

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГЕПАТОЛОГИИ

С. В. Недогода, Д. А. Почепцов, Т. Н. Санина, Т. А. Чаляби

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс потенциально обратимых неврологических нарушений, возникающих в результате заболеваний печени. Печеночная энцефалопатия возникает на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портокавального шунтирования крови. На 11-м Мировом конгрессе по гастроэнтерологии принята классификация ПЭ (табл. 1) в которой принято различать ПЭ на острую, при портосистемном шунтировании или возникшую на фоне цирроза печени [6].

Патогенез

В настоящее время нет единого мнения о приоритетности факторов патогенеза ПЭ. К факторам, способствующим развитию печеночной энцефалопатии, относят:

- избыточное потребление белка в пищу (главным образом, животного происхождения) и повышенный катаболизм белка;
- парацентез с одномоментной эвакуацией большого количества асцитической жидкости;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- употребление лекарств, оказывающих гепатотоксическое и угнетающее действие на

центральную нервную систему (ЦНС) (бензодиазепины, барбитураты);

- наркоз, операции, в том числе наложение портокавального анастомоза;
- острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний;
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в том числе из варикозно-расширенных вен пищевода);
- гипогликемия;
- нерациональное применение диуретиков с развитием гиповолемии и электролитными нарушениями (\downarrow Na, K, Mg);
- метаболический алкалоз и ацидоз;
- почечная недостаточность;
- запор;
- гипоксия.

Существуют несколько гипотез развития печеночной энцефалопатии, к которым относят метаболическую гипотезу, гипотезу отека астроглии, гипотезу TNF- α , ГАМК-рецепторную гипотезу и другие. Данные гипотезы не противоречат друг другу и могут в большей или меньшей степени описывать патогенез ПЭ.

Метаболическая гипотеза ПЭ рассматривает аммиак и нейромедиаторы как главные причины ПЭ. Доказательством этого является

Таблица 1

Классификация печеночной энцефалопатии

Тип	Описание	Категория (по длительности и характеристике)	Подкатегория (по длительности и характеристике)
A (Acute)	При острой печеночной недостаточности	–	–
B (Bypass)	При портосистемном шунтировании и отсутствии заболевания печени	Эпизодическая	–
		Персистирующая	
		Минимальная	
C (Cirrhosis)	При циррозе печени и портальной гипертензии и портосистемном шунтировании	Эпизодическая	Прогрессирующая
			Спонтанная
			Рецидивирующая
		Персистирующая	Умеренная
			Тяжелая
Минимальная	Зависящая от лечения		

то, что уровень аммиака в крови повышен у 90 % больных с ПЭ. В организме человека аммиак образуется в результате дезаминирования аминокислот при гидролизе белка и распада глутамина в энтероцитах, почках и скелетной мускулатуре. Кроме того, приблизительно 50 % аммиака синтезируется бактериями кишечника из белка пищи и мочевины. В норме около 80 % аммиака обезвреживается в печени путем синтеза мочевины в орнитиновом цикле и около 20 % за счет образования глутамина в печени, мышцах и головном мозге. При нарушениях функции печени и портосистемном шунтировании эндотоксины поступают в кровь, минуя печень и не обезвреживаясь в ней. При этом содержание аммиака в системе кровообращения увеличивается до токсического уровня (более 45 мкмоль/л). Неионизированный аммиак, легко проникая через гематоэнцефалический барьер, уменьшает образование и использование нейронами аденозинтрифосфата (АТФ), стимулирует транспорт ароматических аминокислот внутрь клетки, увеличивает аффинность постсинаптических серотониновых рецепторов, повышает продукцию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является основным тормозным нейромедиатором головного мозга.

Продолжается изучение роли других нейромедиаторных систем в патогенезе ПЭ. Так, известно, что у 10 % больных с ПЭ при коме в крови сохраняется нормальный уровень аммиака, что привело к предположению о важной роли производных метионина (особенно меркаптанов), жирных кислот, фенолов.

Патогенетические факторы ПЭ:

1. Эндогенные нейротоксины:
 - аммиак;
 - меркаптаны, метионин и его продукты обмена;
 - коротко- и среднецепочечные аминокислоты;
 - фенолы
2. Нарушение баланса аминокислот:
 - ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан);
 - аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин).
3. Нарушение обмена нейротрансмиттеров:
 - ложные нейротрансмиттеры (октопамин, фенилэтаноламин);
 - нейромодуляторы (допамин, норадреналин);

- ингибирующие нейротрансмиттеры (серотонин, ГАМК).

4. Изменения в постсинаптических рецепторах:

- бензодиазепиновые рецепторы ;
- пикротоксин.

5. Изменения гематоэнцефалического барьера:

- нарушение проницаемости;
- нарушение транспорта субстратов.

Клиника

Определение стадии ПЭ (табл. 2) имеет значение для оценки прогноза пациента, так как этот критерий входит в систему определения тяжести цирроза по Чайлд-Пью. Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Явная печеночная энцефалопатия встречается у 45 % пациентов с циррозом печени и 50 % пациентов с транспеченочным портосистемным стентированием (ТИПС). Следует особо выделить, что при хронических заболеваниях печени и отсутствии клинических признаков ПЭ может протекать в виде минимальных проявлений. Такие ранние изменения личности, памяти, концентрации и скорости реакции встречаются у 30–80 % больных циррозом печени и носят название «минимальной печеночной энцефалопатии» (МПЭ), поэтому часто остаются вне внимания лечащего врача. Минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций. Минимальная ПЭ негативно влияет на повседневную активность и значительно ухудшает качество жизни пациента. Для выявления МПЭ требуется проведение специальных тестов, включающих психометрические тесты (связи чисел, вычитания чисел, кратковременной памяти, тест письма, рисования фигур и др.) и инструментальные исследования (зрительные и слуховые вызванные потенциалы, критическая частота слияния вспышек). ПЭ также сопровождается характерными изменениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которые становятся явными на II стадии. При прогрессировании ПЭ становятся явно выраженными нарушения психики, выражающиеся в кратковременных эпизодах дезориентации, дизартрии, нарушенного поведения

Стадии печеночной энцефалопатии по классификации West-Haven

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	↓ внимания и памяти (при целенаправленном исследовании)	Не изменено	↑ время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	↓ способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, ↓↓ способности к счету	Апатия/агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	–	–	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

(в том числе агрессии). Для ПЭ II–III стадии характерен астериксис (хлопающий тремор), проявляющийся быстрыми сгибательными и разгибательными движениями в лучезапястных суставах (рис. 1). Пациентов при IV степени ПЭ рекомендуется оценивать по шкале комы Глазго.

Лечение

В первую очередь должно быть направлено на выявление и устранение провоцирующих факторов ПЭ: кровотечения, инфекции, нарушений электролитного баланса, приема психотропных препаратов, запора.

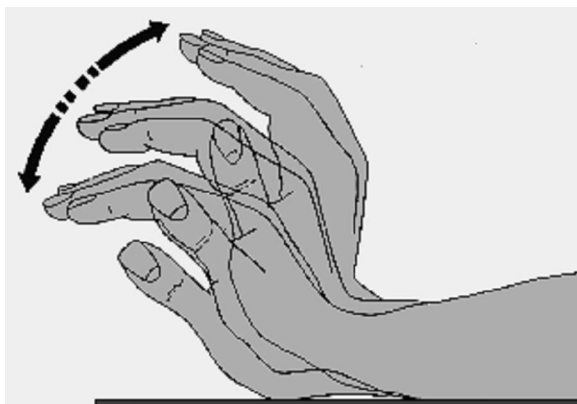


Рис. 1. Астериксис

Стадии I-II ПЭ

- Начать лечение с лактулозы перорально (подбор дозы до достижения 2–3-кратного мягкого стула в сутки).

- Лактулоза неэффективна или плохо переносится → назначить рифаксимин или L-орнитин-L-аспартат.

- При индивидуальной плохой переносимости белка – назначение растительной диеты, цинка или препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью.

- При персистирующей/рецидивирующей форме – обсудить вопрос о трансплантации печени.

Стадии II-IV ПЭ

- Госпитализация в отделение интенсивной терапии.

- Обеспечить введение антибиотиков в/в, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

- Назначить лактулозу энтерально или в клизмах.

- Лактулоза неэффективна или плохо переносится → назначить рифаксимин или L-орнитин-L-аспартат.

- В состоянии комы возможно введение флумазенила.

- Обсудить вопрос о трансплантации печени.

Ограничение белка пищи рекомендуется в остром периоде, с последующим достижением целевого уровня в 1–2 г/кг/сутки, что поддерживает адекватный обмен мочевины в организме. Длительное ограничение белка в пище, как показала практика, может быть потенциально опасно для пациентов с циррозом печени из-за активизации катаболических процессов [11]. Преимущество следует отдавать белку растительного происхождения. Суточная калорийность пищи должна составлять 1800–2500 ккал/сут, преимущественно за счет жиров и углеводов.

Лактулоза – вещество, которое является питательным субстратом для сахаролитических бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), живущих в толстой кишке. При поступлении лактулозы в толстый кишечник вначале происходит ее гидролиз бактериями до моносахаридов (фруктозы и галактозы), а затем до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, пропионовой и масляной). Обладает слабительным эффектом, что приводит к снижению образования аммиака в толстом кишечнике. Ранее считалось, что эффект лактулозы главным образом основан на стимуляции роста протеолитической микрофлоры. С современных позиций, эффект лактулозы обусловлен стимуляцией поглощения аммиака бактериями и угнетения его образования *de novo*. Кроме этого лактулоза, как и другие углеводы, способствует катаболическому ингибированию аминокислот, что также вносит вклад в уменьшение ПЭ. Назначается в дозе 45–90 г/сут перорально (максимально до 160 г/сут), подбор дозы осуществляется с расчетом на 2–3-кратный мягкий стул. При тяжелой ПЭ (прекома и кома) возможно применение лактулозы в клизмах, по 300 мл лактулозы на 700 мл воды.

L-орнитин-L-аспартат имеет дозозависимый эффект уменьшения гипераммониемии. Выпускается в двух лекарственных формах: гранулах для приготовления раствора для приема *per os* и растворе для внутривенного введения. L-орнитин-L-аспартат способствует переводу аммиака в мочевины и глутамин и таким образом снижает его содержание в крови. Доказана эффективность L-орнитин-L-аспартата в лечении умеренно выраженной ПЭ в плацебо-контролируемых исследованиях [8]. По данным клинических исследований, внутривенное введение L-орнитин-L-аспартата в дозе 20 г/сут

в течение 7 дней приводит к снижению уровня аммиака крови и улучшению клинических показателей у 76 % больных с ПЭ по сравнению с 39 % больных в группе плацебо [9]. При применении в течение 6 месяцев по 9 г в сутки перорально препарат эффективно предотвращает рецидивы ПЭ.

Режим дозирования: внутрь по 1 пакету, растворенному в 200 мл жидкости, 2–3 р/сут после еды. При тяжелой ПЭ, протекающей с нарушением сознания, препарат вводится внутривенно в дозе 20–40 г в течение 24 ч. Максимальная скорость инфузии составляет 5 г/ч. Рекомендуется продолжить в/в введение препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на прием внутрь.

Бензоат натрия, использующийся для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла [1], усиливает экскрецию ионов аммиака с мочой и может использоваться при острой ПЭ в дозе до 10 г/сут, при этом эффективность сравнима с лактулозой [6]. В настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ.

Антибиотики (неомицин, метронидазол, ванкомицин) эффективны при ПЭ за счет подавления роста бактерий, продуцирующих аммиак, однако широкий спектр побочных эффектов ограничивает их применение. В марте 2010 г. FDA одобрила применение антибиотика рифаксимины у пациентов с ПЭ в дозе 550 мг дважды в сутки. По конечным точкам – отсутствию обострения ПЭ и уменьшению частоты госпитализации – улучшение достигнуто в 58 и 50 % случаев соответственно по данным двойного слепого многоцентрового исследования. Следует отметить, что рифаксимин не всасывается в кишечнике, по спектру побочных эффектов сравним с плацебо.

Флумазенил является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Наибольшая эффективность отмечается при ПЭ, спровоцированной приемом бензодиазепинов. Вводится болюсно по 1 мг в/в или длительно капельно по 0,25 мг/ч. Препарат не имеет серьезных побочных эффектов, после его приема отмечается быстрое, но недолгое купирование симптомов. Флумазенил может использоваться, когда предпочтительно быстрое достижение эффекта (например выведение из комы при ПЭ). Не показано влияния препарата на выживаемость пациентов с ПЭ.

Акарбоза, гипогликемический препарат, который, возможно, подавляет рост протеолитической микрофлоры кишечника, эффективен при I–II степени ПЭ в сравнении с плацебо у пациентов с компенсированным циррозом печени и СД типа 2.

Данные об эффективности аминокислот с разветвленной боковой цепью, пробиотиков, карнитина в настоящее время противоречивы. Имеются данные об эффективности при минимальной ПЭ смеси 4 видов *Lactobacillus* и пищевых волокон, а также смеси *Bifidobacterium* и олигосахаридов. L-карнитин улучшает энергообеспечение клеток. Показана эффективность при I–II степени ПЭ по сравнению с плацебо.

Альбуминовый диализ (MARS) ускоряет разрешение ПЭ, однако является крайне дорогостоящим.

Появление ПЭ у пациента с циррозом служит плохим прогностическим фактором, и поэтому каждый пациент с ПЭ должен рассматриваться как кандидат на трансплантацию печени, после проведения которой большинство нейropsychических нарушений исчезает.

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) – клинический синдром, возникающий у пациентов, не имевших ранее заболевания

печени и проявляющийся энцефалопатией и коагулопатией (определяемой как снижение протромбинового времени или фактора V более чем на 50 % ниже нормального). Продолжительность заболевания не должна составлять более 26 недель.

ОПечН могут сопутствовать различные инфекционные, гемодинамические осложнения, приводящие к быстрой полиорганной недостаточности и смерти пациента в течение нескольких дней.

Классификация

Существует несколько классификаций ОПечН. Традиционной можно назвать ОПечН, подразделяемую на фульминантную печеночную недостаточность (ФПН), субфульминантную печеночную недостаточность (сФПН) и отдаленную печеночную недостаточность [5] (табл. 3).

Широко используется классификация, в которой ОПечН подразделяют на сверхострую, острую и подострую [15] (табл. 4).

В практике данные классификации не имеют особого смысла, так, прогноз при сверхострой ПН может быть лучше, чем при ОПечН.

Этиология

- вирусы гепатита А, В, С, D, E, TTV;
- вирусы герпеса 1, 2, 4, 5, 6-го типа;

Таблица 3

Классификация острой печеночной недостаточности I

Тип	Характеристика
Фульминантная печеночная недостаточность	ОПечН с энцефалопатией, развившаяся в течение менее 2 недель с момента возникновения желтухи
Субфульминантная печеночная недостаточность	ОПечН с энцефалопатией, развившаяся в течение от 2 недель до 3 месяцев с момента возникновения желтухи
Отдаленная острая печеночная недостаточность	ОПечН с энцефалопатией, развившаяся в течение от 8 недель до 6 месяцев с момента возникновения желтухи

Таблица 4

Классификация острой печеночной недостаточности II

Тип	Интервал от появления желтухи до ОПечН	Риск возникновения отека мозга	Прогноз
Сверхострая печеночная недостаточность	< 7 дней	Высокий	Средний
Острая печеночная недостаточность	8–28 дней	Средний	Плохой
Подострая печеночная недостаточность	От 28 дней до 12 недель	Средний	Плохой

- аденовирусы;
- тогавирусы;
- ацетаминофен (парацетамол);
- антидепрессанты;
- вальпроевая кислота;
- галотан;
- изониазид, рифампицин;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин);
- отравление грибами (*Amanita phalloides*);
- лекарственные травы (чистотел, женьшень, мята болотная, дубравник, чапараль, кава-кава, окопник, крестовник и др.);
- экстази;
- кокаин;
- правожелудочковая недостаточность;
- синдром Бадда-Киари;
- веноокклюзионная болезнь;
- тромбоз v. portae;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- аутоиммунный гепатит;
- острая жировая дистрофия печени беременных;
- синдром Рейе;
- галактоземия;
- недостаточность альфа 1-антитрипсина;
- массивная инфильтрация печени злокачественными клетками (лимфома, метастазы);
- острые бактериальные инфекции;
- тепловой удар.

Наибольший вклад в развитие ОПечН вносят лекарственные поражения и вирусные гепатиты, с определенными особенностями по странам. Так, в Великобритании наибольшее значение до начала XXI века имело отравление парацетамолом, как в суицидальных целях, так и при его использовании в обычных дозах, но в сочетании с алкоголем. Однако с 1998 г., когда свободная продажа парацетамола была ограничена, наблюдается уменьшение ОПечН и смертности. В то же время отмечается некоторый рост ОПечН, вызванной ацетаминофеном, в США. В странах Юго-Восточной Азии наибольший вклад вносят гепатиты В и Е.

Многоцентровые исследования показывают необъяснимое преобладание женщин в структуре заболеваемости в большинстве этиологических групп. В США группа по изучению ОПечН (US Acute Liver Failure Study Group) в результате ретроспективного анализа уста-

новила, что 73 % из 838 пациентов с ОПечН были женщинами (средний возраст составил 38 лет), доля отравления ацетаминофеном составила 39 %, из которых 48 % совершили передозировку ненамеренно.

Одной из значимых причин ОПечН является так называемый серонегативный гепатит, имеющий характерную клиническую картину и лабораторные показатели, однако с неизвестной до настоящего времени этиологией.

Важную роль играют лекарственные травы и растения. Часто принимаемые пациентами без назначения врача в дозах, превышающих допустимые, как в комбинации друг с другом, так и с другими лекарственными средствами, они вносят существенный вклад в развитие ОПечН.

Заболеваемость ОПечН колеблется от 1 случая на 10000 населения в развивающихся странах до 1 на 100000 в западных странах (табл. 5).

Клиника

Клиническая картина ОПечН складывается из неспецифических симптомов (тошноты, слабости, боли в животе), а также желтухи с последующим развитием энцефало- и коагулопатии.

Все пациенты с острым гепатитом средней и тяжелой степени должны быть обследованы на протромбиновое время и степень энцефалопатии. Неврологические симптомы играют ведущую роль в прогнозе заболевания. Так, выживаемость при энцефалопатии I степени составляет 70 %, а при IV степени – лишь 20 %.

Прогрессирование заболевания может приводить к церебральной гипертензии, отеку мозга и дислокации структур мозга.

До 90 % пациентов с ОПечН страдают от бактериальных инфекций во время госпитализации, и у 26 % обнаруживается бактериемия. Снижение иммунитета, наличие венозного, артериального и мочевых катетеров, как и монитора внутричерепного давления (ВЧД), вносят свой вклад в высокую частоту развития инфекционных осложнений. Наиболее часто обнаруживают стрептококки и стафилококки. Диагностика требует посева культур, так как обычные симптомы инфекционных заболеваний, такие как лихорадка и лейкоцитоз, могут отсутствовать. Грибковые инфекции встречаются в 32% случаев, чаще всего вызываются *Candida* или *Aspergillus* и обычно развиваются у больных

Этиология ОПечН в различных странах, %

Страна	Парацетамол	Острый гепатит А	Гепатит В	Лекарства	Шоковые состояния	Неуточненные	Другие
Аргентина 1996–2001 (n = 83)	0	8	22	14	0	25	31
Дания 1973–1990 (n = 160)	19	2	31	17	3	15	13
Франция 1972–1990 (n = 502)	2	4	32	17	?	18	27
Индия 1987–1993 (n = 423)	0	2	31	5	0	0	62
Япония 1992–1999 (n = 38)	0	3	18	0	0	71	8
Великобритания 1993–1994 (n = 342)	73	2	2	2	3	8	9
США 1994–1996 (n = 295)	20	7	10	12	3	15	33
США 1998–2006 (n = 1033)	46	3	7	12	4	15	13

с почечной недостаточностью, а также при использовании антибиотиков широкого спектра действия. Системные микозы в 50 % заканчиваются при ОПечН летально.

Нарушения синтеза печенью факторов свертывания V, VII, IX и X приводят к риску возникновения кровотечений, которые встречаются в 10% случаев. Достаточно часто при ОПечН можно диагностировать полиорганную недостаточность, пневмонию и некардиогенный отек легких.

Прогноз

По данным US Acute Liver Failure Study Group, общая выживаемость среди 838 пациентов за период 1998–2006 гг. составила 67 % за средний период в 3 недели. Спонтанное выздоровление составило 44 %, в 26 % случаев потребовалась трансплантация печени.

Среднее время до проведения трансплантации составило 2,5 дня, и 22 % пациентов, находящихся в листе ожидания, скончались.

До внедрения в клиническую практику трансплантации печени в западных странах выживаемость при ОПечН составляла 3–18 %, после – от 41 до 49 %. Среди реципиентов с ОПечН годовая выживаемость составляет от 60 до 80 %.

В практике для оценки необходимости проведения трансплантации печени у пациентов с ОПечН используется шкала King's College, Лондонские критерии и критерии Clichy *Прогностические критерии для трансплантации печени при ОПечН*

Критерии King's College

ОПечН, вызванная ацетаминофеном:

- рН артериальной крови < 7,3 (при адекватной инфузионной терапии) или
- протромбиновое время > 100 с + креатинин > 3,4 мг/дл (> 300 мкмоль/л) + кома III–IV степени.

ОПечН, вызванная другими причинами:

- протромбиновое время > 100 с или
- любые три признака из:
 - этиология: идиосинкразия на лекарственные средства, неустановленная причина ОПечН,
 - протромбиновое время > 50 с (МНО > 3,5),
 - билирубин > 17,6 мг/дл (> 300 мкмоль/л),
 - энцефалопатия III–IV ст.,
 - возраст < 10 лет или > 40 лет*,
 - продолжительность желтухи перед началом энцефалопатии > 7 дней*.

* Данные критерии, согласно последним данным, не являются надежными предикторами исхода.

Критерии Clichy

Печеночная энцефалопатия и:

- уровень фактора V < 20 % у пациентов до 30 лет,
- уровень фактора V < 30 % у пациентов 30 лет и старше.

Лондонские критерии

- удлинение протромбинового времени > 100 с или
- любые три признака:
 - возраст < 10 или > 40 лет;
 - не гепатит А, В;
 - галотановый гепатит или идиосинкразия на лекарственные средства;
 - продолжительность желтухи перед началом энцефалопатии > 7 дней;
 - протромбиновое время > 50 с;
 - билирубин > 500 мкмоль/л.

Согласно Американской ассоциации по изучению болезней печени [14], рекомендуется исследовать при подозрении на ОПечН следующее:

1. Протромбиновое время/МНО.
2. Na, K, Cl, фосфат, HCO₃⁻, Ca, Mg.
3. Глюкоза.
4. Аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспаргиновая трансаминаза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, альбумины, мочевины.
5. Лактат артериальной крови.
6. Газовый состав артериальной крови.
7. Полный общий анализ крови (ОАК).
8. Группа крови.
9. Уровень ацетаминофена.
10. Токсины крови.
11. Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HEV⁴, anti-HCV¹.
12. Церулоплазмин².
13. Тест на беременность (Ж).
14. ВИЧ-статус³.
15. Амилаза и липаза крови.
16. ANA, ASMA, иммуноглобулины.
17. Аммиак (по возможности, артериальной крови).

¹ – Для выявления потенциальной инфекции как причины.

² – При подозрении на болезнь Вильсона-Коновалова (то есть до 40 лет, без других очевидных причин); также может помочь исследование мочевой кислоты и отношение билирубина к щелочной фосфатазе.

³ – Потенциально влияет на решение о трансплантации.

⁴ – При соответствующей клинике.

Лечение

Доказано, что лечение в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ) существенно улучшает прогноз. При постановке диагноза ОПечН пациент должен быть немедленно переведен в ПИТ.

Все пациенты с ОПечН являются кандидатами на трансплантацию печени ввиду возможного быстрого ухудшения состояния.

Питание пациента должно быть полноценным, с учетом возможного более раннего назначения энтерального питания, что предупреждает транслокацию кишечной микрофлоры и развитие инфекций. Не существует необходимости жесткого ограничения в белках, в большинстве случаев достаточно 60 г в сутки.

Неврологические осложнения

Следует учитывать возможное развитие отека мозга, который является причиной смерти 35 % пациентов, и поэтому рекомендуется избегать избыточного введения жидкостей внутривенно. Головной конец кровати должен быть приподнят на 30°, что уменьшает ВЧД. Редко встречаясь у пациентов с энцефалопатией I–II степени, отек мозга развивается у 65–75 % пациентов при коме IV степени. Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ) для исключения других причин поражения. Следует помнить, что чувствительность КТ для отека мозга составляет от 60 до 75 %.

По возможности следует проводить мониторинг внутричерепного давления. При подозрении на отек ГМ и транслокацию его структур рекомендуется введение маннитола в дозе 0,5–1 г/кг, что достоверно повышает выживаемость больных. Целью лечения является поддержание ВЧД ниже 20 мм рт. ст. и перфузионного давления мозга (ПДМ) выше 70 мм рт. ст. Маннитол вводится болюсно в/в, возможен одно- или двукратный повтор введения. Следует быть осторожным при введении маннитола пациентам с почечной недостаточностью ввиду возможной перегрузки жидкостью.

NB! Применение маннитола возможно только при осмолярности крови меньше 320 мОсм/л.

При угрозе транслокации кратковременный эффект имеет гипервентиляция (при снижении РаСО₂ до 25–30 мм рт. ст.), значение для выживаемости неизвестно. При отсутствии эффекта

на ВЧД и ПДМ от проводимых мероприятий возможно введение барбитуратов (пентобарбитал, тиопентал).

Следует избегать по возможности как стимуляции мозговой деятельности, так и седации пациента. При возникновении судорог их быстрое купирование обеспечивает введение фенитоина. У пациентов в коме III степени рекомендуется интубация и введение назогастрального зонда. Перед интубацией возможно введение мидазолама 2–3 мг (или другого короткодействующего бензидиазепина) или пропофола 50 мкг/кг/мин в/в капельно.

Имеются данные об участии аммиака в развитии отека мозга, поэтому применение лактулозы является патогенетически обусловленным.

Гипотензия

Встречается у 15 % пациентов, должна быть скорректирована в первую очередь введением плазмозамещающих растворов, при неэффективности контроля среднего артериального давления на уровне 50–60 мм рт. ст. возможно введение допамина (2–4 мкг/кг/сут) или норадреналина.

NB! Введение вазопрессина противопоказано!

Коагулопатия

Нарушения свертывающей системы встречаются практически у любого пациента с ОПечН.

Введение свежезамороженной плазмы необходимо лишь в случае кровотечения или планирующегося оперативного вмешательства.

Рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше 10 000–20 000/мм³, при планировании инвазивных вмешательств рекомендуется увеличить это значение до 50 000–70 000/мм³, что предотвратит кровотечение.

Витамин К в дозе 5–10 мг подкожно вводится вне зависимости от состояния питания пациента.

Назначение H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы рекомендуется для профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Почечная недостаточность

Приблизительно у 70 % пациентов с ОПечН, вызванной ацетаминофеном, и у 30 % остальных пациентов с ОПечН развивается острая почечная недостаточность. Почечная недостаточность может быть следствием гепаторенального синдрома, гиповолемии, прямого токсического

действия на почки (например, ацетаминофена) или острого тубулярного некроза на фоне сепсиса, эндотоксемии, кровотечения и гипотензии. Для острой почечной недостаточности на фоне ОПечН характерна выраженная внутрипочечная вазоконстрикция, крайне низкое содержание натрия в моче (при преренальной почечной недостаточности), олигурия. Для исключения преренальной азотемии возможно измерение центрального венозного давления или давления заклинивания легочных капилляров. Гемодиализ является наиболее эффективным средством поддержания жизнедеятельности пациентов с почечной недостаточностью при ОПечН.

Отравление ацетаминофеном

В раннем периоде (3–4 часа) рекомендуется начинать лечение с перорального назначения активированного угля в дозе 1 г/кг, так как это не влияет на возможное в последующем введение N-ацетилцистеина.

Ацетаминофен конъюгирует в печени с глюкуроновой кислотой и сульфатом и окисляется микросомальной системой до гепатотоксичных промежуточных метаболитов, включая ацетимидохинон (N-ацетил-p-бензохинонимин), с последующим конъюгированием с глутатионом, высвобождением цистеина и меркаптуратных конъюгатов. Истощение запасов глутатиона у взрослых обычно происходит при дозе парацетамола более 10 г. Употребление алкоголя, голодание или сопутствующее острое заболевание (например, острый гепатит А) также истощают запасы глутатиона, что может привести к развитию ОПечН при употреблении существенно более низких доз ацетаминофена (до 4 г). При истощении запасов глутатиона нарушается нормальная работа митохондрий и ядра печеночных клеток, что приводит к некрозу печени.

Антидотом ацетаминофена является ацетилцистеин, который восполняет запасы глутатиона в печени, усиливает конъюгацию ацетаминофена с сульфатом и тем самым предупреждает развитие некроза. Максимальная эффективность ацетилцистеина сохраняется в течение 10–12 ч после приема ацетаминофена. В ряде исследований показаны преимущества даже после 48 часов после приема ацетаминофена, однако эффект выражен значительно слабее (табл. 6).

Схемы лечения ацетилцистеином

Режим введения ацетилцистеина		
Перорально		
№ дозы	Время введения	Дозировка, мг/кг
1-я доза	-	140
2–17-я дозы	каждые 4 часа	70
Парентерально (в/в)		
1-я доза	в течение 1 ч	150 разводится в 250 мл 5%-й глюкозы
2-я доза	в течение 4 ч	50 разводится в 500 мл 5%-й глюкозы
3-я доза	в течение 16 ч	100 разводится в 1000 мл 5%-й глюкозы

Примечание. Каждая инфузия немедленно следует за предыдущей, общее время лечения 21 ч.

В двойном плацебо-контролируемом исследовании показано достоверное увеличение 3-недельной выживаемости в группе не-ацитаминофеновой ОПечН (40 % принимавших ацетилцистеин против 27 % плацебо; $P = 0,043$) [10].

В другом плацебо-контролируемом исследовании показано увеличение выживаемости пациентов с не-ацитаминофеновой ОПечН (52 % в группе ацетаминофена, 30 % в группе плацебо)

Другие причины ОПечН

При отравлении грибами *Amanita phalloides* (бледная поганка) назначается пенициллин G по 1800000 ЕД/кг в сутки. Также часто используется ацетилцистеин, силибинин по 20–50 мг/кг в сутки per os, хотя достаточная доказательная база отсутствует. Возникновение диареи ранее чем через 8 часов после употребления грибов в пищу является ранним предиктором летального исхода.

Вирусы герпеса редко вызывают ОПечН, при подозрении рекомендуется проведение биопсии печени для подтверждения диагноза. При лечении ОПечН, вызванной вирусом простого герпеса, а также varicella zoster, используется ацикловир.

Болезнь Вилсона-Коновалова является редкой причиной ОПечН. Пациенты с болезнью Вилсона-Коновалова традиционно рассматриваются как пациенты с ОПечН, хотя уже могут находиться на стадии цирроза печени. У молодых пациентов типично начало с гемолитической анемии и крайне высоким уровнем билирубина с преобладанием непрямого. Наличие колец Кайзера-Флейшера встречается у 50 % пациентов, церулоплазмин снижен у 85 %

пациентов. Заболевание можно предположить при сниженном уровне щелочной фосфатазы или мочевой кислоты, а также высокому индексу билирубин/ЩФ (> 2). Для снижения концентрации меди в сыворотке используют альбуминовый диализ, гемофильтрацию, плазмаферез и замещение плазмы. Применение пенициллина не рекомендуется. При молниеносном течении заболевания, в большинстве случаев, единственным способом спасения жизни пациента является трансплантация печени.

Также в эту группу попадают пациенты с аутоиммунным гепатитом. Часть пациентов может отвечать на терапию стероидами (преднизолон 40–60 мг/д), часть нуждается в трансплантации.

При ОПечН, вызванной вирусом гепатита В, рекомендуется прием ламивудина 100 мг/сут, который улучшает прогноз и обладает хорошей переносимостью.

Острая жировая дистрофия печени беременных / HELPP синдром при своевременном выявлении и родоразрешении имеет хороший прогноз. В специализированной терапии необходимости не возникает. Следует помнить о возможной герпесной инфекции у женщин в третьем триместре, а также другой возможной причине ОПечН.

Отравление другими лекарственными средствами имеет плохой прогноз. Лишь около 25 % пациентов выживают без трансплантации печени.

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепаторенальный синдром (ГРС) – это потенциально обратимая функциональная острая

почечная недостаточность, возникшая на фоне хронического заболевания печени.

Патогенез

ГРС характеризуется изменениями вазоактивных эндогенных систем со значительной вазоконстрикцией в почках и одновременно системной вазодилатацией и артериальной гипотензией. При ГРС происходит повышение уровня оксида азота, простаглицлина, глюкагона и снижение активации K⁺-каналов. В почках развивается вазоконстрикция вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активации симпатической нервной системы, повышения содержания вазопрессина, уменьшения синтеза простаглицлинов (в том числе после приема НПВП), увеличения выработки простаглицлина, повышение эндотелина-1. В результате ишемии почек вырабатывается тромбоксан A₂, который также является вазоконстриктором и способствует уменьшению объема мезангиальных клеток. Несмотря на возникающую при ГРС задержку натрия, концентрация натрия в плазме крови снижена из-за имеющейся задержки воды (рис. 2).

При декомпенсированном циррозе у 18 % развивается ГРС в течение года после декомпенсации, и у 40 %, в течение 5 лет. ГРС встречается у 7–15 % пациентов, госпитализирован-

ных в стационар по поводу обострения заболевания с развитием асцита [4]. ГРС наиболее часто развивается на фоне цирроза печени с печеночной недостаточностью, однако может сопутствовать острой печеночной недостаточности. В России, по данным ряда авторов, отмечается увеличение количества пациентов с ГРС [12].

Определенные группы пациентов страдают от ГРС чаще других:

- алкоголики;
- пожилые;
- пациенты, перенесшие объемный парцентез;
- пациенты, перенесшие оперативное вмешательство;
- пациенты со спонтанным бактериальным перитонитом;
- пациенты, принимающие НПВП и другие, потенциально нефротоксичные препараты.

Выделяют ряд факторов, способствующих развитию ГРС:

- асцит в анамнезе;
- отсутствие гепатомегалии;
- плохой нутритивный статус;
- умеренно сниженная клубочковая фильтрация (> 50 мл/мин);
- умеренно повышенный азот мочевины (< 30 мг/дл);

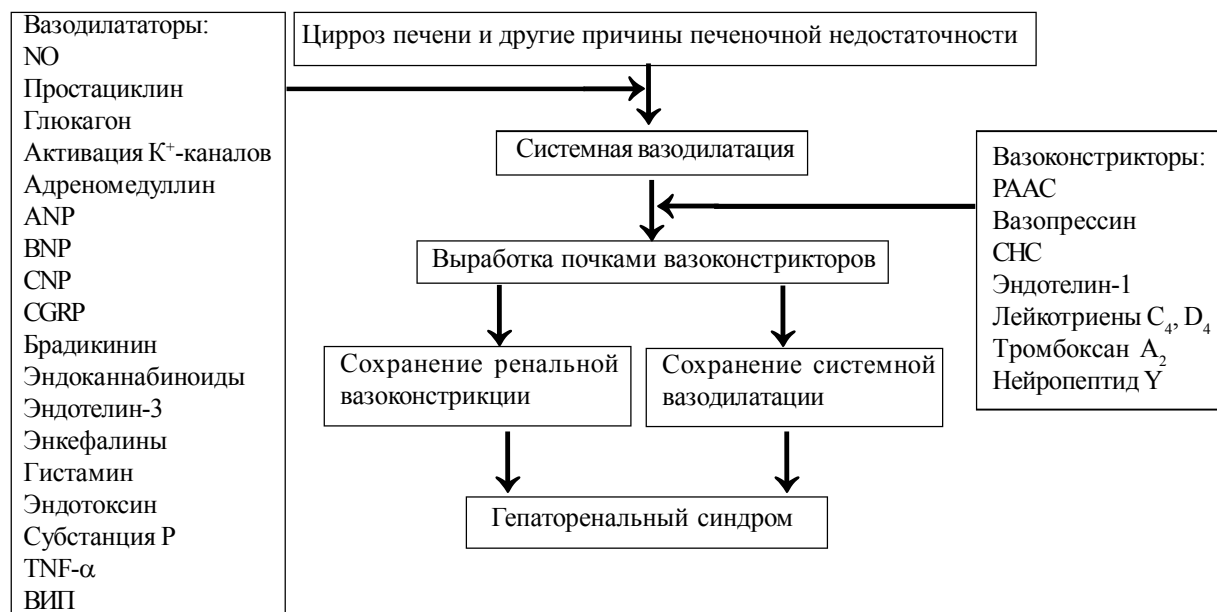


Рис. 2. Схема развития гепаторенального синдрома:

NO – оксид азота, ANP – предсердный натрийуретический пептид, BNP – мозговой натрийуретический пептид, CNP – натрийуретический пептид С-типа, CGRP – кальцитонин генозависимый пептид, TNF-α – опухоленекротизирующий фактор α, VIP – вазоинтестинальный пептид, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатическая нервная система

- умеренно повышенный креатинин ($\leq 1,5$ мг/дл);
- низкий Na^+ ;
- высокий K^+ ;
- низкая экскреция Na^+ с мочой;
- низкая осмолярность плазмы;
- высокая осмолярность мочи;
- высокая активность ренина плазмы;
- низкое АД;
- сниженная выделительная функция почки (free water clearance) после водной нагрузки;
- повышенный уровень норадреналина крови;
- наличие у пациента варикозно расширенных вен пищевода.

В 2005 г. в Сан-Франциско были утверждены новые диагностические критерии ГРС, предложенные специальной группой, входящей в состав Международного клуба асцита [15]:

1. Наличие цирроза печени и асцита.
2. Уровень сывороточного креатинина более $133 \mu\text{моль/л}$ ($1,5$ мг/дл). Следует помнить о возможном занижении уровня креатинина у пациентов с гипербилирубинемией при определении обычным методом.
3. Отсутствие снижения уровня креатинина ($< 1,5$ мг/дл) спустя как минимум 48 ч после отмены диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови альбумином в дозе 1 г/кг в сутки, максимально до 100 г/сут .
4. Отсутствие шока.
5. Отсутствие в настоящее время или недавнего использования нефротоксических лекарств.
6. Отсутствие паренхиматозного заболевания почек, проявляющегося протеинурией ($> 500 \text{ мг/сут}$), микрогематурией (> 50 эритроцитов в п/зр) и/или изменением почек при УЗИ.

Различают два типа ГРС:

I тип ГРС характеризуется быстрым развитием почечной недостаточности, определяемой как двукратное повышение уровня креатинина до уровня $2,5 \text{ мг/дл}$ ($220 \mu\text{моль/л}$) менее чем за 14 дней. Хотя в некоторых случаях I тип ГРС развивается спонтанно, чаще ГРС развивается вслед за осложнениями, такими как спонтанный бактериальный перитонит. I тип ГРС развивается при резком ухудшении циркуляторной функции (артериальной гипотензии и активации эндогенных вазоконстрикторов) и часто ассоциирован с быстрым ухудшением состояния печени и энцефалопатией. Прогноз крайне неблагоприятный.

II тип ГРС характеризуется умеренной почечной недостаточностью (креатинин $> 133 \mu\text{моль/л}$ или $1,5 \text{ мг/дл}$). Данный тип ГРС развивается на фоне умеренно прогрессирующего заболевания, часто ассоциирован с рефрактерным асцитом. Выживаемость при этом типе выше, чем при первом, но ниже, чем у пациентов с асцитом, но без почечной недостаточности.

При острой печеночной недостаточности без предшествующей патологии печени ГРС возникает почти у половины больных.

Лечение

Методом выбора является трансплантация печени. В последнее время изучают возможность улучшения почечной перфузии с помощью синтетических аналогов вазопрессина (орнипрессин, терлипрессин) в комбинации с альбумином. По данным ряда исследователей, наиболее эффективной является комбинация терлипрессина с альбумином. Терлипрессин (Реместип) эффективен у $40\text{--}50\%$ пациентов с ГРС [2], поэтому является более предпочтительным, чем допамин или простагландин, чья эффективность представляется сомнительной [3, 12]. В международном многоцентровом исследовании, в котором принимали участие отечественные исследователи, показано, что комбинированная терапия с помощью альбумина и терлипрессина нормализует почечную функцию у $34\text{--}44\%$ пациентов с ГРС [16]. Так, двухнедельная выживаемость в группе терлипрессина и альбумина составила 75% , а в группе плацебо и альбумина – 50% . Также были подтверждены данные о том, что улучшение почечной функции связано с существенным увеличением выживаемости этих пациентов.

Норадреналин оказывает сходное с терлипрессинном действие при ГРС в сочетании с альбумином [17].

Средства, применяющиеся для терапии ГРС

1. Терлипрессин. $0,5\text{--}1$ мг каждые $4\text{--}6$ часов в/в с увеличением дозы до 2 мг каждые $4\text{--}6$ часов до снижения креатинина до $1\text{--}1,2 \text{ мг/дл}$ ($88\text{--}106 \mu\text{моль/л}$), терапия в среднем $5\text{--}15$ дней.

2. Норадреналин. $0,5\text{--}3 \text{ мг/ч}$ в виде непрерывной в/в инфузии, целью лечения является увеличение среднего артериального давления на 10 мм рт. ст. Введение продолжается до снижения уровня креатинина до $1\text{--}1,2 \text{ мг/дл}$ ($88\text{--}106 \mu\text{моль/л}$).

3. Мидодрин. 7,5 мг внутрь 3 р/д, с увеличением до 12,5 мг 3 р/д при необходимости в сочетании с октреотидом (100 мкг подкожно 3 р/д; при необходимости с увеличением до 200 мкг 3 р/д).

4. Альбумин. Внутривенное введение альбумина (1 г / 1 кг в первый день (но не более 100 г), затем по 20–40 г/сут) вместе с вазоконстрикторами.

5. Октреотид. Монотерапия неэффективна.

6. Фенолдопам. Монотерапия неэффективна.

7. Другая возможная терапия. ТИПС, трансплантация почки – данные недостаточны.

В практике терапия ГРС может представлять большие трудности и часто оказывается малоэффективной. Стоит особо отметить, что необходимо отменять ряд препаратов при развитии ГРС. Это, в первую очередь, диуретики и пропранолол. Также сюда включают лактулозу, которая может усилить гиповолемию и утяжелять течение ГРС, и L-орнитин-L-аспартат, который снижает почечный кровоток, влияет на метаболизм аммиака и может

провоцировать ложно заниженные данные по уровню креатинина.

При случае эффективности терапия ГРС может достигнуть клинической ремиссии заболевания, что показано на пациентах с острым алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени [3].

Профилактика

Для профилактики ГРС у пациентов с циррозом и спонтанным бактериальным перитонитом с успехом может использоваться альбумин в дозе 1,5 г/кг и затем по 1 г/кг через 48 часов [18].

Также было показано, что пациенты с уровнем белка в асцитической жидкости менее 15 г/л и/или билирубином более 51 мкмоль/л; 10 баллами по шкале Чайлд-Пью; Na крови ниже 130 ммоль/л и креатинином выше 1,2 мг/дл (106 мкмоль/л), могут существенно снизить риск ГРС и увеличить продолжительность жизни при ежедневном приеме норфлоксацина в дозе 400 мг [7].

Литература

1. Буеверов А. О., Маевская М. В. Особенности течения и подходы к терапии различных вариантов печеночной энцефалопатии // Трудный пациент. – 2006. – № 10.
2. Огурцов П. П., Гармаш И. В., Мазурчик Н. В. и др. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипрессинем) // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1.
3. Поликарпова Т. С., Мазурчик Н. В., Огурцов П. П. и др. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 4.
4. Bataller R., Gines P., Arroyo V., et al. Hepatorenal syndrome // Clin. Liver Dis. – 2000. – Т. 4. – P. 487–507.
5. Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.-P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes // Semin. Liver Dis. – 1986. – Т. 6. – P. 97–106.
6. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 // Hepatology. – 2002. – Т. 35. – P. 716–721.
7. Fernandez J., Navasa M., Planas R., et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // Gastroenterology. – 2007. – Т. 133. – P. 818–824.
8. Kircheis G., Nilius R., Held C., et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study // Hepatology. – 1997. – Т. 25. – P. 1351.
9. Kircheis G., Wettstein M., Dahl S., et al. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy // Metab. Brain Dis. – 2002. – Т. 17 (4). – P. 453–462.
10. Koch A., Trautwein C. N-acetylcysteine on its way to a broader application in patients with acute liver failure // Hepatology. – Jan., 2010. – Т. 51(1). – P. 338–340.
11. Kondrup J., Muller M. J. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease // J. Hepatol. – 1997. – Т. 27. – P. 239–247.
12. Moreau R., Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD // Hepatology. – 2003. – Т. 37. – P. 233–243.
13. O'Grady J. G., Schalm S. W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes // Lancet. – 1993. – Т. 342. – P. 2736.
14. Polson J., Lee W. M. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD position paper: the management of acute liver failure // Hepatology. – 2005. – Т. 41. – P. 1179–1197.

15. Salerno F., Gerbes A., Gines P., et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international workshop of the international ascites club // *Gut*. – 2007. – Т. 56. – P. 1310–1318.
16. Sanyal A., Boyer T., Garcia-Tsao G., et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Gastroenterology*. – 2008. – Т. 134 (5). – P. 1360–1368.
17. Sharma P., Kumar A., Shrama B., et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepato-renal syndrome and predictors of response // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Т. 103 (7). – P. 7.
18. Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Т. 341. – P. 403–409.
19. Sushma S., Dasarathy S., Tandon R. K., et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial // *Hepatology*. – 1992. – Т. 16. – P. 138.

