

Острая печеночная недостаточность у взрослых

Лукашик С.П., Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Игорь Александрович Карпов
Эл. почта: igorkarpov57@mail.ru

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, поражение печени, осложнения, терапия.

В статье систематизирована информация об этиологии, эпидемиологии и клинических проявлениях острой печеночной недостаточности. Приведены статистические данные о частоте ее встречаемости при разных нозологических формах, описаны наиболее часто развивающиеся осложнения, изложены основные подходы к терапии. Цель обзора – обобщить имеющиеся данные и улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

Acute liver failure in adults

Lukashik S.P., Karpov I.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Contacts:

Igor A. Karpov
E-mail: igorkarpov57@mail.ru

Key words: acute liver failure, liver damage, complications, treatment.

This article summarizes data on etiology, epidemiology and clinical presentation of acute liver failure. The review provides statistics on the incidence rates of acute liver failure in patients with different underlying diseases, describes the most common complications and the main treatment approaches. The purpose of this review is to raise awareness of acute liver failure among physicians.

Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) характеризуется острым, быстро прогрессирующим поражением печени с высоким процентом летальных исходов. Прогноз заболевания во многом зависит от своевременной диагностики и уточнения повреждающего фактора, ранней правильно назначенной этиотропной и патогенетической терапии. Литературные данные по ОПН постоянно обновляются. Представленный обзор основан на результатах анализа опубликованных исследований в отечественной и зарубежной литературе, включая современные международные подходы к ведению пациентов с ОПН и рекомендации, базирующиеся на мнении отдельных экспертов, и согласуется с руководством Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и руководством Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) по лечению пациентов с ОПН.

Цель обзора – обобщить имеющиеся данные и улучшить осведомленность врачей об ОПН.

ОПН – обобщающий термин, который применяется для обозначения быстро развивающегося снижения синтетической способности печени, сочетающегося с выраженной коагулопатией (снижением протромбинового индекса и увеличением протромбинового времени/МНО $\geq 1,5$), различной степенью снижения ментальной функции (энцефалопатией) у пациентов без цирроза печени (ЦП) или хронического гепатита с продолжительностью заболевания менее 28 недель [1]. ОПН может сопровождаться дисфункцией других органов.

С учетом времени развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) после появления желтухи могут применяться следующие термины: сверхострая ПН (менее 7 дней); острая

ПН (от 8 до 28 дней); подострая ПН (ПЭ развивается на 5–12 неделе). При развитии ПЭ более чем через 28 недель от начала заболевания ПН рассматривают как хроническую. Следует отметить, что приведенные определения напрямую не указывают на этиологический фактор повреждения печени [1, 2].

Состояние, сопровождающееся печеночной коагулопатией без снижения уровня сознания, определяют как острое поражение печени (ОПП).

Часто термин ОПН используется некорректно. Например, для описания острого ухудшения синтетической функции печени на фоне уже имеющегося хронического заболевания (острая ПН на фоне хронической) или при сочетании коагулопатии с высоким уровнем аминотрансфераз и билирубина, снижением ментальной функции, которые возникают при ряде системных заболеваний. В этих ситуациях дифференциально-диагностический процесс бывает крайне затруднителен. Однако следует учитывать, что это разные состояния, требующие от клинициста разного подхода к терапии. Так, при системных заболеваниях с вовлечением в патологический процесс печени терапевтические мероприятия следует направлять на лечение основного системного заболевания.

Повышение уровней билирубина с коагулопатией и ПЭ могут развиваться после обширной резекции печени, проведенной на фоне хронического заболевания и без него, при синдроме «малого размера трансплантата» у реципиентов печени. Данные состояния не являются ОПН, хотя и вносятся как ОПН в некоторые регистры, например, ELTR (Европейский регистр трансплантаций печени).

Исключение составляют впервые проявившийся ауто-

иммунный гепатит и синдром Бадда – Киари (но без клинических и морфологических признаков цирроза). Еще одним исключением является болезнь Вильсона, имеющая также хроническое течение и сопровождающаяся спленомегалией. Пусковым фактором развития ОПН у пациентов часто становится вирусная инфекция [3] или несоблюдение режима специфической терапии в подростковом возрасте. Тем не менее ПН в подобном случае рассматривают как острую, поскольку она имеет те же клинические проявления и неблагоприятный прогноз.

Эпидемиология ОПН

Наиболее частыми причинами ОПН у взрослых являются медикаментозные и вирусные повреждения печени. Так, в Австралии, Дании, Великобритании и США в качестве основного этиологического фактора ОПН выступает ацетаминофеновая токсичность, в то время как в странах Азии и некоторых странах Европы – гепатотропные вирусы [4]. В качестве примера: в США в период между 1998 и 2007 г. зарегистрировано 1147 случаев развития ОПН, причинами которой были передозировка ацетаминофена (46%), идиосинкразические реакции на лекарственные препараты (12%), вирус гепатита В (7%), вирус гепатита А (3%), а в 14% случаев причина ОПН не была установлена [5]. В Великобритании с 1973 по 1991 г. описано 1014 случаев ОПН: 57% из них были индуцированы ацетаминофеном, 9% – вирусами гепатита В и D [6]. В то же время во Франции из описанных 502 случаев ОПН в период с 1972 по 1990 г. 45% были связаны с вирусами гепатита В и D и только 2% – с воздействием ацетаминофена [6]. Похожая статистика наблюдалась в Японии, где с 1998 по 2006 г. зарегистрировано 856 случаев ОПН, в развитии которой в 51% случаев участвовали гепатотропные вирусы (42% – вирус гепатита В), и 10% были обусловлены воздействием лекарственных препаратов (включая ацетаминофен) [7].

Этиология ОПН

Вирусные гепатиты. В развитии ОПН основная роль отводится вирусам гепатита А, Е, В, D и С, в меньшей степени – герпесвирусам (цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, вирусам герпеса 1, 2, 3 типов). В литературе описаны клинические случаи, когда тяжелое повреждение печени было вызвано аденовирусами [4, 5].

Вирусы гепатита А (ВГА) и Е (ВГЕ) имеют фекально-оральный механизм передачи. Наиболее часто тяжелое повреждение печени наблюдается в эндемичных регионах. В США на долю ОПН, вызванной ВГА, приходится до 4% случаев [8]. ВГЕ обуславливает развитие ОПН преимущественно у беременных женщин в эндемичных странах, увеличивая смертность от данной патологии от 15% до 25% [9]. Во многих других регионах, не считающихся эндемичными, роль данного вируса в поражении печени, в том числе в развитии ОПН, по-видимому, пока еще не до конца изучена. Так, по данным литературы, в странах Европы при расшифровке этиологии криптогенной ОПН у госпитализированных пациентов ВГЕ был выявлен в 10% случаев [10].

В некоторых азиатских, средиземноморских странах и странах Европы наиболее частой причиной развития ОПН считается вирус гепатита В (ВГВ) [5, 11]. В США

на долю ВГВ приходится до 8% всех случаев ОПН [8]. Вирус гепатита D вызывает ОПН чаще в случаях коинфекции с ВГВ. До сих пор остается предметом дискуссии вопрос о том, может ли ОПН вызываться вирусом гепатита С (ВГС) [9].

К редким возбудителям, способным индуцировать развитие ОПН, относятся цитомегаловирус (описано развитие ОПН у реципиента после трансплантации печени (ТП) на фоне приема иммуносупрессивной терапии, который был инфицирован вирусом ранее) и вирус Эпштейна – Барр. В литературе встречаются указания на ОПН, вызванную вирусами герпеса 1, 2 и 3 типа, в основном у лиц с иммуносупрессией на фоне приема глюкокортикоидов, у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, миелодиспластическим синдромом, после ТП (чаще с одновременным поражением других органов ЖКТ и легких), у беременных женщин и крайне редко – у иммунокомпетентных лиц [9, 12]. При этом герпетические высыпания на коже встречались только в 50% описанных случаев. В литературе существуют указания на развитие ОПН, вызванной аденовирусами группы С тип 5 и парвовирусом В19, также у пациентов с иммуносупрессией [14].

Лекарственные препараты и токсины вызывают развитие ОПН в 5–18% случаев. Токсическое воздействие на печень могут оказывать многие соединения, попадающие в организм в больших количествах (дозозависимая токсичность), но у некоторых пациентов – и в терапевтических дозах (идиосинкразическая гепатотоксичность). Описаны клинические случаи возникновения ОПН после приема некоторых пищевых добавок и лекарственных растений.

Одним из наиболее широко используемых во всем мире лекарственных средств является ацетаминофен (парацетамол). Известно, что к развитию гепатотоксичности приводит однократная доза препарата ≥ 10 г. Случаи попадания токсических концентраций ацетаминофена в организм описаны чаще при приеме препарата с суицидальной целью или при одновременном его назначении с комбинированными лекарственными средствами, в состав которых входил ацетаминофен, а также при неконтролируемом применении последнего с целью обезболивания. Редкие случаи ОПН наблюдались у пациентов при приеме и более низких доз ацетаминофена (например, 3–4 г/сут): при длительном употреблении алкоголя или приеме лекарственных средств, которые стимулируют систему цитохрома P450 (в частности изофермент CYP2E1), например, противосудорожных препаратов. Идиосинкразическая ПН в большинстве случаев развивается в течение первых 6 месяцев с момента начала приема препарата. Лекарства (даже потенциально токсичные), которые принимаются пациентами длительно (в течение 1–2 лет и более), обычно не бывают причиной острого (*de novo*) повреждения печени [14].

Поражение печени, обусловленное передозировкой парацетамола, клинически характеризуется высоким подъемом активности аминотрансфераз (>10000 МЕ/мл) при нормальном уровне билирубина. При поступлении пациентов в раннем периоде заболевания (когда в крови еще определяется высокая концентрация парацетамола) наблюдается повышение уровня лактата при незначительном повышении активности аминотрансфераз, минимальной коагулопатии или ее отсутствию. Этот особый симптомокомплекс развивается до появления ОПН и объ-

яняется блокадой функции митохондрий, которая постепенно разрешается после снижения концентрации парацетамола. На этой стадии поражения печени показано проведение дезинтоксикационной терапии и назначение N-ацетилцистеина. Введение последнего улучшает исходы заболевания [15, 16]. В дальнейшем развивается и быстро прогрессирует ОПН, полиорганная недостаточность, и за несколько часов состояние пациентов прогрессирует от комы I до комы IV. При токсичности, обусловленной постепенным неконтролируемым приемом препарата, повышение аминотрансфераз менее значительно, но часто имеется более выраженная ПН. У больных, не соответствующих критериям кандидатов на экстренную ТП, выживаемость, по последним данным, остается на уровне 20–40%, даже при современных методах интенсивной терапии. В то же время есть данные о значительно более благоприятном исходе консервативного лечения, несмотря на неблагоприятные прогностические факторы [17, 18].

Клиническая картина поражения печени при передозировке парацетамола отличается от проявлений токсического действия других лекарственных средств. При развитии гепатотоксичности последних отмечаются более низкие уровни аминотрансфераз, более высокие показатели билирубина, реже развивается дисфункция других органов. Нарушения функции печени могут носить смешанный или холестатический характер. И поскольку особенности гибели печеночных клеток зависят от воздействующего на них этиологического фактора, подходы к лечению для улучшения репаративных процессов и регенерации печени могут быть разными [19–21].

ОПН, обусловленная воздействием других лекарственных препаратов, развивается в 10% случаев, при этом 80% эпизодов приводят к летальному исходу или требуют проведения экстренной ТП [22]. Чаще возникает у лиц после 60 лет [23–36]. Клинически гепатоцеллюлярное поражение носит характер острой ПН, при холестатическом характере – подострой ПН, а сверхострое течение наблюдается менее чем в 1/3 случаев [23–27]. Чаще всего сверхострую ПН вызывает употребление экстази (3,4-метилendioкси-N-метамфетамин). Клиническая картина характеризуется гипертермией, выраженным нарушением гемостаза, тяжелым рабдомиолизом и полиорганной дисфункцией, которая в первые дни является большей угрозой, нарушение функции печени [37, 38].

Лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (лихорадкой, обильной кожной сыпью, увеличением лимфоузлов) встречаются редко. Чаще они обусловлены приемом сульфопрепаратов, некоторых противосудорожных препаратов и антибиотиков. Для предотвращения ПН показаны высокие дозы кортикостероидов [30]. Не следует забывать о том, что пусковым фактором клинических проявлений часто бывают сопутствующие вирусные инфекции.

Часто ОПН развивается при приеме пациентами противотуберкулезных препаратов (например, изониазида) [31], нитрофурантоина, кетоконазола, фенитоина, вальпроата, нестероидных противовоспалительных средств и целого ряда препаратов других групп [26, 32]. В редких случаях причиной поражения печени бывает гипоперфузия, вызванная приемом ниацина пролонгированного действия, кокаина или метамфетамина. Для острого ишемического поражения, вызванного этими препара-

тами, характерен высокий уровень аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы, быстро нарастающее увеличение протромбинового времени, повышение уровня сывороточного креатинина. Все показатели быстро нормализуются после стабилизации гемодинамики [34]. Как и при гипоксических гепатитах другой этиологии, в большинстве случаев необходимости в ТП не возникает.

С целью установления/исключения воздействия лекарственного средства как этиологического фактора развития ОПН в первые минуты общения с пациентом следует подробно собрать анамнез. Поскольку ОПН может развиваться спустя несколько недель после проведения терапии, то собираются сведения обо всех рецептурных и безрецептурных лекарственных средствах, витаминах, растительных препаратах и пищевых добавках, которые пациент принимал в течение последних 6 месяцев. Кроме того, следует исключить другие причины тяжелого поражения печени.

Отравление грибами в 95% случаев обусловлено *Amanita phalloides* и *Galerina* и ежегодно служит причиной смерти сотен людей в странах Европы и США. *Amanita* содержит два токсина: фаллоидин и α -аманитин (оба являются гепатотоксичными). Отравление обусловлено преимущественно α -аманитином, который обладает дозозависимым, прямым гепатотоксическим действием на печень, нарушая синтез мРНК в гепатоцитах [39]. Тестов для подтверждения наличия токсинов этих грибов в крови не существует. Диагноз можно заподозрить по клинико-анамнестическим данным и развитию тяжелого кишечного синдрома, возникающего в течение нескольких часов после употребления в пищу грибов [14, 40].

Аутоиммунный гепатит проявляется ОПН редко, но характеризуется тяжелым и быстро прогрессирующим течением. Установить правильный диагноз помогает наличие гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови, однако иногда последние могут отсутствовать, что затрудняет диагностику заболевания [14]. Для подтверждения диагноза в ряде случаев необходимо применение пункционной биопсии печени.

Болезнь Вильсона – редкая причина ОПН (2–3% случаев в США). По статистике, около 5% всех пациентов, поступающих для проведения ТП, переносят ОПН, связанную с данной патологией [41]. Болезнь Вильсона наблюдается чаще у лиц молодого возраста; чаще у женщин, чем у мужчин (с соотношением от 2:1 до 4:1 в разных регионах). ОПН, развивающаяся на фоне болезни Вильсона, имеет молниеносное течение с высоким уровнем летальности и характеризуется рядом клинических особенностей. Начинается с внезапно возникающей гемолитической анемии (с отрицательной реакцией Кумбса), увеличения уровня билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) с низкими или нормальными значениями щелочной фосфатазы и умеренным повышением аминотрансфераз, мало характерным для ОПН другой этиологии. Соотношение АСТ/АЛТ часто составляет >2 . Развивающаяся коагулопатия не корректируется введением витамина К. Наблюдается быстрое прогрессирование почечной недостаточности. При установлении диагноза необходимо учитывать: уровень церулоплазмينا (как правило, снижен, но в 15% бывает нормальным); содержание меди в сыворотке крови и в моче (как правило, высокое); соотношение общего билирубина и щелочной фосфатазы (>2 – непрямой индикатор

болезни Вильсона); наличие колец Кайзера – Флейшера; содержание меди в биоптате печени [41–43].

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда – Киари) – заболевание полиэтиологическое. Часто возникает у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии для подготовки к трансплантации костного мозга, при миелопролиферативном синдроме, дефиците фактора V, протеина C, протеина S или антитромбина III. К редким причинам заболевания относят радиационное повреждение и токсическое воздействие некоторых препаратов, содержащих травы. В 20% случаев синдром Бадда – Киари возникает у женщин, которые принимают контрацептивы (как минимум в течение 2 недель), у беременных и женщин в послеродовом периоде [44, 45]. У пациентов часто развиваются гепатомегалия, боли в животе, асцит. Диагноз может быть установлен при помощи компьютерной томографии (КТ), ультразвуковой доплерографии, магнитно-резонансной ангиографии. Может потребоваться проведение ТП [40].

Ишемическое повреждение печени и ОПН могут быть обусловлены кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда, длительным периодом сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, периодом значительной гиповолемии/гипотензии или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [46]. В отдельных случаях гипотензия или гипоперфузия могут быть обусловлены воздействием ниацина [47], кокаина [48], метамфетамина [49]. Физикальные изменения у пациентов при этом могут отсутствовать или выявляться только на ЭКГ [50]. Обычно в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение уровня аминотрансфераз с тенденцией к быстрому снижению при стабилизации гемодинамики. Прогноз у данного контингента пациентов определяют темпы коррекции сердечной недостаточности и устранение других причин ишемии [14].

Острая жировая печень беременных (HELLP-синдром) развивается у небольшого количества женщин в конце беременности, ассоциируется с увеличением материнской смертности и гибелью плода. Риск возникновения ОПН увеличивается при манифестации в этот период герпетической инфекции. Развивается триада симптомов: желтуха, коагулопатия, тромбоцитопения, иногда гипогликемия. Диагноз подтверждается выявлением стеатоза при морфологическом исследовании печени. Прогноз определяют ранняя диагностика и своевременно оказанная квалифицированная медицинская помощь. Восстановительный процесс после родов быстрый, но в некоторых случаях требуется проведение ТП уже в послеродовом периоде [51, 52].

Опухолевое поражение печени наблюдается при раке молочной железы [53], мелкоклеточном раке легких [54], лимфоме [55], меланоме [54] и может приводить к развитию ОПН. В связи с этим пациентам с ОПН, у которых в анамнезе имелись злокачественные новообразования, для уточнения диагноза необходимо проведение тщательного обследования с использованием УЗИ и КТ внутренних органов, а также пункционной биопсии печени.

Гипертермическое поражение при тепловом шоке. Причинами поражения могут быть употребление наркотиков (например, экстази), тяжелая физическая нагрузка или продолжительные занятия спортом при высокой температуре окружающего воздуха [56].

В 20–40% случаев этиология ОПН остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования. Таким пациентам должна быть проведена пункционная биопсия печени с иммуногистохимическим исследованием биоптата.

При повышении активности аминотрансфераз в плазме крови и/или наличии синдрома холестаза в отсутствие явного первичного поражения печени пациента необходимо обследовать для выявления возможного вторичного поражения, что наблюдается при целом ряде заболеваний: сепсис [57], малярия, лептоспироз, риккетсиозы, гипертиреоз [58, 59], болезнь Стилла, гемофагоцитарный синдром [60, 61]. При последних двух заболеваниях значительно повышается уровень ферритина, а при гемофагоцитарном синдроме – и уровень триглицеридов. В странах Азии и Африки встречаются случаи отравления желтым фосфором (обладает митохондриальной токсичностью), при котором развивается полиорганная недостаточность и нарушение функции печени.

Лечение ОПН

Общие положения лечебной тактики при ОПН во многом определяются этиологией заболевания, т.к. своевременное воздействие на причинный фактор может способствовать снижению летальности и количества случаев, требующих проведения ТП. У пациентов с относительно благоприятным прогнозом необходимы мероприятия, направленные на поддержание основных жизненно важных функций: коррекция гемодинамических и метаболических показателей, при необходимости восполнение и поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК), лечение инфекций и патологии ЖКТ, осуществление парентерального и энтерального питания. У пациентов с неблагоприятным прогнозом в ранние сроки следует планировать проведение ТП.

Лечение ОПН при вирусных гепатитах. При ОПН, обусловленной воздействием на печень ВГА, противовирусные препараты не назначаются в виду отсутствия их эффективности. Лечение пациентов заключается в проведении интенсивной поддерживающей терапии.

В последнее время появились новые данные о противовирусном лечении тяжелого острого гепатита E. Описаны случаи лечения рибавирином при генотипах вируса 1 и 3. Синтетическая функция печени улучшилась только у 1 пациента [62]. В отдельных случаях ОПН при ВГЕ корректировалась назначением глюкокортикостероидов. Ответ на терапию сопровождался улучшением синтетической функции печени [10]. Однако в настоящее время не существует доказательной базы для рекомендации широкого применения глюкокортикостероидов в клинической практике для лечения ОПН, вызванной ВГЕ [63].

Длительное время предметом дискуссий был вопрос, следует ли назначать противовирусную терапию пациентам с ОПН, вызванной ВГВ. К настоящему моменту существуют результаты нескольких исследований, которые обосновывают преимущества назначения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (АН). В одном из них было продемонстрировано, что при включении в терапию ламивудина у пациентов с тяжелым острым гепатитом В значительно снизились, в сравнении с контрольной группой, летальность (7,5% против 25%) и частота

развития ОПН (20% против 42,5%) [64]. В других исследованиях были подтверждены преимущества назначения (улучшение прогноза) и безопасность ламивудина при лечении пациентов с тяжелым или фульминантным острым гепатитом В [65–67]. В дальнейшем исследовались эффективность и безопасность лечения ОПН энтекавиром [68], тенофовиром [69], телбивудином [70], и были получены хорошие результаты. Все АН назначаются непродолжительным курсом, что не позволяет выработать резистентности у ВГВ, и имеют неоспоримые преимущества для пациентов, готовящихся к проведению ТП, т.к. подавляют вирусную репликацию и устраняют возможность инфицирования трансплантата.

Пациенты, у которых в качестве этиологического фактора предполагается либо подтверждена роль герпесвирусов 1, 2 или 3 типов, нуждаются в терапии ацикловиrom в дозе 10–30 мг/кг/сут.

Лечение ОПН, вызванной отравлением лекарственными средствами. Установлено, что при приеме больших доз ацетаминофена терапевтически оправданным является раннее (с момента приема препарата прошло <4 ч.) назначение активированного угля, до введения N-ацетилцистеина, чтобы не снизить клинический эффект последнего [71]. Активированный уголь назначается в дозе 1 г/кг (максимальный эффект – в течение первого часа от начала приема таблеток). В многочисленных контролируемых исследованиях в качестве антидота была показана эффективность (улучшение микроциркуляции в ткани печени, снижение смертности) и безопасности N-ацетилцистеина [72]. Раннее введение N-ацетилцистеина рекомендуется в случаях установления факта приема ацетаминофена, обнаружения препарата в крови или при наличии высокого уровня аминотрансфераз, которые указывают на тяжелое повреждение печени или его прогрессирование, а также когда факт приема ацетаминофена точно не установлен, но подозревается. N-ацетилцистеин назначается внутрь (пероральный прием или зондовое введение) в стартовой дозе 140 мг/кг, разбавленной до 5% раствора, с последующим проведением поддерживающей терапии по 70 мг/кг внутрь каждые 4 ч. – еще 17 введений. В случае невозможности перорального приема N-ацетилцистеина (желудочно-кишечное кровотечение, коматозное состояние пациента) препарат вводится в/в в дозе 150 мг/кг в 5% растворе глюкозы в течение 15 мин. (стартовая доза) с последующей поддерживающей терапией – 50 мг/кг в течение 4 ч., затем 100 мг/кг в течение следующих 16 ч. [14]. В плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 173 пациента с ОПН разной этиологии (прием лекарственных препаратов, но не ацетаминофена, ВГВ, аутоиммунный гепатит, с неустановленной этиологией) при назначении N-ацетилцистеина была продемонстрирована значительно более высокая дотрансплантационная выживаемость (40% против 27%) [73].

Лечение ОПН при отравлении грибами необходимо начинать максимально рано с промывания желудка, введения активированного угля через назогастральный зонд, восполнения водно-электролитного баланса. Назначение активированного угля обусловлено связыванием аматоксина и ассоциируется с лучшей выживаемостью в сравнении с назначением только поддерживающей терапии. Дополнительные методы терапии включают использование силибинина/силимарина и бензилпенициллина [74].

Действие силибинина основано на его способности препятствовать захвату α -аманитина гепатоцитами и повышать антиоксидантную активность. Препарат может быть эффективен в течение первых 48 ч. после употребления грибов. Силимарин назначается в средней дозе 30–40 мг/кг в день в течение 3–4 дней [75]. Часто его прием сочетают с введением N-ацетилцистеина [76], однако в исследованиях на животных эффективность последнего не была подтверждена. Эффективность бензилпенициллина также подтверждена не во всех клинических исследованиях. В США данный препарат назначают пациентам с установленным фактом отравления грибами или при подозрении на него в дозе от 300 тыс. до 1 млн ЕД/сут [76]. Несмотря на то что при отравлении грибами описаны случаи благоприятного исхода при адекватном и раннем назначении лечения, без ТП процент выживаемости пациентов обычно очень низкий [74]. Поэтому именно ТП часто является единственным способом сохранения жизни пациентам.

Лечение ОПН при болезни Вильсона должно быть направлено на снижение уровня меди в плазме крови [42] и купирование гемолиза. Применение пенициллина не рекомендуется. Может использоваться альбуминовый диализ, продолжительная гемофильтрация, плазмаферез, однако такая терапия не всегда успешна. Пациентам, у которых развилась ОПН, может потребоваться ТП [42], и они незамедлительно должны быть внесены в лист ожидания.

Лечение ОПН при аутоиммунных гепатитах включает назначение глюкокортикостероидов в дозе 40–60 мг/сут по преднизолону. В случаях, когда состояние пациентов соответствует критериям, позволяющим произвести раннюю ТП, необходимо рассмотреть возможность ее применения даже в период приема глюкокортикостероидов [14], не дожидаясь предполагаемого эффекта от лечения.

Лечение ОПН, развившейся на фоне HELLP-синдрома. Рекомендуется наблюдение в акушерско-гинекологическом стационаре и экстренное родоразрешение [14].

Лечение ОПН, развившейся на фоне ишемии («шоковая печень»). Основным направлением лечения является кардиоваскулярная поддержка (нормализация кровотока). ТП, как правило, не проводится. Исход благоприятен при условии быстрого устранения причин ишемии печени [14].

Лечение ОПН, развившейся на фоне синдрома Бадда – Киари, предполагает проведение ТП при условии исключения метастазов.

Лечение осложнений ОПН

После устранения воздействия этиологического фактора лечение ОПН продолжается в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Поскольку у большинства пациентов с ОПН развивается сосудистая дисфункция, особое значение представляет применение препаратов, улучшающих показатели гемодинамики.

Лечение и профилактика ПЭ и повышенного внутричерепного давления (ВЧД). Отек головного мозга и повышенное ВЧД являются самыми тяжелыми осложнениями ОПН. Отек может способствовать ишемическому и гипоксическому повреждению мозга с формированием у выживших пациентов длительного неврологического дефицита, вклинению головного мозга и летальному исходу. Патогенетические механизмы данных состояний

до конца непонятны. Вероятнее всего, в патологическом процессе участвуют несколько факторов, в том числе осмотические нарушения в головном мозге и повышение мозгового кровотока в связи с нарушением цереброваскулярной ауторегуляции. Ситуацию могут провоцировать воспаление и/или инфекция, а также другие факторы, которые пока до конца не установлены [15].

Лечение ПЭ I стадии предусматривает динамическое наблюдение за уровнем сознания и создание условий для минимизации риска возникновения возбуждения. Пациенты могут лечиться в отдельной палате с индивидуальным сестринским постом, но более предпочтительным является их пребывание в ОРИТ. В случае прогрессирования ПЭ до II стадии и выше показано обследование с целью уточнения всех возможных причин повышения ВЧД и нарушения ментального статуса (например, исключение внутричерепного кровоизлияния). С диагностической целью используется КТ, МРТ головного мозга.

При ранних стадиях ПЭ следует избегать седации пациентов. Трудно управляемое возбуждение может быть купировано назначением бензодиазепинов короткого действия в низких дозах.

В настоящее время существует много доказательств того, что важную патогенетическую роль в развитии церебрального отека и внутричерепной гипертензии играет аммиак. Его влияние на ЦНС продемонстрировано на животных моделях [15] и подтверждено в некоторых клинических исследованиях. На основании этих данных и предыдущем опыте лечения ПЭ у пациентов с ЦП было высказано предположение об эффективности применения лактулозы для снижения уровня аммиака, профилактики и лечения отека головного мозга. По результатам проведенных исследований установлено, что терапия лактулозой ассоциируется с небольшим увеличением продолжительности жизни, в то же время не выявлено никакого различия в тяжести течения ПЭ или в долгосрочном прогнозе выживаемости пациентов [16]. Этот факт особенно важен для планируемой ТП. Однако следует учитывать, что применение лактулозы может стимулировать повышенное газообразование в кишечнике и приводить к развитию дискинезии желчного пузыря, что вызывает затруднение при проведении ТП [1]. Для коррекции гипераммониемии могут назначаться препараты L-орнитин-L-аспартата в дозе 20–40 г/сут внутривенно. Гипоаммониемическое действие таких препаратов связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы – ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин) и глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). L-орнитин и L-аспартат являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины. Однако в исследованиях не было показано влияния этого препарата на выживаемость пациентов с ОПН [77].

При прогрессировании ПЭ до III–IV стадий пациентам придается положение с приподнятым до 30° головным концом [78], осуществляется интубация трахеи, в пищевом рационе ограничивается содержание белка, продолжается коррекция гемодинамических и почечных показателей, контроль уровня глюкозы, электролитов, кислотно-основного равновесия. Необходимы частые осмотры с оценкой неврологического статуса и признаков повышенного ВЧД.

Появившиеся судороги, с одной стороны, можно

рассматривать как манифестацию печеночной комы и повышенного ВЧД, с другой стороны, судорожная активность сама может способствовать резкому повышению ВЧД [79], стать причиной церебральной гипоксии и отека головного мозга, поэтому требует незамедлительного купирования. Однако назначать седативные препараты при ОПН следует с осторожностью из-за нарушения их метаболизма и затруднения под их действием оценки психического статуса пациента. С этой целью возможно использование фенитоина и низких доз бензодиазепинов. Существует мнение экспертов, согласно которому фенитоин следует применять профилактически, т.к. судорожная активность может быть бессимптомной [79]. Однако не все проведенные клинические исследования показали благоприятное воздействия препарата на предотвращение судорог, отека головного мозга или выживаемость [80].

Лечение и профилактика повышенного ВЧД включает постоянный мониторинг, уменьшение тактильной стимуляции (полный покой пациента), профилактику гипотензии и гипоксемии. Пока не доказали свою надежность такие методы мониторинга ВЧД, как транскраниальная ультразвуковая доплерография, спектроскопия в ближней инфракрасной области, измерение сывороточных S-110 бета- и нейронспецифической энolahзы [81–84]. До сих пор нет единого мнения о необходимости использования мониторов для определения и динамического контроля ВЧД. Однако, учитывая, что клинические признаки повышенного ВЧД присутствуют далеко не всегда и в типичных случаях появляются только на поздних стадиях заболевания, а результаты КТ часто недостоверны и малоубедительны, большинство специалистов считают, что без использования мониторов раннее распознавание отека головного мозга невозможно. Цель мониторинга – поддержание ВЧД на уровне <20 мм рт. ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД – разница между средним артериальным и внутричерепным давлением) на уровне >60 мм рт. ст. [1]. Оценка этих показателей помогает успешному проведению поддерживающей терапии пациентов в ожидании восстановления достаточной массы функционирующих гепатоцитов или донорской печени, предотвращает развитие синдрома вклинения. Такой мониторинг важен перед ортотопической ТП (рефрактерное повышенное ВЧД и/или сниженное ЦПД рассматриваются как противопоказания во многих центрах) необходим во время проведения операции, когда колебания гемодинамических показателей могут стать причиной изменения давления в головном мозге, а также в раннем послеоперационном периоде [85, 86]. Существуют клинические исследования, указывающие, что при использовании мониторов можно получить полезную информацию и повысить выживаемость пациентов с ОПН, однако контролируемых исследований, доказывающих эти факты, в настоящее время нет. Измерение уровня ВЧД может осложняться появлением внутричерепных кровоизлияний и присоединением инфекционных осложнений, особенно у больных с коагулопатией. В США наиболее часто применяют эпидуральные датчики. Показатель осложнений при этом минимален – 3,8% [87]. Согласно результатам нескольких клинических исследований, при использовании таких датчиков следует одновременно проводить коррекцию параметров коагуляции с использованием рекомби-

нантного активированного фактора VII, что позволит шире использовать мониторы в клинической практике [88].

Таким образом, у пациентов с ПЭ III и IV стадий и пациентов, готовящихся к ТП, рекомендуется мониторирование ВЧД и ЦПД. Желательно поддерживать уровень ВЧД <20–25 мм рт. ст., ЦПД – >60 мм рт. ст. Согласно данным, полученным на пациентах с нейротравмой и отеком головного мозга, поддержание ЦПД >70 мм рт. ст. улучшает неврологические исходы. При отсутствии в ОРИТ признаков внутрисерпной гипертензии для раннего распознавания симптомов дислокации головного мозга.

Согласно данным, полученным в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), внутривенное введение маннитола у больных с ОПН в короткие сроки эффективно корректировало эпизоды повышенного ВЧД и коррелировало с улучшением выживаемости пациентов [89]. Для кратковременного снижения ВЧД рекомендуется назначение маннитола в дозе 0,5–1 г/кг внутривенно болюсно (можно вводить повторно 1–2 раза, при этом осмолярность сыворотки крови должна быть <320 мОсм/л). Следует помнить, что при использовании маннитола возможно развитие гиперосмолярности или гипернатриемии, а также, при наличии сопутствующей почечной недостаточности, перегрузки объемом, что требует дополнительного использования диализа для удаления избытка жидкости в организме [1, 14]. Профилактическое назначение маннитола не рекомендуется.

Быстрым способом снижения ВЧД является гипервентиляция с редукцией РаСО₂ до 25–30 мм рт. ст. [90]. В то же время существует мнение, что вазоконстрикция, вызванная гипервентиляцией, может приводить к ухудшению церебрального отека из-за гипоксии головного мозга [91]. Несмотря на то что гипервентиляция не влияет на выживаемость пациентов с ОПН (данные РКИ), а эффект от ее применения кратковременен [90], у небольшого количества пациентов, утративших ауторегуляцию кровотока, интракраниальное кровообращение восстанавливается. Такой метод терапии имеет преимущества в период, когда церебральная гиперемия начинает переходить в отек головного мозга, а также при жизнеугрожающей, неконтролируемой введением маннитола и другими методами внутрисерпной гипертензии для предотвращения (замедления) развития синдрома вклинения [91]. Профилактическое использование гипервентиляции не рекомендуется.

При лечении рефрактерной внутрисерпной гипертензии, особенно когда она не контролируется другими способами, могут использоваться короткодействующие барбитураты (тиопентал и пентобарбитал), которые эффективно снижают ВЧД. Их использование часто ограничивается выраженной системной гипотензией, что может потребовать дополнительных мер по поддержанию адекватного среднего АД [92].

Глюкокортикостероиды часто используют для предотвращения и лечения повышенного ВЧД, обусловленного опухолью мозга и некоторыми инфекциями ЦНС. Однако в контролируемом исследовании у пациентов с ОПН не было показано преимуществ в отношении контроля отека мозга или улучшения выживаемости [93]. В связи с этим у больных с ОПН не рекомендуется назначать кортикостероиды для контроля повышенного ВЧД.

Умеренная гипотермия пациентов (32–34°C) может предотвращать или контролировать повышение ВЧД у пациентов с ОПН. Данные эффекты были доказаны в экспериментальных моделях на животных [94, 95], возможно, за счет предотвращения развития гиперемии, изменения метаболизма аммиака в головном мозге или глюкозы или комбинации этих механизмов. В то же время эффекты гипотермии у пациентов с ОПН не изучались в РКИ, однако небольшой подтверждающий их клинический опыт существует [96]. Возможные неблагоприятные эффекты гипотермии включают в себя повышение риска развития инфекционных осложнений, нарушения коагуляции и возникновение сердечных аритмий [97].

Лечение и профилактика инфекционных осложнений. У всех пациентов с ОПН имеется потенциальный риск развития бактериальной [98], грибковой [98] инфекций и сепсиса, которые могут препятствовать проведению ТП или осложнять послеоперационный период. Некоторые исследования доказывают связь между инфекцией и/или системной воспалительной реакцией и прогрессированием ПЭ до более глубокой стадии. Поэтому при ОПН следует более тщательно отслеживать развитие инфекционных осложнений, своевременно и быстро начинать антибактериальную или противогрибковую терапию. Для диагностики инфекционных осложнений проводится культуральное исследование мочи, мокроты и крови с целью раннего назначения адекватной антибиотикотерапии.

Важный вопрос о необходимости назначения пациентам антибиотиков с целью профилактики бактериальных инфекций пока не имеет однозначного ответа. Рандомизированное исследование, включавшее 59 пациентов с ОПН, у которых не было найдено инфекционных заболеваний при поступлении в стационар, показало, что назначение антибиотиков с профилактической целью снижает частоту инфицирования, но не влияет на выживаемость [98]. В то же время было продемонстрировано, что антибиотикопрофилактика не снижает вероятность инфекций кровотока и не улучшает общие исходы (смертность) у пациентов с ОПН [99].

Лечение и профилактика коагулопатии. ОПН часто сопровождается повышенным риском развития кровотечений. У больных наблюдается снижение синтеза факторов свертывания и увеличение их потребления, а также снижение количества тромбоцитов до $\leq 100000/\text{мм}^3$. Единого мнения относительно профилактического использования у пациентов с тромбоцитопенией и ОПН переливаний тромбоцитарной массы нет. Безопасным обычно считается количество тромбоцитов $10000/\text{мм}^3$ при условии отсутствия у больного кровотечения [100]. В случае проведения инвазивных процедур количество тромбоцитов должно быть не ниже $50000\text{--}70000/\text{мм}^3$ [101]. Некоторые эксперты критическим считают количество тромбоцитов $15000\text{--}20000/\text{мм}^3$, особенно при наличии сепсиса и/или инфекционных осложнений [102]. При развившемся кровотечении и количестве тромбоцитов $<50000/\text{мм}^3$ должна переливаться тромбоцитарная масса. Таким образом, заместительная терапия при тромбоцитопении и/или удлиненном протромбиновом времени рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами.

При риске развития коагулопатии профилактически назначается витамин К в дозе 5–10 мг подкожно. В то же

время введение свежзамороженной плазмы при отсутствии у пациента кровотечения не рекомендуется, т.к. ее введение может сопровождаться повышением ОЦК и вызывать отек головного мозга [101]. В небольшом рандомизированном исследовании не было доказано влияния переливания плазмы на летальность [103]. Дальнейшего изучения требует эффективность использования рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa).

Лечение острой почечной недостаточности. Острая почечная недостаточность может возникнуть из-за дегидратации, гепаторенального синдрома или острого канальцевого некроза [104]. Хотя это сопровождается невысокой летальностью, но такое осложнение повышает общую летальность и может быть предиктором более тяжелого прогноза ОПН [105]. Терапия при острой почечной недостаточности должна быть направлена на защиту функции почек путем восстановления адекватной гемодинамики. При наличии показаний пациент должен переводиться на постоянный гемодиализ, т.к. по данным РКИ постоянный курс предпочтительнее по сравнению с прерывистым и позволяет достичь более стабильных кардиоваскулярных и интракраниальных гемодинамических параметров. Для коррекции острой почечной недостаточности необходимо тщательно контролировать водный баланс и поддерживать адекватный ОЦК. Пациентам с нестабильной гемодинамикой для контроля адекватности восполнения ОЦК показана катетеризация легочной артерии. Если после восполнения ОЦК среднее АД не достигает уровня 50–60 мм рт. ст., то показано введение вазопрессоров (адреналин, норадреналин или допамин). Вазопрессоры для стабилизации гемодинамики не используются [1].

Лечение и профилактика метаболических нарушений. У пациентов с ОПН могут развиваться как алкалоз, так и ацидоз. Лучшей профилактикой и лечением метаболических нарушений является раннее выявление причин их возникновения. Так, гипогликемия должна корректироваться непрерывным внутривенным введением глюкозы,

тем более что клинические проявления гипогликемии могут маскироваться признаками развившейся ПЭ. Очень важен нутритивный статус пациентов, поэтому в наиболее ранние сроки налаживают энтеральное питание, при этом не следует строго ограничивать количество белка в пище: в большинстве случаев обоснованным является употребление 60 г/сут. Не показали преимуществ перед другими энтеральными препаратами аминокислоты с разветвленной цепью [1, 106]. Если энтеральное питание противопоказано (например, при тяжелом панкреатите), то должно проводиться парентеральное. Однако в этом случае следует учитывать риск развития инфекционных осложнений и, прежде всего, грибкового генеза. Энтеральное и парентеральное [105, 107] питание могут снижать риск развития кровотечения из стрессовых язв ЖКТ у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Таким образом, у пациентов с ОПН должен тщательно контролироваться метаболический гомеостаз (в динамике определяют показатели глюкозы, калия, магния, фосфатов) и нутритивный статус. В случае необходимости проводится их коррекция.

Лечение и профилактика кровотечений. Кровотечение из ЖКТ – частое осложнение у пациентов с ОПН. Большое многоцентровое когортное исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития кровотечения у пациентов в критическом состоянии любого типа является ИВЛ в течение более 48 ч. и развивающаяся коагулопатия [107]. Дополнительные факторы риска, согласно небольшим исследованиям, включают печеночную и почечную недостаточность, сепсис, шок и некоторые другие состояния [1]. Для профилактики кровотечений из ЖКТ уже давно используются H₂-блокаторы, эффективность которых подтверждена в нескольких исследованиях, а также ингибиторы протонной помпы [1].

Пациентам с ОПН и прогностическими показателями, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, показано проведение экстренной ТП.

Литература

- Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012;55(3):965-967. DOI: 10.1002/hep.25551
- Eddy D.M. *A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines*. Philadelphia: American College of Physicians, 1992.
- Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med*. 2013;369:2525-2534. DOI: 10.1056/NEJMra1208937
- Lee W.M. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28(2):142-152. DOI: 10.1055/s-2008-1073114
- Lee W.M., Squires R.H. Jr., Nyberg S.L., et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-1415. DOI: 10.1002/hep.22177
- O'Grady J.G., Portmann B., Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.
- Oketani M., Ido A., Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):65-71. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06574.x
- Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., et al. Acute liver failure. *Lancet*. 2010;376:190-201. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7
- Schiødt F.V., Davern T.A., Shakil O., et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:448-453. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07223.x
- Manka P., Bechmann L.P., Coombes J.D. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1836-1842. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.014
- Canbay A., Jochum C., Bechmann L.P. Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002-2008). *Z Gastroenterol*. 2009;47:807-813. DOI: 10.1055/s-0028-1109058
- Peters D.J., Greene W.H., Ruggiero F., et al. Herpes simplex induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:2399-2404. DOI: 10.1023/A:1005699210816
- Ronan B.A., Agrwal N., Carey E.J., et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection*. 2014;42(1):105-111. DOI: 10.1007/s15010-013-0527-7
- Polson J., Lee M.W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2005;36:1179-1197. DOI: 10.1002/hep.20703
- Vaquero J., Chung C., Cahill M.E., et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003;23:259-269. DOI: 10.1055/s-2003-42644
- Alba L., Hay J.E., Angulo P., et al. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol*. 2002;36:33A. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)80097-6
- Bernal W., Cross T.J., Auzinger G., et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol*. 2009;50:306-313. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.012
- Craig D.G., Zafar S., Reid T.W., 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. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05102.x
19. McGregor A.H., More L.J., Simpson K.J., Harrison D.J. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22:221-227. DOI: 10.1191/0960327103ht325oa
 20. Dechene A., Sowa J.P., Gieseler R.K., et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology.* 2010;52:1008-1016. DOI: 10.1002/hep.23754
 21. Bechmann L.P., Jochum C., Kocabayoglu P., 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.029
 22. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.006
 23. Carrascosa M.F., Salcines-Caviedes J.R., Lucena M.I., Andrade R.J. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? *J Hepatol.* 2015;62:751-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.019
 24. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H., 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.041
 25. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002;36:451-455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857
 26. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-2076. DOI: 10.1002/hep.23937
 27. Roales-Gomez V., Molero A.I., Perez-Amarilla I., et al. DRESS syndrome secondary to ibuprofen as a cause of hyperacute liver failure. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:482-486.
 28. Bosdure E., Cano A., Roquelaure B., et al. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure. *Arch Pediatr.* 2004;11:1073-1077. DOI: 10.1016/j.arcped.2004.05.018
 29. Syn W.K., Naisbitt D.J., Holt A.P., Pirmohamed M., Mutimer D.J. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005;59:988-991. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00550.x
 30. Kocaoglu C., Cilasun C., Solak E.S., Kurtipek G.S., Arslan S. Successful Treatment of antiepileptic drug-Induced DRESS syndrome with pulse methylprednisolone. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:928910. DOI: 10.1155/2013/928910
 31. Devarbhavi H., Singh R., Patil M., et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination antituberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:161-167. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x
 32. Wai C.T., Tan B.H., Chan C.L., et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007;27:465-474. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x
 33. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3:37-49. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
 34. Hosseinnazhad A., Vijayakrishnan R., Farmer M.J. Acute renal failure, thrombocytopenia, and elevated liver enzymes after concurrent abuse of alcohol and cocaine. *Clin Pract.* 2011;1:e35. DOI: 10.4081/cp.2011.e35
 35. Nakamoto S., Kanda T., Nakaseko C., 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. DOI: 10.3390/ijms151121455
 36. Chang M.L., Liaw Y.F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol.* 2014;61:1407-1417. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033
 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 A.R., et al. Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA). *Z Gastroenterol.* 2002;40:581-586. DOI: 10.1055/s-2002-33416
 39. Kaufmann P. Mushroom poisonings: syndromic diagnosis and treatment. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157:493-502. DOI: 10.1590/S1807-59322010000500006
 40. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 12th edition. Ed By Dooley J., Look A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J., Wiley-Blackwell., 2011, 771p.
 41. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
 42. Roberts E.A., Schilsky M.L. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37:1475-1492. DOI: 10.1053/jhep.2003.50252
 43. Korman J.D., Volenberg I., Balko J., et al. Pediatric and Adult Acute Liver Failure Study Groups. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48(4):1167-1174. DOI: 10.1002/hep.22446
 44. Darwish M. S., Plessier A., Hernandez-Guerra M., et al. (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):167. DOI: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00004
 45. Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R., et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol.* 2003;72(2):75. DOI: 10.1002/ajh.10254
 46. Fuhrmann V., Ager B., Zubkova A., et al. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010;122:129-139. DOI: 10.1007/s00508-010-1357-6
 47. Dalton T.A., Berry R.S. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med.* 1992;93:102-104. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90689-9
 48. Silva M.O., Roth D., Reddy K.R., et al. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol.* 1991;12:312-315. DOI: 10.1016/0168-8278(91)90832-V
 49. Kamijo Y., Soma K., Nishida M., et al. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44:216-217.
 50. Hoffman B.J., Pate M.B., Marsh W.H., et al. Cardiomyopathy unrecognized as a cause of hepatic failure. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:306-309. DOI: 10.1097/00004836-199006000-00015
 51. Hay J.E. Liver disease in pregnancy: A review. *Hepatology.* 2008;47:1067-1076. DOI: 10.1002/hep.22130
 52. Rahman T.M., Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *QJM.* 2002;95:343-357. DOI: 10.1093/qjmed/95.6.343
 53. Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1095-1096. DOI: 10.1080/00365520310005370
 54. Montero J.L., Muntane J., de las Heras S., et al. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J Hepatol.* 2002;37:540-541. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00219-2
 55. Agarwal K., Jones D.E., Burt A.D., et al. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:750-751. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05559.x
 56. Borregaard L., Lyngsoe B.K., Fenger-Eriksen C., Gronbaek H., Brandsborg B. Acute liver failure following heat stroke after participating in a running event. *Ugeskr Laeger.* 2014;176:V01130075.
 57. Jenniskens M., Langouche L., Vanwijngaerden Y.M., Mesotten D., Van den Bergh G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2016;42:16-27. DOI: 10.1007/s00134-015-4054-0
 58. 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. DOI: 10.7196/samj.7810
 59. 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. DOI: 10.1007/s12664-014-0500-0
 60. Berry P.A., Bernal W., Pagliuca A., 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. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05584.x
 61. Maharaj R., Pingitore A., Menon K., et al. MDMA-induced acute liver failure and transient abdominal pneumatosis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:963. DOI: 10.1038/ajg.2014.399
 62. Peron J.M., Dalton H.R., Izopet J., Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol.* 2011;54:1323-1324, [Author reply 1324-1325]. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.009

63. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:1256-1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
64. Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H., et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2010;55:775-783. DOI: 10.1007/s10620-009-1060-5
65. Tillmann H.L., Hadem J., Leifeld L. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13:256-263. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00695.x
66. Miyake Y., Iwasaki Y., Takaki A. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med.* 2008;47:1293-1299. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.10
67. Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z., et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int.* 2011;31(4):499-506. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02450.x
68. Jochum C., Gieseler R.K., Gawlita I. Hepatitis B associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion.* 2009;80:235-240. DOI: 10.1159/000236009
69. Casals-Seoane F., Arberas-Díez B., García-Buey L. Tenofovir treatment of the severe acute hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):57-58. DOI: 10.4321/s1130-01082013000100015
70. Lisotti A., Eusebi L.H., Festi D., et al. Treatment with telbivudine for fulminant hepatitis B. *J Dig Dis.* 2013;14(11):619-621. DOI: 10.1111/1751-2980.12067
71. Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med.* 2003;21:189-191. DOI: 10.1016/S0735-6757(02)42251-6
72. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A. A prospective controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *BMJ.* 1991;303:1024-1029. DOI: 10.1136/bmj.303.6809.1026
73. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., et al. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;37(3):856. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
74. Rengstorff D.S., Osorio R.W., Bonacini M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:392-396. DOI: 10.1053/S1542-3565(03)00179-4
75. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicol.* 1983;2:183-195. DOI: 10.1177/096032718300200203
76. Montanini S., Sinardi D., Pratico C. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:1044-1047.
77. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V., et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2009;136:2159-2168. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.050
78. Durward Q.J., Amacher A.L., Del Maestro R.F., et al. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 1983;59:938. DOI: 10.3171/jns.1983.59.6.0938
79. Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology.* 2000;32(3):536-541. DOI: 10.1053/jhep.2000.9775
80. Bhatia V., Batra Y., Acharya S.K. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure – a controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2004;41:89-96. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.017
81. Nielsen H.B., Tofteng F., Wang L.P. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure. *J Hepatol.* 2003;38:188-192. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00377-X
82. Strauss G., Christiansen M., Moller K., et al. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2001;7:964-970. DOI: 10.1053/jlts.2001.28742
83. Tofteng F., Jorgensen L., Hansen B.A., et al. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 2002;36:1333-1340. DOI: 10.1053/jhep.2002.36944
84. Larsen F.S., Hansen B.A., Ejlersen E., et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:261-265. DOI: 10.1097/00042737-199603000-00014
85. McCashland T.M., Shaw B.W., Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16:427-433. DOI: 10.1055/s-2007-1007255
86. Davies M.H., Mutimer D., Lowes J., et al. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1994;343:1329-1330. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92471-6
87. Blei A.T., Olafsson S., Webster S., et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1993;341:157-158. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90016-A
88. Shami V.M., Caldwell S.H., Hespenheide E.E., et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl.* 2003;9:138-143. DOI: 10.1053/jlts.2003.50017
89. Nath F., Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg.* 1986;65:41-43. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041
90. Strauss G., Hansen B.A., Knudsen G.M., et al. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol.* 1998;28:199-203. DOI: 10.1016/0168-8278(88)80006-0
91. Ellis A., Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin Liver Dis.* 1996;16:379-387. DOI: 10.1055/s-2007-1007251
92. Forbes A., Alexander G.J., O'Grady J.G., et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1989;10:306-310. DOI: 10.1002/hep.1840100309
93. Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M., et al. A double-blind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1223-1228. DOI: 10.1007/bf01307513
94. Chatauret N., Rose C., Therien G., et al. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab Brain Dis.* 2001;16:95-102. DOI: 10.1023/A:1011622830569
95. Rose C., Michalak A., Pannunzio M., et al. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology.* 2000;31:872-877. DOI: 10.1053/he.2000.5923
96. Jalan R., Damink S., Deutz N.E. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation.* 2003;75:2034-2039. DOI: 10.1097/01.TP.0000066240.42113.FF
97. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7:139-147. DOI: 10.1097/00008506-199504000-00021
98. Rolando N., Gimson A., Wade J., et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1993;17:196-201. DOI: 10.1002/hep.1840170206
99. Karvellas C.J., Cavazos J, Battenhouse H., et al. US Acute Liver Failure Study Group Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1942. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.03.011
100. Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S., et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia; 10,000/mm³ versus 20,000/mm³. *J Clin Oncol.* 1997;15:1143-1149. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1143
101. Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2009;13:95-107. DOI: 10.1016/j.cld.2008.10.001
102. Drews R., Weinberger S. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:347-351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.ncc3-00
103. Gazzard B.G., Henderson J.M., Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut.* 1975;16(8):617-620. DOI: 10.1136/gut.16.8.617
104. Cobden I., Record C.O., Ward M.K. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *BMJ.* 1982;284:21-22. DOI: 10.1136/bmj.284.6314.505-d
105. Jain S., Pendyala P., Varma S., et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol.* 2000;21(3):118-120.
106. Ruiz-Santana S., Ortiz E., Gonzales B., et al. Stress-induced gastrointestinal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: Frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* 1991;19:887-891. DOI: 10.1097/00003246-199107000-00011
107. Martin L.F., Booth F.V.M., Reines D., et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann Surg.* 1992;215:332-337. DOI: 10.1097/0000658-199204000-00005