несмотря на неблагоприятные прогностические факторы [16, 46]. Клиническая картина и течение поражения печени при передозировке парацетамола отличаются от таковых при гепатотоксическом действии других лекарственных средств. Применение НАС улучшает исходы при передозировке парацетамола [47–49]. При поражениях печени, вызванных другими гепатотоксичными препаратами, уровень аминотрансфераз ниже, а билирубина — выше, реже наступает дисфункция других органов. Нарушения функции печени могут носить смешанный или холестатический характер. Тип клеточной смерти зависит от этиологии, поэтому для содействия регенерации и восстановлению функции требуются разные терапевтические вмешательства [50–52].

ЛПП, не связанные с парацетамолом. ОПЧН развивается менее чем в 10 % случаев ЛПП, не связанных с парацетамолом, но в 80 % случаев приводит к смерти или требует экстренной ТП [2]. ОПЧН лекарственного генеза чаще возникает в пожилом возрасте, особенно после 60 лет [53–56]. При гепатоцеллюлярном поражении она обычно носит характер острой, при холестатическом — подострой. Сверхострое течение наблюдается нечасто, менее чем в $1/3$ случаев [57–59]. Экстази, в отличие от большинства гепатотоксичных препаратов, вызывает

сверхострую печеночную недостаточность с тяжелой гипертермией, полиорганной дисфункцией, глубоким нарушением гемостаза и тяжелым рабдомиолизом. Ее клиническая картина идентична другим формам поражения печени при тепловом шоке [37, 38]. В первые дни полиорганная недостаточность представляет большую угрозу, чем первичная печеночная. Необходимость ТП, если и возникает, то редко, несмотря на глубокие биохимические и физиологические расстройства. ТП в большинстве случаев исхода не меняет. Лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами встречаются очень редко. Их следует иметь в виду при наличии лихорадки, эозинофилии, обильной кожной сыпи и увеличении лимфоузлов. Подобные реакции чаще всего связаны с сульфопрепаратами, некоторыми антиконвульсантами и антибиотиками. Для предотвращения печеночной недостаточности при них показаны высокие дозы кортикостероидов [60]. Следует также иметь в виду, что пусковым фактором ЛПП часто бывают сопутствующие вирусные инфекции.

Наиболее часто ОПЧН наблюдается при реакциях на противотуберкулезные, особенно изониазид [61], и противомикробные, особенно нитрофурантоин и кетоконазол, препараты, антиконвульсанты, особенно фенитоин и вальпроат, нестероидные противовоспалительные средства и целый ряд препаратов других групп, например пропильтиоурацил и дисульфирам [56, 62]. Различными пульмонологическими обществами опубликованы рекомендации по ведению и отмене противотуберкулезной терапии в случае повышения уровня аминотрансфераз или появления желтухи [63].

Некоторые больные без прицельных расспросов не сообщают, что принимали лекарственные средства, особенно если дело касается наркотиков, растительных препаратов или пищевых добавок. Последние особенно распространены в странах Восточной Азии [62]. Чтобы полностью исключить возможность какой-либо лекарственной реакции как причины ОПЧН, требуется подробный расспрос больного и его родственников несколькими врачами. ЛПП может проявиться спустя несколько недель после приема препарата, поэтому надо собрать сведения о всех лекарственных средствах, полученных по рецепту или в безрецептурном доступе, витаминных добавках и растительных средствах, которые больной принимал за последние 6 мес. Кроме того, следует исключить другие причины тяжелого поражения печени, т. к. ЛПП нередко диагностируется путем исключений. Особенно это касается аутохтонного вирусного гепатита Е, который нередко ошибочно диагностируется как ЛПП и наиболее распространен в тех же демографических группах. В редких случаях причиной ишемического поражения печени бывает гипоперфузия, вызванная приемом ниацина пролонгированного действия, кокаина или метамфетамина. Для острого ишемического поражения, вызванного этими препаратами, характерен высокий уровень аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы, быстро нарастающее увеличение ПВ и повышение уровня креатинина в сыворотке. Все эти показатели нормализуются вскоре после стабилизации гемодинамики [64]. Как и при гипоксических гепатитах иной этиологии, в большинстве случаев необходимости в ТП не возникает.

Вирусные гепатиты. ОПЧН может быть вызвана вирусом гепатита В (HBV), гепатита А или гепатита Е.

Genatum B. Из вирусных гепатитов наиболее часто причиной тяжелого ОПП и ОПЧН бывает новая инфекция или реактивация HBV либо суперинфекция вирусом гепатита D при хроническом гепатите В [65, 66]. Вакцинация привела к резкому снижению заболеваемости гепатитом В и сопутствующему снижению частоты вызванной им ОПЧН [67, 68]. ОПЧН осложняется менее 4 % случаев острого гепатита В, но смертность при ней выше, чем при связанной с гепатитом А или Е [25, 68–70]. Раннее назначение противовирусной терапии снижает риск развития ОПЧН [71]. Реактивация HBV при хроническом носительстве наступает во время или после вызвавшей иммуносупрессию противоопухолевой терапии солидного злокачественного новообразования или гемобластоза и сопровождается более высокой, чем при свежей инфекции, смертностью [72, 73]. Все чаще приходится сталкиваться с реактивацией у больных, получавших ритуксимаб по поводу онкологических или иммуноопосредованных заболеваний [74, 75]. Перед применением сильных иммунодепрессантов обязательно скрининг-исследование на HBV и назначение профилактической противовирусной терапии при его положительном результате. ОПЧН, связанная с HBV, имеет фенотип острой. Как и при всех вирусных гепатитах и ОПЧН иной этиологии, старческий возраст и сопутствующие заболевания отягощают прогноз [76].

Genatum A. ОПЧН осложняется менее 1 % случаев острого гепатита А. Ее возникновению способствует несколько сопутствующих факторов [77]. Обычно она развивается при сверхостром или остром течении гепатита А, чаще наблюдается и прогностически более неблагоприятна у пожилых [78, 79].

Genatum E. Острый гепатит Е в основном связан с завозной из эндемичных регионов инфекцией, но спорадические его случаи встречаются и в Европе [80, 81]. ОПЧН при гепатите Е имеет сверхострое течение. Смертность при ней невелика, но пожилой возраст, уже существующие недиагностированные заболевания печени и беременность отягощают прогноз. В странах Азии и Африки гепатит Е протекает тяжелее, чем в Европе [85].

Другие вирусные инфекции. Инфекции, вызванные другими вирусами (вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типа, вирусом varicella-zoster), редко бывают причинами ОПЧН. Они наблюдаются в основном при иммунодефицитных состояниях, но встречаются и у лиц с нормальным иммунитетом. Отсутствие кожных поражений не исключает диагноза этих инфекций. При ОПЧН неясной этиологии показано определение ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна—Барр в сыворотке [86, 87]. ЛПП может быть спровоцировано одновременной с воздействием лекарственного средства активацией цитомегаловирусной или герпетической инфекции [88]. Такая инфекция не всегда является причиной ОПЧН, но при выборе терапевтической тактики ее следует учитывать как сопутствующий фактор. При иммуносупрессии ОПЧН может иметь вирусную этиологию.

Клинические рекомендации

Аутоиммунный гепатит. Наличие у больного ОПЧН других аутоиммунных расстройств дает основания заподозрить аутоиммунный гепатит. Часто, но далеко не всегда в подобных случаях наблюдается гиперглобулинемия и обнаруживаются аутоантитела [89–92]. В то же время аутоантитела в низких титрах нередко выявляются при поражениях печени иной этиологии. Их не следует расценивать как доказательство аутоиммунной природы поражения печени. Для установления диагноза может потребоваться биопсия печени. Рано начатая кортикостероидная терапия при аутоиммунном гепатите оказывает благоприятное действие, но при ОПЧН кортикостероиды часто неэффективны и потенциально опасны, т. к. способствуют септическим осложнениям [93]. В отсутствие улучшения на протяжении 7 дней больной должен быть внесен в лист ожидания как кандидат на экстренную ТП.

Неясная этиология. В некоторых случаях острой или подострой ОПЧН ее этиологию установить не удастся. Часть из них связана с воздействием лекарственных средств или чужеродных веществ, о котором больные не знают или не сообщают, часть фенотипически сходна с ОПЧН вирусной этиологии, но установить возбудитель инфекции не удастся [89]. В некоторых случаях впоследствии обнаруживаются проявления иммуноопосредованного расстройства, в связи с чем можно предположить аутоиммунную этиологию ОПЧН. При ОПЧН неясной этиологии, так же как и известной, наличие метаболитов парацетамола дает основание предположить его сопутствующее гепатотоксическое действие [42, 94]. По опубликованным данным, некоторые случаи ОПЧН, в которых не удается подтвердить путем исследования сыворотки диагноза распространенных вирусных инфекций, связаны с гепатитом Е, который можно выявить достаточно чувствительными и специфичными методами [70].

Рекомендации

- Самая распространенная причина тяжелого ОПП и ОПЧН — гепатотоксичные лекарственные препараты, особенно парацетамол. В каждом случае ОПЧН необходимо прежде всего исключить ее лекарственную этиологию и определить концентрацию парацетамола в сыворотке. Однако часто это исследование дает отрицательный результат. Если больной поступил уже с коагулопатией и высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке, показана терапия N-ацетилцистеином (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Ступенчатая передозировка парацетамола отягощает прогноз и чаще, чем однократная, сопровождается полиорганной недостаточностью (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Диагноз ОПЧН лекарственной этиологии, не связанной с передозировкой парацетамола, ставится путем исключений (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 2**).
- Обязателен скрининг на вирусные инфекции как основной или сопутствующий этиологический фактор (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- Аутоиммунную этиологию следует предположить при наличии у больного других аутоиммунных заболеваний, гиперглобулинемии и аутоантител, однако эти признаки могут отсутствовать, поэтому требуется биопсия печени. Кортикостероиды при раннем назначении эффективны, но при отсутствии улучшения за 7 дней больного следует внести в лист ожидания как кандидата на экстренную ТП, т. к. кортикостероидная терапия повышает смертность от септических осложнений (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Постоянное обновление European Acute Liver Failure Registry.
- Пересмотр критериев неблагоприятного прогноза с учетом достижений интенсивной терапии.
- Более широкое определение биомаркеров (например, метаболитов парацетамола, нуклеиновых кислот вирусов) для уточнения роли сопутствующих факторов в развитии ОПЧН.

Относительно редкие причины ОПЧН. При некоторых из этих причин показано специфическое лечение или вмешательство, но в большинстве случаев они оказывают благоприятное действие нескоро, поэтому при полном соответствии критериям отбора не следует откладывать ТП.

Синдром Бадда—Киари. Для острого синдрома Бадда—Киари характерны боль в животе, асцит и гепатомегалия. Синдром диагностируется на основании данных визуализирующих исследований. Необходимо обследование для выявления гиперкоагуляционных состояний и злокачественных новообразований [34, 95].

Болезнь Вильсона. Классическая картина острой болезни Вильсона включает ПЭ у молодых (до 20 лет) больных с Кумбс-негативной гемолитической анемией и высоким отношением уровня билирубина к уровню щелочной фосфатазы. В 50 % случаев имеется кольцо Кайзера—Флейшера, часто — нарушение функции почек и снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке. Уровень сывороточного церулоплазмينا может быть как очень низким, так и (в острых случаях) нормальным и даже повышенным [96, 97]. (Однако снижение уровня церулоплазмينا наблюдается и в половине случаев ОПЧН иной этиологии [98, 99].) Пусковым фактором развития ОПЧН может стать сопутствующая вирусная инфекция или несоблюдение режима медикаментозной терапии при уже диагностированной болезни Вильсона. Оценка по прогностической шкале болезни Вильсона считается надежным показателем [100].

Отравление ядовитыми грибами. Причиной ОПЧН может быть отравление ядовитыми грибами, чаще всего наиболее гепатотоксичным видом *Amanita phalloides* (бледной поганкой) [101, 102]. Отравления грибами встречаются

редко, тем не менее этот этиологический фактор не следует упускать из вида при ОПП и ОПЧН. Доступных в клинических условиях методов определения грибных токсинов нет. На возможное отравление грибами указывает развитие тяжелого желудочно-кишечного расстройства с обильной рвотой и диареей через несколько часов или дней после употребления в пищу грибов. Обычно печеночной недостаточности предшествует острая почечная вследствие гиповолемии. Прогноз оценивается так же, как при сверхострой ОПЧН другой этиологии, например вызванной передозировкой парацетамола.

ОПЧН, связанная с осложнениями беременности. Развитием ОПЧН угрожает два осложнения III триместра беременности: синдром HELLP (haemolysis [гемолиз], elevated liver enzymes [повышенный уровень печеночных ферментов], low platelets [тромбоцитопения]) и острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ). Синдром HELLP необходимо дифференцировать с острым гемолитико-уремическим синдромом и тромботической тромбоцитопенической пурпурой [103]. ОЖГБ характеризуется массивным стеатогепатозом. Первыми симптомами его обычно бывают боль в животе и тошнота. Повышение уровня аминотрансфераз относительно небольшое. Часто наблюдается гипогликемия, повышение уровня уратов в сыворотке, полиурия и полидипсия. Нередко развиваются поражения других органов, в т. ч. панкреатит [87, 103, 104]. Материнская смертность составляет около 20 %. Немедленное родоразрешение приводит как при HELLP-синдроме, так и при ОЖГБ к восстановлению функции печени. Необходимость в ТП возникает редко. Прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о высокой вероятности летального исхода и необходимости ТП, считается стойкое повышение уровня лактата на фоне тяжелой ПЭ.

При связанной с беременностью печеночной недостаточности следует также иметь в виду возможность разрыва печени как осложнения преэклампсии. Он проявляется внезапно возникшей болью в правом верхнем квадранте живота. Его необходимо дифференцировать с эмболией легочной артерии. При подкапсульном разрыве обычно удается ограничиться консервативным ведением, но при разрыве капсулы со значительным кровотечением может потребоваться лапаротомия и тампонада. Обширная подкапсульная гематома может сдавливать паренхиму печени и вызывать ее ишемию или, реже, сдавливать вены печени, что проявляется картиной, сходной с синдромом Бадда—Киари [105].

ОПЧН после гемигепатэктомии. Утрата значительной части паренхимы печени может спровоцировать ОПЧН. В отсутствие далеко зашедшего хронического поражения функция печени восстанавливается спонтанно и экстренная ТП не требуется. Она может потребоваться в ситуации ОПЧН из-за утраты функции трансплантата печени от живого донора [106].

Гипертермическое поражение при тепловом шоке. Причинами такого поражения бывают употребление рекреационных наркотиков типа экстази, тяжелая физиче-

ская работа или продолжительные занятия спортом при высокой температуре воздуха [107].

Вторичные ОПП и ОПЧН. При повышении сывороточной активности аминотрансфераз и/или холестаза в отсутствие явного первичного поражения печени необходимо обследование для выявления первопричины. Вторичное поражение печени наблюдается при целом ряде заболеваний: сепсисе [108], малярии, лептоспирозе, риккетсиозах, гипертиреозе [40, 109], болезни Стилла, гемофагоцитарном синдроме [39, 110]. При последних двух заболеваниях значительно повышается также уровень ферритина, а при гемофагоцитарном синдроме — и уровень триглицеридов. В странах Азии и Африки встречаются случаи полиорганного поражения, вовлекающего и печень, вследствие отравления желтым фосфором, обладающим митохондриальной токсичностью. Эти поражения редко расценивают как показания к экстренной ТП.

Рекомендации

- Оценка в клиническом контексте играет главную роль в диагностике малораспространенных причин ОПЧН (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Наличие при ОПЧН массивного асцита дает основание предположить синдром Бадда—Киари, для подтверждения диагноза которого необходимы визуализирующие исследования (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Кумбс-негативная гемолитическая анемия и высокое отношение билирубина/щелочной фосфатазы характерны для ОПЧН при болезни Вильсона (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При ОПЧН, связанной с синдромом HELLP или ОЖГБ, особенно при высоком уровне лактата и проявлениях ПЭ, в первую очередь необходимо экстренное родоразрешение. Показано исследование для выявления возможного наследственного дефекта метаболизма жирных кислот (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Показаны скрининговые исследования для выявления системных заболеваний, которые могут быть причинами ОПЧН (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Мероприятия общего характера, выходящие за рамки интенсивной терапии

Клиническая оценка

Оценка клинической картины и анамнестических данных, полученных от самого больного и его близких, играет ведущую роль в установлении этиологии ОПЧН, диагностике сопутствующих заболеваний и исключении состояний, при которых экстренная ТП не требуется. Кроме того, она помогает определить подтип ОПЧН по продолжительно-

Клинические рекомендации

сти интервала между появлением желтухи и первых признаков ПЭ (табл. 7).

Лабораторные исследования

В табл. 8 представлен перечень лабораторных исследований, необходимых для определения тяжести ОПЧН, ее этиологии, прогноза относительно необходимости экстренной ТП и исключения осложнений, таких как острый панкреатит. Кроме газов артериальной крови требуется определение уровня в ней аммония. Уровень мочевины крови часто бывает аномально низким и не отражает функцию почек. О ней лучше судить по диурезу и уровню креатинина.

Диагностические процедуры, наблюдение и стандарты помощи при поступлении

Перечень необходимых при поступлении диагностических процедур включает эхокардиографию (ЭхоКГ), УЗИ печени для оценки ее размеров, структуры и объема и направления кровотока в ее сосудах, УЗИ селезенки для определения размеров последней. Для оценки структуры и объема печени, состояния ее кровообращения, исключения панкреатита и такого признака цирроза, как функционирующая пупочная вена, может потребоваться аксиальная компьютерная томография (КТ) (табл. 9).

В настоящее время ведущими причинами смерти от ОПЧН считаются полиорганная недостаточность и тяжелый сепсис. Следовательно, важное место среди общих поддерживающих мероприятий должна занимать профилактика инфекций и экстренная терапия уже возникших. Контроль функций отдельных органов и как можно более ранняя коррекция их нарушений рассматриваются в последующих разделах этих рекомендаций.

Большое внимание следует уделять ранней диагностике симптомов ПЭ, таких как возбуждение и изменение уровня сознания, для чего необходимо тщательное сестринское наблюдение. Следует исключить другие причины этих расстройств (абстинентный синдром, метаболические нарушения). Благоприятное действие лактулозы или рифаксимины при ОПЧН не доказано. Неврологическую симптоматику следует контролировать каждые 2 ч. При прогрессировании ПЭ до II степени и выше больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, где есть условия для интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при дальнейшем углублении ПЭ. Применение транквилизаторов вне такого отделения противопоказано.

Хотя гипокоагуляция — одно из основных проявлений ОПЧН, в отсутствие глубокой тромбоцитопении, сочетающейся с низким уровнем фибриногена и фактора V, увеличением активированного частичного тромбопластинного времени и МНО, кровотечения наблюдаются редко [111]. По последним данным, равновесие между про- и антикоагуляционными расстройствами при ОПЧН часто сдвинуто в сторону прокоагуляции [112, 113]. Профилактическое применение факторов свертывания не рекомендуется, т. к. это влияет на МНО и ПВ, самые

Таблица 7. Личный и семейный анамнез при поступлении

Поиск этиологии:
• Прием лекарственных средств (в частности, парацетамола и содержащих его препаратов), растительных препаратов и пищевых добавок за последние 6 мес. • Наркомании и токсикомании • Попытки самоубийства или депрессия в анамнезе • Желудочно-кишечные симптомы, появившиеся после употребления в пищу грибов
Предрасполагающие к ОПЧН факторы:
• Беременность • Поездка в эндемичные по вирусным гепатитам, особенно В и Е, регионы • Иммуносупрессивная и противоопухолевая терапия • Аутоиммунные заболевания в анамнезе
Состояния, от которых зависит решение относительно экстренной ТП:
• Хроническое заболевание печени в анамнезе • Активное употребление алкоголя, алкогольная или наркотическая зависимость (решение требует индивидуального подхода) • Злокачественное новообразование в недавнем прошлом (требуется консультация специалиста) • Сопутствующая тяжелая сердечная недостаточность или заболевание легких
Промежуток времени между появлением желтухи и первых симптомов печеночной энцефалопатии

Таблица 8. Лабораторные исследования при поступлении

Для оценки тяжести заболевания:
ПВ, МНО или фактор V и полная коагулограмма, в т. ч. уровень фибриногена
Биохимические показатели функции печени, в т. ч. лактатдегидрогеназа, конъюгированный и неконъюгированный билирубин и креатининкиназа
Показатели функции почек:
• почасовой диурез • низкий уровень мочевины как маркер тяжелой дисфункции печени • оценка уровня креатинина может быть затруднена из-за высокого уровня билирубина
Газы артериальной крови и лактат
Аммоний артериальной крови
Для установления этиологии:
Токсикологический скрининг мочи и определение уровня парацетамола в сыворотке
Скрининг сыворотки на вирусные инфекции:
• HBsAg, анти-HBc IgM (ДНК HBV), исследование на вирус гепатита дельта при HBV-позитивности • анти-HAV IgM • анти-HEV IgM • анти-HSV IgM, анти-VZV IgM, CMV, HSV, EBV, полимеразная цепная реакция для выявления парвовируса и VZV
Аутоиммунные маркеры: ANA, ASMA, антитела против растворимого антигена печени, глобулиновый профиль, ANCA, HLA-типирование
Для выявления осложнений:
Липаза или амилаза
ANA — антиядерные антитела; ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов; ASMA — антитела к белкам гладкомышечных клеток; CMV — цитомегаловирус; EBV — вирус Эпштейна—Барр; HAV — вирус гепатита А; HBc — сердцевинный антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HEV — вирус гепатита Е; HSV — вирус простого герпеса; VZV — вирус varicella-zoster.

Таблица 9. Диагностические исследования, обязательный контроль и стандарты помощи при поступлении

Исследования:
- Посев секрета дыхательных путей крови, мочи - Рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ и УЗИ печени; может потребоваться аксиальная визуализация живота и грудной клетки - ЭхоКГ
Обязательный контроль:
- Насыщения артериальной крови кислородом (сатурации), АД, ЧСС и дыхания, почасового диуреза - Неврологического статуса
Стандарты помощи:
- Инфузия (10–20 %) глюкозы: поддержание уровня глюкозы ± 140 мг/дл, натрия 135–145 ммоль/л - Профилактика стрессовой язвы - Применение свертывающих факторов только при активном кровотечении - Применение N-ацетилцистеина на ранней стадии даже при непарацетамоловой этиологии
Превентивные меры:
- Избегать седации - Избегать применения гепато- и нефротоксичных препаратов
При печеночной энцефалопатии:
- Перевод на соответствующий уровень помощи (желательно, интенсивной терапии) при первых признаках изменения уровня сознания - Спокойная обстановка, приподнятый под углом $> 30^\circ$ головной конец кровати, придание голове нейтрального положения; при углублении комы до III степени интубация трахеи, ИВЛ и седация - Эмпирическое назначение антибактериальной терапии при малейших признаках расстройства гемодинамики и/или прогрессирования энцефалопатии с воспалительным фенотипом - При прогрессирующей ПЭ интубация трахеи и седация перед транспортировкой - Гарантированное восполнение ОЦК и нормализация показателей Na, Mg, PO₄, K

Таблица 10. Критерии перевода больного ОПЧН в специализированное отделение

Парацетамоловая и сверхострая ОПЧН	Непарацетамоловая ОПЧН
pH артериальной крови $< 7,3$ или HCO ₃ < 18	pH артериальной крови $< 7,3$ или HCO ₃ < 18
МНО $> 3,0$ на 2-й день или $> 4,0$ позднее	МНО $> 1,8$
Олигурия и/или повышенный уровень креатинина	Олигурия/почечная недостаточность или уровень Na < 130 ммоль/л
Изменение уровня сознания	Энцефалопатия, гипогликемия или метаболический ацидоз
Гипогликемия	Билирубин > 300 мкмоль/л (17,6 мг/дл)
Высокий уровень лактата, не снижающийся при восполнении ОЦК	Уменьшение размеров печени

важные прогностические параметры, а клинические показания к нему, если и возникают, то редко.

ОПЧН сопряжена с риском гиповолемии из-за недостаточного перорального поступления жидкости, рвоты и вазодилатации, значительно снижающей объем циркулирующей крови (ОЦК). Часто требуется одномоментное

введение жидкости с последующим переходом на постоянную инфузию, но необходимо поддерживать уровень натрия в пределах нормы и избегать объемной перегрузки. Оценка водно-электролитного баланса вне отделения интенсивной терапии затруднительна. Снижение уровня лактата в начальной фазе острой и сверхострой печеночной недостаточности отражает ответную реакцию на инфузионную терапию [114], позднее на уровень лактата влияют, скорее, два фактора: периферический аэробный гликолиз и падение клиренса за счет низкой утилизации в печени [115]. Желательно, чтобы больной употреблял большое количество жидкости, если у него нет тошноты и не нарастают симптомы ПЭ (в последнем случае питья жидкостей следует избегать, т. к. может потребоваться неотложная интубация трахеи). Вводить перед интубацией назогастральный зонд не рекомендуется во избежание рвоты, аспирации, травмы носа и связанного с ней кровотечения.

Обычно рекомендуют проводить профилактику стрессовой язвы [116, 117], хотя существенных доказательств обоснованности этой рекомендации нет. NAC препятствует нарастанию поражения печени при введении в первые 15 ч после передозировки парацетамола [118] и прогрессированию печеночной недостаточности при введении в первые 48 ч [49]. Предположительно NAC оказывает многостороннее благоприятное действие: антиоксидантное, снижающее натриевую нагрузку, противовоспалительное посредством ядерного фактора каппа В (NFkB), улучшающее микроциркуляцию за счет расширения сосудов [47, 119, 120]. При ОПЧН, не связанной с передозировкой парацетамола, NAC не повышал выживаемость в целом, но улучшал исходы у взрослых с легкой ПЭ [121]. Согласно последним педиатрическим исследованиям, охватывающим значительное число больных ОПЧН метаболической этиологии, и их метаанализу, NAC благоприятного действия не оказал [122, 123]. По данным одного исследования на моделях у лабораторных животных, NAC при длительном применении ухудшает регенерацию печени [124], по данным другого — способствует ей [125]. Кроме того, NAC, учитывая его противовоспалительное действие, рекомендуется применять не более 5 дней. Оно значимо в начале ОПЧН, во время сопровождающего ее всплеска образования цитокинов, тогда как более длительная функциональная иммуносупрессия повышает риск больничного сепсиса [126, 127].

Перевод в специализированные центры

Течение ОПЧН, особенно сверхострой, крайне непредсказуемо, поэтому в каждом случае значительного ОПЧН необходимо оценивать показания к переводу в центр ТП или специализированной медицинской помощи (табл. 10). Перевод повышает шансы на благоприятный исход даже в случаях, когда ТП, скорее всего, не потребуются. ОПЧН — редкий клинический синдром. Специализированные гепатологические центры имеют больше опыта его лечения и достигают благодаря этому лучших результатов. Изменения уровня сознания могут быть едва заметными. В то же время даже легкие проявления ПЭ свидетельствуют об угрозе жизни уже в ближайшие часы, поэтому на-

Клинические рекомендации

стоятельно рекомендуется считать перевод показанным до появления каких-либо изменений психического статуса при МНО > 1,5, гипогликемии или метаболическом ацидозе. Перед переводом больной должен быть осмотрен старшими врачами отделения интенсивной терапии, имеющими опыт перевозки больных в критическом состоянии. Если к этому времени уже появились симптомы ПЭ, показана интубация трахеи и седация для безопасности транспортировки. При транспортировке необходимо соблюдать стандарты, принятые обществами реаниматологов [128], иметь в распоряжении необходимые для поддержания ОЦК инфузионные растворы и вазотонические препараты, поддерживать нормогликемию, контролировать состояние зрачков и при стойком их расширении вводить маннитол. Транспортирующая и принимающая больного бригады должны четко координировать свои действия и совместно принимать решение при внезапных ухудшениях клинических показателей. Препятствием для катетеризации центральной вены и артерии может оказаться коагулопатия. Введения свежесмороженной плазмы, криопреципитата или концентратов факторов свертывания следует избегать, т. к. это искажает прогностически важные показатели. По современным данным, высоким риском кровотечения без явных его эпизодов сопровождаются резкие нарушения баланса свертывающей системы в сочетании с изолированным увеличением МНО, тромбоцитопенией и анемией. При выраженной тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 30 000/мкл) можно перед установкой катетера в сосуд ввести тромбоконцентрат. Более точно судить о риске кровотечения позволяет динамическая оценка гемокоагуляции (тромбоэластография) [111, 129]. Сначала катетеризируют лучевую артерию и ставят катетер большого диаметра в периферическую вену, затем, если необходимо вводить вазотонические препараты и постановка катетера во внутреннюю яремную вену представляется врачу слишком рискованной, катетеризируют бедренную вену. Это обеспечивает возможность сдавления места кровотечения и снижает риск органного повреждения, если кровотечение все же возникает. Установку катетера должен осуществлять опытный специалист, желательно под контролем УЗИ, гарантирующим, что место пункции вены располагается значительно ниже паховой связки. Постановки катетера в подключичную вену следует избегать из-за риска осложнений.

Рекомендации

- Постановка диагноза ОПЧН всегда требует всесторонней оценки клинической картины, соответствующих лабораторных и визуализирующих исследований и обсуждения с врачами специализированного центра. Особенно это важно при подострой форме (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Необходимы частая, по крайней мере дважды в день, оценка клинической картины старшим врачом и определение показателей жизненно важных функций, крови и метаболического статуса (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- Показателями функции почек являются почасовой диурез и уровень креатинина (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При прогрессировании печеночной недостаточности с вовлечением других органов показан перевод в отделение интенсивной терапии и в специализированный центр (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Прогностические биомаркеры прогрессирования ОПЧН.
- Оценка водно-электролитного баланса вне отделения интенсивной терапии.
- Диагностика сепсиса у постели больного.

Терапия органных поражений

Терапия сердечно-сосудистых расстройств

У большинства больных с ОПЧН или тяжелыми ОПП развивается системная вазодилатация с уменьшением ОЦК. На раннем этапе гиперлактатемия может быть обусловлена падением ОЦК и реагирует на его возмещение. Продолжающаяся гиперлактатемия — результат тяжелой печеночной недостаточности, делающей невозможной утилизацию лактата, в избыточном количестве образующегося вследствие начавшегося и нарастающего аэробного гликолиза (рис. 2) [130–133].

В отсутствие симптомов сердечно-легочной недостаточности (например, повышения давления в яремной вене) и при сочетании гиперлактатемии с циркуляторно-ишемическими расстройствами (периферической гипоперфузией, ацидозом, олигурией и почечной недостаточностью) весьма вероятно, что уровень лактата снизится при адекватном восполнении ОЦК. Данных, подтверждающих преимущества использования того или иного раствора для восполнения ОЦК при ОПЧН, мало. Литературные данные, касающиеся критических состояний в целом, поддерживают преимущества кристаллоидных растворов по сравнению с коллоидными [130–133]. Точный выбор зависит от биохимических показателей и клинического статуса. Первоначальное применение изотонического раствора натрия хлорида обычно эффективно. Следует избегать гиперхлоремии, т. к. она повышает риск почечной недостаточности и других осложнений [134, 135]. В дальнейшем инфузию продолжают раствором Рингера с лактатом (с учетом риска гипотоничности) или сбалансированным раствором, в котором в качестве буферного компонента используется бикарбонат или ацетат. При циррозе способность метаболизировать ацетат в большинстве случаев сохраняется, но при тяжелой сверхострой и острой печеночной недостаточности она может быть снижена. Применение альбумина при ОПЧН не изучено. Ретроспективный анализ соответствующей подгруппы участников исследования SAFE указывает на преимущества альбумина при сепсисе и сеп-

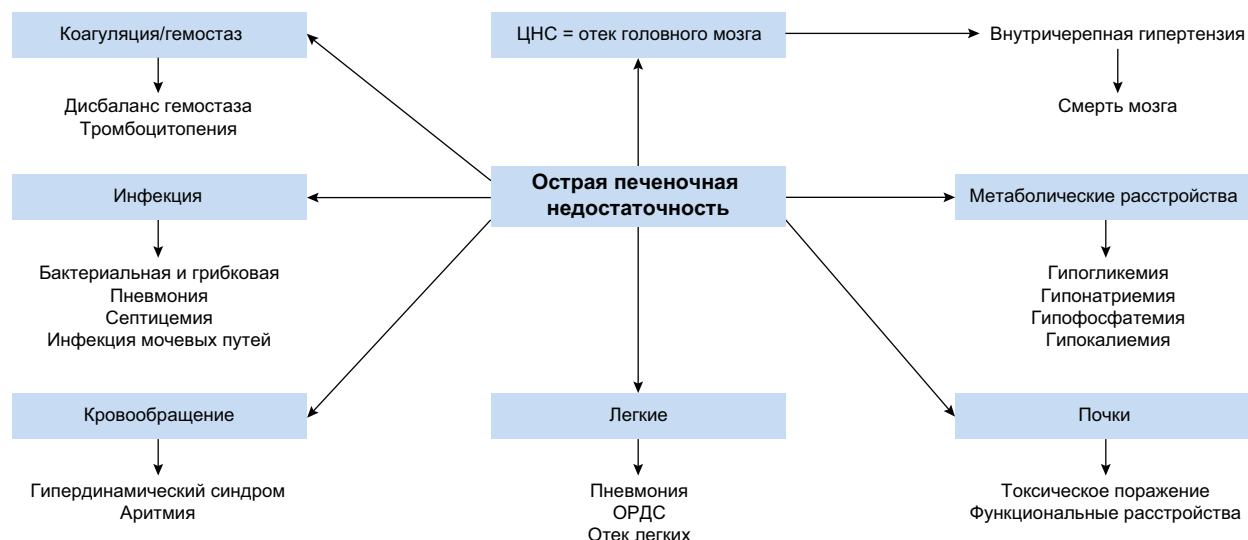


Рис. 2. Основные органоспецифические осложнения ОПЧН

тическом шоке и опасность его введения при травматических повреждениях головного мозга [136, 137]. У больных ОПЧН фенотипически могут быть представлены оба варианта. Аналогичную тенденцию (благоприятное влияние на исход при септическом шоке) выявило и более позднее исследование Albios [138]. Таким образом, альбумин следует рассматривать скорее как лекарственный препарат, чем как раствор для восполнения ОЦК.

Для оценки адекватности инфузионной терапии часто бывают необходимы дополнительные визуализирующие или инвазивные методы. Определение насыщенности кислородом крови центральной вены ($ScvO_2$) при ОПЧН, как и в других ситуациях гипердинамического кровообращения, для оценки степени волемического статуса неприменимо [139]. $ScvO_2$ бывает повышено даже при наличии гиповолемии и способности больного положительно отреагировать на ее коррекцию [140]. Цель болюсного введения жидкости — увеличение ударного объема и, как следствие, сердечного выброса. Оценить увеличение сердечного выброса можно с помощью ЭхоКГ (чреспищеводная применима только у больных, находящихся на ИВЛ). Инвазивные методы, такие как катетеризация легочной артерии или анализ контура пульсовой волны, дают возможность определить сердечный индекс, а анализ контура пульсовой волны, кроме того, степень гиповолемии. Последняя позволяет прогнозировать ответ на восполнение ОЦК. Пассивное поднятие ног как функциональная проба для его прогнозирования этого ответа малоприменима при тяжелой ПЭ [141–144].

Согласно многим данным, перегрузка жидкостью и устойчиво положительный водный баланс увеличивают смертность во многих группах больных. Высокое венозное давление сопровождается отеком тканей и усугублением расстройства микроциркуляции. Высокое давление в правых отделах сердца затрудняет венозный отток из печени и, как следствие, ухудшает восстановление ее функции и регенерацию, барьерную функцию слизистой кишечника и функцию почек [145–147]. Необходимо избегать как объемной перегрузки, так и гиповолемии.

У больных с асцитом, связанным с подострой печеночной недостаточностью, или острым синдромом Бадда—Киари повышается внутрибрюшное давление. Это изменяет реакцию на восполнение ОЦК, влечет за собой риск дисфункции кишечника и острого повреждения почек. Необходима индивидуализированная оценка реакции на восполнение ОЦК. При высоком давлении в правых отделах сердца и асците продолжающаяся инфузионная терапия мало или незначительно влияет на сердечный индекс. Дренирование асцита улучшает венозный отток и повышает сердечный индекс [148].

Сохраняющаяся после адекватного восполнения ОЦК артериальная гипотензия требует введения вазопрессорных препаратов. Поскольку при ОПЧН высокий сердечный выброс обычно сочетается с низким сосудистым тонусом, начинать рекомендуется с норэпинефрина (норадреналина гидрохлорида) в стартовой дозе 0,05 мкг/кг/мин. Если необходимая доза норэпинефрина превышает 0,2–0,3 мкг/кг/мин, добавляют небольшую (1–2 ед./ч) дозу вазопрессина [149]. Однако, по последним данным, при септическом шоке добавление вазопрессина дополнительного благоприятного действия не оказывает [150]. Предполагают, что при ОПЧН вазопрессин повышает риск церебральных осложнений [151]. Однако сравнительное исследование терлипрессина и норэпинефрина не выявило разницы внутричерепного давления (ВЧД) [152]. При использовании норэпинефрина в дозе более 0,2 мкг/кг/мин необходим контроль давления в центральной артерии (подмышечной или бедренной), т. к. контроль путем катетеризации периферической артерии недостаточно надежен. Единного мнения о том, какой уровень АД оптимален, нет, и вопрос этот исследован недостаточно. У молодых больных без предшествующей гипертензии верхняя граница адекватного среднего артериального давления (САД) составляет 60 мм рт. ст. При риске острого повреждения почек предпочтительнее, по некоторым данным, у больных с существующей хронической гипертензией поддерживать его на уровне более 75 мм рт. ст. [153]. Однако, как

Клинические рекомендации

показали исследования почечной заместительной терапии (ПЗТ), данные в пользу благоприятного влияния поддержания САД на таком уровне отсутствуют [145, 154–156]. Ряд исследований, не выявивших этой связи, показал, что стремление поддерживать такое высокое САД повышает риск побочного действия лекарственных средств [157, 158]. Недавнее рандомизированное исследование не выявило каких-либо преимуществ поддержания высокого перфузионного давления, кроме снижения риска острого повреждения почек у больных с предшествующей артериальной гипертензией. В то же время достижение высокого САД сопровождается учащением случаев фибрилляции предсердий [156].

У большинства больных ОПЧН тип кровообращения гипердинамический, но в части случаев гипоксического гепатита имеет место дисфункция как правых, так и левых отделов сердца с нарушением функции клапанов или без него. Такие случаи требуют индивидуальной тактики восполнения ОЦК и применения инотропных препаратов. Давление в правых отделах сердца необходимо снизить, чтобы улучшить венозный отток из печени и эффективность функции левых отделов сердца. Поддержание адекватного САД с помощью вазопрессорных препаратов типа норэпинефрина гарантирует достаточное коронарное перфузионное давление. Индивидуальный подход требуется при симптомах легочной гипертензии. При венозной легочной гипертензии или центральной объемной перегрузке необходим отрицательный жидкостной баланс, при артериальной — критически важен контроль pCO_2 . Благоприятное действие при ней оказывает простагландин и силденафил. Для контроля желательных параметров гемодинамики может потребоваться установка плавающего катетера в легочной артерии в сочетании с чрезгрудинной ЭхоКГ. Часто необходимы инотропные препараты, добутамин или ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон, с последующим переходом на левосимендан. Учитывая ОПЧН, дозы этих препаратов надо подбирать очень осторожно, начиная с самых низких, путем пошагового увеличения и избегать болюсного внутривенного введения. При глубокой обратимой острой дисфункции сердца уместна экстракорпоральная поддержка в виде веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [159], которая применяется только в специализированных кардиологических и гепатологических центрах, располагающих соответствующими оборудованием и специалистами. Кроме того, при гипоксическом гепатите как вторичной форме ОПЧН выявление и лечение первичных органических поражений облегчают регенерацию и восстановление функции печени. ТП не показана.

Оказывают ли благоприятное действие физиологические дозы гидрокортизона при не поддающемся вазопрессорной терапии шоке у больных ОПЧН, неясно. Влияние их на смертность не изучалось, хотя стандартная проба со стимуляцией адренокортикотропным гормоном выявляет дисфункцию надпочечников более чем в половине случаев ОПЧН. По данным одного исследования, применение кортикостероидов снижает потребность в вазопрессорных препаратах и увеличивает продолжительность жизни, т. е. дает выигрыш времени для поисков подходящего донорского органа [160–162]. Если кортикостероидная

терапия показана, ее преимущества превосходят риск сепсиса и реактивации вирусных инфекций (цитомегалии, герпетической инфекции). При сверхфизиологическом ответе на пробу со стимуляцией адренокортикотропным гормоном кортикостероиды отменяют, т. к. они, по некоторым данным, повышают смертность при септическом шоке [163]. Левенская группа предложила новое понимание дисфункции надпочечников в критических состояниях — увеличение доступности кортизола как следствие снижения печеночного и почечного катаболизма [164, 165]. В критических состояниях, в т. ч. при ОПЧН, обнаруживаются и прослеживаются различные варианты гормональных и гипоталамо-гипофизарных аномалий, значение и возможности терапии которых пока неясны [166–168].

Исследование группы USA ALF показало, что предиктором неблагоприятного исхода при ОПЧН служит высокий уровень тропонина [169], но более позднее исследование этого не подтвердило [170]. По-видимому, повышение уровня тропонина отражает стрессовое состояние миоцитов вследствие расстройств метаболизма и полиорганной недостаточности.

Рекомендации

- Большинству больных при поступлении требуется восполнение дефицита ОЦК кристаллоидными растворами (**уровень доказательности II-1, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Стойкая артериальная гипотензия требует интенсивной терапии с использованием вазопрессорных препаратов под контролем параметров гемодинамики соответствующими методами (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- В первую очередь как вазопрессорный препарат используют норэпинефрин (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Объемная перегрузка так же неблагоприятна, как и недостаточное восполнение дефицита ОЦК (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При гипоксическом гепатите показано применение инотропных препаратов (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Желательный уровень АД в опубликованных источниках точно не определен (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 2**).
- Применение гидрокортизона не снижает смертность, но уменьшает потребность в вазопрессорных препаратах (**уровень доказательности II-1, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Точная оценка волемического статуса по биомаркерам гипер- и гиповолемии.

- Исследования микроциркуляции для определения желательного уровня восполнения ОЦК относительно АД.
- Надлежащее использование веноартериальной ЭКМО при ОПЧН, связанной с гипоксическим гепатитом.

Дыхательная поддержка

При ПЭ тяжелой степени интубация трахеи и ИВЛ предохраняют от аспирации. В небольшой части случаев ОПЧН ИВЛ требуется в связи с гипоксией и дыхательной недостаточностью. Неинвазивной дыхательной поддержки у больных с глубокими метаболическими расстройствами и угрозой ПЭ следует избегать из-за высокого риска ухудшения неврологического статуса и аспирации, неуверенности в понимании больным словесных инструкций.

Интубацию трахеи выполняют стандартными, рекомендованными обществами реаниматологов и специалистов интенсивной терапии методами, но с учетом нестабильности гемодинамики и угрозы отека головного мозга при ОПЧН. Для седации обычно пользуются опиатами короткого действия и пропофолом. Последний при дефиците ОЦК может снижать АД, но в то же время уменьшает потребность головного мозга в кислороде за счет снижения уровня метаболизма и характеризуется противосудорожным действием. Параметры ИВЛ должны быть щадящими, поддерживающими альвеолы открытыми за счет небольшого дыхательного объема и соответствующего положительного давления в конце выдоха [171, 172]. Гипер- и гипокпапии следует избегать; желателен уровень CO_2 4,5–5,5 кПа (31–41 мм рт. ст.). Дыхательный объем поддерживают на уровне 6, максимум 8 мл/кг идеальной массы тела. Осложнение острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) или острым поражением легких при ОПЧН редки и не играют значимой роли среди причин смерти [173]. Туалет дыхательных путей, надлежащая физиотерапия и смена положений тела снижают риск ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Образцы секрета дыхательных путей, полученные путем непрямого бронхоальвеолярного лаважа, регулярно подвергают бактериологическому исследованию.

Рассмотрение методов ИВЛ при ОРДС выходит за рамки настоящих рекомендаций. Данных в пользу применения осцилляторной ИВЛ нет. ИВЛ в положении пронации (на животе) улучшает оксигенацию и может снизить смертность, но ее использование у больных ОПЧН с риском церебральных осложнений нуждается в подробном обсуждении [174, 175]. Высокое (> 12) положительное давление в конце выдоха требует контроля средней мозговой артерии путем доплеровского УЗИ из-за опасений передачи давления на нее. Необходима индивидуализированная оценка соотношения гипоксии, гиперкапнии и риска повышения ВЧД у постели больного. В отдельных случаях может быть показана веновенозная ЭКМО, но она применима только в центрах, имеющих опыт ее использования при ОПЧН.

Установить этиологию гипоксемии может быть весьма непросто. У части больных с гипоксическим гепатитом имеются признаки гепатопульмонального синдрома

[176], 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.

Рекомендации

- При ИВЛ у больных ОПЧН используют стандартную седацию и щадящие режимы (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Следует избегать чрезмерной гипо- и гиперкапнии (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Необходимы регулярная физиотерапия и другие меры профилактики ИВЛ-ассоциированной пневмонии (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Преимущества и опасности экстракорпоральных методов респираторной поддержки группах у больных определенных групп.

Поддержание функции желудочно-кишечного тракта

Желательно, чтобы больные ОПЧН продолжали принимать пищу. Прогрессирующая ЭП и анорексия приводят к резкому ограничению калорийности питания. Для энтерального питания требуется введение назогастрального зонда. Преимущества и опасности, связанные с этой процедурой, необходимо оценивать индивидуально. Введение зонда связано с риском кровотечения, последующее использование — с риском задержки в желудке большого объема пищи и микроаспирации при прогрессирующей ПЭ.

Рекомендации относительно пищевых потребностей при ОПЧН носят преимущественно эмпирический характер. Относительно калорийности и потребности в белке они опираются на расчеты для больных с критическими состояниями иной этиологии. Исследования показали, что определенные стандартными методами энергетические потребности несколько занижены [178–180]. При энтеральном питании необходимо контролировать уровень аммония, чтобы гарантировать отсутствие его повышения. Задержки пищи в желудке можно избежать путем постановки постпилорического зонда, но осложнения еюнального питания диагностировать труднее. Парез кишечника и неокклюзивная ишемия могут сопровождаться заселением тонкой кишки бактериальной флорой

Клинические рекомендации

толстой кишки. Решение о переводе больного на полное парентеральное питание принимают, исходя из первоначального нутритивного статуса и продолжительности периода недостаточного питания. Недавние исследования не выявили преимуществ перевода на полное парентеральное питание ранее 5–7-го дня пребывания больного в отделении интенсивной терапии [181–183].

При ОПЧН, как и при других критических состояниях, повышаются энергетические затраты в покое. Их определение в клинических условиях проводится редко, но, по опубликованным данным, они на 18–30 % выше, чем у лиц контрольной группы [184, 185]. Раннее введение энтерального питания уменьшает потерю мышечной массы и снижает риск желудочно-кишечных кровотечений. Европейское исследование нутритивной поддержки при ОПЧН показало, что парентеральное питание применяло 25 из 33 опрошенных отделений [178]. Липидные эмульсии показали себя безопасными; наиболее широко используются эмульсии ЛСТ/МСТ. При выраженной митохондриальной дисфункции избыточное количество липидов не метаболизируется и накапливаются повреждающие печень соединения. Предрасполагает к этому использование для седации больших доз пропофола. Следовательно, необходимо контролировать липидный профиль и уровень креатининкиназы и поддерживать концентрацию триглицеридов ниже 3 ммоль/л. Кроме того, у больных ОПЧН свободные жирные кислоты поступают в кровоток селезенки, что не наблюдается в норме и у больных сепсисом [186]. При ОПЧН также выявлены резкие нарушения соотношения аминокислот в плазме, характеризующиеся повышением концентрации триптофана и его метаболитов, ароматических и серосодержащих аминокислот и снижением уровня аминокислот с разветвленными цепями (лейцина, изолейцина и валина). Чрезмерное введение аминокислот усугубляет характерную для ОПЧН гипераммониемию, провоцирует отек головного мозга и внутричерепную гипертензию, поэтому при энтеральном и парентеральном питании необходим регулярный контроль уровня аммония в сыворотке.

В связи с умеренным риском панкреатита при острой и молниеносной ОПЧН при подозрении на него по клиническим данным показано аксиальное визуализирующее исследование. Ведение при панкреатите не отличается от ведения при других критических состояниях. Тяжелый панкреатит считается относительным противопоказанием к экстренной ТП.

Обычно назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП), хотя основанием для этого служат только факторы риска органной недостаточности и коагулопатия. ИПП повышают риск ИВЛ-ассоциированной пневмонии и инфекции, вызванной *Clostridium difficile* [187]. При переходе на энтеральное питание ИПП отменяют.

Рекомендации

- Энергетические затраты в покое при ОПЧН увеличиваются, в связи с чем показано энтеральное и парентеральное питание (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- При прогрессирующей энцефалопатии установки назогастрального зонда следует избегать (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При энтеральном питании необходимо контролировать уровень аммония в сыворотке (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При назначении ИПП необходимо учитывать риск ИВЛ-ассоциированной пневмонии и *Clostridium difficile* инфекции (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- ИПП отменяют при переходе на энтеральное питание (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Биомаркеры непроходимости и недостаточности тонкой кишки.

Метаболическая поддержка

ОПЧН нередко сопровождается электролитными и метаболическими расстройствами. Наиболее часто они возникают при острой и сверхострой печеночной недостаточности, особенно если она сопровождается острым поражением почек [14]. Гипогликемия, распространенное осложнение ОПЧН, имеет многофакторный патогенез: увеличение печеночной экстракции глюкозы, усиление гликолиза и ослабление глюконеогенеза в печени при недостаточности комплементарного глюконеогенеза в почках [14]. При ОПЧН, вызванной передозировкой парацетамола, гипогликемия в случаях, сопровождающихся острым поражением почек, возникает чаще, чем без него (55 и 22 % случаев соответственно) [27, 188]. Симптомы гипогликемии сходны с симптомами ПЭ, поэтому уровень глюкозы при ОПЧН необходимо контролировать часто. При сверхострой ОПЧН контроль с помощью тест-полосок проводится каждые 2 ч. Струйного введения концентрированного раствора глюкозы следует избегать, т. к. оно вызывает резкие осмотические сдвиги во внутрисосудистом и внутричерепном пространстве, но при критическом уровне гипогликемии оно может потребоваться. Гипогликемия служит предиктором острого поражения почек и повышения риска смерти [189]. Гипергликемии следует избегать, т. к. она может усугубить внутричерепную гипертензию. Уровень глюкозы рекомендуется тщательно контролировать введением инсулина, поддерживая его в пределах 8,3–10,0 ммоль/л (150–180 мг/дл) [190–193]. Однако недавний метаанализ интенсивной терапии при неврологических критических состояниях указывает на более благоприятные исходы при ориентировании на уровень глюкозы более 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) как пороговый для применения инсулина [194, 195].

Гипонатриемия при ОПЧН, особенно сверхострой, тоже наблюдается относительно часто. По ранее опу-

бликованным данным, в 32 % случаев ОПЧН, связанной с передозировкой парацетамола, уровень натрия в сыворотке ниже 130 ммоль/л [185, 197]. Имеется корреляция между уровнем натрия в сыворотке и ВЧД. Инфузия гипертонического раствора натрия хлорида для поддержания уровня натрия в сыворотке 145–155 ммоль/л эффективнее, чем стандартное ведение, снижает ВЧД и сокращает потребность в болюсных введениях при эпизодах стойкой внутричерепной гипертензии, а в первые 36 ч инфузии — и потребность в вазопрессорных препаратах [198]. Упомянутые выше данные указывают на то, что следует избегать гипонатриемии и поддерживать для предупреждения внутричерепной гипертензии относительную гипернатриемию. Однако уровень натрия не должен превышать 150 ммоль/л, т. к. более значительная гипернатриемия приводит к повреждению клеток. Следовательно, инфузионная терапия, в т. ч. введение гипертонического раствора натрия хлорида, должна быть направлена на поддержание уровня натрия в пределах 140–145 ммоль/л. При этом надо избегать перепадов уровня натрия более чем на 10 ммоль/л/сут и в соответствии с этим регулировать скорость введения [199]. По некоторым данным, НАС благоприятно влияет на поддержание уровня натрия при ОПЧН [47, 200]. Почечная заместительная терапия (ПЗТ) тоже помогает корректировать уровень натрия, поддерживать водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние [201].

Ацидоз, увеличение циркулирующего лактата и уменьшение уровня бикарбоната, характерные для острой и сверхострой печеночной недостаточности, имеют многофакторный патогенез. Он обусловлен как избыточным образованием, так и недостаточным печеночным клиренсом [131, 186, 200]. При подострой ОПЧН ацидоз наблюдается реже, возможно, за счет ощелачивающего действия гипоальбуминемии [202]. Ацидоз и высокий уровень лактата могут служить прогностическими показателями при ОПЧН вследствие передозировки парацетамола и, по-видимому, при сверхострой ОПЧН иной этиологии. При выявлении высокого уровня лактата как дополнительного прогностического фактора [130] в большинстве случаев проводили ПЗТ. Таким образом, ПЗТ при ОПЧН и ОПП вполне обоснована.

Часто наблюдаются также изменения уровня в сыворотке фосфата, магния, ионизированного кальция и калия. Их тоже надо контролировать и корректировать принятыми в клинической практике методами. Гипофосфатемия — благоприятный прогностический признак, свидетельствующий о регенерации печени [203]. Тем не менее во избежание связанной с гипофосфатемией серьезной органной дисфункции необходимо тщательное замещение дефицита фосфатов.

Рекомендации

- Ведение больного ОПЧН требует пристального внимания к аномальным биохимическим показателям и их коррекции (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- Гипогликемия при ОПЧН наблюдается часто, сопровождается увеличением смертности и требует точности коррекции, исключающей гипергликемию (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Гипонатриемия ухудшает прогноз. Уровень натрия необходимо поддерживать в пределах 140–150 ммоль/л (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Повышение уровня лактата, прогностически неблагоприятное, связано с увеличением его образования и снижением клиренса. Для коррекции ацидоза и метаболических расстройств показана ПЗТ (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Острое поражение почек и почечная заместительная терапия

Острое поражение почек наблюдается при ОПЧН часто. Наиболее распространенные классификации его тяжести: RIFLE (Risk [риск], Injury [повреждение], Failure [недостаточность], Loss of kidney function [утрата почечной функции], End-stage kidney disease [терминальная стадия почечной недостаточности]) и AKIN (Acute Kidney Injury Network). Недавно рабочей группой по острым поражениям почек (AKI) разработана пересмотренная в свете последних научных данных классификация Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Приложение ее общих принципов к острому поражению почек при ОПЧН расширяет возможности исследования его эпидемиологии, профилактики и лечения. Пересмотренные согласованные рекомендации по диагностике и ведению острого поражения почек при циррозе, опирающиеся в основном на критерии KDIGO, недавно предложил International Club of Ascites [207]. Оценка ее применимости при острых поражениях почек, связанных с ОПЧН, так же оправдана, как оценка применимости классификации KDIGO/ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) при острых поражениях почек, связанных с сепсисом и полиорганной недостаточностью.

У 40–80 % больных ОПЧН, 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 [197, 208]. Стратегия профилактики острого поражения почек включает коррекцию артериальной гипотензии, немедленное лечение инфекции, отказ от использования нефротоксичных препаратов, применение аминогликозидов и визуализирующих методов с введением контрастных веществ только по строгим показаниям, хотя в остальном преимущества их использования не превышают связанных с ним рисков.

Между специалистами разных профилей нет единого мнения о показаниях к ПЗТ при ОПЧН [209]. Обычно ПЗТ считают показанной при уремии, гиперволемии и гиперкалиемии. Однако ПЗТ при ОПЧН может быть использована для коррекции ацидоза, гипераммониемии и дисбаланса натрия, расстройств терморегуляции и метаболизма,

Клинические рекомендации

т. е. как печеночная или метаболическая заместительная терапия. Slack et al. выявили четкую корреляцию между клиренсом креатинина и аммония [210]. Таким образом, показанием к раннему применению ПЗТ служит гипераммониемия и/или прогрессирующая ПЭ.

Непрерывные методы ПЗТ предпочтительнее перемежающегося диализа. Последний сопровождается резкими метаболическими и гемодинамическими колебаниями, способствующими повышению ВЧД [8, 211]. Свободный лактатный буфер ускоряет коррекцию ацидоза. Использование антикоагулянтов при диализе служит предметом оживленных споров. Доступных вариантов три: отказ от антикоагулянтов, простациклин и цитрат. Данных о том, какой из них наиболее безопасен и эффективен при ОПЧН, очень мало. Некоторые исследования указывают, что цитрат — антикоагулянт, хорошо переносимый при циррозе, при острой и сверхострой печеночной недостаточности плохо поддается метаболизации при избыточной нагрузке им [212]. Использование цитрата при ОПЧН требует тщательного контроля уровня и соотношения общего и ионизированного кальция [213, 214].

У большинства больных ОПЧН с острым поражением почек их функция восстанавливается к моменту выписки из стационара или после ТП [197]. При ОПЧН парацетамоловой этиологии прогностически благоприятны в отношении полного восстановления функции почек женский пол, низкая оценка по модели терминальной стадии болезни печени (MELD) на 3-й день, наличие у больного при поступлении артериальной гипотензии и нетяжелые степени острого поражения почек [189, 208]. При передозировке парацетамола иногда наблюдается изолированная почечная недостаточность в отсутствие ОПЧН, при которой можно использовать перемежающийся гемодиализ [215].

Рекомендации

- Ранняя экстракорпоральная ПЗТ показана для коррекции стойкой гипераммониемии, гипонатриемии, других метаболических расстройств и расстройств терморегуляции, поддержания жидкостного баланса (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Безопасность использования при ПЗТ цитрата в качестве антикоагулянта остается предметом споров и требует тщательного контроля метаболического статуса (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- У больных ОПЧН в критическом состоянии следует применять только постоянную ПЗТ, а не перемежающийся гемодиализ (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Ведение и контроль антикоагуляции при экстракорпоральной ПЗТ.
- Показания к применению ПЗТ.

- Восстановление функции почек и его прогностические биомаркеры.

Коагуляция: контроль и ведение

Оценка коагулопатии — важнейший компонент диагностики ОПЧН. Быстрые изменения ПВ и МНО характеризуют ее тяжесть и имеют важное прогностическое значение. При ОПЧН часто обнаруживается тромбоцитопения, снижение уровня циркулирующих про- и антикоагулянтных белков и благоприятствующее фибринолизу повышение уровня активатора ингибитора плазминогена-1 (PAI-1). Однако эти нарушения коагуляции не приводят к повышению риска кровотечения. Недавний глубокий анализ расстройств коагуляции при ОПЧН показал, что в большинстве случаев эти нарушения взаимно уравновешены и в целом коагуляция остается «нормальной», несмотря на увеличение ПВ и МНО, а у значительной части больных имеется гиперкоагуляция. Это объясняется значительным повышением уровня эндогенных гепариноидов, прокоагулянтных микрочастиц, фактора фон Виллебранда и фактора VIII, снижением уровня ряда про- и антикоагулянтных факторов и выходом в кровоток более реактивных «молодых» тромбоцитов при ОПЧН [112, 113, 216–218]. Некоторые из этих изменений имеют прогностическое значение, но, как это ни странно, их количественные показатели при сверхострой и других формах ОПЧН сходны. Контроль коагуляции при ОПЧН требует общепринятых и расширенных методов (определения образования тромбина, фактора VIII и т. д.) помимо тромбоэластографии, которая все шире используется как метод, дополняющий общепринятые.

Понимание расстройств гемостаза при ОПЧН как сбалансированных подтверждает, что профилактическая коррекция коагуляции и количества тромбоцитов не оправдана. Кроме того, она может исказить прогностические показатели и повышает риск тромбоза и острого посттрансфузионного поражения легких. Коррекция коагуляции и уровня тромбоцитов требуется только в двух ситуациях. Во-первых, научные общества неврологов рекомендуют проводить инфузию свежесмороженной плазмы, криопреципитата или тромбоконцентрата при установке датчика ВЧД. Некоторые неврологи рекомендуют перед установкой датчика вводить рекомбинантный фактор VIIa, но данных относительно снижения смертности и риске тромбоза при его применении нет [217–221]. Вторая ситуация — значительное активное кровотечение, когда кроме выявления его источника и локальных мер для остановки необходима коррекция расстройств коагуляции и тромбоцитопении. Особых рекомендаций относительно тактики в подобной ситуации при ОПЧН нет, но представляются разумными достижение уровня фибриногена плазмы 1,5–2 г/л путем инфузии его концентрата в начальной дозе 25–50 мг/кг массы тела и коррекция количества тромбоцитов до уровня более 60 000/мкл [222]. В этом же контексте следует рассматривать дополнительную поддерживающую терапию, например транексамовую кислоту.

Приемлемым считается уровень гемоглобина выше 70 г/л, но при тяжелой сердечно-легочной недостаточности или субарахноидальном кровоизлиянии его надо оценивать в контексте клинической ситуации [223].

Рекомендации

- Рутинное применение свежезамороженной плазмы и концентратов свертывающих факторов не оправдано. Они показаны только в строго определенных ситуациях: при введении датчика ВЧД или активном кровотечении (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При определении показаний к гемотрансфузии исходят из желательного уровня гемоглобина 70 г/л (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Меры профилактики венозных тромбозов определяют, исходя из показателей в данный день (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Роль антикоагуляции в улучшении микроциркуляции и уменьшении повреждения печени.
- Углубление понимания расстройств коагуляции при критическом состоянии у больных ОПЧН и точек их контроля.
- Риск тромботических осложнений при ОПЧН и соответствующие терапевтические вмешательства.

Сепсис, воспаление и противовоспалительная терапия

Бактериальные, грибковые и вирусные инфекции: частота, сроки возникновения и природа

ОПЧН сопровождается риском инфекционных осложнений, сепсиса и септического шока. Инфекционные осложнения — ведущая причина смерти при ОПЧН [224–226], хотя, по последним данным, бактериемия не является независимым предиктором смерти [227]. Тяжелые, не поддающиеся лечению инфекции препятствуют ТП или осложняют ее послеоперационный период. ОПЧН сопровождается многообразными изменениями иммунной системы [228–230], 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 ОПЧН. На первом месте по частоте бактериальная пневмония (50 %), далее следуют инфекция мочевых путей (22 %), спонтанная (16 %) и связанная с венозными катетерами (12 %) бактериемия. Наиболее распространенные возбудители — кишечные бактерии и грамположительные кокки [224, 225]. По последним данным, инфекционные

осложнения, например бактериемия, стали развиваться позднее, чем в прежние годы (через медианный срок 10 дней, а не 3 дня) и среди их возбудителей преобладают грамотрицательные, а не грамположительные бактерии [227]. Кроме того, получили широкое распространение устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* и устойчивые к ванкомицину энтерококки [227]. Грибковые, в основном кандидозные, инфекции возникают приблизительно у $1/3$ больных ОПЧН, длительно нуждающихся в терапии критических состояний. Во многих случаях имеет место смешанная грибково-бактериальная инфекция. Критические состояния часто сопровождаются вирусными инфекциями и реактивацией цитомегаловирусной инфекции [231, 232]. По-видимому, они имеют место и при ОПЧН, но вопрос этот слабо освещен в литературе.

Требуется тщательное мытье рук персоналом, строжайшее соблюдение асептики при введении венозных, артериальных и мочевых катетеров и уходе за ними. Важнейшее значение имеет туалет бронхов.

Диагностика инфекции

Диагностика инфекции при ОПЧН сопряжена с трудностями, т. к. ее клиническая картина неспецифична, а такие показатели, как С-реактивный белок и прокальцитонин, неинформативны. При ведении больных ОПЧН необходимо проявлять высокую настороженность в отношении клинических проявлений инфекции [233, 234]. Возможность рано диагностировать инфекцию и начать лечение дает обязательный регулярный микробиологический контроль [224]; посев крови, мочи и других биологических жидкостей делается при поступлении. Его частота в последующем зависит от клинической ситуации. ПЭ и оценка по шкале системной воспалительной реакции (SIRS) более 2 служат значимыми предикторами бактериемии. Снижение уровня сознания, необъяснимая лихорадка и лейкоцитоз (особенно при ОПЧН вследствие передозировки парацетамола) могут быть первыми симптомами инфекции [227]. При углублении печеночной комы после первоначального улучшения, устойчивой к антибиотикам лихорадке, развитии почечной недостаточности и значительном лейкоцитозе необходим немедленный всесторонний поиск возбудителя бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, особенно у больных, получающих антибиотики широкого спектра действия. Следует использовать биомаркеры грибковой инфекции. Их определение часто дает ложноположительные результаты, но редко — ложноотрицательные [235].

Стандарты предупреждения и лечения инфекционных осложнений

При симптомах СБР, устойчивой к терапии артериальной гипотензии и необъяснимом прогрессировании ПЭ следует эмпирически применять антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении наиболее распространенных возбудителей: стафилококков, стрептококков и грамотрицательных бактерий [10].

Профилактическое внутривенное применение антибиотиков снижает частоту инфекций в некоторых группах больных ОПЧН. Однако благоприятного ее влияния на

Клинические рекомендации

выживаемость не выявлено [236]. Селективная деконтаминация толстой кишки не всасывающимися в ЖКТ антибиотиками и путем парентеральной антибиотикотерапии также на выживаемость не повлияла [237]. Отмечены связь инфекции и СБР с прогрессированием ПЭ [226, 238] и уменьшение внутричерепной гипертензии при эффективной терапии инфекции и СБР [239–241]. Однако контролируемых исследований, подтверждающих уменьшение частоты прогрессирования ПЭ или внутричерепной гипертензии при профилактическом применении антибиотиков, нет. Таким образом, правомерность обязательного профилактического применения антибиотиков при ОПЧН недостаточно доказана [236]. Эмпирически назначать антибиотики рекомендуется только кандидатам на экстренную ТП, т. к. развитие инфекции и сепсиса воспрепятствует ей.

В выборе антибиотика необходимо опираться на знание больничной микрофлоры отделения.

Системная воспалительная реакция и органная дисфункция

ОПЧН сопровождается расстройством взаимодействия иммунных механизмов. Дисбаланс профилей системных про- и противовоспалительных факторов может стать одной из причин органной недостаточности и смерти при ОПЧН любой этиологии [44, 228, 239, 242–247]. Любое поражение печени приводит к активации системы врожденного иммунитета, изменению функции макрофагов, нарушению функции нейтрофилов, первоначальной активации системы комплемента с последующим значительным снижением его уровня, нарушению фагоцитоза и опсонизации, в результате чего возникает функциональный иммунопарез. Гибель клеток печени сопровождается выбросом провоспалительных медиаторов. Он может способствовать как элиминации повреждающего фактора и регенерации ткани печени, так и прогрессированию повреждения. Локальное повреждение ткани и воспалительный ответ сопровождаются побочным феноменом выброса медиаторов хемотаксиса и провоспалительных цитокинов, который, в свою очередь, приводит к миграции в очаг повреждения моноцитов, лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов [218, 248–252]. Они секретируют вазоактивные медиаторы, активирующие тромбоцитарный и коагуляционный каскады, усиление сосудистой проницаемости, ухудшение микроциркуляции и тромбоз [113, 218]. Этот процесс вызывает СБР. В ее возникновении играет роль и выброс молекул, связанных с повреждением (например, HMGB1) из поврежденных гепатоцитов [246]. СБР, в свою очередь, запускает порочный круг, в результате которого повышение сосудистой проницаемости ведет к дальнейшему повреждению тканей. Через некоторое время равновесие смещается в сторону противовоспалительного ответа, который сопровождается подавлением иммунитета, рецидивирующими инфекциями и сепсисом и приводит к смерти [243].

СБР, вносящая вклад в прогрессирование ПЭ и снижающая шансы на ТП, является неблагоприятным прогностическим фактором, не зависящим от инфекции [44, 226]. По данным проспективного исследования у больных, умерших от ОПЧН парацетамоловой этиологии, СБР

возникла раньше и была более тяжелой, чем у выживших [253]. Точно так же СБР предшествовала развитию органной недостаточности, а высокая оценка по шкале SIRS сопровождалась высокой оценкой по шкале SOFA и высокой смертностью [208, 254].

Существует связь между СБР и инфекцией. По данным предыдущих исследований, при инфекции СБР развивается чаще и сопровождается более глубокими расстройствами физиологических процессов, чем без нее, хотя более поздние исследования подвергли это положение сомнению [227, 238]. Уровень лактата артериальной крови коррелирует с оценкой по шкале SOFA и рядом компонентов СБР [253]. Воспаление играет роль усилителя в патогенезе ПЭ и внутричерепной гипертензии, усиливая мозговой кровоток и активируя процессы воспаления в ткани мозга [255–259]. Уровень маркеров воспаления, аммония артериальной крови и мозговой кровотока коррелируют с неблагоприятным прогнозом, а уровень фактора некроза опухолей α — с мозговым кровотоком [238]. На моделях у лабораторных животных показано, что подавление воспаления в ткани мозга уменьшает его отек и снижает ВЧД [260–262].

Потенциальные биомаркеры ОПЧН: цитокины, HLA-DR и сывороточные маркеры клеточной гибели
Необходимо найти специфичные и отражающие динамику биомаркеры ОПЧН, позволяющие оценивать ее течение и прогнозировать исход. Такими маркерами могут служить экспрессия HLA-DR и биомаркеры апоптоза. У больных ОПЧН доля моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, ниже, чем у здоровых добровольцев и больных циррозом. Это снижение коррелирует с прогностически неблагоприятными показателями МНО, лактата крови, pH и тяжести энцефалопатии, равно как и с маркерами воспаления и коагуляции [264, 265]. Уровень расщепленного и нерасщепленного каспазой цитокератина-18 считается ранним предиктором исхода при тяжелом сепсисе с дисфункцией печени [249, 266]. Больные ОПЧН, у которых наступило спонтанное выздоровление, имели значительно более высокий уровень активации каспаз, чем умершие или те, кому потребовалась ТП [267, 268]. Прогностическим показателем может служить и уровень ацетилированных молекул HMGB1, секретируемых активированными макрофагами [248, 269].

Рекомендации

- Профилактическое применение антибиотиков, не всасывающихся в ЖКТ антибактериальных и противогрибковых препаратов не повышает выживаемости при ОПЧН (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Всем больным ОПЧН следует регулярно проводить микробиологическое исследование (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Раннее назначение антибиотиков показано при прогрессировании ПЭ, клинических признаках инфекции или проявлениях СБР (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- Для определения показаний к противогрибковой терапии у больных, длительно получавших интенсивную терапию в связи с полиорганной недостаточностью, следует использовать биомаркеры грибковой инфекции (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Совместное использование биомаркеров воспаления и биохимических показателей функции печени.
- Независимые биомаркеры инфекции и воспаления.
- Иммуномодулирующая терапия, способствующая регенерации печени и снижающая риск больничного сепсиса.

Головной мозг при ОПЧН

Неврологическая симптоматика

ПЭ, важнейшее проявление ОПЧН, характеризуется снижением уровня сознания и нарушением нейротрансмиссии. Глубина нарушения сознания различна и прогрессирует от дезориентации к глубокой коме. В числе других симптомов головная боль, рвота, астериксис (порхающий тремор), возбуждение, гиперрефлексия и клонусы [196]. ПЭ — клинический диагноз, требующий исключения других причин неврологического расстройства (гипогликемии, гиперкапнии, бессудорожного эпилептического статуса, инсульта, энцефалита, передозировки седативных препаратов и др.). Одно из типичных проявлений ОПЧН — клинически выраженный отек головного мозга и внутричерепная гипертензия. Их симптомы — повышение АД, брадикардия и мидриаз на фоне прогрессирования комы до III–IV степени. Течение ПЭ определяется фенотипом и исходом печеночной недостаточности и обычно соответствует изменениям других показателей функции печени. Утяжеляют его сопутствующие инфекции, несептические воспалительные процессы и недостаточность других органов [8, 226, 255, 259, 270].

Принципы ведения больных с начальными проявлениями энцефалопатии

Регулярный осмотр и исследование неврологического статуса — главное условие выявления ранних симптомов энцефалопатии и ее прогрессирования до высокой (III–IV) степени. Необходимы спокойная обстановка в палате, регулярный контроль и коррекция биохимических показателей, особенно уровня натрия в сыворотке, о чем говорилось выше. Снижение уровня аммония оказывает благоприятное действие, но польза обычно применяемых при ПЭ для этого средств (лактюлозы и рифаксимины) при ОПЧН не доказана. К тому же лактулоза повышает риск динамической кишечной непроходимости и растяжения толстой кишки.

Ведение больных с глубокой комой (низкими оценками по шкале комы Глазго — GCS)

В трансплантологических центрах больных с ПЭ III степени, как правило, интубируют и переводят на ИВЛ во избежание аспирации и с целью безопасной респираторной поддержки [10]. При ОПЧН кома III степени не сопровождается порхающим тремором. Низкая оценка по шкале GCS (обычно E1–2, V3–4 и M4) сочетается с возбуждением, часто — с агрессивностью. Углубление комы до IV степени сопровождается резким снижением оценки по GCS (до E1, V1–2 и M1–3) [14]. ИВЛ, одной из целей которой является защита головного мозга, должна соответствовать параметрам минимального риска баротравмы легких и поддержания парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) на уровне 4,5–5,5 кПа (34–42 мм рт. ст.). Как седативное средство используют пропофол. Это препятствует развитию внутричерепной гипертензии и снижает риск судорог [271]. Для достаточного обезболивания следует дополнительно применять опиаты кратковременного действия. Необходим контроль ЭЭГ и применение противоэпилептических препаратов, однако профилактическое назначение этих средств не оправдано [272]. Традиционный препарат выбора — фенитоин. Однако сейчас чаще применяют негепатотоксичные препараты, терапевтическую концентрацию которых обеспечить легче, например левитирацетам или лакозамид.

Внутричерепная гипертензия

Внутричерепная гипертензия, вызванная отеком мозга, — хорошо известное осложнение ПЭ при ОПЧН. В последнее время она встречается реже, тем не менее осложняет $1/3$ случаев ПЭ III–IV степени [8]. Наиболее часто она наблюдается при сверхострой и острой печеночной недостаточности, когда ПЭ развивается вскоре после появления желтухи [4], у детей и подростков (очевидно, в связи с относительно малым объемом свободного внутричерепного пространства), при поражении почек, сопровождающемся высоким уровнем аммония и воспалительным фенотипом, и в случаях, когда требуется применение инотропных препаратов, которые тоже часто сопровождаются воспалительным фенотипом [259]. Стойкое повышение уровня аммония артериальной крови (> 200 мкмоль/л), особенно после того, как начата терапия, тоже указывает на риск внутричерепной гипертензии [259, 273, 274], тогда как его снижение свидетельствует о низком риске [275]. Симптомы, которые можно выявить при физикальном исследовании (расширение зрачков, фиксированное или с замедленной реакцией на свет, стойкое повышение АД), недостаточно чувствительны для прогнозирования изменений ВЧД. Визуализирующие исследования более надежны, но КТ в диагностике внутричерепной гипертензии относительно неинформативна, а транспортировка больного при тяжелой ПЭ может привести к резкому повышению ВЧД, поэтому она показана только при подозрении на внутричерепное кровоизлияние или вклинение мозга с прекращением перфузии.

«Золотым стандартом» контроля ВЧД и ведения внутричерепной гипертензии считается инвазивный мониторинг. Однако его применение, по-видимому, не улучшает прогноза [220, 276, 277] и небезопасно в связи с риском внутричерепного кровотечения, которое в сочетании с отеком мозга может привести к тяжелым осложнениям и смерти. По этим причинам обоснованность инвазивного мониторинга остается предметом споров, его используют

Клинические рекомендации

лишь при высоком риске внутричерепной гипертензии и только в клиниках, имеющих большой опыт ведения неврологических проявлений ОПЧН [278–280].

Предложено несколько неинвазивных методов контроля ВЧД, но они сложны и дают большие расхождения показателей в процессе одного измерения и между измерениями. Изменения церебрального кровотока, отражающие ишемию, вазодилатацию мозговых сосудов и сопротивление кровотоку, можно оценить путем доплеровского исследования средней мозговой артерии [281]. Усиление мозгового кровотока обычно служит предиктором повышения ВЧД. Косвенные данные можно получить путем измерения насыщенности крови яремной вены кислородом. Показатели выше 80 % обычно указывают на гиперемию, ниже 55 % — на относительную ишемию. Последняя свидетельствует о высоком, не соответствующем поступлению потреблению кислорода вследствие эпилептиформной активности (повышенной потребности) или о неадекватном поступлении (гипервентиляции и гипоксии, неадекватности АД или сердечного индекса).

Лечение внутричерепной гипертензии

Меры общего характера включают приподнятое положение головного конца кровати под углом 30°, поддержание нормальной температуры тела, нормогликемии и уровня натрия в сыворотке в пределах 140–145 ммоль/л. При возможности инвазивного контроля ВЧД последнее поддерживают на уровне ниже 20–25 мм рт. ст. Разница между САД и ВЧД (церебральное перфузионное давление) должна превышать 50 мм рт. ст. Однако необходима строго индивидуализированная тактика, т. к. высокое САД часто сопровождается усилением мозгового кровотока и, следовательно, повышением ВЧД. Благоприятные исходы описаны и при низком церебральном перфузионном давлении [284].

При стойком повышении ВЧД (> 25 мм рт. ст.) или симптомах внутричерепной гипертензии показано болюсное введение гипертонического раствора натрия хлорида (2,7% 200 мл или 30% 20 мл) или инфузия 20% раствора маннитола [199] (150 мл за 20 мин) [285] в сочетании с оптимальной седацией. В отсутствие эффекта от этих мер показана кратковременная гипervентиляция, снижающая PaCO_2 до 25–30 мм рт. ст. Применять кортикостероиды не рекомендуется [285]. Чрезвычайно важно поддерживать осмолярность сыворотки ниже 320 мосмоль, для чего часто требуется ПЗТ.

При не уступающем терапии маннитолом и гипертоническим раствором натрия хлорида повышении церебрального кровотока с симптомами внутричерепной гипертензии показано болюсное внутривенное введение индометацина (0,5 мг/кг) [286]. L-орнитин-L-аргинин благоприятного действия не оказывает [287]. При не уступающей терапии внутричерепной гипертензии может быть эффективна легкая гипотермия [288, 289], однако, по данным других исследований критических состояний, она снижает ВЧД, но не уменьшает смертность [290]. Теоретически возможным вмешательством при неподдающейся терапии и не оставляющей больному шансов на выживание внутричерепной гипертензии является гепатэктомия как подготовительный этап ТП [291].

Рекомендации

- При ПЭ начальных степеней необходимы частый осмотр, проверка неврологического статуса и уровня сознания для выявления ее прогрессирования (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При энцефалопатии III–IV степени показана интубация трахеи для предотвращения аспирации и обеспечения респираторной поддержки. Необходимо регулярно контролировать симптомы внутричерепной гипертензии (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Полезным неинвазивным методом контроля является транскраниальное доплеровское исследование (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Инвазивный мониторинг ВЧД показан только ограниченной группе больных с высоким риском и прогрессирующей до III–IV степени комой, находящихся на ИВЛ. К группе высокого риска их относят при наличии одного и более из следующих факторов: а) сверхострая или острая печеночная недостаточность у ребенка или подростка; б) уровень аммония в сыворотке выше 150–200 мкмоль/л, не снижающийся, несмотря на терапевтические вмешательства (ПЗТ и инфузионную терапию); в) повреждение почек; г) необходимость введения вазопрессорных препаратов в дозе более 0,1 мкг/кг/мин (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- При подъемах ВЧД вводят маннитол или гипертонический раствор натрия хлорида. Показана кратковременная гипervентиляция под контролем сатурации крови яремной вены (для предотвращения чрезмерной гипervентиляции и риска церебральной гипоксии). При не поддающейся терапии внутричерепной гипертензии применяют индометацин и легкую гипотермию. Последняя показана только при усилении церебрального кровотока (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Разработка и оценка надежности точных неинвазивных методов измерения ВЧД.
- Связь между воспалением и раздражением головного мозга.
- Исследование модуляторов воспаления головного мозга.

Искусственные и биокombинированные устройства для печеночной заместительной терапии

В последние годы большое внимание привлекают устройства, частично замещающие функции печени. Есть надежда, что такие устройства помогут больным с тяжелой печеночной недостаточностью дожидаться трансплантации или восстановления функции печени и сделают в некото-

рых случаях ТП излишней. К сожалению, мечтам об искусственной печени суждено сбыться не скоро.

Созданные до настоящего времени устройства, замещающие некоторые функции печени, по сути представляют собой фильтры, удаляющие токсины путем гемодиализа или поглощения активированным углем, и выживаемость при ОПЧН они не увеличивают [292, 293]. На будущее важно извлечь уроки из их применения, например учесть, что публикации серий случаев всегда указывают на благоприятное действие, но правильно спланированные рандомизированные клинические исследования (РКИ) часто полностью рассеивают надежды, порожденные первоначальными сообщениями.

Так, первые сообщения указывали на улучшение показателей системной и церебральной гемодинамики и уменьшение проявлений ПЭ у больных ОПЧН [295–297] при использовании Molecular Absorbent and Recirculating System (MARS®) — системы диализа через полуволоконные двусторонние мембраны, импрегнированные альбумином и предназначенные для удаления связанных белками токсинов путем альбуминового диализа [294], и благоприятное действие системы Prometheus®, пропускающей отсепарированную плазму через адсорбционные колонки, при ОПЧН на фоне хронической недостаточности [298, 299]. Однако РКИ обеих систем продолжительностью не менее 12 мес. и их неоднократные обзоры выявили лишь уменьшение проявлений ПЭ без благоприятного влияния на уровень смертности при ОПЧН и отсутствие эффекта при ОПЧН на фоне хронической недостаточности [300, 301].

Последнее сравнительное исследование современной стандартной терапии и MARS при ОПЧН во Франции не подтвердило благоприятного влияния последней на уровень смертности, хотя у больных с парацетамоловой ОПЧН, которым ТП не проведена, отмечена тенденция к повышению выживаемости [302]. Оценивая результаты этого исследования, надо иметь в виду два обстоятельства. Во-первых, несмотря на тяжелые расстройства функции печени, при парацетамоловой ОПЧН шансы на спонтанное восстановление наиболее высоки. Во-вторых, медианный период до ТП составлял в этом исследовании 16 ч, а медианный период MARS-терапии до ТП — 1 ч. Нереально ожидать от такого кратковременного применения любой системы влияния на уровень смертности. Анализ подгрупп выявил тенденцию к повышению выживаемости только у больных, получивших 3 сеанса MARS.

Биологические системы поддержки печени сложнее, они не только облегчают выведение и метаболизацию токсинов, но и замещают функцию гепатоцитов. Такая поддержка осуществляется путем перфузии через цельный орган (человеческий или ксеногенный), перфузии отсепарированной плазмы через колонки с гепатоцитами свиньи или клетками гепатобластомы либо трансплантации гепатоцитов или стволовых клеток.

В серии случаев оригинальная система перфузии через свиные гепатоциты и угольные адсорбенты улучшала биохимические и физиологические показатели и снижала ВЧД [303, 304]. К сожалению, РКИ этой системы у больных с первичным отсутствием функции трансплантата не выявило благоприятного действия на уровень смертности,

осложнений и неврологические исходы [304]. Кроме того, усиливаются опасения передачи вирусных инфекций при ксеноперфузии. В биореакторах для печеночной заместительной терапии предпочитают использовать линии гепатоцитов или клеток гепатобластомы человека. Биомедицинская инженерия таких систем развивалась в последние 20 лет и продолжает успешно развиваться.

Система печеночной заместительной терапии Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD®), в которой используются клетки линии гепатобластомы, испытывалась в разных ситуациях и продемонстрировала благоприятное действие на физиологические и биохимические параметры, но ее использование не снизило смертность при ОПЧН. Эта система дает возможность значительно увеличить массу гепатоцитов. Ведется ее РКИ при ОПЧН и ОПЧН на фоне хронической недостаточности.

Использование для замещения функции печени трансплантации гепатоцитов или стволовых клеток остается волнующей темой. Серии случаев у детей указывают на ее благоприятное действие, особенно при наследственных метаболических расстройствах. Нужны исследования ее эффективности при ОПЧН у взрослых, хотя препятствием к ее использованию может послужить необходимость большого объема клеток для трансплантации. Требуют классификации и наиболее приемлемые места трансплантации, а также способы введения клеток [306, 307].

Заменное переливание плазмы в первые 3 дня после поступления в отделение интенсивной терапии оказывает, по данным серий случаев, благоприятное действие при ОПЧН [308, 309]. Недавно опубликованное РКИ, в котором выведенная плазма больных замещалась равным объемом свежзамороженной плазмы, выявило уменьшение смертности больных, не подвергшихся ТП, в т. ч. у тех, кто соответствовал критериям неблагоприятного прогноза, но не был внесен в лист ожидания ТП из-за сопутствующих заболеваний. Кроме выведения медиаторов и замещения плазменных факторов заменное переливание плазмы повлияло на иммунную функцию моноцитов, что, возможно, и сыграло роль в повышении выживаемости [310].

Независимо от применения всех этих систем замещения функции печени основное внимание по-прежнему следует уделять обеспечению общих высоких стандартов помощи при критических состояниях. Как показывает недавнее исследование, расстройство физиологических функций при ОПЧН часто можно корректировать соответствующими методами поддерживающей терапией, в т. ч. использованием β-блокаторов [311]. Надлежащая инфузионная терапия и ПЗТ улучшают биохимические показатели, в частности снижают уровень билирубина и аммония [312].

Использование всех экстракорпоральных систем влияет на клиренс противомикробных и седативных средств, что следует иметь в виду при выборе доз и схем введения [313, 314]. Антикоагуляция в экстракорпоральных контурах подвержена колебаниям и, по данным РКИ, может требовать применения разных антикоагулянтов. Следует учитывать, что при ОПЧН возможна устойчивость к гепарину из-за низкого уровня антитромбина III, а использование цитрата требует тщательного контроля некоторых параметров [212, 315, 316].

Клинические рекомендации

Одной из проблем при оценке эффективности систем печеночной заместительной терапии является искажение прогностически важных при печеночной недостаточности показателей функции печени. Замена переливание плазмы искажает показатели гемокоагуляции, уровня билирубина и аммония, адсорбирующие системы — показатели билирубина и аммония, функционирования биологических систем и, возможно, свертывающей системы крови. Требуется клинический опыт, чтобы отличить истинные признаки регенерации и восстановления функции печени от артефактов, связанных с применением замещающей системы, и решить, показана в данном случае ТП или целесообразно продолжать консервативное лечение.

Рекомендации

- Об эффективности систем печеночной заместительной терапии, биологических или адсорбентных, можно судить только на основании РКИ (**уровень доказательности II-1, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- РКИ заменного переливания плазмы при ОПЧН показало увеличение выживаемости без ТП и благоприятное влияние в отношении дисфункции иммунитета (**уровень доказательности I, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Замена переливание плазмы более эффективно при раннем применении у больных, которым необязательно потребовалась бы ТП (**уровень доказательности I, уровень обоснованности рекомендации 2**).

Темы для будущих исследований

- Хорошо спланированные РКИ новых систем печеночной заместительной терапии в группах больных, отобранных по строго определенным критериям.
- Показатели оценки метаболической и синтетической функций печени в динамике.
- Клиренс противомикробных препаратов и их дозирование в условиях печеночной заместительной терапии.

Трансплантация печени

За последние 40 лет ТП заняла важное место в лечении ОПЧН и изменила уровень выживаемости при ней [8, 15]. 1-летняя выживаемость после экстренной ТП несколько ниже, чем после обычной, но все же внушительна (около 80 %). Отбор кандидатов на ТП зависит не только от точности прогноза выживания без нее, но и от оценки потенциала выживаемости после нее и того, позволит ли состояние больного ее перенести [317].

Оценка и прогноз

Практически очень важно рано выявлять больных, у которых шансы на выживание без ТП крайне малы. Поскольку

прогрессирование полиорганной недостаточности часто приводит к катастрофическому ухудшению состояния в период ожидания, идентифицировать кандидатов на ТП необходимо как можно раньше.

Оценивать прогноз можно как в трансплантологическом центре, так и по месту первоначальной госпитализации больного, т. к. обсуждение тактики ведения уместно при малейших сомнениях и решение относительно перевода и необходимости ТП должно быть принято как можно раньше.

Клинические предикторы неблагоприятного прогноза

Клинические признаки, с высокой вероятностью указывающие на неблагоприятный исход без трансплантации, можно выявить и использовать для определения уровня риска уже на ранней стадии заболевания.

Энцефалопатия. Важное прогностическое значение имеет изменение уровня сознания вследствие ПЭ. Развитие ПЭ при ОПЧН у взрослых свидетельствует о критическом уровне повреждения функций печени. При подострой форме ОПЧН прогностически крайне неблагоприятна даже низкая степень ПЭ, тогда как при сверхострой с такой же степенью ПЭ прогноз выживания без ТП значительно благоприятнее. Принятие степени ПЭ как единого для всех форм и этиологических групп ОПЧН критерия перехода поражения печени в ее недостаточность — чрезмерное упрощение, не соответствующее принятым в литературе определениям. Однако любой симптом ПЭ подлежит немедленной оценке и обсуждению на месте специалистами по ведению критических состояний и служит поводом для перевода в специализированный гепатологический центр. В случаях, когда нельзя исключить другие причины снижения уровня сознания, надежным показателем его связи с ПЭ является высокий уровень аммония артериальной крови.

Внепеченочная органная недостаточность. Недостаточность других, кроме печени, органов указывает на тяжесть ОПЧН и сопровождается высокой смертностью [44, 209, 267]. Она свидетельствует о необходимости критической оценки всех значимых для терапии критических состояний показателей, вмешательства и обсуждения с врачами специализированного центра тактики ведения и показаний к транспортировке больного в него.

Неблагоприятные этиологии и формы. Даже в наше время подострая форма и неустановленная этиология ОПЧН прогностически наиболее неблагоприятны в отношении выживаемости без ТП. Подобные случаи требуют немедленного обсуждения с врачами специализированного центра [9, 93].

Тяжесть поражения печени. В отсутствие ПЭ риск прогрессирования ОПЧН оценивается глубиной нарушений функции печени. При уже развившейся ОПЧН соответствие критериям неблагоприятного прогноза и необходимость ТП более характерны для тяжелого поражения

печени. Показатели, свидетельствующие о расстройстве гемокоагуляции, имеют прогностическое значение независимо от этиологии ОПЧН, но их пороговые значения, дающие повод опасаться за исход, зависят от этиологии и течения ОПЧН и возраста больного. Например, при подострой ОПЧН МНО 2,5 — крайне тревожный признак, а при ОПЧН парацетамоловой этиологии — это не повод для серьезных опасений; у больных 30 лет и моложе уровень фактора V ниже 20 % указывает на неблагоприятный прогноз, а у больных старше 30 лет предиктором неблагоприятного исхода является его уровень ниже 30 % [318–320]. Другая проблема связана с отсутствием единообразных международных стандартов определения показателей свертывания, с которым связаны значительные расхождения опубликованных данных относительно МНО. До некоторой степени сопоставимы данные определения ПВ с контролем.

Значимость отдельных биохимических маркеров повреждения печени зависит от его этиологии. Например, уровень билирубина не имеет прогностического значения при поражении печени вследствие передозировки парацетамола, но служит главным предиктором исхода при ОПЧН во многих других случаях, особенно при подострой и острой печеночной недостаточности [321, 322].

Критерии отбора кандидатов на трансплантацию

Во всем мире для отбора кандидатов на ТП используют различные системы прогностической оценки, опирающиеся на ретроспективный анализ данных больных, подвергшихся и не подвергшихся трансплантации [267, 274, 318, 321, 322]. В деталях эти системы друг от друга отличаются, но включают ряд общих критериев (табл. 11, А). Основным показателем является наличие ПЭ, кроме того, учитываются возраст и такие показатели тяжести поражения печени, как коагулопатия и желтуха. В целом как предикторы неблагоприятного исхода, указывающие на необходимость перевода больного в трансплантологический центр, расцениваются падение уровня аминотрансфераз, гипербилирубинемия, высокое МНО и уменьшение печени.

Хотя эти критерии активно и явно успешно используют в клинической практике, опубликованных данных об их эффективности мало и ни одна система отбора не принята как универсальная. В Европе используются в основном критерии King's College и Клиши (табл. 11, В). Наиболее изучено применение критериев King's College. Метаанализы подтвердили их достаточную для клинической практики специфичность при относительно низкой чувствительности [263, 324, 325]. Недавно опубликованное исследование критериев Клиши указывает на их ограниченные чувствительность и специфичность, которые можно улучшить путем использования отдельных вариантов для ОПЧН парацетамоловой и непарацетамоловой этиологии и включения в модель показателей билирубина и клиренса креатинина [20]. Кроме того, в Великобритании недавно модифицированы национальные критерии внесения в лист ожидания ТП; повышен пороговый уровень концентрации лактата при парацетамоловой ОПЧН и разрешено вносить больных с подострой

Таблица 11. (А) Критерии неблагоприятного прогноза ОПЧН, используемые для отбора кандидатов на трансплантацию печени; (В) критерии необходимости экстренной трансплантации печени

А			
Фактор/критерии	Клиши [323]	King's College	
		[321]	Японские [6]
Возраст ^а	+	+	+
Этиология	–	+	–
Энцефалопатия ^а	+	+	+
Билирубин ^б	–	±	+
Коагулопатия ^а	+	+	+
В			
Критерии King's College			
ОПЧН вследствие передозировки парацетамола			
• рН артериальной крови < 7,3 после восполнения ОЦК и позднее первых суток после приема парацетамола • Лактат > 3 ммоль/л или • 3 следующих критерия: • тяжесть энцефалопатии выше III степени • креатинин сыворотки > 300 мкмоль/л • МНО > 6,5			
ОПЧН непарацетамоловой этиологии			
• МНО > 6,5 или • 3 из 5 следующих критериев: • гепатит неясной или лекарственной этиологии • возраст < 10 или > 40 лет • промежутков времени от появления желтухи до манифестации энцефалопатии • > 7 дней • билирубин > 300 мкмоль/л • МНО > 3,5			
Критерии Клиши (больниц Beaujon и Paul Brousse)			
• Спутанность сознания или кома (печеночная энцефалопатия 3-й или 4-й стадии) • Уровень фактора V < 20 % нормы у больных моложе 30 лет или • Уровень фактора V < 30 % нормы у больных старше 30 лет			

^а Уровень билирубина не включен в критерии оценки при ОПЧН парацетамоловой этиологии.

^б Общие для всех прогностических моделей факторы.

ОПЧН без ПЭ, отвечающих критериям неблагоприятного прогноза [317].

Благодаря улучшению методов поддерживающей терапии при ОПЧН некоторых этиологий, особенно парацетамоловой и других сверхострых, возросла доля больных, выживших без ТП. Вследствие этого использовавшиеся десятки лет критерии отбора перестали отвечать потребностям клинической практики. Исследования свидетельствуют об их возрастающей неэффективности [263, 325]. Для преодоления их ограничений предложено множество альтернативных прогностических систем и новых критериев, заменяющих или дополняющих прежние (табл. 12). Среди предложенных показатели, определение которых давно вошло в лабораторную практику (например, лактат или фосфат), и сочетанные оценки (например, баллы по шкале MELD) [203, 230, 246, 322]. В качестве замены прежних критериев предлагаются как общеизвестные лабораторные и клинические показатели, так и новые маркеры иммунной активности и повреждения гепатоцитов [240, 246, 248, 267], а также отражающая дисфункцию

Клинические рекомендации

Таблица 12. Сравнение традиционных критериев необходимости экстренной трансплантации печени с новыми

Прогностический показатель	Этиология	Предикторы неблагоприятного исхода	Чувствительность	Специфичность
Критерии King's College	Любая	См. табл. 5	69	92
Критерии Клиши	Любая	ПЭ + фактор V < 20 % (в возрасте < 30 лет) или < 30 % (в возрасте > 30 лет) III–IV степень ПЭ + фактор V < 20 %	—	—
Фактор V; отношение факторов VIII/V	Парацетамоловая	Отношение факторов VIII/V > 30 Фактор V < 10 %	91 91	91 100
Фосфаты	Парацетамоловая	$PO_4^{3-} > 1,2$ ммоль/л на 2-й или 3-й день после передозировки	89	100
APACHE II	Любая	Оценка по APACHE II > 19	68	87
Gc-глобулин	Любая	Gc-глобулин < 100 мг/л Парацетамоловая этиология Непарацетамоловая этиология	73 30	68 100
Лактат	Парацетамоловая	Лактат артериальной крови при поступлении > 3,5 ммоль/л или > 3,0 ммоль/л после восполнения ОЦК	81	95
АФП	Парацетамоловая	АФП < 3,9 мкг/л через 24 ч после пика АЛАТ	100	74
MELD	Парацетамоловая	Оценка по MELD > 33 при появлении симптомов ПЭ	60	69
	Непарацетамоловая	Оценка по MELD > 32	76	67

APACHE — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния здоровья; MELD — модель терминальной стадии болезни печени; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АФП — α-фетопротеин; ПЭ — печеночная энцефалопатия.

печени динамическая оценка метаболизма определенных веществ-маркеров (индоцианина зеленого, галактозы или метациетина) [326–331]. Многие исследования новых маркеров выявили их более высокую по сравнению с существующими критериями диагностическую эффективность, но эти исследования невелики по числу участников и имеют методологические ограничения. Надежность новых маркеров, как правило, не подвергалась внутренней и внешней оценкам, поэтому как международные они не приняты (или приняты единичные из них) и для широкого использования в практике рекомендованы быть не могут.

Рекомендации

- Прогностическая оценка может быть проведена не только в трансплантологическом центре, но и по месту первичной госпитализации больного, т. к. решения, связанные с переводом в такой центр, должны быть приняты как можно раньше (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Развитие ПЭ имеет важнейшее прогностическое значение, т. к. указывает на критический уровень расстройства функций печени. При подострой ОПЧН даже низкая степень ПЭ указывает на крайне неблагоприятный прогноз (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Отягощают прогноз тяжелое поражение печени, внепеченочная органная недостаточность и подострое течение ОПЧН (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- ТП показана при соответствии больного критериям Клиши или King's College (**уровень доказательности II-2, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Будущие исследования должны включать проспективную оценку современного естественного течения ОПЧН, отвечать строгим методологическим критериям и быть многоцентровыми и достаточным по числу участников.
- При создании прогностической модели следует избегать принятия трансплантации как исхода, равнозначного смерти без нее.

Трансплантация печени: этические проблемы, ранний послеоперационный период после нее и исход

Показания к трансплантации: этические проблемы
Главная проблема при ОПЧН — определить, кто из больных без ТП неминуемо умрет, а кто выживет без нее. Критерии показаний к экстренной ТП обязательны к применению. Показания должны быть определены как можно раньше, т. к. для подбора донорской печени требуется время.

Оценить психологическое состояние больного часто трудно, т. к. времени в распоряжении врачей мало, а ПЭ затрудняет оценку. Решение о том, является ли больной кандидатом на ТП, принимают, исходя из способности больного соблюдать ограничения и режим медикаментозной терапии и медицинского наблюдения после ТП, его семейного положения или условий жизни. Некоторые группы больных особенно подвержены риску несоблюдения посттрансплантационного режима. Так, острый гепатит В может быть последствием инъекционной наркомании. Иногда в анамнезе больного есть указания на зависимости от других веществ, хотя и не связанные с печеночной недостаточностью. Принимая решение, следует иметь в виду следующие обстоятельства: возраст

больного, наличие в анамнезе попыток самоубийства, неспособность соблюдать режим предшествующего медикаментозного лечения. Важно получить информацию, необходимую любому из врачей междисциплинарной группы, участвующих в принятии решения, из всех доступных источников: родных и друзей больного, его семейного врача, психиатра и т. д. При ОПЧН противопоказания к ТП не совпадают с общепринятыми при циррозе, такими как попытка самоубийства, продолжающееся злоупотребление алкоголем или наркозависимость, беспорядочное психосоциальное поведение. Решение о том, проводить ТП или нет, принимается исходя из совокупности психосоциальных факторов. Его основания должны быть четко объяснены и документированы. Однако отдаленный исход во многом зависит от соблюдения реципиентом печени режима посттрансплантационной терапии [332], чем объясняются значительные колебания результатов от центра к центру и от страны к стране. В любом случае независимо от того, подвергся больной ТП или нет, потребуются большие усилия, чтобы помочь ему восстановить обстановку, в которой он сможет лечиться и иметь психосоциальную поддержку. Противопоказаниями к ТП могут быть тяжелые общие заболевания, преклонный возраст, болезни легких и сердца, недавно диагностированные злокачественные новообразования, панкреатит и не уступающий терапии сепсис.

Сроки и решения

В последнее время прогноз ОПЧН улучшился, что специалисты некоторых гепатологических центров связывают с ранним переводом в них. Это дает выигрыш времени для предотвращения прогрессирования печеночной недостаточности и стабилизации состояния больных, соответствующих критериям неблагоприятного прогноза, перед ТП. В большинстве европейских стран таких больных вносят в лист ожидания как нуждающихся в экстренной ТП, что дает им приоритет при распределении донорских органов. Как только становится доступен подходящий трансплантат, повторно оценивают, позволит ли состояние больного выполнить ТП, нуждается ли он в ней или произошедшее улучшение дает возможность обойтись без нее. ТП от живого донора в отсутствие прогрессирования неблагоприятных прогностических критериев не принимают, так же как трансплантацию трупной печени.

В каких случаях тяжесть состояния больного является противопоказанием к ТП?

Единственным абсолютным противопоказанием считается необратимое повреждение головного мозга. Его критерии включают стойкое двустороннее отсутствие реакции зрачков на свет в отсутствие самостоятельного дыхания, отсутствие кровотока в средней мозговой артерии или утрату дифференцировки серого и белого веществ и признаки выпячивания крючка гиппокампа. Бактериemia, которая обнаруживается у 20–30 % больных, не является противопоказанием к ТП, способствующей адекватному ответу на антибактериальную терапию. Относительными противопоказаниями считаются прогрессирующий вазоплегический шок с быстро нарастающей потребностью

в вазопрессорных препаратах и периферической сосудистой недостаточностью, тяжелый геморрагический панкреатит и обширная ишемия тонкой кишки. Не поддающийся терапии ОРДС и геморрагический панкреатит — такие же относительные противопоказания, как синдром низкого сердечного выброса. При обсуждении решения о ТП принимают во внимание абсолютные величины прогностически значимых показателей и их относительные изменения. В принятии решения участвуют все члены многопрофильной бригады специалистов.

Тип трансплантата

При ТП по поводу ОПЧН возможности выбора наиболее подходящего трансплантата часто ограничены из-за нехватки времени. Классический вариант ортотопической ТП предполагает использование трупной печени. Это возможно, т. к. в большинстве стран больные, которым ТП требуется экстренно, вносятся в лист ожидания как имеющие приоритет. Во многих странах это дает возможность провести при ОПЧН трансплантацию в ближайшие 72 ч после внесения больного в лист ожидания. Однако из-за срочности ТП приходится использовать не самый подходящий трансплантат — печень со стеатозом или от пожилого донора. Это оказывает отрицательное влияние на исход трансплантации и выживаемость реципиентов [16]. Экстренностью оправдывают и использование трансплантата, несовместимого по антигенам системы АВ0. Успешная трансплантация несовместимой по АВ0 печени возможна, однако сопряжена со значительно более высоким риском тяжелой реакции отторжения, инфекционных осложнений, необходимости повторной трансплантации и смерти [334, 335]. Прогностически неблагоприятными факторами также служат возраст больного старше 45 лет и необходимость вазопрессорной поддержки. Однако за прошедшие годы частота благоприятных исходов увеличилась [16, 336, 337].

Интересным подходом, опирающимся на способность печени к регенерации, является вспомогательная ортотопическая ТП. Она состоит в сочетании резекции печени реципиента с ортотопической трансплантацией части трупной печени [338]. Предполагается, что функционирующий трансплантат поможет больному пережить ОПЧН до регенерации собственной печени. При нормализации функции регенерировавшей печени реципиента дозы иммунодепрессантов медленно, но неуклонно снижают, что приводит к постепенной атрофии трансплантата [339, 340]. Такая стратегия небезопасна, т. к. сопряжена с высоким риском кровотечения и посттрансплантационных осложнений. Регенерация собственной печени наступает в значительном проценте случаев, но требует продолжительного времени для своего завершения [341]. В связи с этим вспомогательная ортотопическая ТП применима только у больных с высоким потенциалом регенерации печени — молодых и тех, у кого ОПЧН вызвана гепатитом А или отравлением парацетамолом, и не показана при тяжелой ПЭ и высоком риске необратимого повреждения мозга.

ТП от живого донора в странах Европы и США проводят редко, т. к. доступен трупный орган. Кроме того, она связана с тяжелой эмоциональной нагрузкой для близких

Клинические рекомендации

донора и, как экстренная операция, с риском периоперационных осложнений у него. Иное положение в странах Азии, где трупные органы малодоступны и ТП от живого донора широко практикуется. Результаты ее в странах Азии не хуже, чем трансплантации трупной печени в Европе и США [342].

Специфические проблемы и ранние осложнения

Условия, при которых проводится ТП по поводу ОПЧН, отличаются от условий плановой ТП. Она нередко выполняется на фоне внепеченочной органной недостаточности и не лучшим по качеству трансплантатом. Основные осложнения и причины смерти в ближайший посттрансплантационный период — сепсис, прогрессирующая на фоне вазоплегического шока органная недостаточность, дисфункция или недостаточность трансплантата. Смерть от отека и вклинения мозга сейчас представляет собой редкость [8, 317]. Повторная трансплантация после экстренной ТП требуется чаще, чем после плановой. Ее главные причины — первичное отсутствие функции или тяжелая дисфункция трансплантата и тромбоз печеночной артерии. За прошедшие годы процент благоприятных исходов повысился.

Рецидив HBV-инфекции после ТП по поводу молниеносного гепатита В или D

Рецидив HBV-инфекции после ТП по поводу молниеносного гепатита В возможен, но встречается гораздо реже, чем после трансплантации по поводу цирроза HBV-этиологии. Современные противовирусные препараты позволяют предупредить его [343].

Качество жизни и отдаленная выживаемость

Качество жизни после ТП по поводу ОПЧН, как правило, не хуже, чем после ТП по поводу хронической печеночной недостаточности. Большинство молодых реципиентов возвращается к нормальной социальной жизни и работе. Психологические трудности могут наблюдаться в ранний посттрансплантационный период. Они объясняются в основном ПЭ, перенесенной до ТП, и психологической неподготовленностью к трансплантации [332]. Отдаленная выживаемость в целом высокая. Частота смертельных исходов в первый год после ТП невелика. Это объясняется молодым возрастом больных, редкостью рецидивов HBV-инфекции после молниеносного гепатита В и отсутствием риска рецидива хронического гепатита. Главной угрозой остается хроническое отторжение трансплантата.

Рекомендации

- Оценка показаний к экстренной ТП при ОПЧН требует участия мультидисциплинарной группы специалистов, имеющих опыт в данной области (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).

- Больных ОПЧН с угрозой прогрессирования, которым может потребоваться ТП, необходимо переводить в специализированные гепатологические центры, где условия оценки показаний к ней более благоприятны, до появления симптомов ПЭ (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Внесенные в лист ожидания ТП больные ОПЧН должны иметь приоритет при распределении донорского органа (**уровень доказательности III, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Противопоказанием к ТП является необратимое повреждение мозга (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Больным, перенесшим ТП по поводу острого гепатита В, необходимо продолжать противовирусную терапию для подавления репликации HBV (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Определение противопоказаний к ТП при ОПЧН и подтверждение их правильности.
- Определение и подтверждение критериев целесообразности ТП при ОПЧН.
- Уточнение роли вспомогательной ортотопической ТП в терапии ОПЧН.
- Оценка отдаленных исходов ОПЧН после ТП и спонтанного восстановления функции печени, в т. ч. качества жизни.
- Биомаркеры потенциала регенерации.

Острая печеночная недостаточность у детей

ОПЧН у детей определяется как мультисистемный синдром, включающий коагулопатию печеночного происхождения, не поддающуюся коррекции витамином К (ПВ > 15 или МНО > 1,5 при наличии симптомов ПЭ или ПВ 20 или МНО 2,0 независимо от наличия или отсутствия ПЭ). Важнейший критерий ОПЧН — отсутствие предшествующего хронического поражения печени. Из этого определения следует, что ПЭ не является основным критерием диагноза ОПЧН у детей [96].

Наиболее распространенные причины

По данным опубликованных серий случаев в Азии и Южной Америке, ведущий этиологический фактор ОПЧН — острый вирусный гепатит. В Европе и Северной Америке этиология ОПЧН остается неясной приблизительно в половине случаев. При неясной этиологии ОПЧН протекает тяжелее и без ТП чаще приводит к смерти. Примерно в 10 % случаев ОПЧН сопровождается недостаточностью костномозгового кроветворения, развивающейся одновременно или через несколько недель либо месяцев после первых симптомов ОПЧН [344].

Парацетамол, наиболее распространенная причина ОПЧН вследствие гепатотоксичности лекарственных средств, в терапевтических дозах для здоровых детей безопасен, но случайная передозировка может приводить к ОПЧН. Тщательное выяснение подробностей приема парацетамола помогает установить этиологию.

Диагностика аутоиммунного гепатита, проявившегося как ОПЧН, представляет трудности, т. к. аутоантитела при нем обнаруживаются не всегда. В большинстве случаев можно выявить антитела к микросомам печени и почек. При связанной с аутоиммунным гепатитом ОПЧН с ПЭ у детей обычно никакая иммуносупрессивная терапия неэффективна и требуется экстренная ТП [345, 346]. Гигантоклеточный гепатит часто сочетается с аутоиммунной гемолитической анемией [347]. О высокой частоте ОПЧН неустановленной этиологии и ее более благоприятном прогнозе у детей старшего возраста сообщают Kathemann et al. — авторы выполненного в одной клинике исследования [348].

Поражение печени новорожденного вследствие образования у беременной аллоиммунных антител к ней, ранее известное как неонатальный гемохроматоз, — наиболее распространенная причина ОПЧН в неонатальный период [349]. Высокий уровень ферритина — чувствительный, но неспецифичный признак этого заболевания. Ценным диагностическим показателем можно считать перенасыщение железом трансферрина с относительной гипотрансферринемией. Информативный метод диагностики — щипковая биопсия мелкой щечной слюнной железы. Обнаружение в ней железа с высокой вероятностью указывает на неонатальный гемохроматоз.

Одна из ведущих причин ОПЧН у детей — наследственные метаболические расстройства. Необходима высокая настороженность в отношении таких расстройств, т. к. немедленное вмешательство в виде исключения из питания определенных компонентов или перевода на определенные лечебные питательные смеси может спасти больному жизнь. При ОПЧН без желтухи показано обследование для исключения наследственных метаболических расстройств.

Митохондриальную гепатопатию следует иметь в виду при гипогликемии, рвоте, коагулопатии, ацидозе и высоком уровне лактата в сочетании с неврологическими симптомами или без них. Прием натрия вальпроата может демаскировать уже существующую митохондриальную цитопатию [350], поэтому, прежде чем отнестись к повреждению печени на счет этого препарата, необходимо выполнить исследование для исключения митохондриальной гепатопатии.

Распространенная причина ОПЧН у детей — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Этот термин объединяет группу наследственных и приобретенных заболеваний, проявляющихся расстройством иммунорегуляции, коагулопатией, высокой лихорадкой, гепатоспленомегалией, высоким уровнем щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, изменениями в мазке периферической крови. Для подтверждения диагноза требуется исследование костного мозга или биопсия печени.

Прогноз

Прогноз при ОПЧН в значительной степени зависит от этиологии. Наиболее информативными прогностическими

показателями исхода являются ПВ и МНО. Молниеносная болезнь Вильсона без экстренной ТП всегда приводит к летальному исходу. Ценным предиктором исхода у больных с высоким риском смерти без ТП считается пересмотренный прогностический индекс болезни Вильсона [61, 97]. Эта шкала включает уровень билирубина, МНО, уровень аспартатаминотрансферазы, количество лимфоцитов в периферической крови и уровень альбумина в момент постановки диагноза. Количество баллов 11 и более указывает на высокую вероятность летального исхода. Чувствительность шкалы 93 %, специфичность 98 %, положительная прогностическая ценность 88 %.

Ведение

Необходимо выяснить подробности начала заболевания, семейный анамнез относительно заболеваний печени и родственного брака, возможную связь заболевания с приемом лекарственных средств или воздействием ядов. При осмотре следует обращать внимание на герпетические высыпания на коже, проявления хронического поражения печени, наличие кольца Кайзера—Флейшера, заметного при осмотре глаз с помощью щелевой лампы.

Специфика ведения ОПЧН у детей заключается в следующем:

- 1) ограничение поступления белка до менее 1 г/кг показано только при наследственных дефектах цикла мочевины и органической ацидемии;
- 2) при ОПЧН у новорожденных до исключения герпетической инфекции показано внутривенное введение ацикловира в высокой дозе;
- 3) детям, находящимся в палатах и отделениях интенсивной терапии, показано профилактическое введение антибиотиков широкого спектра действия и противогрибковых препаратов;
- 4) мониторинг ВЧД как рутинную процедуру не используют, но при симптомах внутричерепной гипертензии у детей старше 2 лет, ожидающих ТП, он может быть показан;
- 5) перевод на ИВЛ показан при ПЭ III степени или I–II степени с возбуждением, требующим седации [96, 351].

ТП — единственный метод, способный, по подтвержденным данным, улучшить исход ОПЧН у детей при соответствии критериям неблагоприятного прогноза. Критерии внесения в лист ожидания не подвергались формальной оценке надежности, но в настоящее время общепринятыми критериями внесения считаются МНО > 4,0 и уровень общего билирубина более 300 мкмоль/л независимо от наличия или отсутствия ПЭ, т. к. они свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе без ТП [351, 352]. Противопоказаниями к ТП служат стойкое расширение зрачков, не поддающийся терапии сепсис и тяжелая дыхательная недостаточность (ОРДС). Относительные противопоказания: нарастающая потребность в инотропных препаратах, не уступающая терапии инфекция, наличие в анамнезе тяжелого или прогрессирующего неврологического расстройства, которое неминуемо приведет к необратимому поражению мозга, системные заболевания, такие как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, которые ТП не излечивает.

Клинические рекомендации

Рекомендации

- Наличие энцефалопатии не является обязательным для постановки диагноза ОПЧН критерием (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Некоторые причины ОПЧН, в частности наследственные метаболические расстройства, специфичны для детского возраста (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).
- Критерии определения необходимости ТП у детей отличаются от таковых у взрослых (**уровень доказательности II-3, уровень обоснованности рекомендации 1**).

Темы для будущих исследований

- Международные эпидемиологические исследования ОПЧН у детей.
- Уточнение показаний к ТП у детей.
- Оценка наилучшей клинической практики ведения ОПЧН у детей путем рандомизированных исследований и статистическими методами.

Конфликты интересов

Д-ра Bernardi, Simpson, Larsen, Wendon, Manns и Dhawan заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Yaron Ilan — консультант компаний Immuron, Teva, Enzo Biochem, Protalix, Therapix, Nasvax, Exalenz, Tiziana и Natural Shield.

Д-р Escorsell сообщил то же относительно компании Vital Therapies вне связи с данной работой.

Д-р Bernal сообщил о получении личных вознаграждений от компаний Oserra Therapeutics и Vital Therapies вне связи с данной работой.

Д-р Samuel сообщил то же относительно компаний Astellas, BMS, Gilead, LFB, MSD, Novartis, Roche, Biotest, Abbvie, Intercept вне связи с данной работой.

Уведомления

EASL благодарит рецензентов, принявших участие в разработке данных рекомендаций, Ali Canbay, Francois Durand и Ludwig Kramer.

Группа отмечает исключительный вклад William Bernal в разработку рекомендаций в целом и рекомендаций по ведению острой печеночной недостаточности.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.

Литература

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Andrade RJ, Lucena MJ, Fernandez MC, Pelayo G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
- [3] Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282–398.
- [4] O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273–275.
- [5] Bernau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252–253.
- [6] Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849–861.
- [7] Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, Gupta SD, Krisch RE, Liaw YF, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403–404.
- [8] 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.
- [9] Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288–294.
- [10] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201.
- [11] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
- [12] Lee JH, Kweon OJ, Lee MK, Lee HW, Kim HJ, Kim HR. Clinical usefulness of international normalized ratio calibration of prothrombin time in patients with chronic liver disease. *Int J Hematol* 2015;102:163–169.
- [13] Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernandez-Ramos R, Ponce-de-Leon S, Cordoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011;56:3014–3023.
- [14] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med* 2013;369:2525–2534.
- [15] Germani G, Theodoridou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288–296.
- [16] Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.
- [17] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, 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.
- [18] Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal. *Can J Gastroenterol* 2002;16:672–676.
- [19] Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation—12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055–1162.
- [20] Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerc C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 2015;21:512–523.

- [21] Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389–1395.
- [22] Uribe M, Buckel E, Ferrario M, Godoy J, Blanco A, Hunter B, et al. Epidemiology and results of liver transplantation for acute liver failure in Chile. *Transplant Proc* 2003;35:2511–2512.
- [23] Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:154–159.
- [24] Mudawi HM, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007;52:3266–3269.
- [25] Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224–231.
- [26] Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:664–669 e2.
- [27] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:285–294.
- [28] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59:1561–1569.
- [29] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:273–282.
- [30] Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M, Wree A, Blomeyer S, Best J, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014;90:240–247.
- [31] Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, Phillips MJ, Cameron R, Roberts EA, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18:1370–1376.
- [32] Rich NE, Sanders C, Hughes RS, Fontana RJ, Stravitz RT, Fix O, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1025–1028.
- [33] Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998;42:576–580.
- [34] Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878–884.
- [35] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012;32:1039–1052.
- [36] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011;37:1302–1310.
- [37] Campos Franco J, Martinez Rey C, Perez Becerra E, Gonzalez Quintela A. Cocaine related fulminant liver failure. *An Med Interna* 2002;19:365–367.
- [38] Lange-Brock N, Berg T, Muller AR, Fliege H, Neuhaus P, Wiedenmann B, et al. Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA). *Z Gastroenterol* 2002;40:581–586.
- [39] Maharaj R, Pingitore A, Menon K, Kane P, Wendon J, Bernal W. MDMA-induced acute liver failure and transient abdominal pneumatosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:963.
- [40] Price B, Lines J, Lewis D, Holland N. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: A fulminant syndrome associated with multiorgan failure and high mortality that frequently masquerades as sepsis and shock. *S Afr Med J* 2014;104:401–406.
- [41] Anand AC, Garg HK. Approach to clinical syndrome of jaundice and encephalopathy in tropics. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:S116–S130.
- [42] Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364–1372.
- [43] James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676–e681.
- [44] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:113–118.
- [45] Craig DG, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. The systemic inflammatory response syndrome and sequential organ failure assessment scores are effective triage markers following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:219–228.
- [46] Craig DG, Zafar S, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1408–1415.
- [47] Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572–1573.
- [48] Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, Alexander GJ, Williams R. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *BMJ* 1990;301:964–966.
- [49] Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026–1029.
- [50] McGregor AH, More LJ, Simpson KJ, Harrison DJ. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:221–227.
- [51] Dechene A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP, El Fouly A, et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010;52:1008–1016.
- [52] Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, Sowa JP, Kassalik M, Gieseler RK, et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 2010;53:639–647.
- [53] Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Lucena MI, Andrade RJ. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? *J Hepatol* 2015;62:751–752.
- [54] Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengochea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:820–827.
- [55] Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451–455.
- [56] Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065–2076.
- [57] Roales-Gomez V, Molero AI, Perez-Amarilla I, Casabona-Frances S, Rey-Diaz-Rubio E, Catalan M, et al. DRESS syndrome secondary to ibuprofen as a cause of hyperacute liver failure. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:482–486.
- [58] Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, et al. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure. *Arch Pediatr* 2004;11:1073–1077.
- [59] Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, Pirmohamed M, Mutimer DJ. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract* 2005;59:988–991.
- [60] Kocaoglu C, Cilasun C, Solak ES, Kurtipek GS, Arslan S. Successful Treatment of antiepileptic drug-Induced DRESS syndrome with pulse methylprednisolone. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:928910.
- [61] Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients

Клинические рекомендации

- with combination antituberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:161–167.
- [62] Wai CT, Tan BH, Chan CL, Suttedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007;27:465–474.
- [63] Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:37–49.
- [64] Hosseinnazhad A, Vijayakrishnan R, Farmer MJ. Acute renal failure, thrombocytopenia, and elevated liver enzymes after concurrent abuse of alcohol and cocaine. *Clin Pract* 2011;1:e35.
- [65] Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2014;15:21455–21467.
- [66] Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407–1417.
- [67] Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill* 2008;13, pii=18880.
- [68] Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003;35:404–408.
- [69] Pande C, Sarin SK, Patra S, Bhutia K, Mishra SK, Pahuja S, et al. Prevalence, risk factors and virological profile of chronic hepatitis B virus infection in pregnant women in India. *J Med Virol* 2011;83:962–967.
- [70] Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1836–1842.
- [71] Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009;80:235–240.
- [72] Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:209–215.
- [73] Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306–1311.
- [74] Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:235–244.
- [75] Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res* 2008;13:483–486.
- [76] Wai CT, Fontana RJ, Polson J, Hussain M, Shakil AO, Han SH, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat* 2005;12:192–198.
- [77] Ajmera V, Xia G, Vaughan G, Forbi JC, Ganova-Raeva LM, Khudyakov Y, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011;18:e167–e174.
- [78] Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006;44:1589–1597.
- [79] Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613–618.
- [80] Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thuraiarah P, Ramnarace R, Warshow U, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:579–585.
- [81] Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009;44:74–77.
- [82] Bernuau J, Nicand E, Durand F. Hepatitis E-associated acute liver failure in pregnancy: an Indian puzzle. *Hepatology* 2008;48:1380–1382.
- [83] Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:213–224.
- [84] Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, Kumar A, Kar P. Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol* 2013;85:620–626.
- [85] Borkakoti J, Ahmed G, Hussain SA, Rai A, Kar P. Novel molecular alterations in the ORF 2 capsid gene of hepatitis E virus in patients with acute liver failure in North India. *Arch Virol* 2014;159:3391–3394.
- [86] Levitsky J, Duddempudi AT, Lakeman FD, Whitley RJ, Luby JP, Lee WM, et al. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:1498–1504.
- [87] Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codes L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005;11:1550–1555.
- [88] Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatology* 2015;63:503–514.
- [89] Bernal W, Ma Y, Smith HM, Portmann B, Wendon J, Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. *J Hepatol* 2007;47:664–670.
- [90] Bernal W, Meda F, Ma Y, Bogdanos DP, Vergani D. Disease-specific autoantibodies in patients with acute liver failure: the King's College London Experience. *Hepatology* 2008;47:1096–1097.
- [91] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433–1444.
- [92] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612–621.
- [93] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [94] James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1779–1784.
- [95] Oldakowska-Jedynak U, Ziarkiewicz M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Dwilewicz-Trojaczek J, Gornicka B, Nyckowski P, et al. Myeloproliferative neoplasms and recurrent thrombotic events in patients undergoing liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a single-center experience. *Ann Transplant* 2014;19:591–597.
- [96] Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278–283.
- [97] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441–448.
- [98] Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167–1174.
- [99] Loudianos G, Zappu A, Lepori MB, Dessi V, Mameli E, Orru S, et al. Acute liver failure due to Wilson's disease with overlapping

- autoimmune hepatitis features: the coexistence of two diseases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e23–e24.
- [100] Matthews CE, Goonasekera C, Dhawan A, Deep A. Validity of pediatric index of mortality 2 (PIM2) score in pediatric acute liver failure. *Crit Care* 2014;18:665.
- [101] Gores KM, Hamieh TS, Schmidt GA. Survival following investigational treatment of amanita mushroom poisoning: thistle or shamrock? *Chest* 2014;146:e126–e129.
- [102] Vanooteghem S, Arts J, Decock S, Pieraerts P, Meersseman W, Verslype C, et al. Four patients with *Amanita Phalloides* poisoning. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77:353–356.
- [103] Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2520–2526.
- [104] Holt EW, Guy J, Gordon SM, Hofmann JC, Garcia-Kennedy R, Steady SL, et al. Acute liver failure caused by herpes simplex virus in a pregnant patient: is there a potential role for therapeutic plasma exchange? *J Clin Apher* 2013;28:426–429.
- [105] Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014;65:137–149.
- [106] Paugam-Burtz C, Wendon J, Belghiti J, Mantz J. Case scenario: postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology* 2012;116:705–711.
- [107] Borregaard L, Lyngsoe BK, Fenger-Eriksen C, Gronbaek H, Brandsborg B. Acute liver failure following heat stroke after participating in a running event. *Ugeskr Laeger* 2014;176:V01130075.
- [108] Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016;42:16–27.
- [109] Somasundaram A, Loganathan N, Varghese J, Shivakumar S, Jayanthi V. Does leptospirosis behave adversely in cirrhosis of the liver? *Indian J Gastroenterol* 2014;33:512–516.
- [110] Berry PA, Bernal W, Pagliuca A, Sizer E, Salisbury JR, Wendon JA, et al. Multiple organ failure and severe bone marrow dysfunction in two 18 year-old Caucasian patients: Epstein-Barr virus and the haemophagocytic syndrome. *Anaesthesia* 2008;63:1249–1254.
- [111] Habib M, Roberts LN, Patel RK, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672–678.
- [112] Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT, Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013;58:752–761.
- [113] Lisman T, Bakhtiari K, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J Thromb Haemost* 2012;10:1312–1319.
- [114] Bernal W. Lactate is important in determining prognosis in acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:209–210.
- [115] Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005;365:871–875.
- [116] Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015;41:833–845.
- [117] Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:576–585.
- [118] Buckley NA, Dawson AH, Juurlink DN, Isbister GK. Who gets antidotes? Choosing the chosen few. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:402–407.
- [119] Harrison P, Wendon J, Williams R. Evidence of increased guanylate cyclase activation by acetylcysteine in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996;23:1067–1072.
- [120] Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852–1857.
- [121] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–864.
- [122] Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542–1549.
- [123] Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:594–599.
- [124] Yang R, Miki K, He X, Killeen ME, Fink MP. Prolonged treatment with N-acetylcysteine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. *Crit Care* 2009;13:R55.
- [125] Silva SM, Carbonel AA, Taha MO, Simoes MJ, Montero EF. Proliferative activity in ischemia/reperfusion injury in hepatectomized mice: effect of N-acetylcysteine. *Transplant Proc* 2012;44:2321–2325.
- [126] Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, Bajaj JS, Mirshahi F, Cheng J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int* 2013;33:1324–1331.
- [127] Kim do Y, Jun JH, Lee HL, Woo KM, Ryoo HM, Kim GS, et al. N-acetylcysteine prevents LPS-induced pro-inflammatory cytokines and MMP2 production in gingival fibroblasts. *Arch Pharm Res* 2007;30:1283–1292.
- [128] Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care* 2015;19:62.
- [129] Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362–371.
- [130] Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558–563.
- [131] 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.
- [132] Levy B, Perez P, Perny J. Where does the lactate come from? A rare cause of reversible inhibition of mitochondrial respiration. *Crit Care* 2010;14:136.
- [133] Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008;30:417–421.
- [134] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs. saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLiT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701–1710.
- [135] Yunus NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:257–264.
- [136] Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Albumin supplementation and organ function. *Crit Care Med* 2007;35:987–988.
- [137] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–2256.

Клинические рекомендации

- [138] Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412–1421.
- [139] Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* 2012;19:252–258.
- [140] Puskarich MA, Jones AE. Clearing lactate is clearly better Ellipsis but how much? *Crit Care Med* 2014;42:2149–2150.
- [141] Monnet X, Chemla D, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Measuring aortic diameter improves accuracy of esophageal Doppler in assessing fluid responsiveness. *Crit Care Med* 2007;35:477–482.
- [142] Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, Chemla D, Anguel N, Osman D, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Crit Care Med* 2011;39:1394–1399.
- [143] Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:951–956.
- [144] Monnet X, Rienzo N, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402–1407.
- [145] Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
- [146] Mitchell KH, Carlboom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1837–1844.
- [147] Chen H, Wu B, Gong D, Liu Z. Fluid overload at start of continuous renal replacement therapy is associated with poorer clinical condition and outcome: a prospective observational study on the combined use of bioimpedance vector analysis and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement. *Crit Care* 2015;19:135.
- [148] Joshi D, Saha S, Bernal W, Heaton N, Wendon J, Auzinger G. Haemodynamic response to abdominal decompression in acute Budd-Chiari syndrome. *Liver Int* 2011;31:1171–1178.
- [149] Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin vs. norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–887.
- [150] Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014;42:1325–1333.
- [151] Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, Hayes PC, Williams R, Lee A, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:471–475.
- [152] Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ, Hauerberg J, Hansen BA, Larsen FS. 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;47:381–386.
- [153] Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care* 2015;19:101.
- [154] D'Aragon F, Belley-Cote EP, Meade MO, Lauzier F, Adhikari NK, Briel M, et al. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. *Shock* 2015;43:530–539.
- [155] Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010;36:2019–2029.
- [156] Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High vs. low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583–1593.
- [157] Dunser MW, Ruokonen E, Pettila V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009;13:R181.
- [158] Dunser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care* 2013;17:326.
- [159] Auzinger G, Willars C, Loveridge R, Best T, Vercueil A, Prachalias A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia after liver transplantation in severe hepatopulmonary syndrome: a solution with pitfalls. *Liver Transpl* 2014;20:1141–1144.
- [160] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71–77.
- [161] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395–402.
- [162] Etogo-Asse FE, Vincent RP, Hughes SA, Auzinger G, Le Roux CW, Wendon J, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int* 2012;32:128–136.
- [163] Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000;284:308–309.
- [164] Boonen E, Van den Berghe G. Cortisol metabolism in critical illness: implications for clinical care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:185–192.
- [165] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013;368:1477–1488.
- [166] Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:816–825.
- [167] Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1569–1582.
- [168] Anastasiou O, Sydor S, Sowa JP, Manka P, Katsounas A, Syn WK, et al. Higher Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine Values Are Associated with Better Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015;10:e0132189.
- [169] Parekh NK, Hynan LS, De Lemos J, Lee WM. Elevated troponin I levels in acute liver failure: is myocardial injury an integral part of acute liver failure? *Hepatology* 2007;45:1489–1495.
- [170] Audimoolam VK, McPhail MJ, Sherwood R, Willars C, Bernal W, Wendon JA, et al. Elevated troponin I and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care* 2012;16:R228.
- [171] Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1113–1120.
- [172] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428–437.
- [173] Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014;42:592–600.
- [174] Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806–813.
- [175] Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med* 2013;39:1909–1915.
- [176] 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.

- [177] Malbrain ML, Ameloot K, Gillebert C, Cheatham ML. Cardiopulmonary monitoring in intra-abdominal hypertension. *Am Surg* 2011;77:S23–S30.
- [178] Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure—a European survey. *Clin Nutr* 2004;23:975–982.
- [179] Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–294.
- [180] Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436–444.
- [181] Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673–1684.
- [182] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early vs. late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506–517.
- [183] Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1006–1013.
- [184] Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28:649–654.
- [185] Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993;105:1515–1521.
- [186] Clemmesen O, Ott P, Larsen FS. Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:152–155.
- [187] Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect* 2016;92:173–177.
- [188] 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.
- [189] 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.
- [190] Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2345–2352.
- [191] Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:571–578.
- [192] Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005;365:53–59.
- [193] Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van den Berghe G. FGF21 Response to Critical Illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1319–E1327.
- [194] Waeschle RM, Brauer A, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M, et al. Hypoglycaemia and predisposing factors among clinical subgroups treated with intensive insulin therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:223–234.
- [195] Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
- [196] Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662–671.
- [197] O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3501–3508.
- [198] Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464–470.
- [199] Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615–622.
- [200] Murphy ND, Kodakat SK, Wendon JA, Jooste CA, Muiesan P, Rela M, et al. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Crit Care Med* 2001;29:2111–2118.
- [201] Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsogiannis DJ, et al. Review article: Renal support in critical illness. *Can J Anaesth* 2010;57:999–1013.
- [202] Funk GC, Doberer D, Fuhrmann V, Holzinger U, Kitzberger R, Kneidinger N, et al. The acidifying effect of lactate is neutralized by the alkalinizing effect of hypoalbuminemia in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatology* 2006;45:387–392.
- [203] Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659–665.
- [204] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007;33:409–413.
- [205] Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Mehta RL. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:1–4.
- [206] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756–766.
- [207] Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–974.
- [208] 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.
- [209] Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J Crit Care* 2013;28:1011–1018.
- [210] Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014;34:42–48.
- [211] Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl* 1999;72:S62–S66.
- [212] Schultheiss C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R162.
- [213] Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19:349.
- [214] Patel S, Wendon J. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure—time for a rethink? *Crit Care* 2012;16:153.
- [215] von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler JG, Lauterbach M, Kaes J, et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clin Toxicol* 2005;43:31–37.
- [216] Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129–136.

Клинические рекомендации

- [217] Agarwal B, Gatt A, Riddell A, Wright G, Chowdary P, Jalan R, et al. Hemostasis in patients with acute kidney injury secondary to acute liver failure. *Kidney Int* 2013;84:158–163.
- [218] Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology* 2013;58:304–313.
- [219] Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W. Acute Liver Failure Study Group. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care* 2008;9:103–107.
- [220] Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581–1589.
- [221] Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, Durkalski V, Sanders C, Lee WM. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: A retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1157–1167.
- [222] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.
- [223] Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anesthesiol* 2016;82:1010–1016.
- [224] Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.
- [225] Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1–9.
- [226] 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.
- [227] 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.
- [228] Antoniadis 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.
- [229] 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.
- [230] 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 J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1022–1029.
- [231] Lopez Roa P, Hill JA, Kirby KA, Leisenring WM, Huang ML, Santo TK, et al. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2015;43:1415–1422.
- [232] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413–422.
- [233] Rule JA, Hynan LS, Attar N, Sanders C, Korzun WJ, Lee WM, et al. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One* 2015;10:e0138566.
- [234] Silvestre JP, Coelho LM, Pova PM. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J Crit Care* 2010;25:e7–e12.
- [235] Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15:1141–1147.
- [236] Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, Durkalski V, Balko J, Sanders C, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942–11949.
- [237] Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196–201.
- [238] Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734–739.
- [239] Simpson KJ, Lukacs NW, McGregor AH, Harrison DJ, Strieter RM, Kunkel SL. Inhibition of tumour necrosis factor alpha does not prevent experimental paracetamol-induced hepatic necrosis. *J Pathol* 2000;190:489–494.
- [240] Bernal W, Donaldson P, Underhill J, Wendon J, Williams R. Tumour necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *J Hepatol* 1998;29:53–59.
- [241] Antoniadis CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, et al. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2006;44:34–43.
- [242] Berry PA, Antoniadis CG, Hussain MJ, McPhail MJ, Bernal W, Vergani D, 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;30:733–740.
- [243] Possamai LA, Antoniadis CG, Anstee QM, Quaglia A, Vergani D, Thursz M, et al. Role of monocytes and macrophages in experimental and human acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010;16:1811–1819.
- [244] Craig DG, Lee P, Pryde EA, Walker SW, Beckett GJ, Hayes PC, et al. Elevated levels of the long pentraxin 3 in paracetamol-induced human acute liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:359–367.
- [245] Craig DG, Lee P, Pryde EA, Hayes PC, Simpson KJ. Serum neopterin and soluble CD163 as markers of macrophage activation in paracetamol (acetaminophen)-induced human acute liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1395–1404.
- [246] Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, et al. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012;56:1070–1079.
- [247] Abeles RD, McPhail MJ, Sowter D, Antoniadis CG, Vergis N, Vijay GK, et al. CD14, CD16 and HLA-DR reliably identifies human monocytes and their subsets in the context of pathologically reduced HLA-DR expression by CD14(hi)/CD16(neg) monocytes: Expansion of CD14(hi)/CD16(pos) and contraction of CD14(lo)/CD16(pos) monocytes in acute liver failure. *Cytometry A* 2012;81:823–834.
- [248] Craig DG, Lee P, Pryde EA, Masterton GS, Hayes PC, Simpson KJ. Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver Int* 2011;31:1127–1136.
- [249] Possamai LA, McPhail MJ, Quaglia A, Zingarelli V, Abeles RD, Tidswell R, et al. Character and temporal evolution of apoptosis in acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2013;41:2543–2550.
- [250] Possamai LA, Khamri W, Triantafyllou E, Wendon JA, Thursz MR, Antoniadis CG. Could targeting secretory leukocyte protease inhibitor be an effective therapeutic option to prevent infections in acute liver failure? *Immunotherapy* 2014;6:667–669.
- [251] Antoniadis CG, Khamri W, Abeles RD, Taams LS, Triantafyllou E, Possamai LA, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:1564–1576.
- [252] Antoniadis CG, Quaglia A, Taams LS, Mitry RR, Hussain M, Abeles R, et al. Source and characterization of hepatic macro-

- phages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans. *Hepatology* 2012;56:735–746.
- [253] Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006;34:337–343.
- [254] Craig DG, Reid TW, Wright EC, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:705–713.
- [255] Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:S96–S103.
- [256] Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:S90–S96.
- [257] Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009;24:5–14.
- [258] Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, Jalan R. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. *Metab Brain Dis* 2007;22:375–388.
- [259] Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844–1852.
- [260] Chastre A, Belanger M, Beauchesne E, Nguyen BN, Desjardins P, Butterworth RF. Inflammatory cascades driven by tumor necrosis factor- α play a major role in the progression of acute liver failure and its neurological complications. *PLoS One* 2012;7:e49670.
- [261] Bjerring PN, Dale N, Larsen FS. Acute hyperammonemia and systemic inflammation is associated with increased extracellular brain adenosine in rats: a biosensor study. *Neurochem Res* 2015;40:258–264.
- [262] Rohde J, Pedersen HR, Bjerring PN, Larsen FS. Effects of dexamethasone and cox inhibitors on intracranial pressure and cerebral perfusion in the lipopolysaccharide treated rats with hyperammonemia. *PLoS One* 2015;10:e0117416.
- [263] Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1064–1076.
- [264] Schiodt FV, Rossaro L, Stravitz RT, Shakil AO, Chung RT, Lee WM. Gc-globulin and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2005;11:1223–1227.
- [265] Antoniadou CG, Berry PA, Bruce M, Cross TJ, Portal AJ, Hussain MJ, et al. Actin-free Gc globulin: a rapidly assessed biomarker of organ dysfunction in acute liver failure and cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1254–1261.
- [266] Volkman X, Anstaett M, Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Lehner F, et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008;47:1624–1633.
- [267] Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237–1243.
- [268] Craig DG, Simpson KJ. Accuracy of the ALFSG index as a triage marker in acute liver failure. *Gastroenterology* 2013;144:e25.
- [269] Bernsmeier C, Antoniadou CG, Wendon J. What's new in acute liver failure? *Intensive Care Med* 2014;40:1545–1548.
- [270] Larsen FS, Wendon J. Alternative pathway therapy for hyperammonemia in liver failure. *Hepatology* 2009;50:3–5.
- [271] Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179–189.
- [272] Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89–96.
- [273] Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648–653.
- [274] Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006;55:98–104.
- [275] Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jorgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:21–27.
- [276] Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, Durkalski V, Sanders C, Lee WM, et al. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1157–1167.
- [277] Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157–158.
- [278] Wendon JA, Larsen FS. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure. A procedure with clear indications. *Hepatology* 2006;44:504–506.
- [279] Bernuau J, Durand F. Intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure: a questionable invasive surveillance. *Hepatology* 2006;44:502–504.
- [280] Fortea JL, Banares R, Vaquero J. Intracranial pressure in acute liver failure: to bolt or not to bolt—that is the question. *Crit Care Med* 2014;42:1304–1305.
- [281] Larsen FS, Strauss G, Moller K, Hansen BA. Regional cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2000;6:795–800.
- [282] Krishnamoorthy V, Beckmann K, Mueller M, Sharma D, Vavilala MS. Perioperative estimation of the intracranial pressure using the optic nerve sheath diameter during liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:246–249.
- [283] Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, Vespa P. Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non-TBI patients: special considerations. *Neurocrit Care* 2014;21:S85–S94.
- [284] Davies MH, Mutimer D, Lowes J, Elias E, Neuberger J. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1994;343:1329–1330.
- [285] Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625–629.
- [286] Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:798–804.
- [287] Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of Lornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2159–2168.
- [288] Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Restoration of cerebral blood flow autoregulation and reactivity to carbon dioxide in acute liver failure by moderate hypothermia. *Hepatology* 2001;34:50–54.
- [289] Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164–1168.
- [290] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C vs. 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197–2206.
- [291] Ringe B, Pichlmayr R, Lubbe N, Bornscheuer A, Kuse E. Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure. *Transplant Proc* 1988;20:552–557.

Клинические рекомендации

- [292] O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988;94:1186–1192.
- [293] Gimson AE, Braude S, Mellon PJ, Canalese J, Williams R. Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1982;2:681–683.
- [294] Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to-bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007;11:215.
- [295] Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N. The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005;31:1544–1549.
- [296] Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290–297.
- [297] Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008;21:857–866.
- [298] Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782–789.
- [299] Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus vs. molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 2006;30:276–284.
- [300] Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:382–390.
- [301] Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011;98:623–631.
- [302] Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 2013;159:522–531.
- [303] Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden JL, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002;73:257–264.
- [304] Demetriou AA, Brown Jr RS, Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660–667.
- [305] Miwa Y, Ellis AJ, Hughes RD, Langley PG, Wendon JA, Williams R. Effect of ELAD liver support on plasma HGF and TGF-beta 1 in acute liver failure. *Int J Artif Organs* 1996;19:240–244.
- [306] Ibars EP, Cortes M, Tolosa L, Gomez-Lechon MJ, Lopez S, Castell JV, et al. Hepatocyte transplantation program: Lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:874–886.
- [307] Legido-Quigley C, Cloarec O, Parker DA, Murphy GM, Holmes E, Lindon JC, et al. First example of hepatocyte transplantation to alleviate ornithine transcarbamylase deficiency, monitored by NMR-based metabolomics. *Bioanalysis* 2009;1:1527–1535.
- [308] Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1217–1223.
- [309] Clemmesen JO, Gerbes AL, Gulberg V, Hansen BA, Larsen FS, Skak C, et al. Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in patients with liver failure. Effect of high-volume plasmapheresis. *Hepatology* 1999;29:347–355.
- [310] Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69–78.
- [311] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–1691.
- [312] Kramer L, Bauer E, Gendo A, Madl C, Gangl A. Influence of hydroxy ethyl starch infusion on serum bilirubin levels in cirrhotic patients treated with artificial liver support. *Int J Artif Organs* 2002;25:918–922.
- [313] Personett HA, Larson SL, Frazee EN, Nyberg SL, El-Zoghby ZM. Extracorporeal elimination of Piperacillin/Tazobactam during molecular adsorbent recirculating system therapy. *Pharmacotherapy* 2015;35:e136–e319.
- [314] Personett HA, Larson SL, Frazee EN, Nyberg SL, Leung N, El-Zoghby ZM. Impact of molecular adsorbent recirculating system therapy on tacrolimus elimination: a case report. *Transpl Proc* 2014;46:2440–2442.
- [315] Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011;39:273–279.
- [316] Langley PG, Keays R, Hughes RD, Forbes A, Delvos U, Williams R. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991;14:251–256.
- [317] Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252–257.
- [318] Bernuau J, Goudeau A, Poinard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648–651.
- [319] Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33:98–102.
- [320] Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996;23:1507–1511.
- [321] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–445.
- [322] Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:339–345.
- [323] Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14:49A.
- [324] McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:516–525.
- [325] McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492–499.
- [326] Schmidt LE, Ott P, Tygstrup N. Galactose elimination capacity as a prognostic marker in patients with severe acetaminophen-induced hepatotoxicity: 10 years' experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:418–424.
- [327] Hendrichova M, Malek F, Koprivova H, Vranova J, Ostadal P, Kratka K, et al. Correlation of NT-proBNP with metabolic liver function as assessed with (13)C-methacetin breath test in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2010;144:321–322.

- [328] Feng HL, Li Q, Wang L, Yuan GY, Cao WK. Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:271–275.
- [329] Halle BM, Poulsen TD, Pedersen HP. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1214–1219.
- [330] Quintero J, Miserachs M, Ortega J, Bueno J, Dopazo C, Bilbao I, et al. Indocyanine green plasma disappearance rate: a new tool for the classification of paediatric patients with acute liver failure. *Liver Int* 2014;34:689–694.
- [331] Merle U, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Eisenbach C. Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2009;9:91.
- [332] Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G, Heaton N, Muiesan P, O'Grady J, et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: a case-control study. *Liver Int* 2010;30:826–833.
- [333] Shukla A, Vadeyar H, Rela M, Shah S. Liver transplantation: east vs. west. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:243–253.
- [334] Gurevich M, Guy-Viterbo V, Janssen M, Stephenne X, Smets F, Sokal E, et al. Living donor liver transplantation in children: surgical and immunological results in 250 recipients at Universite Catholique de Louvain. *Ann Surg* 2015;262:1141–1149.
- [335] Lee J, Lee JG, Lee JJ, Kim MS, Ju MK, Choi GH, et al. Results of ABO-incompatible liver transplantation using a simplified protocol at a single institution. *Transpl Proc* 2015;47:723–726.
- [336] Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transpl* 2005;11:27–34.
- [337] Cooper SC, Aldridge RC, Shah T, Webb K, Nightingale P, Paris S, et al. Outcomes of liver transplantation for paracetamol (acetaminophen)-induced hepatic failure. *Liver Transpl* 2009;15:1351–1357.
- [338] Rajput I, Prasad KR, Bellamy MC, Davies M, Attia MS, Lodge JP. Subtotal hepatectomy and whole graft auxiliary transplantation for acetaminophen-associated acute liver failure. *HPB* 2014;16:220–228.
- [339] Giralda R, Vilca-Melendez H, Srinivasan P, Muiesan P, O'Grady JG, Rela M, et al. Immunosuppression withdrawal after auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *Transpl Proc* 2005;37:1720–1721.
- [340] Quaglia A, Portmann BC, Knisely AS, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, et al. Auxiliary transplantation for acute liver failure: Histopathological study of native liver regeneration. *Liver Transpl* 2008;14:1437–1448.
- [341] Salehi S, Brereton HC, Arno MJ, Darling D, Quaglia A, O'Grady J, et al. Human liver regeneration is characterized by the coordinated expression of distinct microRNA governing cell cycle fate. *Am J Transplant* 2013;13:1282–1295.
- [342] Park SJ, Lim YS, Hwang S, Heo NY, Lee HC, Suh DJ, et al. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010;51:903–911.
- [343] Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, Lee WM, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012;57:1349–1357.
- [344] Tung J, Hadzic N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M, et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:557–561.
- [345] Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:98–107.
- [346] Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Curr. Pediatr Rev* 2014;10:268–274.
- [347] Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L, Resti M, et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr* 2011;159:127–132 e1.
- [348] Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechene A, Gerner P, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol* 2015;14:722–728.
- [349] Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn* 2013;33:1221–1225.
- [350] Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, Nordin A, Arola J, Kalviainen R, et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1402–1412.
- [351] Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14:S80–S84.
- [352] Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, Ng VL, Im K, Belle S, et al. King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr* 2013;162:319–323 e1.