

Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов

Лукашик С.П., Карпов И.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:
Светлана Петровна Лукашик
Эл. почта: Svetlanalukashik@mail.ru

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, этиология, диагностика, лечение, трансплантация печени.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) – быстро развивающееся состояние с разнообразными этиологическими факторами и не до конца изученными механизмами патогенеза. Решающее значение для прогноза пациентов с ОПН имеют своевременное установление ее причины и быстрое начало этиотропного лечения, выявление, профилактика и лечение осложнений, а также часто – ранняя трансплантация печени (ТП). Современные прогностические модели для выявления пациентов с ОПН, которые нуждаются в экстренной ТП, обладают хорошей точностью, но требуют усовершенствования. Новые прогностические маркеры для отбора пациентов для ТП все еще находятся в стадии разработки. В обзоре основное внимание уделено практическим клиническим аспектам и последним достижениям в диагностике и лечении ОПН.

Review

Acute liver failure: updated approaches to patient management

Lukashyk S.P., Karpov I.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Contacts:
Svyatlana P. Lukashyk
E-mail: Svetlanalukashik@mail.ru

Key words: acute liver failure, etiology, diagnosis, treatment, liver transplantation.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Acute liver failure (ALF) is a rapidly developing condition with a broad etiologic factor and incompletely understood mechanisms of pathogenesis. Timely identification of the cause and rapid initiation of etiologic treatment, detection, prevention and treatment of complications, and often early liver transplantation (LT) are of crucial importance for prognosis of patients with ALF. Current prognostic models have good accuracy to identify patients with ALF who require urgent LT, but they require improvement. New prognostic markers to select patients for LT are still under development. This review focuses on practical clinical aspects and recent advances in the diagnosis and treatment of ALF.

Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) – это острое тяжелое повреждение печени с нарушением ее синтетической функции ($\text{МНО} > 1,5$) и развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) у пациентов без цирроза или предшествующего заболевания печени [1–3]. Острое повреждение печени (ОПП) характеризуется нарушением ее функции и коагулопатией ($\text{МНО} > 1,5$), но без развития ПЭ. ОПП в большинстве случаев предшествует ОПН. Острое ухудшение функции печени у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом следует рассматривать как ОПН 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 при ОПН значительно улучшился [5].

В данном обзоре основное внимание уделено практическим клиническим аспектам и последним достижениям в диагностике и лечении ОПН.

Патогенез

Развитию ОПН предшествует ОПП, степень тяжести которого характеризуется выраженностю некроза гепатоцитов. Механизмы ОПП во многом зависят от

воздействующего этиологического фактора. Так, установлено, что при остром гепатите В (ОГВ) разрушение инфицированных клеток происходит под действием иммунной системы; при передозировке ацетаминофена повреждение обусловлено образованием гепатотоксичных метаболитов; отравление бледной поганкой (*Amanita phalloides*) приводит к ингибиции РНК-полимеразы-II и транскрипции ДНК, блокированию синтеза белка и последующему разрушению клеток; при шоке гепатоциты погибают из-за гипоксического состояния; острые 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 развивается выраженная ответная иммунная реакция с выделением как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Печеночная недостаточность и нарушенный системный воспалительный ответ способствуют вазодилатационному шоку, острому повреждению почек, метаболическим нарушениям 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

В клинической практике ОПН встречается редко. Ее распространенность варьирует в зависимости от географического региона. В развитых странах, согласно литературным данным, ежегодно регистрируется 1–6 случаев ОПН на 1 млн населения [9, 10]. В развивающихся странах ОПН встречается чаще, и прогноз для пациентов при ее появлении нередко оказывается неблагоприятным, что, по-видимому, связано как с отсутствием расширенных программ вакцинации от вирусных гепатитов, так и с возможным ограничением доступа населения к передовым методам лечения [11]. ОПН встречается при различных заболеваниях, к которым относятся вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит (АИГ), шок (ишемический гепатит), болезнь Вильсона, синдром Бадда – Киари, отравление грибами, тепловой удар, злокачественные новообразования, жировая дистрофия печени и HELLP-синдром у беременных. Основной причиной ОПН в Европе и США является лекарственное поражение печени (ЛПП). Среди препаратов ведущее место занимает ацетаминоfen [12].

ОПН может быть классифицирована как сверхострая с интервалом между появлением желтухи и ПЭ в несколько дней (≤ 1 нед.), острые (от 7 до 21 дней) и подострые (> 21 дня и < 26 нед.). Эти подкатегории ассоциированы с различным прогнозом, и, как правило, отражают ключевые этиологические факторы, которые в основном определяют прогноз. Например, пациенты со сверхострой ОПН имеют лучший прогноз, чем пациенты с подострой ОПН. Наиболее частыми причинами

сверхострой ОПН являются передозировка ацетаминофена, тепловой удар и ишемическое повреждение печени. Сверхострая или острые ОПН часто сопровождаются развитием внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Подострая ОПН из-за характерных клинических проявлений (асцит, гепаторенальный синдром, неровные границы печени при визуализации) может напоминать хронический гепатит или цирроз печени и ассоциируется с низкой вероятностью спонтанного выздоровления. В литературе описаны случаи подострой ОПН при АИГ или «непарацетамоловых» ЛПП [1].

Вирусы как этиологический фактор ОПН – наиболее распространенная причина ОПН во всем мире. Частота ОПН вирусной этиологии варьирует, во многом зависит от условий циркуляции возбудителей в том или ином географическом регионе и часто определяется особенностями влияния вирусов на макроорганизм. В Японии 40% случаев ОПН ассоциируется с вирусом гепатита В (ВГВ), в Индии и Бангладеш половина случаев – с вирусом гепатита Е (ВГЕ) [1, 13]. Следует отметить, что даже в тех странах, где хорошо налажена вакцинопрофилактика и проводится строгий контроль качества продуктов крови, ОПН при вирусных гепатитах встречается с частотой 12% [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 Д (ОГД) на фоне хронической ВГВ-инфекции (ОГД суперинфекция) по сравнению с коинфекцией ВГВ/ВГД и ОГВ [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 возникнуть не только острые, но и подострые ОПН [15]. В связи с этим, согласно существующим клиническим рекомендациям, всем пациентам до начала иммуносупрессивной терапии необходимо провести обследование на наличие у них возможной перенесенной или хронической ВГВ-инфекции. При выявлении подтверждающих маркеров назначается противовирусное лечение и регулярный мониторинг состояния пациентов [15].

Вирус гепатита А (ВГА) – вторая по частоте среди вирусных причин 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, в литературе описаны [12, 17].

Вирус гепатита Е (ВГЕ) вызывает острый гепатит Е (ОГЕ), который обычно протекает нетяжело и характеризуется спонтанным выздоровлением. ОГЕ имеет свои клинические особенности: кроме вовлечения в патологический процесс печени, нередко у пациентов наблюдаются неврологические проявления (энцефалит, синдром Гийена – Барре, невралгическая амиотрофия)

[18]. В Европейских странах, по некоторым оценкам, ежегодно регистрируется до 2 млн случаев заражения ВГЕ. 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 фиброзирующй холестатический гепатит, который является редкой, быстро прогрессирующей формой холестатического поражения печени с выраженной желтухой, высокой вирусной нагрузкой, ОПН и потерей трансплантата [22–24]. Случаи ОПН, вызванной ВГС, были описаны у пациентов с сопутствующей хронической ВГВ-инфекцией [25].

У иммунокомпрометированных пациентов и редко у лиц с нормальным иммунным статусом ОПН с полиорганный недостаточностью и высокой смертностью могут вызывать вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса (ВЗВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), парвовирус В19 и аденоовирус.

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

Поражение печени, вызванное парвовирусом В19 (ПВ В19), характеризуется клинической вариабельностью: от повышенных значений аминотрансфераз до острого гепатита, молниеносной печеночной недостаточности и даже хронического гепатита. Согласно исследованию Mihály I. и соавт., гепатит, связанный с ПВ В19, встречается у 4,1% [35]. Молниеносная печеночная недостаточность наблюдается редко. Однако ее частота может быть недооценена из-за отсутствия тестирования пациентов на ПВ В19 как возможный этиологический фактор и отсутствия осведомленности у врачей о данной проблеме [36].

Аденовирусная (АДВ) инфекция встречается преимущественно у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (например, после ТП, трансплантации гемо-

поэтических стволовых клеток или солидных органов). Большинство опубликованных случаев развития ОПН при АДВ-инфекции представляют собой единичные наблюдения [37–39].

Однако в клинической практике следует иметь в виду и другие, невирусные поражения печени, приводящие к ОПН.

Лекарственные и растительные препараты как этиологический фактор ОПН – еще одна важная причина ОПН. В развитых странах, особенно в Великобритании и США, ОПН часто вызывается передозировкой ацетаминофена, как преднамеренной, так и случайной (60% и 46% соответственно) [12]. У пациентов наблюдаются высокие уровни аминотрансфераз, повышенные значения МНО при относительно низких показателях билирубина. Обычно ЛПП, вызванное ацетаминофеном, разрешается при назначении поддерживающей терапии и N-ацетилцистеина. ОПН, возникающая из-за передозировки препарата, в 8% заканчивается экстренной ТП [12]. В 5–20% случаев ЛПП, приводящие к ОПН, связаны с приемом других лекарств. ЛПП может иметь разные фенотипы. Большинство из них являются идиосинкретическими (возникают непредсказуемо и обычно не зависят от дозы препарата). Такие реакции чаще возникают при назначении антимикробных, 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, например, с растительными препаратами связаны около 20% ОПН. Кроме того, ОПН описана у пациентов, употребляющих наркотики, такие как кокаин и экстази: чаще у лиц молодого возраста, у которых без видимых причин внезапно появляются признаки тяжелого поражения печени, сопровождающегося повышением температуры, рабдомиолизом, ДВС-синдромом и полиорганической недостаточностью [16].

Тепловой удар может быть причиной ОПН. Состояние возникает во время интенсивных физических нагрузок, сопровождается повышением температуры тела выше 40°C, неврологическими нарушениями и иногда полиорганической недостаточностью. При вовлечении в процесс печени наблюдается увеличение 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 состоянием.

Аутоиммунный гепатит и наследственные заболевания печени также могут сопровождаться ОПН. Развитие острой или подострой печеночной недостаточности мо-

Таблица 1. Причины ОПН

Причины	Расшифровка этиологии
Вирусы	<ul style="list-style-type: none"> • ВГА, ВГВ, ВГС (редко), ВГД: ВГВ и ВГД коинфекция; суперинфекция ВГД у пациентов с ВГВ-инфекцией; ВГЕ. • ВПГ 1, ВПГ 2, ВЗВ, ЦМВ, ВЭБ, вирус герпеса 6 типа, ПВ В19, АДВ, вирус Коксаки В.
Лекарственные препараты	<ul style="list-style-type: none"> • 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, 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	<ul style="list-style-type: none"> • Грибы <i>Amanita</i>: <i>A. phalloides</i>, <i>A. verna</i> и <i>Lepiota</i> • Промышленные растворители: четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, белый фосфор • Наркотические вещества: кокаин, экстази (3,4-метилендиоксиметамфетамин) • Другое: препараты традиционной китайской медицины, чапарраль, другие «натуральные» продукты
Сосудистые заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Ишемический гепатит (шоковая печень, сердечная недостаточность) • Перевязка печеночной артерии (особенно при сопутствующем тромбозе воротной вены) • Острый синдром Бадда – Киари
Другие	<ul style="list-style-type: none"> • АИГ (ОПН как проявление заболевания) • Болезнь Вильсона • Беременность (III 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	

HELLP – гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и низкое количество тромбоцитов; МАО – моноаминоксидаза; ВГА – вирус гепатита A; ВГВ – вирус гепатита B; ВГС – вирус гепатита C; ВГД – вирус гепатита D; ВГЕ – вирус гепатита E; ВПГ – вирус простого герпеса; ВЗВ – вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса; ЦМВ – цитомегаловирус; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ПВ В19 – парвовирус B19; АДВ – аденоовирус.

может оказаться первым проявлением АИГ. Заболевание часто манифестирует у молодых женщин с высокими уровнями аминотрансфераз и билирубина, с повышением содержания 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 уровней аминотрансфераз, значением соотношения щелочной фосфатазы к общему билирубину < 2 и отрицательной реакцией Кумбса. ОПН при болезни Вильсона почти всегда заканчивается летальным исходом, если не выполнить экстренную ТП [43, 44].

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

Гипоксический гепатит (шоковая печень или ишемический гепатит) – редкая причина развития ОПН. Возникает поражение печени у пациентов с острой или хронической застойной сердечной недостаточно-

стью и разрешается после купирования декомпенсации. В большинстве случаев ОПН при гипоксическом гепатите протекает нетяжело [47]. Данные о причинах ОПН представлены в Таблице 1.

Около 35% случаев 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 результатов исследований, анализирующих когорты пациентов в разных странах, частота ОПН с неустановленным этиологическим фактором будет уменьшаться.

Тактика ведения пациентов с ОПН

Как только пациенту установлен диагноз ОПН, необходимо как можно скорее определить ее причину. Этиология заболевания существенно влияет на прогноз, определяет объем 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, включая информацию о принимаемых лекарствах. Важно обратить внимание на возможное употребление препаратов растительного происхождения, сопутствующие заболевания, эпидемиологические данные [1, 42, 48].

Таблица 2. Лабораторные исследования при ОПН**Для уточнения тяжести и осложнений ОПН:**

- Коагулограмма, включая протромбиновое время, МНО, фибриноген и фактор V
- Биохимический анализ крови с печеночными тестами, включая ЛДГ, конъюгированный и неконъюгированный билирубин и креатин-киназу
- Анализы для уточнения функции почек, включая сывороточный креатинин и мочевину*, диурез
- Газы артериальной крови и лактат крови
- Содержание аммиака в артериальной крови
- Амилаза и липаза крови
- Бактериологическое исследование крови и мочи

Для уточнения этиологии ОПН:

- 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-ВГД IgM, РНК ВГД
 - анти-ВГА IgM
 - анти-ВГЕ IgM, РНК ВГЕ
 - анти-ВГС, РНК ВГС
 - ПЦР крови на ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, ВЗВ, ПВ В19, АДВ
- Маркеры АИГ: уровни иммуноглобулинов в крови, ANA, SMA, anti-SLA

МНО – международное нормализованное отношение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ANA – антинуклеарные антитела; SMA – антитела к гладким мышцам; anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени.

* Низкий уровень мочевины указывает на тяжелое нарушение функции печени.

Чтобы понять причину ОПН, оценить тяжесть состояния пациента, а также диагностировать возможные осложнения, проводятся лабораторные исследования (Таблица 2).

План обследования включает рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Во время УЗИ особое внимание уделяется состоянию печеночных вен (для исключения остро возникшего синдрома Бадда – Киари), воротной вены и печеночной артерии, характеристикам структуры печени и размеру селезенки. Пациентам с нарушением гемодинамики или тем, кому предстоит экстренная ТП, обязательно выполняется 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 серологическим исследованиям крови, рекомендуется выполнить ПЦР с уточнением наличия генома и количества вируса [1, 42, 48].

Диагностика болезни Вильсона, HELLP-синдрома или острой жировой дистрофии печени у беременных во многом опирается на клинические проявления этих заболеваний. Если появляется подозрение на болезнь Вильсона, дополнительно необходимо оценить нарушение метаболизма меди в организме. Самый простой и быстрый способ диагностики – определение уровня экскреции меди с мочой в течение 8–24 ч. Этот метод обладает высокой прогностической ценностью. Однако, значение обмена меди при ОПН еще предстоит оценить [18, 49].

Некоторые причины ОПН могут быть выявлены только с помощью функциональной биопсии печени. К ним относятся злокачественная инфильтрация печени и гранулематозный гепатит [50]. Современные клинические

рекомендации предлагают использовать трансьюгентиальную биопсию печени как метод выбора при ОПН [1, 51]. В Таблице 3 представлены рекомендации по диагностике при ОПН.

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 существует возможность проведения экстренной ТП. Такой подход, основанный на ранней диагностике и принятии необходимых решений, может существенно улучшить прогноз пациентов с ОПН. Особенно важно рассмотреть перевод пациента, если у него наблюдаются изменения в уровне сознания, МНО $> 1,5$, присутствует гипогликемия или метаболический ацидоз [1–3]. Критерии направления пациентов с ОПН в специализированные отделения или стационары представлены в Таблице 4.

Общие принципы ведения пациентов с ОПН

При подозрении на развитие у пациента ОПН все принимаемые им лекарственные препараты необходимо отменить (за исключением заместительной гормональной терапии), если это возможно. Следует избегать назначения лекарств, которые могут ухудшить состояние пациента или вызвать симптомы, похожие на ПЭ (например, метоклопрамид, седативные препараты) [16].

В процессе лечения ОПН крайне важно регулярно (каждые 2–6 ч.) оценивать уровень сознания пациентов.

Таблица 3. Рекомендации по диагностике при ОПН

Этиологический фактор	Клинические особенности	Методы диагностики	Данные гистологического исследования
ВГА, ВГВ, ВГВ + ВГД, ВГС, ВГЕ	Эпидемиологический анамнез Характерный продромальный период Сверхострое течение Высокие уровни АСТ, АЛТ и МНО	Анти-ВГА IgM Анти-НВс IgM, HBsAg и ДНК ВГВ Анти-ВГД IgM и РНК ВГД (при выявлении ВГВ) Анти-ВГС IgM или суммарные и РНК ВГС Анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ	Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз Лимфоцитарные инфильтраты Различная степень фиброза при реактивации ВГВ Иммуногистохимическое окрашивание
ВПГ, ВЗВ, ЦМВ, ВЭБ, АДВ, ПВ В19	Пациенты с иммунодефицитом (но может быть и у иммунокомпетентных) Сверхострое течение Высокая лихорадка с поражением кожи/слизистых оболочек или без них при ВПГ и ВЗВ Диссеминированная инфекция Полиорганская недостаточность	В крови: IgM и вирусная нагрузка	Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз Вирусные включения в клетках Иммуногистохимическое окрашивание
Передозировка ацетаминофена	Преднамеренная или случайная передозировка Сверхострое течение Метаболический ацидоз и острое повреждение почек	Концентрация препарата в крови	Коагуляционный сливной гепатоцеллюлярный некроз в центрилобулярных зонах
Лекарственное поражение печени	Эпидемиологический анамнез Острое или подострое клиническое течение Различные формы поражения печени	Исключить другие причины ОПН	Некрозовоспалительный паттерн Массивный или субмассивный гепатоцеллюлярный некроз Лимфоцитарные инфильтраты
Автоиммунный гепатит [52]	Молодые женщины Анамнез других автоиммунных заболеваний Высокие уровни аминотрансфераз и билирубина Может протекать в подострой форме (асцит)	Высокий уровень гамма-глобулина Автоантитела (могут быть в ≤ 50% случаев)	Центрилобулярный и сливной некроз Лимфоплазмоцитарная инфильтрация Гепатит Различная степень фиброза
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 повреждения почек	Высокая 24-часовая купроурия Низкий уровень в крови меди и церулоплазмина	Микровезикулярный стеатоз Гликогенированные ядра Разная степень фиброза
Гипоксический гепатит	История застойной сердечной недостаточности или рефрактерного шока Внезапное и значительное повышение аминотрансфераз и МНО с быстрым восстановлением Транзиторное повышение билирубина после восстановления Другие признаки поражения органов-мишеней	Провести визуализацию печени	Преобладающий центрилобулярный некроз
Тепловой удар	Гипертермия > 40°C Физические нагрузки в анамнезе (физические упражнения, аномальная жара) Сопутствующее употребление кокайна или экстази Очень высокие уровни аминотрансфераз и МНО Другие признаки поражения органов-мишеней (острое повреждение почек, рабдомиолиз, ОРДС)	Исключить другие причины ОПН	Преобладающий центрилобулярный некроз
Отравление грибами	Эпидемиологический анамнез Тяжелый гастроэнтерит Высокий уровень аминотрансфераз	Аматоксины в моче	Массивный гепатоцеллюлярный коагуляционный некроз
Злокачественная инфильтрация	Лимфома, лейкемия, рак молочной железы, рак толстой кишки Токсический синдром Высокий уровень билирубина, холестаз Гепатомегалия и лимфаденопатия	Биопсия печени	Атипичная клеточная инфильтрация в синусоидах

Этиологический фактор	Клинические особенности	Методы диагностики	Данные гистологического исследования
HELLP-синдром [53]	III триместр беременности (частый анамнез преэклампсии/экклампсии) Кумбс-отрицательный гемолиз Высокий уровень аминотрансфераз и тромбоцитопения Может прогрессировать вплоть до острого повреждения почек	Исключить другие причины ОПН	Микрососудистое отложение фибрина, нейтрофильные инфильтраты, жировая инфильтрация, дольковый некроз и перипортальные кровоизлияния
Острая жировая дистрофия печени у беременных [53]	III триместр беременности (редко преэклампсия/экклампсия в анамнезе) Боль в животе и рвота Асцит Тяжелая коагулопатия и энцефалопатия Низкий уровень аминотрансфераз Прогрессирование ОПН	Критерии Суонси	Микровезикулярный стеатоз
Острый синдром Бадда – Киари [44]	Миелопrolиферативное новообразование или другое протромботическое заболевание Боль в животе Гепатомегалия и асцит	Застой в печеночных венах на УЗИ Выявление тромбоза вен на снимках	Центрилобулярное расширение вен

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Таблица 4. Критерии направления пациентов с ОПН в специализированные отделения или стационары [3]

ОПН при передозировке ацетаминофена или сверхострая ОПН другой этиологии	ОПН при этиологии, не связанной с ацетаминофеном
Артериальный рН < 7,3 или НСО ₃ < 18	pH < 7,30 или НСО ₃ < 18
МНО > 3,0 на 2-й день или > 4,0 в дальнейшем	МНО > 1,8
Олигурия и/или повышение уровня 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 инфузционной терапией	Уменьшение размера печени

При развитии ПЭ 1–2-й степени рекомендуется внутривенное введение N-ацетилцистеина. Как показывают результаты исследований, это может увеличить шансы пациентов на выживание без необходимости экстренной ТП. Однако, если энцефалопатия прогрессирует до 3-й или 4-й степени, лечение N-ацетилцистеином становится менее эффективным [54, 55]. Таким пациентам требуется интубация трахеи. После интубации возможно введение седативных препаратов и обезболивающих средств [1, 5, 42]. Рекомендации по ведению пациентов с ОПН представлены в Таблице 5.

Терапия, направленная на устранение этиологического фактора

При ОПН важно как можно скорее приступить к лечению, направленному на устранение этиологического фактора.

Для лечения пациентов с ОПН, вызванной ВГВ, используются аналоги нуклеоз(т)идов [56]. Последние данные литературы свидетельствуют о том, что их раннее назначение может улучшить выживаемость пациентов с ОПН без необходимости ТП и предотвратить рецидивы ВГВ после ее проведения [57].

Для ОПН, ассоциированной с ВГД, эффективные противовирусные схемы терапии (включая булевиртид) отсутствуют, и окончательным методом лечения является ТП [58].

В настоящее время сообщается о нескольких случаях успешного лечения фиброзирующего холестатического гепатита, вызванного ВГС, лекарственными препаратами прямого противовирусного действия [22, 23].

Обсуждается вопрос лечения ВГЕ-инфекции с использованием рибавирина [18]. Было показано, что монотерапия рибавирином способствует клиренсу вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов с 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, связанной с ВГЕ, не установлены [56].

При ОПН, вызванной ВПГ-1, ВПГ-2 и В3В, назначается ацикловир в/в в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч. [28, 60]. При неэффективности ацикловира или при наличии показаний проводится экстренная ТП [60, 61]. При ЦМВ-гепатите предпочтение отдается назначению ганцикловира, валганцикловира, фоскарнета. Однако, при развитии ОПН действие препаратов, как правило, малоэффективно, и единственным методом лечения является неотложная ТП [56, 62].

Исследования по лечению ОПН, ассоциированной с ПВ В19, отсутствуют. В литературе имеются указания, что внутривенное введение больших доз человече-

Таблица 5. Общие рекомендации по ведению пациентов с ОПН

Органы и системы	Рекомендации	Подходы к лечению
	Госпитализация и наблюдение за пациентами проводится в ОРИТ (из-за риска быстрого клинического ухудшения). Оценка уровня аммиака в крови	N-ацетилцистеин: при ОПН, связанной с передозировкой ацетаминофена, и не связанный с ацетаминофеном, с ПЭ 1–2-й степени
ЦНС	Интузия при ПЭ 3–4-й степени Неинвазивный мониторинг ВЧД: • Транскраниальная допплерография • Диаметр зрительного нерва Инвазивный мониторинг ВЧД (в отдельных ситуациях): • Экстрадуральный датчик ВЧД	Глубокая седация, RASS-5 Ограничение ноцицептивных стимулов Поднять из головье кровати > 30° Температура тела < 37°C Избегать гипонатриемии При признаках ВЧГ: • Маннитол или гипертонический солевой раствор • Непрерывная ЗПТ, поддержание уровня аммиака < 100 мкмоль/л • Барбитуровая кома или гипотермия 33–34°C при рефрактерной ВЧГ
Сердечно-сосудистая система	Мониторинг артериального давления у интубированных пациентов Эхокардиография	Избегать артериальной гипотензии Восполнение объема циркулирующей крови у пациентов с гипотензией Норадреналин как вазопрессор выбора Гидрокортизон в стрессовых дозах при рефрактерном шоке
Дыхательная система	Показания к интузии: • ПЭ 3–4-й степени • Острая дыхательная недостаточность • Возбуждение у пациента с показаниями для перевода в специализированный центр	Защитная механическая вентиляция • Насыщение O_2 94–98% • PaO_2 > 75 мм рт. ст. • $PaCO_2$ 34–41 мм рт. ст.
Почки	Тщательный клинический мониторинг (учет диуреза)	Избегать нефротоксичных препаратов Ранняя непрерывная ЗПТ
Метаболические и желудочно-кишечные нарушения	Строгий гликемический контроль (каждые 2 ч.)	Гипертонический раствор глюкозы (10–20%) Уровень глюкозы в крови: 110–180 мг/дл ИПП: профилактика стрессовых язв желудка Раннее энтеральное питание (прекратить при ухудшении ПЭ или повышении уровня аммиака в артериальной крови)
Коагулация	Тщательный мониторинг Контролировать показатели при кровотечениях или инвазивных процедурах	Коррекцию нарушений коагулации следует проводить только в случае кровотечения или перед предстоящей инвазивной процедурой высокого риска
Инфекции	Исключить инфекционные процессы: посевы крови, мочи, мокроты, рентгенография органов грудной клетки, анализ мочи при поступлении и при ухудшении состояния пациента	Деконтаминация кишечника или назначение системных антибиотиков по показаниям

ВЧГ – внутристернальная гипертензия; ВЧД – внутристернальное давление; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИПП – ингибитор протонной помпы; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; RASS – шкала Ричмонда.

ского иммуноглобулина, содержащего высокие уровни антител против ПВ B19, способно снизить вирусную нагрузку [63].

При передозировке ацетаминофена препаратом выбора является N-ацетилцистеин [16]. В случае АИГ без тяжелой ПЭ рекомендуется назначить глюкокортикоиды (ГКС). Следует помнить, что пациенты с тяжелым АИГ и ОПН в целом имеют плохой прогноз, несмотря на лечение ГКС [64]. Они лишь частично отвечают на введение гормонов (по данным исследований, в 8–41%) и поэтому нуждаются в тщательном контроле эффективности ответа на препараты, чтобы во время определиться с критериями перевода в специализированные центры для своевременного проведения ТП [65]. Некоторые клиницисты называют такую практику «терапевтическим балансированием на грани» [66]. При отравлении грибами *Amanita phalloides* назначается пенициллин G [16]. При острой жировой дистрофии печени беременных или HELLP-синдроме рекомендовано немедленное родоразрешение [42, 67]. Для лечения острого

гемолиза, возникающего при болезни Вильсона, некоторые авторы рекомендуют проведение терапевтического плазмафереза [16, 44].

Принципы коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

При ОПН наблюдаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся развитием гипердинамического типа кровообращения, нарушением кровоснабжения жизненно важных органов, развитием лактоацидоза и острого повреждения почек [16, 67]. У пациентов с ОПН и артериальной гипертензией перфузию органов помогает улучшить внутристенное введение физиологического раствора. Однако объем вводимой жидкости следует тщательно контролировать, так как ее избыток при ОПН может привести к отеку головного мозга и ВЧГ. В то же время, как было показано в одном из исследований у пациентов с ОПН, находящихся на искусственной вентиляции легких

и поступивших в ОРИТ в состоянии шока и полиорганный недостаточности, реакция на введение жидкости наблюдается только у 29%, при этом ответ на инфузию эффективно предсказывает параметры, связанные с преднагрузкой [68].

Пациентам со стойкой артериальной гипотензией рекомендуется начать капельное введение вазопрессоров. Наиболее предпочтительным препаратом является норадреналин. Если гипотензию не удается устранить введением норадреналина, в лечение следует включать вазопрессин. В случае гипотензии, которая не поддается лечению вазопрессорами, рассматривают возможность применения стрессовой дозы гидрокортизона. Учитывая высокую частоту относительной надпочечниковой недостаточности при ОПН, рекомендуемая доза гидрокортизона составляет 50 мг в/в каждые 6 ч. [69, 70]. Несколько исследований показали, что улучшить гемодинамическую стабильность у пациентов с ОПН, которым требуется вазопрессорная поддержка, может использование молекулярной адсорбционной рециркуляционной системы и плазмафереза с большим объемом удаляемой плазмы [71, 72].

Принципы респираторной поддержки при ОПН

Дыхательная недостаточность является опасным осложнением ОПН. При этом высокая потребность пациентов в кислороде часто приводит к исключению их из листа ожидания на ТП [73, 74]. В таких случаях используется протективная вентиляция легких с низким дыхательным объемом (6 мл/кг идеальной массы тела) и положительное давление в конце выдоха (обычно низкое или умеренное). Необходимо избегать как гиперкарбии, так и гипокарбии. Целевые показатели СО₂ должны составлять от 4,5 до 5,5 кПа (34–41 мм рт. ст.) [3]. Как способ подготовки к экстренной ТП, у тщательно отобранных пациентов с обратимой дыхательной недостаточностью, можно рассматривать экстракорпоральную мембранный оксигенацию. Она также может быть использована как терапия спасения у пациентов после ТП, страдающих от рефрактерной дыхательной недостаточности [75].

Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия при ОПН

При ОПН часто возникает острое повреждение почек, что ассоциируется с неблагоприятными исходами [76, 77]. По данным исследований, в США около 70% пациентов имеют острое повреждение почек, и примерно 30% из них нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [78]. При этом предпочтительным методом лечения считается непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ), так как у пациентов с ОПН она эффективно уменьшает уровень аммиака, снижает риск кардиоваскулярной нестабильности и отека головного мозга. В последнее десятилетие всё более распространенным показанием для НЗПТ стала гипераммониемия. Несколько исследований продемонстрировали,

что рано начатая НЗПТ предотвращает тяжелую гипераммониемию и связанные с ней осложнения, улучшает общую выживаемость пациентов и выживаемость без ТП [79–81].

Нутритивная поддержка и контроль метаболических нарушений при ОПН

В лечении ОПН важную роль играет нутритивная поддержка. Она обеспечивает организм необходимыми энергии, витаминами и микроэлементами, способствует нормальному синтезу белка и предотвращает метаболические осложнения, в первую очередь гипераммониемию и гипогликемию [82, 83]. При назначении пациентам белка и белковых препаратов следует тщательно контролировать уровень аммиака в артериальной крови. Пациентам с ОПН и гипераммониемией, которые имеют риск отека головного мозга, введение пищевого белка можно отложить на 24–48 ч., пока уровень аммиака не снизится [83].

Кроме того, у пациентов с ОПН часто наблюдается гипогликемия, которая может привести к развитию ПЭ и смерти. Это происходит из-за снижения запасов гликогена в печени, нарушения процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также из-за повышения уровня инсулина и снижения чувствительности к нему [83]. Поэтому пациентам с ОПН рекомендуется контролировать глюкозу крови каждые 6 ч. [1].

Лечение коагулопатии при ОПН

В настоящее время существует много доказательств того, что при ОПН система гемостаза нарушается, но остается сбалансированной. Для каждой фазы патологического процесса были выявлены механизмы, обеспечивающие компенсацию. В некоторых случаях прогемостатические факторы могут компенсировать недостаток факторов свертывания, синтезируемых печенью в условиях ее повреждения, что приводит к состоянию относительной гиперкоагуляции [16, 84]. Поэтому нет необходимости в профилактическом переливании свежезамороженной плазмы или других продуктов крови. Более того, такое лечение может привести к негативным последствиям для пациентов, включая перегрузку объемом, отек головного мозга, трансфузионные реакции и необходимость в ТП, не принося при этом реальной пользы [84, 85]. В недавно проведенном исследовании была подчеркнута клиническая значимость ротационной тромбоэластометрии для оценки коагулопатии у пациентов с ОПН [84].

Профилактика и лечение инфекций при ОПН

Пациенты с ОПН подвержены значительному риску возникновения бактериальных и грибковых инфекций, приводящих к развитию сепсиса и септического шока, которые, в свою очередь, являются основными причинами смерти в стационарах. На ранних стадиях ОПН ин-

фекции обычно возникают из-за нарушений в работе иммунной системы. Они вызываются бактериями, которые являются частью нормальной микрофлоры организма и активизируются на фоне иммунной дисфункции. Поздние стадии ОПН обычно ассоциированы с бактериями, проникающими извне (эндогенное инфицирование), из-за широкого использования медицинских инструментов для диагностики и лечения. Большинство эндогенных инфекций возникают в течение первой недели пребывания пациента в стационаре. По данным исследований, бактериальные инфекции наблюдаются при ОПН в 60–80% случаев. Среди них выделяют пневмонии (50%), инфекции мочевых путей (22%), катетер-ассоциированную бактериемию (12%) и спонтанную бактериемию (16%) [86]. Инфекции, вызванные полирезистентными микрорганизмами, связаны с более высокой частотой полиорганной недостаточности, более длительным пребыванием в стационаре и тенденцией к увеличению летальности [87]. В связи с этим, пациентам с острой и подострой ОПН, а также тем, кто находится в листе ожидания на ТП, рекомендуется регулярно проводить посевы крови, мочи и мокроты.

Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с ОПН может представлять собой непростую задачу. Это обусловлено тем, что симптомы бактериальных инфекций часто носят неспецифический характер, а использование традиционных тестов, таких как С-реактивный белок и прокальцитонин, не всегда является достаточным для точного установления диагноза. Поэтому врачам, занимающимся лечением пациентов с ОПН, крайне важно сохранять высокий уровень клинической настороженности.

Показанием для назначения эмпирической антибактериальной терапии пациентам с ОПН является необъяснимая гипотензия или ухудшение состояния (например, развитие тяжелой ПЭ), появление клинических признаков сепсиса [69], а также проведение экстренной ТП [88].

Следует помнить, что пациенты с ОПН, которые длительно находятся в ОРИТ, часто страдают от грибковых инфекций, особенно вызванных *Candida spp.* [89]. Для диагностики и эффективного контроля инвазивных грибковых инфекций рекомендуется использовать биомаркеры крови, такие как галактоманнан и 1,3-β-D-глюкан. У пациентов, которые длительное время находятся на искусственной поддержке органов, рекомендуется рассмотреть возможность применения противогрибковых препаратов [2].

Лечение отека головного мозга и внутричерепной гипертензии при ОПН

ВЧГ – осложнение, которое чаще возникает при сверхострой и острой ОПН. Установлено, что отек головного мозга и судороги чаще развиваются у пациентов с более высоким уровнем аммиака и более тяжелыми стадиями ПЭ. Кроме того, было показано, что высокий уровень аммиака в артериальной крови ($> 123 \text{ мкмоль/л}$)

может прогнозировать смертность с чувствительностью 78,6%, специфичностью 76,3% и диагностической точностью 77,5% [90]. В более ранних исследованиях продемонстрировано, что осложнения, связанные с отеком головного мозга, были основной причиной смерти пациентов с ОПН.

В последние годы частота развития отека головного мозга при ОПН значительно снизилась. На примере регистра ALFSG (Acute Liver Failure Study Group), созданного в США, сравнивая данные за период 1998–2007 гг. с данными 2008–2018 гг., можно увидеть, что частота регистрации ВЧГ снизилась с 52% до 30%, а смертность от отека головного мозга – с 12% до 4,5%. Этому во многом способствовали достижения в области интенсивной терапии пациентов с ОПН, и прежде всего, раннее и широкое применение НЗПТ и тактика поддержания стабильного уровня натрия в крови [8, 9, 91].

При лечении пациентов с ОПН особое внимание следует уделять мониторингу ВЧГ. Ранее для этого применялись датчики, которые позволяли непрерывно отслеживать ВЧД и церебральное перфузационное давление (ЦПД). Со временем на смену инвазивным методам пришли неинвазивные способы наблюдения. К ним относятся транскраниальная допплеровская ультрасонография и измерение диаметра оболочки зрительного нерва. В последнем случае, как было показано в исследованиях, диаметр оболочки зрительного нерва $> 0,48 \text{ мм}$ коррелирует с ВЧД, превышающим 20 мм рт. ст. [92]. Однако, к сожалению, неинвазивный мониторинг ВЧД у пациентов с ОПН остается сложной задачей. Несмотря на предположение, что измерение диаметра оболочки зрительного нерва может точно отражать значения ВЧД при ВЧГ различного происхождения, следует учитывать, что патогенез отека головного мозга при ОПН уникален. Он включает в себя в том числе цитотоксический отек и цереброваскулярную вазодилатацию, что пока затрудняет точную объективизацию ситуации [93]. Еще одним важным минусом неинвазивных методов определения ВЧГ является то, что они не позволяют отслеживать изменения показателей в динамике, измеряя параметры только в момент проведения исследования.

В настоящее время установлено, что для предотвращения отека головного мозга и ВЧГ при ОПН необходимо улучшить венозный отток из полости черепа, избегать гипогликемии и гипергликемии. Кроме того, следует устранять болевые стимулы и возбуждение пациентов, для чего назначаются анальгетики и седативные препараты. Важно поддерживать водный и электролитный баланс, а также своевременно купировать эпизоды лихорадки [3, 16].

Лечение ВЧГ включает осмотическую терапию с использованием маннитола (в дозе 0,5–1 г/кг) или введение гипертонического солевого раствора. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Murphy N. и соавт. одними из первых доказали, что у пациентов с ОПН и ВЧГ можно безопасно и эффективно применять инфузии гипертонического (30%) раствора хлорида натрия, поддерживая легкую

гипернатриемию [в пределах 145–155 ммоль/л] [94]. Пациенты, которым вводили гипертонический раствор, демонстрировали более низкие значения ВЧД, что оценивалось с помощью инвазивного мониторинга. У них реже наблюдалось повышение ВЧД до 25 мм рт. ст. или выше, и они нуждались в более низких дозах норадреналина, чем те, кого лечили, поддерживая нормальный уровень натрия крови. Кроме того, в исследованиях сравнивали эффективность лечения пациентов с отеком головного мозга с использованием двух подходов: введение гипертонического раствора (постоянная инфузия 3% раствора, которая поддерживала уровень натрия в крови < 160 ммоль/л) и маннитола (бюллюсное введение 20% раствора из расчета 1 г/кг) [95]. ВЧД снижалось примерно одинаково в обеих группах. Однако для измерения этого показателя использовались неинвазивные методы, что, по мнению некоторых авторов, может привести к менее точным результатам по сравнению с инвазивным мониторингом ВЧД [93]. Кроме того, у пациентов, получавших лечение маннитолом, чаще наблюдался «синдром рикошета» – повторное увеличение ВЧД после прекращения введения препарата, а также почечная дисфункция. В отличие от них, пациенты, которым вводили гипертонический раствор, реже сталкивались с этими проблемами.

В случаях, когда после проведения осмотической терапии уровень аммиака в крови сохраняется высоким (150–200 ммоль/л и более), рекомендуется использовать методы НЗПТ. При рефрактерной ВЧГ, когда ЦПД снижается до менее 50 мм рт. ст., а ВЧД превышает 20 мм рт. ст., можно рассмотреть возможность применения умеренной гипотермии (33–34°C) и барбитуровой анестезии [69].

Однако, несмотря на все доступные методы лечения ВЧГ, зачастую единственным эффективным способом помочь пациентам является ТП. В особенно тяжелых случаях, когда не удается контролировать ВЧД и наблюдается серьезное повреждение печени, было предложено проведение экстренной гепатэктомии до того, как будет возможность выполнить ТП [3, 96].

Экстракорпоральные системы поддержки печени при ОПН

ОПН во многих случаях является обратимым состоянием благодаря высокой способности печени к регенерации. Целью экстракорпоральных методов терапии является предоставление времени для спонтанной регенерации гепатоцитов или получения пациентом донорского органа. В идеале такие системы должны обеспечивать поддержку всех нарушенных функций печени, включая синтетическую, экскреторную и метаболическую. Однако, к сожалению, таких систем пока не существует. В современной клинической практике используются методы биоискусственной и искусственной заместительной терапии, а в арсенале регенеративной медицины – методы от трансплантации гепатоцитов до создания биоискусственной печени.

Наибольший клинический опыт накоплен при работе с искусственными системами поддержки печени (без печеночных клеток): системы альбуминового диализа (MARS, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система) и Prometheus (фракционная сепарация и адсорбция плазмы). Однако, к сожалению, применение этих систем не позволило улучшить выживаемость пациентов с ОПН [97]. В проспективном, рандомизированном, многоцентровом, контролируемом исследовании была показана безопасность и улучшение выживаемости пациентов с ОПН при применении биоискусственной печени [98].

В настоящее время эффективным методом заместительной терапии, который рекомендуется Европейским обществом гепатологов (2017 г.), является высокообъемный плазмообмен [72, 99]. Было показано, что высокообъемный плазмообмен (замещение 3 объемов плазмы) улучшает выживаемость пациентов без ТП. Недавние исследования продемонстрировали эффективность плазмообмена с использованием более низких доз (замещение 1,5–2 объемов плазмы) и меньшим количеством побочных эффектов [99].

Трансплантация печени при ОПН

Консервативное лечение пациентов с ОПН заключается в проведении интенсивной поддерживающей терапии, выявлении и, по возможности, устраниении причины, которая привела к развитию заболевания. Такой подход создает оптимальные условия для регенерации печени. Пациентам, у которых не удается добиться эффективного восстановления органа, и прогноз для жизни остается неблагоприятным, рекомендуется проведение ТП [3]. После широкого внедрения в клиническую практику ортоптической ТП выживаемость пациентов с ОПН значительно увеличилась. Это стало возможным благодаря усовершенствованию подходов к подготовке и проведению операции, а также последующему уходу за пациентами [8, 9, 100].

Успех экстренной ТП при ОПН в значительной степени зависит от точности критериев отбора для хирургического лечения. Со временем были разработаны и внедрены в клиническую практику прогностические системы, использование которых позволило дифференцировать пациентов с вероятностью выживания при проведении медикаментозной терапии от пациентов с плохим прогнозом, у которых ТП не следует откладывать. Исследования показали, что одним из наиболее значимых критериев, влияющих на прогноз, является выраженность ПЭ [101]. Существуют критерии, позволяющие оценить степень поражения печени (например, уровень билирубина, МНО и фактор V) [102, 103]. Некоторые прогностические системы принимают во внимание причины, вызвавшие ОПН [5, 103, 104]. Это важно, поскольку в зависимости от этиологии пороговые значения отдельных показателей могут различаться.

В настоящее время большинство трансплантационных центров используют критерии Королевского кол-

леджа (ККК). Они были разработаны на основе анализа данных о пациентах с ОПН, которые проходили лечение в период с 1973 по 1985 г. ККК включают оценку ПЭ и позволяют дифференцировать пациентов с повреждением печени, вызванным ацетаминофеном, от тех, у кого ОПН возникла по другим причинам. Они учитывают не только наиболее важные клинические параметры, но и лабораторные показатели, что способствует более точной оценке тяжести состояния пациента [105].

Изначально оценка ККК показала их высокую специфичность. Эффективность и кажущаяся простота использования привели к их широкому применению в клинической практике. Позднее эффективность ККК была оценена в нескольких метанализах. Один из самых крупных включал 23 исследования, в которых приняли участие 2153 пациента в период с 1983 по 2012 г. Результаты продемонстрировали высокую специфичность метода (79%, 95% ДИ: 77–81%) при более низкой чувствительности (59%, 95% ДИ: 56–62%) [106, 107]. Широкое использование ККК выявило некоторые сложности их применения в клинической практике. Например, в случае ОПН, вызванной приемом ацетаминофена, сложно определить, что означает «адекватное внутривенное восполнение жидкости». Это затрудняет интерпретацию таких показателей, как pH артериальной крови и уровень лактата крови, которые учитываются в ККК [108, 109]. Кроме того, клинические и лабораторные признаки ОПН после приема ацетаминофена будут отличаться в зависимости от того, возникли они при многократном приеме и передозировке препарата, или ОПН развилась после однократного приема

[110]. К факторам, которые могут искажать результаты оценки, относятся седация (влияет на оценку ПЭ), НЗПТ (может влиять на pH артериальной крови и уровень креатинина), использование препаратов крови, таких как свежезамороженная плазма (изменяются уровни МНО и факторов свертываемости крови) [72, 111]. Кроме того, ОПН часто развивается стремительно, а состояние пациента, его клинические и лабораторные показатели могут ухудшаться в течение нескольких часов [112].

Для того чтобы преодолеть ограничения ККК при ОПН, началась разработка альтернативных систем, в которые включались как стандартные лабораторные показатели, так и новые биомаркеры, позволяющие оценить степень повреждения печени и/или ее способность к регенерации, или тяжесть полиорганной недостаточности [113, 114]. В 2002 г. было предложено включить в ККК уровень лактата крови [115]. Однако большинство из систем основаны на результатах исследований, полученных на небольших группах пациентов, и имеют некоторые ограничения в оценке [107]. Кроме того, отдельные предложенные биомаркеры не могут выполняться в условиях клинических лабораторий [104, 106, 115–122].

В Великобритании ККК были пересмотрены [8, 116, 117]. Обновленные критерии, известные как UK Revised Criteria (UKRC), базируются на ККК, включают 7 категорий, новые пороговые значения ключевых показателей (Таблица 6), к ним разработаны рекомендации по интерпретации и применению. Так, был введен новый критерий для определения показаний к ТП (категория 4). Для случаев ОПН, не связанных с

Таблица 6. Пересмотренные критерии отбора взрослых пациентов с ОПН для проведения экстренной ТП

Категория 1
ОПН, вызванная ацетаминофеном: при pH < 7,25 более чем через 24 ч. после передозировки препарата и после проведения инфузционной терапии
Категория 2
ОПН, вызванная ацетаминофеном: МНО > 6,5, креатинин > 300 мкмоль/л или наличие анурии, ПЭ 3–4-й степени
Категория 3
ОПН, вызванная ацетаминофеном: значительное повреждение печени и коагулопатия после исключения других причин гиперплактемии (например, панкреатита, ишемии кишечника) после адекватной инфузационной терапии: лактат артериальной крови > 5 ммоль/л при поступлении и > 4 ммоль/л через 24 ч. после развития ПЭ
Категория 4
ОПН, вызванная ацетаминофеном: два из трех критериев категории 2 и клинические признаки ухудшения (например, повышение ВЧД, FiO ₂ > 50%, увеличение потребности в инотропах) при отсутствии у пациента сепсиса
Категория 5
ОПН, вызванная «благоприятным» этиологическим (но не ацетаминофеном) фактором (например, острый вирусный гепатит или ОПН, вызванная экстази/кокаином): наличие клинических проявлений ПЭ является обязательным и:
• протромбиновое время > 100 сек. или МНО > 6,5, или любые три из следующих показателей: возраст > 40 лет или протромбиновое время 50 сек. или МНО > 3,5;
• любая стадия ПЭ и время от появления желтухи до энцефалопатии > 7 дней;
• сывороточный билирубин > 300 мкмоль/л.
Категория 6
ОПН, вызванная «неблагоприятным» этиологическим (но не ацетаминофеном) фактором (например, серонегативность или идиосинкразические лекарственные реакции):
а) протромбиновое время > 100 сек. или МНО > 6,5, или
б) МНО > 2 после коррекции витамина K при отсутствии клинических признаков ПЭ являются обязательными и любые два из следующих критериев: возраст > 40 лет или протромбиновое время 50 сек. или МНО > 3,5; если присутствует ПЭ, и время от появления желтухи до энцефалопатии > 7 дней; сывороточный билирубин > 300 мкмоль/л.
Категория 7
Острое проявление болезни Вильсона или синдрома Бадда – Киари. Сочетание коагулопатии и любой степени ПЭ.

приемом ацетаминофена, установлены пороговые значения лабораторных показателей при «благоприятной» и «неблагоприятной» этиологии заболевания. Согласно предложенным критериям, некоторые пациенты теперь могут быть раньше включены в лист ожидания на ТП. К ним относятся, например, пациенты с идиопатической ОПН или те, у кого ОПН возникла из-за идиосинкразических реакций на лекарственные препараты. Хотя внешняя валидация UKRC критериев пока ограничена, имеющиеся данные свидетельствуют о высокой эффективности предложенного метода с сохранением специфичности и чувствительности.

Важно отметить, что использование критериев отбора для проведения экстренной ТП может помочь в выявлении пациентов с низкой вероятностью выживания без нее. Однако указанные критерии не дают точного прогноза долгосрочной выживаемости после операции. Посттрансплантационная выживаемость при ОПН в Европе и США составляет от 79 до 84% в первый год, 75% через 5 лет и 72% через 10 лет. Мужской пол, возраст донора старше 60 лет, возраст реципиента старше 50 лет, несовместимость по системе ABO и небольшой размер трансплантата являются факторами, которые были определены как предикторы смертности [118–121]. Наиболее частыми причинами смерти в посттрансплантационном периоде являются инфекции (в основном грибковые), неврологические осложнения и полиорганская не-

достаточность [122]. Кроме того, пациенты, которым во время их пребывания в листе ожидания требовались поддерживающие меры (искусственная вентиляция легких, использование вазопрессоров, переливание препаратов крови и большое количество медицинских и лекарственных вмешательств из-за неврологических осложнений), имеют более низкую выживаемость [8, 123].

Заключение

Проблема ОПН пока остается одной из самых сложных. Оказание квалифицированной медицинской помощи пациентам с ОПН предусматривает устранение этиологического фактора, определенный объем других терапевтических вмешательств, а также своевременное взаимодействие с центрами трансплантации, что способствует лучшей выживаемости пациентов. Крайне важно оптимизировать медицинскую помощь пациентам в ОРИТ, обеспечить их постоянный мониторинг, своевременно выявить осложнения ОПН (отек головного мозга, присоединившиеся инфекции, коагулопатию). При первоначальной оценке следует учитывать возможности повышения выживаемости без необходимости ТП. Пациентам, у которых не удается добиться эффективной регенерации печени консервативными методами и прогноз для жизни остается неблагоприятным, рекомендуется проведение ТП.

Литература

- Shingina A., Mukhtar N., Wakim-Fleming J., Alqahtani S., Wong R., Limketkai B.N., et al. Acute liver failure guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(7):1128-1153. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002340
- Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J. Acute liver failure. 2010;376(9736):190-201. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
- Arroyo V., Moreau R., Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2137-2145. DOI: 10.1056/NEJMra1914900
- Bernal W., Lee W.M., Wendon J., Larsen Fin S., Williams R. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol.* 2015;62(Suppl. 1):S112-120. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016
- Antoniades C.G., Berry P.A., Wendon J.A., Vergani D. 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
- Rolando N., Wade J., Davalos M., Wendon J., Philpott-Howard J., Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology.* 2000;32(4):734-739. DOI: 10.1053/jhep.2000.17687
- Bernal W., Hyyrylainen A., Gera A., Audimoolam V.K., McPhail M.J.W., Auzinger G., et al. 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
- Karvellas C.J., Leventhal T.M., Rakela J.L., Zhang J., Durkalski V., Reddy K.R., et al. 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
- Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2459-2463. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01388.x
- Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525-2534. DOI: 10.1056/NEJMra1208937
- 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
- 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., Toapanta D., Bernal W. 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-DeMarzio D.L., Civan J.M., Tholey D.M., Herrine S.K., et al. Acute liver failure requiring liver transplantation due to acute hepatitis A virus infection. Case Rep Transplant. 2021;27(2021):5159934. DOI: 10.1155/2021/5159934
 18. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. 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., Masood J., Nazir F., Tahira M. Fulminant hepatic failure (FHF) due to acute hepatitis C. Pak J Med Sci. 2015;31(4):1009-1011. DOI: 10.12669/pjms.314.7618
 22. Hori T., Onishi Y., Kamei H., Kurata N., Ishigami M., Ishizu Y., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation. Ann Gastroenterol. 2016;29(4):454-459. DOI: 10.20524/aog.2016.0069
 23. Leroy V., Dumortier J., Coilly A., Sebagh M., Fougerou-Leurent C., Radenne S., et al. 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., Fagioli S., Morelli M.C., Pasulo L., Colpani M., et al. 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., Diffalha S.A. Fulminating herpes simplex hepatitis. Autops Case Rep. 2022;14(12):e2021410. DOI: 10.4322/acr.2021.410
 27. Riediger C., Sauer P., Matevossian E., Müller M.W., Büchler P., Friess H. 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., Frauenhoffer C., Kinsey M.D. 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., Muñoz V. 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., Nadig S.N., Appelman H., Fontana R.J. 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.L., Morand P., Fourrier F. 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., Karrer F.M., Sokol R.J. 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., Liu C. Disseminated intravascular coagulation and hepatic necrosis: complications of infectious mononucleosis. JAMA. 1976;235(11):1144-1146. PMID: 946217.
 35. Mihály I., Treton A., Arányi Z., Lukács A., Kolozsi T., Prinz G., et al. [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., Petric M., Erb S.R., Chung S.W., Charles H., et al. 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. Arch Pathol Lab Med. 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., Moreau D., Boutronnet M., Saliba F., et al. 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. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
 43. Delle Cave V., 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. 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., Wang J., Lin L. Progress in the treatment of acute fatty liver of pregnancy and management of perioperative anesthesia review. Gynecol Obstet Clin Med. 2023;3(2):82-87. DOI: 10.1016/j.gcm.2023.04.002
46. Mazzola A., Magro B., Perdigao F., Charlotte F., Atif M., Goumard C., et al. Acute liver failure and HELLP syndrome: a clinical case and literature review. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(2):101498. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.005
47. James A., Alagammai P., Ramesh A., Sandheep J. Acute Liver Failure Due to Hypoxic Hepatitis Successfully Treated with Plasma Exchange. Gastroenterol Hepatol Endosc Pract. 2022;2(1):30. DOI: 10.4103/ghep.ghep_30_21
48. Trovato F.M., Trovato 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., Dumortier J., Pelosse M., Heissat S., et al. 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-Évolet H.A., 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. Stift J., Semmler G., Walzel C., Mandorfer M., Schwarzer R., Schwabl P., et al. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. Dig Liver Dis. 2019;51(8):1144-1151. DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.020
52. van Leeuwen D.J., Alves V., Balabaud C., Bhathal P.S., Bioulac-Sage P., Colombari R., et al. Acute-on-chronic liver failure 2018: a need for (urgent) liver biopsy? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(6):565-573. DOI: 10.1080/17474124.2018.1481388
53. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023;79(3):768-828. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.006
54. Lee W., Hynan L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M., et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early-stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137(3):856-864.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
55. Amjad W., Thuluvath P., Mansoor M., Dutta A., Ali F., Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Prz Gastroenterol. 2022;17(1):9-16. DOI: 10.5114/pg.2021.107797
56. McSteen B.W., Ying X-H., Lucero C., Jesudian A.B. 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., Çolak M., Abdullah T., Özcan F.G., et al. 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., Ting P.S., Idilman R., Gurakar A. Hepatitis D virus and liver transplantation: indications and outcomes. World J Hepatol. 2021;13(3):291-299. DOI: 10.4254/wjh.v13.i3.291
59. Abbas Z., Afzal R. Hepatitis E: when to treat and how to treat. Antivir Ther. 2014;19(2):125-131. DOI: 10.3851/IMP2705
60. Noor A., Panwala A., Forouhar F., Wu G.Y. Hepatitis caused by herpes viruses: a review. J Dig Dis. 2018;19(8):446-455. DOI: 10.1111/1751-2980.12640
61. Alvite-Canosa M., Paniagua-Martín M.J., Quintela-Fandiño J., Otero A., Crespo-Leiro G.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, Acharya S.K. 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., Margheri F., Gallinella G. Parvovirus B19: insights and implication for pathogenesis, prevention and therapy. Asp Mol Med. 2023;1:100007. DOI: 10.1016/j.amolm.2023.100007
64. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee William M., et al. Steroid use in acute liver failure. Hepatology. 2014;59(2):612-621. DOI: 10.1002/hep.26678
65. 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
66. 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
67. 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
68. Audimoolam V.K., McPhail M.J.W., Willars C., Bernal W., Wendon J.A., Cecconi M., et al. Predicting fluid responsiveness in acute liver failure: a prospective study. Anesth Analg. 2017;124(2):480-486. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001585
69. Stravitz R.T., Fontana R.J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J.A., et al. Future directions in acute liver failure. Hepatology. 2023;78(4):1266-1289. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000458
70. Nanchal R., Subramanian R., Karvellas C.J., Hollenberg S.M., Peppard W.J., Singbart K., et al. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations. Crit Care Med. 2020;48(3):e173-e191. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004192
71. MacDonald A.J., Subramanian R.M., Olson J.C., Speiser J.L., Durkalski-Mauldin V.L., Abraldes J.G., et al. Use

- of the molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure: results of a multicenter propensity score-matched study. *Crit Care Med.* 2022;50(2):286-295. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005194
72. Larsen F.S., Schmidt L.E., Bernsmeier C., Rasmussen A., Isoniemi H., Patel V.C., et al. 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
73. Dong V., Sun K., Gottfried M., Cardoso F.S., McPhail M.J., Todd R., et al. Significant lung injury and its prognostic significance in acute liver failure: a cohort analysis. *Liver Int.* 2020;40(3):654-663. DOI: 10.1111/liv.14268
74. Audimoolam V.K., McPhail M.J.W., Wendon J.A., Willars C., Bernal W., Desai S.R., et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med.* 2014;42(3):592-600. DOI: 10.1097/01.ccm.0000435666.15070.d5
75. Park J., Lin M.Y., Wray C.L., Kaldas F.M., Benharash P., Gudzenko V. Applications and outcomes of extracorporeal life support use in adult liver transplantation: a case series and review of literature. *ASAIO J.* 2022;68(5):683-690. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001562
76. Coelho S., Fonseca J.N., Gameiro J., Jorge S., Velosa J., Lopes J.A. Transient and persistent acute kidney injury in acute liver failure. *J Nephrol.* 2019;32(2):289-296. DOI: 10.1007/s40620-018-00568-w
77. Cardoso F.S., Fidalgo P., Bagshaw S.M., Gottfried M., Tujios S., Olson J.C., et al. Persistent but not transient acute kidney injury was associated with lower transplant-free survival in patients with acute liver failure: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2022;50(9):1329-1338. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005563
78. Tujios S.R., Hynan L.S., Vazquez M.A., Larson A.M., Seremba E., Sanders C.M., et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):352-359. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.011
79. Warrillow S., Fisher C., Tibballs H., Bailey M., McArthur C., Lawson-Smith P., et al. Continuous renal replacement therapy and its impact on hyperammonaemia in acute liver failure. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):158-165. DOI: 10.51893/2020.2.oa6
80. Dong V., Robinson A.M., Dionne J.C., Cardoso F.S., Rewa O.G., Karvellas C.J. Continuous renal replacement therapy and survival in acute liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2024;81:154513. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154513
81. Cardoso F.S., Gottfried M., Tujios S., Olson J.C., Karvelas C.J. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018;67(2):711-720. DOI: 10.1002/hep.29488
82. Vasques F., Cavazza A., Bernal W. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(2):198-207. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000923
83. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533-3562. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001
84. Stravitz R.T., Ellerbe C., Durkalski V., Schilsky M., Fontana R.J., Peterseim C., et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology.* 2018;67(5):1931-1942. DOI: 10.1002/hep.29694
85. Kim A., Niu B., Woreta T., Chen P-H. Clinical considerations of coagulopathy in acute liver failure. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(4):407-413. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00058
86. Rolando N., Philpott-Howard J., Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16(4):389-402. DOI: 10.1055/s-2007-1007252
87. Kaur P., Verma N., Valsan A., Garg P., Rathi S., De A., et al. Prevalence, risk factors, and impact of bacterial or fungal infections in acute liver failure patients from India. *Dig Dis Sci.* 2023;68(10):4022-4038. DOI: 10.1007/s10620-023-07971-9
88. Zider A.D., Zopey R., Garg R., Wang X., Wang T.S., Deng J.C. Prognostic significance of infections in critically ill adult patients with acute liver injury: a retrospective cohort study. *Liver Int.* 2016;36(8):1143-1150. DOI: 10.1111/liv.13073
89. Rolando N., Harvey F., Brahm J., Philpott-Howard J., Alexander G., Casewell M., et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol.* 1991;12(1):1-9. DOI: 10.1016/0168-8278(91)90900-v
90. Anand A.C., Acharya S.K. The story of ammonia in liver disease: an unraveling continuum. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(4):101361. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.101361
91. MacDonald A.J., Speiser J.L., Ganger D.R., Nilles K.M., Orandi B.J., Larson A.M., et al. Clinical and neurological outcomes in acetaminophen-induced acute liver failure: a twenty-one-year multicenter cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2615-2625.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.016
92. Rajajee V., Vanaman M., Fletcher J.J., Jacobs T.L. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):506-515. DOI: 10.1007/s12028-011-9606-8
93. Rajajee V., Williamson C.A., Fontana R.J., Courey A.J., Patil P.G. Noninvasive intracranial pressure assessment in acute liver failure. *Neurocrit Care.* 2018;29(2):280-290. DOI: 10.1007/s12028-018-0540-x
94. Murphy N., Auzinger G., Bernal W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology.* 2004;39(2):464-470. DOI: 10.1002/hep.20056
95. Kalal C.R., Maiwall R., Choudhary A., Premkumar M., Kumar G. Mannitol is comparable to hypertonic saline for raised intracranial pressure in acute liver failure (MAHAL study): a randomized controlled trial. *Dig Dis.* 2021;40(5):607-615. DOI: 10.1159/000520229
96. Jalan R., Pollok A., Shah S.H.A., Madhavan K., Simpson K.J. Liver derived pro-inflammatory cytokines may be important in producing intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol.* 2002;37(4):536-538. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00240-4
97. Larsen F.S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(2):187-191. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000584
98. Demetriou A.A., Brown R.S. Jr., Busuttil R.W., Fair J., McGuire B.M., Rosenthal P., et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating

- acute liver failure. *Ann Surg.* 2004;239(5):660-667. DOI: 10.1097/01.sla.0000124298. 74199.e5
99. Maiwall R., Sarin S.K. Plasma exchange in acute and acute on chronic liver failure. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):476-494. DOI: 10.1055/s-0041-1730971
100. O'Grady J.G., Williams R., Calne R. Transplantation in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1986;2(8517):1227. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)92247-6
101. Nakao M., Nakayama N., Uchida Y., Tomiya T., Ido A., Sakaida I. 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
102. Portmann B., Talbot I.C., Day D.W., Davidson A.R., Murray-Lyon I.M., Williams R., et al. 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
103. Harrison P.M., O'Grady J.G., Keays R.T., Alexander G.J., Williams R. 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
104. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1199-1206.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
105. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97(2):439-445. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90081-4
106. McPhail M.J.W., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Berna W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(4):516-525.e5; quiz e43-e45. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007
107. 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
108. 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
109. 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
110. Craig D.G.N., Bates C.M., Davidson J.S., Martin K.G., Hayes P.C., Simpson K.J. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(2):285-294. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x
111. Maiwall R., Bajpai M., Singh A., Agarwal T., Kumar G., Bharadwaj A., et al. 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
112. Bernal W., Wang Y., Maggs J., Willars C., Sizer E., Auzinger G. 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
113. 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
114. Rakela J.L., Karvellas C.J., Koch D.G., Vegunta S., Lee W.M. Acute liver failure: biomarkers evaluated by the Acute Liver Failure Study Group. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(4):e00565. DOI: 10.14309/ctg.00000000000000565
115. Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D., Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9306):558-563. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07743-7
116. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J., Davern T., McGuire B., Stravitz R.T., et al. 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
117. Donnelly M.C., Davidson J.S., Martin K., Baird A., Hayes P.C., Simpson K.J., et al. 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
118. Germani G., Theocharidou E., Adam R., Karam V., Wendon J., O'Grady J., et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012;57(2):288-296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017
119. Bernal W., Cross T.J.S., Auzinger G., Sizer E., Henehan M.A., Bowles M., et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol.* 2009;50(2):306-313. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.012
120. Porteous J., Cioccari L., Ancona P., Osawa E., Jones K., Gow P., et al. Outcome of acetaminophen-induced acute liver failure managed without intracranial pressure monitoring or transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(1):35-44. DOI: 10.1002/lt.25377
121. Karvellas C.J., Fix O.K., Battenhouse H., Durkalski V., Sanders C., Lee W.M. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1157-1167. DOI: 10.1097/CCM.000000000000144
122. Farmer D.G., Anselmo D.M., Ghobrial R.M., Yersiz H., McDiarmid S.V., Cao C. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg.* 2003;237(5):666-675. DOI: 10.1097/01.SLA.0000064365.54197.9E
123. Martínez-Martíneza L.M., Rosales-Sotomayor G., Jasso-Baltazarb E.A., Torres-Díazb J.A., Aguirre-Villarrealb D., Hurtado-Díaz de León I. Falla hepática aguda: manejo actual y pronóstico. *Revista de Gastroenterología de México.* 2024;89(3):404-417. DOI: 10.1016/j.rgmx.2024.05.005