https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.044
УДК 616.36-008.64-036.11-07-08

Лукашик С.П. ✉, Карпов И.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Острая печеночная недостаточность: этиология, подходы к диагностике и лечению с учетом последних обновлений

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 11.12.2024
Принята: 10.03.2025
Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Острая печеночная недостаточность – быстро развивающееся состояние с разнообразными этиологическими факторами и высокой смертностью. Решающее значение для прогноза пациентов с острой печеночной недостаточностью имеют своевременное установление ее причины и быстрое начало этиотропной терапии, профилактика и лечение осложнений, а при наличии показаний – ранняя трансплантация печени. Современные модели прогноза для выявления пациентов с острой печеночной недостаточностью, которые нуждаются в экстренной трансплантации печени, существуют, но не способны выявить пациентов, у которых данная трансплантация будет неэффективной. Новые прогностические маркеры для отбора пациентов на трансплантацию все еще находятся на стадии разработки. В обзоре предоставлена обновленная информация по этиологии, подходам к диагностике и лечению острой печеночной недостаточности, включая последние достижения в этой области.
Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, этиология, лечение, трансплантация печени

Lukashik S. ✉, Karpov I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Acute Liver Failure: Etiology, Approaches to Diagnosis and Treatment Taking into Account the Latest Updates

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: all authors made a significant contribution to writing the article.

Submitted: 11.12.2024
Accepted: 10.03.2025
Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

Acute liver failure is a rapidly developing condition with a broad etiologic factor and high mortality. Timely identification of the cause and rapid initiation of etiotropic treatment,

prevention and treatment of complications, and, if indicated – early liver transplantation. Current prognostic models for identifying patients with acute liver failure who require emergency liver transplantation exist, but they are not able to identify patients for whom liver transplantation is futile. New prognostic markers to select patients for transplantation are still under development. This review is intended to provide updated information on the etiology, approaches to diagnosis and treatment of acute liver failure, including the latest advances in this field.
Keywords: acute liver failure, etiology, treatment, liver transplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

Острая печеночная недостаточность (ОПН) – это острое тяжелое повреждение печени с нарушением ее синтетической функции (международное нормализованное отношение (МНО) >1,5) и развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) у пациентов без цирроза или предшествующего заболевания печени [1–3]. Острое повреждение печени (ОПП) характеризуется повреждением с нарушением функции печени и коагулопатией (МНО >1,5) без развития ПЭ. ОПП в большинстве случаев предшествует развитию ОПН. Острое ухудшение функции печени у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом следует рассматривать как острую печеночную недостаточность на фоне хронической [4].

ОПН чаще возникает у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии. Она может разрешаться самостоятельно или прогрессировать с последующим развитием полиорганной недостаточности и смерти. За последние десятилетия благодаря результатам многочисленных исследований и возможности проведения экстренной трансплантации печени (ТП) ОПН стала хорошо известной патологией с разработанными протоколами диагностики и лечения. В развитых странах прогноз ОПН значительно улучшился [5].

В этом обзоре основное внимание уделено практическим клиническим рекомендациям и последним достижениям в расшифровке этиологии, разработке подходов к диагностике и лечению ОПН.

Патогенез

Развитию ОПН предшествует ОПП, степень тяжести которого характеризуется выраженностью некроза гепатоцитов. Механизмы ОПП во многом зависят от действующего этиологического фактора. Так, установлено, что при остром гепатите В разрушение инфицированных клеток происходит под действием иммунной системы; при передозировке ацетаминофена повреждение обусловлено образованием гепатотоксичных метаболитов; отравление бледной поганкой (Amanita phalloides) приводит к ингибированию РНК-полимеразы II и транскрипции ДНК, блокированию синтеза белка и последующему разрушению клеток; при шоке гепатоциты погибают из-за гипоксического состояния; острая жировая дистрофия печени беременных развивается в результате митохондриальной дисфункции. В ответ на массивный некроз гепатоцитов из эндотелиоцитов и печеночных клеток высвобождаются молекулярные структуры, связанные с повреждением [6, 7]. В дальнейшем происходит выраженная иммунная реакция с выделением как провоспалительных, так и

противовоспалительных цитокинов. Печеночная недостаточность и нарушенный системный воспалительный ответ способствуют развитию вазодилатационного шока, острого повреждения почек, метаболических нарушений и повышенной восприимчивости организма к инфекциям [8].

Основными причинами смерти при ОПН остаются сепсис с полиорганной недостаточностью и отек головного мозга, осложненный вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие [9].

Этиология и эпидемиология ОПН (обновленные данные)

Частота ОПН варьируется в зависимости от географического региона, но в целом встречается редко. В развитых странах, согласно литературным данным, ежегодно регистрируется 1–6 случаев ОПН на 1 миллион населения [9, 10]. В развивающихся странах ОПН встречается чаще, что, по-видимому, связано с отсутствием расширенных программ вакцинации от вирусных гепатитов. В этих регионах прогноз ОПН нередко неблагоприятный, поскольку доступ к лечению часто ограничен [11]. К развитию ОПН могут привести аутоиммунный гепатит (АИГ), шок (ишемический гепатит), болезнь Вильсона, синдром Бадда – Киари, отравление грибами, тепловой удар, жировая дистрофия печени у беременных, HELLP-синдром и злокачественные образования. В Европе и США основной причиной ОПН является лекарственное поражение печени (ЛПП). Среди препаратов ведущее место занимает ацетаминофен [12].

Около 35% ОПН во всем мире остаются с нерасшифрованным этиологическим фактором [12]. Это может быть связано с ограничениями в диагностике вирусных и бактериальных инфекций, АИГ или лекарственных поражений печени. Ожидается, что по мере появления публикаций, анализирующих когорты пациентов в разных странах, частота ОПН с неустановленным этиологическим фактором будет снижаться. Данные о причинах ОПН представлены в табл. 1.

ОПН может быть классифицирована как сверхострая с интервалом между появлением желтухи и ПЭ в несколько дней (≤1 неделя), острая (от 7 до 21 дня) и подострая (>21 дня и <26 недель). Эти подкатегории ассоциированы с различным прогнозом и, как правило, отражают ключевые причины ОПН, которые в основном и являются определяющими прогноз факторами. Например, пациенты со сверхострой печеночной недостаточностью имеют лучший прогноз, чем пациенты с подострой печеночной недостаточностью. Это связано с тем, что наиболее частыми причинами сверхострой печеночной недостаточности являются передозировка ацетаминофена, тепловой удар и ишемическое повреждение печени. Сверхострая или острая печеночная недостаточность часто сопровождается развитием внутричерепной гипертензии. Подострая печеночная недостаточность клинически может напоминать хроническое заболевание печени и ассоциируется с низкой вероятностью спонтанного выздоровления. В литературных источниках описаны случаи подострой печеночной недостаточности при АИГ или «непарацетамоловых» ЛПП [1].

Вирусы как этиологический фактор ОПН

Вирусы являются наиболее распространенной причиной ОПН во всем мире. Частота ОПН вирусной этиологии варьируется и во многом определяется условиями циркуляции возбудителей, а также их способностью оказывать влияние на макроорганизм. В Японии 40% ОПН ассоциируется с вирусом гепатита В (ВГВ), в Индии и

Таблица 1
Причины ОПН
Table 1
Causes of ALF

Причины	Расшифровка этиологии
Вирусы	ВГА, ВГВ, ВГС (редко), ВГD (коинфекция ВГВ и ВГD; суперинфекция ВГD у пациентов с ВГВ-инфекцией) и ВГЕ. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, ВВЗ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса 6-го типа, парвовирус В19, аденовирус, вирус Коксаки В
Лекарственные препараты	Ацетаминофен (передозировка; терапевтические дозы у пациентов, страдающих алкоголизмом, истощением, или при приеме препаратов, индуцирующих ферменты печени). Антибиотики: изониазид, пиразинамид, тетрациклины, амоксициллин / клавулановая кислота. Галотан, севофлуран и другие производные. Антидепрессанты: ингибиторы МАО, производные имидазопиридина и др. Нестероидные противовоспалительные препараты. Антитиреоидные препараты. Другие: гидантоины, α-метилдопа, кетоконазол, амфетамины, сульфаниламиды и т. д.
Токсины	Грибы группы Amanita: A. phalloides, A. verna и Lepiota. Промышленные растворители: четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, белый фосфор. Запрещенные наркотики: кокаин, экстази (3,4-метилендиоксиметамфетамин). Другое: препараты традиционной китайской медицины, чапарраль, другие «натуральные» продукты
Сосудистые заболевания	Ишемический гепатит (шоковая печень, сердечная недостаточность). Перевязка печеночной артерии (особенно при сопутствующем тромбозе воротной вены). Острый синдром Бадда – Киари
Другие	АИГ (ОПН как проявление заболевания). Болезнь Вильсона. Беременность (третий триместр): острая жировая дистрофия печени, HELLP-синдром. Гипертермия, тепловой удар. Массивная опухолевая инфильтрация (вследствие солидных новообразований, лимфом, лейкемии). Синдром Рея (у детей и взрослых). Нарушения цикла мочевины. Частичная гепатэктомия
Неустановленные	_

Примечания: HELLP – гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов; МАО – моноаминоксидаза; ВГА – вирус гепатита А, ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ВГD – вирус гепатита D; ВГЕ – вирус гепатита Е; ВВЗ – вирус Варицелла – Зостер.

Бангладеш половина случаев – с вирусом гепатита Е (ВГЕ) [1, 13]. Следует отметить, что даже в тех странах, где хорошо налажена система вакцинации и проводится строгий контроль качества продуктов крови, в 12% ОПН возникает при вирусных гепатитах [1].

ОПН, вызванная ВГВ, характеризуется тяжестью проявлений и в 80% ассоциируется с неблагоприятными последствиями: летальным исходом или ТП [12]. Еще более тяжело, с высокой вероятностью прогрессирования до ОПН, протекает острый гепатит D (ОГD) на фоне хронической ВГВ-инфекции (ОГD-суперинфекция) по сравнению с коинфекцией ВГВ/ВГD и моноинфекцией ВГВ [14], а также реактивация хронической ВГВ-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, особенно с включением в схемы лечения кортикостероидов и ритуксимаба. В последнем случае

может возникать не только острая, но и подострая печеночная недостаточность [15]. В связи с этим всем пациентам перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо провести обследование на наличие у них возможной перенесенной или хронической ВГВ-инфекции. При выявлении последней назначается противовирусное лечение и регулярный мониторинг состояния пациентов [15].

Вирус гепатита А (ВГА) – вторая по частоте среди вирусных причина ОПН в мире [16]. В развитых странах, благодаря широкому применению программ вакцинации и эффективным противоэпидемическим мероприятиям, острый гепатит А (ОГА) встречается реже. Однако случаи его фульминантного течения с ОПН, требующие проведения экстренной ТП, описаны [12, 17].

Вирус гепатита Е (ВГЕ) вызывает острый гепатит Е (ОГЕ). Заболевание обычно протекает нетяжело и характеризуется спонтанным выздоровлением. ОГЕ имеет свои клинические особенности: нередко, кроме вовлечения в патологический процесс печени, у пациентов наблюдаются неврологические проявления (энцефалит, синдром Гийена – Барре, невралгическая амиотрофия) [18]. В европейских странах, по некоторым оценкам, ежегодно регистрируется до 2 миллионов случаев заражения вирусом. ОПН, вызванная ВГЕ, в развитых странах встречается редко [18]. До ОПН чаще прогрессирует ОГЕ у беременных (22%) по сравнению с небеременными женщинами (0%) и по сравнению с мужчинами (2%) [19]. Предполагаемый патогенез ОПН во время беременности связан с иммунологическими механизмами [20].

Вирус гепатита С (ВГС) вызывает острый гепатит С (ОГС), который обычно протекает нетяжело. Однако в литературе описаны случаи тяжелого ОГС с развитием ОПН [21], в том числе у пациентов с ослабленным иммунитетом. Так, было показано, что у реципиентов почек или печени ВГС способен вызывать фиброзирующий холестатический гепатит, который является редкой, быстро прогрессирующей формой холестатического поражения печени с выраженной желтухой, высокой вирусной нагрузкой, с ОПН и потерей трансплантата [22]. В настоящее время сообщается о нескольких случаях успешного лечения фиброзирующего холестатического гепатита, вызванного ВГС, лекарственными препаратами прямого противовирусного действия [23, 24]. Случаи ОПН были описаны у пациентов с сопутствующей хронической инфекцией, вызванной ВГВ [25].

У иммунокомпрометированных пациентов и редко у лиц с нормальным иммунным статусом ОПН с полиорганной недостаточностью могут вызывать вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус Варицелла – Зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), парвовирус В19 и аденовирус.

Гепатит, вызванный ВПГ, встречается редко, однако, если он развивается, может заканчиваться ОПН в 74%. Клинически ВПГ-гепатит протекает со значительным повышением уровня аминотрансфераз, часто с нормальными значениями билирубина. Более половины пациентов не имеют характерных для ВПГ кожных или слизистых проявлений, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Из-за поздней диагностики и лечения смертность от ОПН, ассоциированной с ВПГ, может достигать 90% [26, 27]. Диссеминированная ВВЗ-инфекция с развитием ОПН встречается нечасто, обычно возникает у лиц с ослабленным иммунитетом (например, принимающих иммуносупрессивную терапию) и сопровождается летальностью в 77,8% [28]. В литературных источниках существуют указания на редкие случаи ОПН, связанные с ВЭБ [29, 30] и ЦМВ [31–34], с неблагоприятным исходом без проведения экстренной ТП.

Поражение печени, вызванное парвовирусом B19, характеризуется клинической вариабельностью: от повышенных значений аминотрансфераз до острого гепатита, молниеносной печеночной недостаточности и даже хронического гепатита. Согласно исследованию Mihály I. et al., гепатит, связанный с парвовирусом B19, встречается у 4,1% [35]. Молниеносная печеночная недостаточность наблюдается редко. Однако ее частота может быть недооценена из-за отсутствия тестирования пациентов на парвовирус B19 как возможный этиологический фактор и неосведомленности врачей о данной проблеме [36].

Аденовирусная инфекция встречается преимущественно у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (например, после трансплантации печени, гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов). Большинство опубликованных случаев представляют собой единичные наблюдения [37–39].

Лекарственные и растительные препараты как этиологический фактор ОПН

Одной из частых причин ОПН в развитых странах, особенно в Великобритании и США, является передозировка ацетаминофена, как преднамеренная, так и случайная (60% и 46% соответственно) [12]. У пациентов наблюдаются высокие уровни аминотрансфераз, повышенные значения МНО при относительно низких показателях билирубина. Обычно ЛПП, вызванное ацетаминафеном, разрешается при назначении поддерживающей терапии и N-ацетилцистеина. ОПН, возникающая из-за передозировки препарата, в 8% заканчивается экстренной ТП [12]. В 5–20% случаев лекарственно-индуцированные поражения печени, приводящие к ОПН, связаны с приемом других лекарств. ЛПП может иметь разные фенотипы. Большинство из них являются идиосинкразическими (возникают непредсказуемо и обычно не зависят от дозы препарата). Такие реакции чаще возникают при назначении противомикробных, противосудорожных, ревматологических и противоопухолевых средств. Некоторые лекарственные препараты способны индуцировать иммуноаллергические реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями, другие – развитие АИГ, вторичного склерозирующего холангита, гранулематозного гепатита или даже дуктопенического синдрома. Выделяют несколько типов ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное.

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению количества случаев ОПН, ассоциированных с растительными лекарственными препаратами, которые принимаются пациентами самостоятельно либо назначаются врачами. В США с ними связаны около 20% ОПН. Кроме того, ОПН описана у пациентов, употребляющих рекреационные наркотики (такие как кокаин и экстази): чаще у лиц молодого возраста, у которых без видимых причин внезапно появляются признаки тяжелого поражения печени, сопровождающиеся повышением температуры, рабдомиолизом, ДВС-синдромом и полиорганной недостаточностью [16].

Причиной ОПН может быть тепловой удар. Состояние возникает во время интенсивных физических нагрузок, сопровождается повышением температуры тела выше 40 °C, неврологическими нарушениями и иногда полиорганной недостаточностью. При вовлечении в процесс печени наблюдается повышение уровней аминотрансфераз крови, иногда с развитием ОПН, требующей экстренной ТП [40, 41]. Из-за глобального потепления тепловой удар как клиническая проблема становится все более актуальным.

Аутоиммунный гепатит и наследственные заболевания печени

Развитие острой или подострой печеночной недостаточности может быть первым проявлением АИГ. Заболевание часто манифестирует у молодых женщин с высоких уровней аминотрансфераз и билирубина, с повышения в крови IgG и аутоантител, таких как антинуклеарные антитела и антитела к гладким мышцам. Для диагностики часто требуется пункционная биопсия печени, так как аутоантитела при АИГ могут отсутствовать почти в половине случаев [42].

ОПН была описана у пациентов с фульминантным течением болезни Вильсона. Заболевание следует заподозрить у лиц молодого возраста с наличием семейного анамнеза болезней печени, развитием психических нарушений, с умеренным повышением уровня аминотрансфераз, значением соотношения щелочной фосфатазы к общему билирубину менее 2 и отрицательной реакцией Кумбса. ОПН при болезни Вильсона почти всегда заканчивается летальным исходом, если не выполнить экстренную ТП [43, 44].

Другие причины развития ОПН

Основными причинами ОПН, связанными с беременностью, являются преэклампсия и HELLP-синдром, а также острая жировая дистрофия печени. Несмотря на тактику срочного родоразрешения, некоторым беременным может потребоваться экстренная ТП [45, 46].

Редко ОПН развивается при гипоксическом гепатите (шоковая печень или ишемический гепатит). Возникает поражение печени у пациентов с острой или хронической сердечной недостаточностью и разрешается после купирования декомпенсации. В большинстве случаев ОПН при гипоксическом гепатите протекает в легкой форме [47].

Осложнениями ОПН могут быть кардиореспираторная дисфункция, изменения неврологического статуса, почечная недостаточность, метаболические нарушения, бактериальные и грибковые инфекции.

Тактика ведения пациентов с ОПН

Как только пациенту установлен диагноз ОПН, важно как можно скорее определить ее причину. Этиология заболевания существенно влияет на прогноз, определяет перечень необходимых методов лечения и помогает выявить показания и противопоказания для экстренной ТП.

Диагностический процесс при ОПН характеризуется назначением целого комплекса мероприятий. Обследование начинается с тщательного осмотра пациента и сбора анамнеза, который должен включать информацию о принимаемых лекарствах и эпидемиологические данные. Важно обратить внимание на возможное употребление препаратов растительного происхождения и сопутствующие заболевания [1, 42, 48].

Чтобы понять причину ОПН, оценить тяжесть состояния пациента и предсказать возможные осложнения, проводятся лабораторные исследования (табл. 2). План обследования включает рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. Во время УЗИ особое внимание уделяется состоянию печеночных вен (для исключения синдрома Бадда – Киари), воротной вены

и печеночной артерии, а также структуре печени и размеру селезенки. Пациентам с нарушением гемодинамики или тем, кому предстоит экстренная ТП, обязательно назначается эхокардиография. В некоторых случаях может потребоваться компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости для оценки сосудистой структуры печени или исключения острого панкреатита [1, 42].

При подозрении на вирусную этиологию ОПН в дополнение к серологическому тестированию рекомендуется выполнение ПЦР крови с уточнением наличия генома и количества вируса (табл. 2) [1, 42, 48].

Диагностика болезни Вильсона, HELLP-синдрома или острой жировой дистрофии печени у беременных во многом зависит от клинических проявлений этих заболеваний. Если появляется подозрение на болезнь Вильсона, дополнительно необходимо оценить нарушение метаболизма меди в организме. Самый простой и быстрый способ диагностики – это определение уровня экскреции меди с мочой в течение суток. Этот метод обладает высокой прогностической ценностью. Однако эффективность изучения обмена меди при ОПН еще предстоит оценить [18, 49].

Некоторые причины ОПН могут быть выявлены только с помощью пункционной биопсии печени. К ним относятся злокачественная инфильтрация печени и гранулематозный гепатит [50]. В табл. 3 представлены рекомендации по диагностике при ОПН.

Таблица 2
Лабораторные исследования при ОПН
Table 2
Laboratory investigations in ALF

Для уточнения тяжести и осложнений заболевания назначаются:
- Коагулограмма, включая протромбиновое время, МНО, фибриноген и фактор V
- Биохимический анализ крови с печеночными тестами, включая ЛДГ, конъюгированный и неконъюгированный билирубин и креатининкиназу
- Тесты для контроля функции почек, включая сывороточный креатинин и мочевину*, диурез
- Определение газов артериальной крови и лактат крови
- Установление содержания аммиака в артериальной крови
- Анализ амилазы и липазы крови
- Бактериологическое исследование крови и мочи

Для уточнения этиологии ОПН назначаются:
- Исследование мочи на содержание токсических веществ
- Определение ацетаминофена в крови при подозрении на его передозировку
- Исследование аманитина в моче при отравлении грибами
- Исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов:
  - HBsAg, анти-HBc IgM, ДНК ВГВ
  - анти-ВГD IgM, РНК ВГD
  - анти-ВГА IgM
  - анти-ВГЕ IgM, РНК ВГЕ
  - анти-ВГС, РНК ВГС
  - ПЦР крови на ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, ВВЗ, парвовируса В19, аденовируса
- Маркеры АИГ: уровни иммуноглобулинов в крови, ANA, SMA, anti-SLA

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ANA – антинуклеарные антитела; SMA – антитела к гладким мышцам; anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени; HBsAg – поверхностный антиген вирусного гепатита В; анти-HBc IgM – специфические иммуноглобулины к ядерному антигену. * Низкий уровень мочевины указывает на тяжелое нарушение функции печени.

Таблица 3
Рекомендации по диагностике при ОПН
Table 3
Diagnostic recommendations for ALF

Этиологический фактор	Клинические особенности	Методы диагностики
ВГА, ВГВ, ВГВ+ВГD, ВГС, ВГЕ	Эпидемиологический анамнез. Характерный продромальный период. Сверхострое течение. Высокие уровни АСТ, АЛТ и МНО	Анти-HAV IgM. Анти-HBcore IgM, HBsAg и ДНК ВГВ. Анти-HDV IgM и РНК ВГD (при выявлении ВГВ). Анти-HCV IgM или суммарные и РНК ВГС. Анти-HEV IgM и РНК ВГЕ
ВПГ, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ, АДВ, ПВ19 [24]	Иммунодефицитные пациенты (но может быть и у иммунокомпетентных). Сверхострое течение. Высокая лихорадка с поражением кожи / слизистых оболочек или без них при ВПГ и ВВЗ. Диссеминированная инфекция. Полиорганная недостаточность	В крови IgM. Вирусная нагрузка
Передозировка ацетаминофена	Преднамеренная или случайная передозировка. Сверхострое течение. Метаболический ацидоз и острое повреждение почек	Концентрация препарата в крови
Лекарственное поражение печени	Эпидемиологический анамнез. Острое или подострое клиническое течение. Различные формы поражения печени	Исключить другие причины ОПН
Аутоиммунный гепатит [42, 51]	Молодые женщины. Анамнез других аутоиммунных заболеваний. Высокие уровни аминотрансфераз и билирубина. Может протекать в подострой форме (асцит)	Высокий уровень гаммаглобулина. Аутоантитела (≤50% случаев)
Болезнь Вильсона	Молодые пациенты. Неврологический или психиатрический анамнез. Острый внутрисосудистый неиммунный гемолиз. Высокий уровень билирубина и низкий уровень щелочной фосфатазы. Умеренное повышение уровня аминотрансфераз с высоким соотношением АСТ/АЛТ. Прогрессирование до острого почечного повреждения	Высокая 24-часовая купрурия. Низкий уровень в крови меди и низкий уровень церулоплазмина
Гипоксический гепатит	История застойной сердечной недостаточности или рефрактерного шока. Внезапное и высокое повышение уровня аминотрансфераз и МНО с быстрым восстановлением. Транзиторное повышение билирубина после восстановления. Другие признаки поражения органов-мишеней	Провести визуализацию печени
Тепловой удар	Температура тела >40 °C. Физические нагрузки в анамнезе (физические упражнения, аномальная жара). Сопутствующее употребление кокаина или МДМА. Очень высокие показатели аминотрансферазы и МНО. Другие признаки поражения органов-мишеней (острое почечное повреждение, рабдомиолиз, ОРДС)	Исключить другие причины ОПН
Отравление грибами	Эпидемиологический фон. Тяжелый гастроэнтерит. Высокие уровни аминотрансферазы	Аматоксины в моче

Окончание таблицы 3

Злокачественная инфильтрация	Лимфома, лейкемия, рак молочной железы, рак толстой кишки. Токсический синдром. Высокий уровень билирубина, холестаз. Гепатомегалия и лимфаденопатии	Биопсия печени
HELLP-синдром [52]	Третий триместр беременности (частый анамнез преэклампсии/эклампсии). Кумбс-отрицательный гемолиз. Высокие уровни аминотрансферазы и низкие тромбоцитов. Может прогрессировать вплоть до острого почечного повреждения	Исключить другие причины ОПН
Острая жировая дистрофия печени у беременных [52]	Третий триместр беременности (редко преэклампсия/эклампсия в анамнезе). Боль в животе и рвота. Асцит. Тяжелая коагулопатия и энцефалопатия. Низкий уровень аминотрансфераз. Прогрессирование ОПН	Критерии Суонси
Острый синдром Бадда – Киари [51]	Миелопролиферативное новообразование или другое протромботическое заболевание. Боль в животе. Гепатомегалия и асцит	Застой в печеночных венах на УЗИ. Выявление тромбоза вен на снимках

Примечания: АДВ – аденовирус; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭБВ – вирус Эпштейна – Барр; ВПГ – вирус простого герпеса; ПВ19 – парвовирус В19; ВВЗ – вирус опоясывающего лишая.

Критерии направления пациентов с ОПН в специализированное медицинское учреждение для решения вопроса о проведении экстренной ТП

Развитие ОПН может быть непредсказуемым, особенно когда болезнь прогрессирует быстро. В таких случаях рекомендуется рассмотреть возможность перевода пациента в специализированное медицинское учреждение, где проводится экстренная ТП. Такой подход, основанный на ранней диагностике и принятии необходимых решений, может существенно улучшить прогноз пациентов с ОПН. Особенно важно

Таблица 4
Критерии направления пациентов с ОПН в специализированные отделения или стационары [3]
Table 4
Criteria for referral of patients with ALF to specialized departments or hospitals [3]

ОПН при передозировке ацетаминофена или сверхострой ОПН при других этиологиях	ОПН при этиологии, не связанной с ацетаминофеном
Артериальный pH <7,3 или HCO_3 <18	pH <7,30 или HCO_3 <18
МНО >3,0 на 2-й день или >4,0 в дальнейшем	МНО >1,8
Олигурия и/или повышенный уровень креатинина	Олигурия / почечная недостаточность или Na <130 ммоль/л
Измененный уровень сознания	Энцефалопатия, гипогликемия или метаболический ацидоз
Гипогликемия	Билирубин >300 мкмоль/л (17,6 мг/дл)
Повышенный уровень лактата, не поддающийся коррекции инфузионной терапией	Уменьшение размера печени

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

рассмотреть вопрос о переводе, если у пациента наблюдаются изменения в психическом состоянии, уровень МНО превышает 1,5, возникают гипогликемия или метаболический ацидоз [1–3]. Критерии направления пациентов с ОПН в специализированные отделения или стационары представлены в табл. 4.

Общие принципы ведения пациентов с ОПН

Терапия пациентов с ОПН может быть схожей с лечением других пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако есть несколько важных моментов, на которые следует обратить внимание. Так, при подозрении на ОПН необходимо отменить все принимаемые препараты, за исключением заместительной гормональной терапии (если это возможно). Кроме того, следует избегать назначения лекарств, которые могут ухудшить состояние пациента или вызвать симптомы, похожие на ПЭ. К таким препаратам относятся седативные и метоклопрамид. Во время лечения ОПН крайне важно регулярно контролировать уровень сознания пациентов – каждые 6 или даже 2 часа. Пациентам с ПЭ 3–4-й ст. требуется интубация. После проведения интубации можно начинать седацию и обезболивание [1, 5, 42].

При ОПН важно как можно скорее приступить к лечению, направленному на устранение этиологического фактора. Так, при передозировке ацетаминофена препаратом выбора является N-ацетилцистеин [16].

В случае АИГ без тяжелой ПЭ пациентам рекомендуется назначить глюкокортикоиды (ГКС). Следует помнить, что пациенты с тяжелым АИГ и ОПН в целом имеют плохой прогноз, несмотря на лечение ГКС [53]. Они только частично отвечают на введение гормонов (по данным исследований – в 8–41%) и потому нуждаются в тщательном контроле показателей эффективности ответа на препараты, чтобы вовремя определиться с критериями перевода в специализированные центры для своевременного проведения ТП [54]. Некоторые клиницисты называют такую практику «терапевтическим балансированием на грани» [55].

При отравлении грибами Amanita phalloides назначается пенициллин G [16].

В случае ОПН, вызванной ВГВ, рекомендуется применять противовирусное лечение тенофовиром или энтекавиром [56]. Последние данные литературы свидетельствуют о том, что раннее назначение препаратов может улучшить выживаемость пациентов с ОПН, вызванной ВГВ, без необходимости ТП [57]. Для ОПН, ассоциированной с ВГD, эффективные противовирусные схемы терапии отсутствуют и окончательным методом лечения является ТП [58].

Для лечения ВГЕ-инфекции может быть использован рибавирин [18]. Было показано, что монотерапия рибавирином способствует клиренсу вируса у иммунокомпетентных и иммуносупрессированных пациентов, страдающих острой тяжелой ВГЕ-инфекцией. Хотя рибавирин противопоказан во время беременности из-за тератогенных эффектов, некоторые авторы сообщали о нормальных исходах беременности при его использовании [59]. В настоящее время безопасные дозы рибавирина для ОПН, вызванной ВГЕ, не установлены [56].

При ОПН, ассоциированной с вирусами герпеса 1-го и 2-го типа, а также ВВЗ, лечение заключается во внутривенном введении ацикловира в дозе 10 мг на килограмм каждые 8 часов [28, 60], а при неэффективности препарата и наличии показаний рассматривается экстренная ТП [60, 61]. При гепатите, связанном с ЦМВ, предпочтение отдается назначению ганцикловира, валганцикловира, фоскарнета. Однако при

развитии ОПН действие препаратов, как правило, малоэффективно и единственным методом лечения является экстренная ТП [56, 62].

Исследования, изучавшие эффективность лечения ОПН, ассоциированной с парвовирусом В19, отсутствуют. В литературных источниках имеются указания, что внутривенное введение больших доз человеческого иммуноглобулина, содержащего высокие уровни антител против парвовируса В19, способно снизить вирусную нагрузку [63].

При острой жировой дистрофии печени беременных или HELLP-синдроме рекомендовано немедленное родоразрешение [42, 64]. Для лечения острого гемолиза, возникающего при болезни Вильсона, показан плазмаферез [16, 44].

Одновременно с этитропной терапией проводится лечение осложнений ОПН.

Отбор кандидатов на экстренную трансплантацию печени при ОПН

Пациентам, у которых не удается достичь эффективного восстановления печени и прогноз для жизни является неблагоприятным, рекомендуется экстренная ТП [3]. Успех проведения ТП во многом определяется точностью критериев, устанавливающих пациентов, которые могут получить пользу от хирургического вмешательства на ранних стадиях ОПН. На основании критериев были созданы системы прогнозирования. Показано, что одним из ключевых факторов, влияющих на прогноз, является выраженность ПЭ [65]. Ряд критериев, используемых в системах, характеризуют тяжесть поражения печени, оцениваемую по результатам лабораторных данных: по значениям билирубина, МНО или фактора V [66, 67]. Некоторые системы прогнозирования дополнительно учитывают этиологию ОПН [5, 67, 68], так как пороговые значения отдельных показателей могут различаться в зависимости от фактора, вызвавшего поражение печени.

Одними из наиболее широко используемых являются критерии Королевского колледжа (ККК). Они были разработаны на основании данных о пациентах с ОПН, которые получали лечение с 1973 по 1985 г. ККК включают выявление риска развития ПЭ и позволяют отдельно оценивать пациентов с повреждением печени, вызванным ацетаминофеном, и пациентов, у которых ОПН возникла по другим причинам. Кроме того, ККК включают наиболее важные клинические и лабораторные показатели для более точной оценки состояния пациента. Первоначально анализ эффективности критериев показал их высокую специфичность. Позднее их эффективность была оценена в нескольких метаанализах. Один из самых крупных включал 23 исследования с 1983 по 2012 г., охватывающих 2153 пациентов. Результаты продемонстрировали высокую специфичность (79%, 95% ДИ 77–81%), но более низкую чувствительность (59%, 95% ДИ 56–62%) метода [69]. Анализ подгрупп установил, что эти результаты согласуются с результатами изучения ключевых искажающих факторов, таких как размер и качество исследований, включение/исключение пациентов, перенесших трансплантацию, как «не выживших», а также время, когда были зарегистрированы случаи [69, 70].

Широкое использование ККК выявило некоторые трудности их применения в клинической практике. Например, в случае ОПН, вызванной ацетаминофеном, сложно понять, что означает «адекватное внутривенное восполнение жидкости», и это влияет на интерпретацию значений pH артериальной крови и лактата крови, которые учитываются ККК [71, 72]. Кроме того, клинические и лабораторные признаки

ОПН при непреднамеренной многократной передозировке ацетаминофена могут значительно отличаться от признаков при однократном приеме препарата [73]. К факторам, которые способны искажать результаты оценки, относятся: седация (влияет на оценку ПЭ), использование препаратов крови, таких как свежезамороженная плазма (может искусственно повлиять на уровни МНО и факторов свертываемости крови) [74, 75]. Кроме того, ОПН может быстро прогрессировать, а состояние пациента и его клинические и лабораторные показатели нередко ухудшаются в течение нескольких часов [76].

Чтобы решить проблемы, связанные с недостаточной эффективностью шкалы для оценки состояния печени при ОПН, были предложены альтернативные системы, стандартные лабораторные показатели и новые биомаркеры. Они отражают степень повреждения и/или параметры регенерации печени либо тяжесть полиорганной недостаточности [77, 78]. Большинство исследований, проводимых в настоящее время, опираются на данные небольших групп пациентов и, как уже упоминалось ранее, могут иметь систематические ограничения в оценке [70]. Кроме того, анализ многих из предлагаемых биомаркеров не выполняется в условиях клинической лаборатории [104, 106, 115–122]. В 2002 г. было предложено включить в ККК лактат крови [79].

В Великобритании критерии отбора пациентов с ОПН для экстренной ТП были пересмотрены [8, 80, 81]. Обновленные критерии, известные как UKRC (UK Revised Criteria), хоть и базируются на первоначальных, состоят из 7 категорий и включают новые пороговые значения для основных показателей (табл. 5). Учитывая сложности в использовании ККК, были разработаны четкие рекомендации по их интерпретации. Например, для критериев, связанных с ацетаминофеном, уменьшены пороговые значения артериального pH и увеличены пороговые значения лактата крови, а также сформулированы рекомендации по их применению и интерпретации. Кроме того, введен дополнительный критерий для принятия решения о трансплантации. Для случаев, не связанных с ацетаминофеном, установлены различные пороговые значения лабораторных маркеров для «благоприятной» и «неблагоприятной» этиологии ОПН. Теперь разрешено включать в лист ожидания некоторых пациентов до начала экстренной ТП: например, пациентов с идиопатической ОПН или пациентов с ОПН и идиосинкразическими реакциями на лекарственные препараты, характеризующимися постепенным началом заболевания, выраженной желтухой, значительной коагулопатией и уменьшением объема печени. Хотя внешняя валидация критериев UKRC ограничена, на данный момент существуют данные о высокой эффективности с сохранением специфичности и повышенной чувствительности метода.

Важно отметить, что выполнение критериев отбора для экстренной ТП может помочь определить пациентов с низкой выживаемостью без трансплантации. Тем не менее критерии не позволяют точно прогнозировать, кто сможет перенести операцию и достичь хорошей долгосрочной выживаемости после нее. Особую сложность для принятия решения представляют пациенты, которые были включены в лист ожидания экстренной ТП из-за неблагоприятного прогноза, но со временем продемонстрировали улучшение функции печени. Возникает вопрос: проводить трансплантацию или исключить пациента из листа ожидания? Как ни парадоксально, эта ситуация особенно актуальна для пациентов с ОПН, вызванной ацетаминофеном. Даже в условиях тяжелой полиорганной недостаточности регенерация печени у них все еще возможна, поэтому принятие решения должно быть индивидуальным. При

Таблица 5
Пересмотренные критерии отбора взрослых пациентов с ОПН для экстренной ТП
Table 5
Revised criteria for selection of adult patients with ALF for emergency LT

Критерий 1 ОПН, вызванная парацетамолом: при pH <7,25 более чем через 24 часа после передозировки препарата и после проведения инфузионной терапии
Критерий 2 ОПН, вызванная парацетамолом: МНО >6,5, креатинин >300 мкмоль/л или наличие анурии, ПЭ 3–4-й ст.
Критерий 3 ОПН, вызванная парацетамолом: значительное повреждение печени и коагулопатия после исключения других причин гиперлактатемии (например, панкреатита, ишемии кишечника) после адекватной инфузионной терапии: артериальный лактат >5 ммоль/л при поступлении и >4 ммоль/л через 24 часа после развития ПЭ
Критерий 4 ОПН, вызванная парацетамолом: 2 из 3 критериев категории 2 с клиническими признаками ухудшения (например, повышение внутричерепного давления, FiO_2 >50%, увеличение потребности в инотропах) при отсутствии клинических проявлений сепсиса
Критерий 5 ОПН, вызванная «благоприятным» этиологическим (но не парацетамолом) фактором (например, острый вирусный гепатит или ОПН, вызванная экстази/кокаином): наличие клинических проявлений ПЭ является обязательным и: – протромбиновое время >100 с, или МНО >6,5, или любые 3 из следующих показателей: возраст >40 лет, или протромбиновое время 50 с, или МНО >3,5; – любая стадия ПЭ и время от желтухи до энцефалопатии >7 дней; – билирубин крови >300 мкмоль/л
Критерий 6 ОПН, вызванная «неблагоприятным» этиологическим (но не парацетамолом) фактором (например, серонегативность или идиосинкразические лекарственные реакции): а) протромбиновое время >100 с или МНО >6,5; либо б) МНО >2 после коррекции витамина К при отсутствии клинических признаков ПЭ, являются обязательными и любые 2 из следующих критериев: возраст >40 лет, или протромбиновое время 50 с, или МНО >3,5; если присутствует ПЭ и время от желтухи до энцефалопатии >7 дней; сывороточный билирубин >300 мкмоль/л
Критерий 7 Острое проявление болезни Вильсона или синдрома Бадда – Киари. Сочетание коагулопатии и любой степени ПЭ

более неблагоприятных причинах развития ОПН процесс принятия решений упрощается, и исключение пациентов из листа ожидания происходит редко.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПН – это редко встречающаяся патология печени, сопровождающаяся высокой смертностью. В развивающихся странах основной этиологией ОПН являются вирусы. В США и большей части Западной Европы за последние несколько лет заболеваемость вирусными гепатитами существенно снизилась, и большинство случаев ОПН возникают из-за лекарственного поражения печени, часто ацетаминафеном. Большая часть ОПН остается с нерасшифрованным этиологическим фактором и может быть связана с быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью, осложнениями и смертью пациентов. За последние годы выживаемость пациентов с ОПН значительно увеличилась благодаря лучшему пониманию патофизиологии заболевания и возможностям использования экстренной ТП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shingina A., Mukhtar N., Wakim-Fleming J. Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(7):1128–1153. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002340
2. Vincent J.-L., Moore F.A., Bellomo R., et al. (2022) *Textbook of Critical Care*. eBook. ISBN: 9780323759304.
3. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
4. Arroyo V., Moreau R., Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2137–2145. DOI: 10.1056/NEJMra1914900
5. Bernal W., Lee W.M., Wendon J. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl.):S112–120. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016
6. Antoniades C.G., Berry P.A., Wendon J.A. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol.* 2008;49(5):845–861. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.009
7. Rolando N., Wade J., Davalos M. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):734–739. DOI: 10.1053/jhep.2000.17687
8. Bernal W., Hyyrylainen A., Gera A. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.010
9. Karvellas C.J., Leventhal T.M., Rakela J.L. Outcomes of patients with acute liver failure listed for liver transplantation: A multicenter prospective cohort analysis. *Liver Transpl.* 2023;29(3):318–330. DOI: 10.1002/lt.26563
10. Bower W.A., Johns M., Margolis H.S. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2459–2463. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01388.x
11. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525–2534. DOI: 10.1056/NEJMra1208937
12. Ichai P., Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl.* 2008;14(Suppl 2):S67–79. DOI: 10.1002/lt.21612
13. Oketani M., Ido A., Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 1):65–71. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06574.x
14. Farci P., Niro G.A. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):228–236. DOI: 10.1055/s-0032-1323628
15. Hwang J.P., Lok A.S.-F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):209–219. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.216
16. Fernández J., Bassegoda O. Acute liver failure: A practical update. *JHEP Reports*. 2024;6(9):101131. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101131
17. Xie C., Fenkel J.M., Halegoua-De Marzio D.L. Acute Liver Failure Requiring Liver Transplantation due to Acute Hepatitis A Virus Infection. *Case Rep Transplant*. 2021;2021:5159934. doi.org/10.1155/2021/5159934
18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256–1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
19. Aggarwal R., Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology*. 2011;54(6):2218–2226. DOI: 10.1002/hep.24674
20. Pérez-Gracia M.T., Suay-García B., Mateos-Lindemann M.L. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol.* 2017;27(3):e1929. DOI: 10.1002/rmv.1929
21. Younis B.B., Arshad R., Khurhsid S. Fulminant hepatic failure (FHF) due to acute hepatitis C. *Pak J Med Sci.* 2015;31(4):1009–1011.
22. Hori T., Onish Y., Kamei H. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(4):454–459.
23. Leroy V., Dumortier J., Coilly A. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients with Fibrosing Cholestatic Hepatitis C after Liver Transplantation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(11):1993–2001.e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.030
24. Vukotic R., Conti F., Fagiuoli S. Long-term outcomes of direct acting antivirals in post-transplant advanced hepatitis C virus recurrence and fibrosing cholestatic hepatitis. *J Viral Hepat.* 2017;24(10):858–864. DOI: 10.1111/jvh.12712
25. Chu C.M., Yeh C.T., Liaw Y.F. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut*. 1999;45(4):613–617. DOI: 10.1136/gut.45.4.613
26. Ahmed R., Green K., Litovsky S. Fulminating herpes simplex hepatitis. *Autops Case Rep.* 2022 Dec 14:12:e2021410. doi.org/10.4322/acr.2021.410
27. Riediger C., Sauer P., Matevossian E. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant.* 2009;23(Suppl 21):37–41. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01108.x
28. Fang C., Wong J., Ang W.W. Fulminant varicella hepatitis: a rare but lethal cause of abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e244081. DOI: 10.1136/bcr-2021-244081
29. Shusterman N.H., Kinsey M.D., Frauenhoffer C. Fatal massive hepatic necrosis in cytomegalovirus mononucleosis. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):810–812. DOI: 10.7326/0003-4819-88-6-810
30. Serna-Higuera C., González-García M., Milicua J.M. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with ganciclovir. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29(3):276–277. DOI: 10.1097/00004836-199910000-00010
31. Mellinger J.L., Rossaro L., Naugler W.E. Epstein – Barr Virus (EBV) Related Acute Liver Failure: A Case Series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1630–1637. DOI: 10.1007/s10620-014-3029-2
32. Ader F., Chatellier D., Berre R. Fulminant Epstein – Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. *Med Mal Infect.* 2006;36(7):396–398. DOI: 10.1016/j.medmal.2006.03.002
33. Feranchak A.P., Tyson R.W., Narkewicz M.R. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg*. 1998;4(6):469–476. DOI: 10.1002/lt.500040612
34. Pelletier L.L., Borel D.M., Romig D.A. Disseminated Intravascular Coagulation and Hepatic Necrosis: Complications of Infectious Mononucleosis. *JAMA*. 1976;235(11):1144–1146. DOI:10.1001/jama.1976.03260370052037
35. Mihály I., Trethon A., Arányi Z. Observations on human parvovirus B19 infection diagnosed in 2011. *Orv Hetil.* 2012;153(49):1948–1957. DOI: 10.1556/OH.2012.29447
36. Krygier D.S., Steinbrecher U.P., Martin P. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(32):4067–4069. DOI: 10.3748/wjg.15.4067
37. Wang W.H., Wang H.L. Fulminant adenovirus hepatitis following bone marrow transplantation. A case report and brief review of the literature. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127(5):e246–8. DOI: 10.5858/2003-127-e246-FAHFBM
38. Rothenberg M., Cheung R., Ahmed A. Adenovirus-induced acute liver failure. *Dig Dis Sci.* 2009;54(2):218–221. DOI: 10.1007/s10620-008-0628-9
39. Khalifa A., Andreias L., Velpari S. Adenovirus Hepatitis in Immunocompetent Adults. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10: 23247096221079192. DOI: 10.1177/23247096221079192
40. Epstein Y., Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2449–2459. DOI: 10.1056/NEJMra1810762
41. Ichai P., Laurent-Bellue A., Camus C. Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke. *J Hepatol.* 2019;70(3):431–439. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.024

42. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
43. Cave D., Di Dato F., Iorio R. Wilson's Disease with Acute Hepatic Onset: How to Diagnose and Treat It. *Children (Basel)*. 2024;11(1):68. DOI: 10.3390/children11010068
44. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671–685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
45. Qin X., Chen X., Yao L. Progress in the treatment of acute fatty liver of pregnancy and management of perioperative anesthesia review. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 2023;3(2):82–87. https://doi.org/10.1016/j.gocm.2023.04.002
46. Mazzola A., Magro B., Perdigao F. Acute liver failure and HELLP syndrome: A clinical case and literature review. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2021;45(2):101498. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.005
47. James A., Palaniappan A., Ardhanari R. Acute Liver Failure Due to Hypoxic Hepatitis Successfully Treated with Plasma Exchange. *Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy Practice*. 2022;2(1):30. DOI: 10.4103/ghep.ghep_30_21
48. Trovato F.M., Rabinowich L., McPhail M.J.W. Update on the management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(2):157–164. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000583
49. Guillaud O., Brunet A.-S., Mallet I. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int.* 2018;38(2):350–357. DOI: 10.1111/liv.13520
50. Hernández-Évole H., del Campo R.L., Bassegoda O. A Worrisome Liver Doppelgänger. *Gastroenterology*. 2024;167(2):e1–e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.025
51. Dalekos G.N., Papatheodoridis G.V., Koskinas J. Hellenic Association for the Study of the Liver (HASL): revised clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis. *Ann Gastroenterol.* 2024;37(6):623–654. DOI: 10.20524/aog.2024.0924
52. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *Journal of Hepatology.* 2023;79(3):768–828. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.006
53. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(20):612–621. DOI: 10.1002/hep.26678
54. Rahim M.N., Miquel R., Heneghan M.A. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2020;2(6):100149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100149
55. Czaja A.J. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):953–955. DOI: 10.1002/lt.21088
56. McSteen B.W., Ying X.H., Lucero C. Viral etiologies of acute liver failure. *World J Virol.* 2024;13(3):97973. DOI: 10.5501/wjv.v13.i3.97973
57. Özden İ., Kinaci E., Ocak İ. Successful results of early nucleos(t)ide analogue treatment for liver transplantation candidates with severe acute hepatitis B infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(1):97–100. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002655
58. Muhammad H., Tehreem A., Hammami M.B. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. *World J Hepatol.* 2021;13(3):291–299.
59. Abbas Z., Afzal R. Hepatitis E: when to treat and how to treat. *Antivir Ther.* 2014;9(2):125–131. DOI: 10.3851/IMP2705
60. Noor A., Panwala A., Forouhar F. Hepatitis caused by herpes viruses: A review. *Journal of Digestive Diseases*. 2018;19(8):446–455. DOI: 10.1111/1751-2980.12640
61. Alvite-Canosa M. Fulminant hepatic failure due to varicella zoster in a heart transplant patient: successful liver transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(11):1215–1216. DOI: 10.1016/j.healun.2009.06.017
62. Biswas S., Kumar R., Shalimar. Viral hepatitis-induced acute liver failure. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(2):312–324. DOI: 10.1007/s12664-024-01538-w
63. Zakrzewska K., Arvia R., Bua G. Parvovirus B19: Insights and implication for pathogenesis, prevention and therapy. *Aspects of Molecular Medicine*. 2023;1:100007. doi.org/10.1016/j.amolm.2023.100007
64. Tujios S., Stravitz R.T., Lee W.M. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin Liver Dis.* 2022;42(3):362–378. DOI: 10.1055/s-0042-1755274
65. Nakao M., Nakayama N., Uchida Y. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol.* 2018;53(6):752–769. DOI: 10.1007/s00535-017-1394-2
66. Portmann B., Talbot I.C., Day D.W. Histopathological changes in the liver following a paracetamol overdose: correlation with clinical and biochemical parameters. *J Pathol.* 1975;117(3):169–181. DOI: 10.1002/path.1711170307
67. Harrison P.M., O'Grady J.G., Keays R.T. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *BMJ*. 1990;301(6758):964–966. DOI: 10.1136/bmj.301.6758.964
68. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1199–1206.e2.
69. McPhail M.J.W., et al. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients with Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(4):516–525.e5; quiz e43–e45.
70. Bernal W., Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol*. 2004;40(2):192–197. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.020
71. Shah A.D., Wood D.M., Dargan P.I. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(1):20–28. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03765.x
72. Esterline R.L., Ray S.D., Ji S. Reversible and irreversible inhibition of hepatic mitochondrial respiration by acetaminophen and its toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). *Biochem Pharmacol.* 1989;38(14):2387–2390. DOI: 10.1016/0006-2952(89)90481-4
73. Craig D.G.N., Bates C.M., Davidson J.S. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *J Clin Pharmacol.* 2012;73(2):285–294. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x
74. Larsen F.S., Schmidt L.E., Bernsmeier C. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69–78. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.018
75. Maiwall R., Bajpai M., Singh A. Standard-Volume Plasma Exchange Improves Outcomes in Patients with Acute Liver Failure: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e831–e854. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036
76. Bernal W., Wang Y., Maggs J. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):217–225. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30007-3
77. Bernal W., Williams R. Beyond KCH selection and options in acute liver failure. *Hepatol Int.* 2018;12(3):204–213. DOI: 10.1007/s12072-018-9869-7
78. Rakela J.L., Karvellas C.J., Koch D.G. Acute Liver Failure: Biomarkers Evaluated by the Acute Liver Failure Study Group. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(4):e00565. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000565
79. Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 2002;359(9306):558–563. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07743-7
80. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J. Outcomes in Adults with Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):724–732. DOI: 10.7326/M15-2211
81. Donnelly M.C., Davidson J.S., Martin K. Acute liver failure in Scotland: changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):833–843. DOI: 10.1111/apt.13943