

Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Северо-
Западный государственный
медицинский университет

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНОКЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

им. И.И. Мечникова»
Минздрава РФ,
(Санкт-Петербург, Россия)

Федеральное
государственное
бюджетное научное
учреждение «Федеральный
научно-клинический
центр реаниматологии
и реабилитологии»
Минобрнауки РФ,
(Москва, Россия)

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»,
(Санкт-Петербург, Россия)

Общероссийская
общественная организация
«Федерация анестезиологов
и реаниматологов» (ФАР)
(Москва, Россия)

К.М. Лебединский

ACUTE LIVER FAILURE: MECHANISMS AND MANAGEMENT APPROACHES

К.М. Лебединский

Доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ», ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки РФ», ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировская, д. 41, лит. В.
orcid: 0000-0002-5752-4812.
SPIN-code: 3590-2308.

К.М. Lebedinski

MD, D.Sc.Med., Professor North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of specialized types of medical care (Oncological) named after N.P. Napalkov, All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (FAR), 191015, St. Petersburg, Kirovskaya str., 41, letter B.
orcid: 0000-0002-5752-4812.
SPIN-code: 3590-2308.

Нарративный обзор, написанный в лекционной форме и адресованный анестезиологам-реаниматологам, работающим в онкологических учреждениях, посвящен анализу современных подходов к лечению пациентов с острой печеночной недостаточностью на основе патогенеза этого жизнеугрожающего осложнения. Особое внимание уделено эволюции тактики ведения таких пациентов с точки зрения как общих приоритетов терапии, так и многих частных ее аспектов – коррекции гемодинамики и состояния гемостаза, метаболической фармакотерапии, питания, эфферентных методов детоксикации. Внимание читателя обращается и на то, чем новые подходы принципиально отличаются от устаревших.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, печеночная кома, гепатоцитоллиз, гепатотоксичность.

A narrative review, written in lecture form and addressed to intensivists working in oncological institutions, is devoted to the analysis of modern approaches to the treatment of patients with acute liver failure based on the pathogenesis of this life-threatening complication. Particular attention is paid to the evolution of tactics for managing such patients from the point of view of both general therapy priorities and many of its particular aspects – hemodynamics and hemostasis control, metabolic pharmacotherapy, nutrition, efferent detoxification technologies. The reader's attention is drawn to fundamental difference between new approaches from outdated ones.

Keywords: acute liver failure, hepatic encephalopathy, hepatic coma, hepatocytolysis, hepatotoxicity.

Недостаточность многочисленных функций печени представлена в клинике такой широкой гаммой синдромов, самых различных по патогенезу и тяжести – от обтурационной механической желтухи до печеночной энцефалопатии, – что сегодня не существует даже ее общепринятых определения и классификации [1–3]. При этом, впрочем, не оспаривается тот факт, что наиболее тяжелым вариантом развития событий является прекращение функций печени из-за гибели или быстро прогрессирующей дистрофии большей части гепатоцитов – это так называемая печеночноклеточная недостаточность (ПКН), которая чаще всего сопровождается тяжелым метаболическим повреждением головного мозга [4]. Различают печеночную недостаточность (в том числе ПКН) как исход хронического заболевания печени и острую печеночную недостаточность (*англ.* Acute liver failure, ALF – код K72 по МКБ-10), внутри которой, в свою очередь, с 2009 г. выделяют «острую на фоне хронической» печеночную недостаточность (*англ.* «Acute-on-chronic» liver failure, ACLF) [5].

И хотя статистически, безусловно, самой частой хронической причиной ПКН является цирроз печени, а среди острых причин лидируют гепатиты и отравления [2], в онкологической практике метастатические поражения и обширные резекции паренхимы печени, ее некрозы в результате селективной эмболизации сосудов и высокодозной химиотерапии создают предпосылки для развития у значительной доли пациентов острых диффузных поражений печени. Как можно понять из таблицы 1, содержащей довольно полный список причин печеночноклеточной недо-

статочности [1, 3, 4], наибольшей технической вооруженностью и опытом ведения пациентов с ПКН обладают, несомненно, реаниматологи инфекционных стационаров, токсикологических центров и учреждений, где выполняется трансплантация печени. Цель же нашего сообщения – напомнить коллегам анестезиологам-реаниматологам, работающим с онкологическими пациентами, основные моменты патогенеза ПКН и разнообразные возможности ее коррекции, предоставляемые современной фармакологией и экстракорпоральными технологиями. Данные о гепатотоксичности противоопухолевых препаратов представлены в таблице 2 на основе российских клинических рекомендаций [6].

Уникальный орган, архитектура которого обеспечивает упорядоченную работу мощного биохимического конвейера, кровоснабжаемый из двух взаимно независимых источников, является своего рода метаболическим центром брюшной полости, в норме всегда светящимся в инфракрасном диапазоне как ее наиболее «горячее» пятно. В какой-то мере мы способны сегодня влиять как на уровни активности различных ферментов печени (существуют, например, обширные таблицы индукторов и ингибиторов различных фракций цитохрома P450 – микросомальных ферментов печени, отвечающих за биотрансформацию в гепатоцитах самых разных метаболитов и лекарств [7]), так и на соотношение потоков крови, питающих печень из воротной вены и печеночной артерии. Влиять мы можем, прежде всего создавая хирургическим или рентгенэндоваскулярным путями различные искусственные соустья или препятствия

Таблица 1.

Причины ПКН (заболевания, синдромы, экзогенные факторы)

Категория причин	Этиологические факторы
Вирусы	<i>Гепатотропные:</i> гепатиты А и В (наиболее часто), D, E. <i>Негепатотропные:</i> вирусы герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы геморрагических лихорадок.
Токсические	<i>Прямое дозозависимое повреждение:</i> парацетамол, четыреххлористый углерод, желтый фосфор, яд бледной поганки, сульфонамиды, тетрациклин, наркотики (экстази), вальпроаты, дисульфирам, лекарственные травы, токсин <i>Bacillus cereus</i> . <i>Непрямое (аутоиммунное) повреждение:</i> галотан, моноклональные антитела к TNF- α , ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. <i>Идиосинкразия (индивидуальная непереносимость):</i> изониазид, рифампицин, НПВС.
Сосудистые	Правожелудочковая недостаточность, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, «шоковая» печень (ишемический гепатит), гипертермия.
Метаболические	Острая жировая дистрофия печени беременных (HELLP – синдром), болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Рейе, галактоземия, тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, митохондриальные цитопатии.
Другие причины	Злокачественные опухоли печени (метастазы, лимфома, ангиосаркома), идиопатический аутоиммунный гепатит, сепсис, первично нефункционирующий трансплантат и ранние некорректируемые сосудистые осложнения после пересадки печени.

Таблица 2.

Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов [6]

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
Цитарабин	44–100
Флуорозедоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид+метотрексат+5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкалкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

кровотоку, но и отнюдь не только подобным путем [8]. Если «старые» блокаторы рецепторов гистамина типа H₂ (циметидин и ранитидин) в клинических условиях едва ли способны влиять на порталный кровоток [9, 10], то вазопрессин и его пептид-аналог терлипрессин (реместип) значительно уменьшают кровоснабжение печени из печеночной артерии через активацию рецепторов V₁ спланхического русла [11]. Дано известно, что традиционные биохимические показатели (прежде всего, «печеночные ферменты») позволяют скорее мониторировать интенсивность гепатоцитолита – пока еще в печени остаются гепатоциты, – нежели текущий уровень их метаболической активности. Хотя более или менее успешные попытки создать монитор печеночного клиренса на основе измерения элиминации красителей – бенгальского розового или индоцианина зеленого, – предпринимались не единожды, но даже довольно совершенные и коммерчески успешные системы (например, LiMON немецкой фирмы Pulsion) остаются скорее исследовательской опцией, нежели инструментом повседневной работы [12]. Все же, увы, сегодня наши возможности в контроле и управлении функциями печени ближе скорее не к осознанному и целенаправленному регулированию сердечно-сосудистой или дыхательной систем наших пациентов, а к деликатным попыткам помочь центральной нервной системе получить условия для самоорганизации с тем, чтобы восстановить сознание. Популярными на постсоветском пространстве «церебропротекция», «гепатопротекция» тоже не могут сегодня похвастаться обширной доказательной базой, хотя применение эссенциальных фосфолипидов, различных препаратов растительного и животного происхождения

(силитарин, глицирризин, сирепар и др.) и уж тем более глюкокортикоидов у пациентов с повреждением гепатоцитов распространено чрезвычайно широко.

Отметим, что речь сейчас идет именно о попытках метаболической защиты печеночных клеток, а не о вполне реальном устранении повреждающего фактора – например, терапии глюкокортикоидами при аутоиммунном гепатите, противовирусными препаратами при вирусных поражениях печени, урсодезоксихолевой кислотой при первичном билиарном циррозе или первичном склерозирующем холангите. Важное отличие ситуации с печенью только в том, что ее детоксицирующую функцию мы сегодня способны в той или иной мере протезировать эфферентными методами, а белковосинтетическую – отчасти компенсировать заместительной терапией.

Подобно почечной недостаточности, клиника которой прямо пропорциональна проценту нефункционирующих нефронов, проявления печеночноклеточной недостаточности зависят от доли выключенных из метаболизма гепатоцитов. Печень обладает высоким уровнем функционального резерва: для нормального синтеза мочевины достаточно, чтобы была сохранена функция 60% гепатоцитов, поддержание нормогликемии вполне обеспечивают 20%, а для нормальной экскреции билирубина хватает даже 10% сохранной паренхимы [2]. Значительна и способность печени к регенерации функционирующей паренхимы, для реализации которой необходимо только исключить действие повреждающего фактора и обеспечить нормальное снабжение оставшейся части органа кровью нормального состава. С точки зрения патогенеза и терапии ПЖН важно отметить, что процессы разрушения и регенерации гепато-

цитов часто не разделены во времени, а протекают параллельно [5].

Ведущими синдромами, составляющими клинику острой печеночной недостаточности, являются:

- желтуха (проявляется на коже и слизистых, когда уровень билирубина плазмы превышает 52 мкмоль/л),
- коагулопатия с высоким МНО и при этом парадоксальной склонностью к тромбозам, возникающая из-за дефицита синтезируемых в печени II, VII, IX и X факторов свертывания крови – и в то же время антитромбина III,
- печеночная метаболическая энцефалопатия.

В механизме последней ведущая роль традиционно отводится гипераммониемии (накопление аммиака NH_3 и иона аммония NH_4^+ связано со снижением нормального синтеза мочевины гепатоцитами), но не менее важную роль, по-видимому, играют и так называемые «ложные нейротрансмиттеры» вроде фенилэтанолamina и октопамина – производные ароматических и серосодержащих аминокислот, накапливающиеся в крови при отсутствии метаболической функции печени [13]. Таким образом, в целом проблема «гепатопривной эндогенной интоксикации» сводится к беспрепятственному транзиту из воротной вены через нефункционирующую печень всех тех веществ, всасывающихся в кишечнике, которые в норме не должны проникать в системный кровоток (так называемое портосистемное шунтирование крови). Понятно, что такая ситуация может возникать не только при тотальной гибели гепатоцитов, но и при внезапном увеличении объема портокавального шунтирования через естественные или наложенные хирургическим путем анастомозы [2, 8].

Для клиники печеночной энцефалопатии типично сочетание расстройств двигательной сферы с нарушениями сознания: малые гиперкинезы в виде, например, «хлопающего тремора» или феномена зубчатого колеса – ступенчатого сопротивления тыльному разгибанию кисти в лучезапястном суставе, – довольно быстро дополняются иногда вначале типичным делирием, а нередко просто нарастающим оглушением и комой [4, 13]. Интересно, что кратковременного

восстановления ясного сознания при печеночной коме можно добиться применением флумазенила [14, 15] – прямого антагониста бензодиазепиновых рецепторов. Правда, до сих пор доподлинно неизвестно, какое именно вещество является их природным агонистом у теплокровных, существует ли оно в принципе и нарастает ли его уровень в крови при ПЖН... Тем не менее для седации при печеночной энцефалопатии рекомендуется избегать использования бензодиазепинов [3, 16].

Общепринятой шкалой для оценки тяжести печеночной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени является шкала Child-Turcotte-Pugh (СТР, табл. 3), тяжесть печеночной энцефалопатии чаще оценивают по шкале West-Haven (табл. 4).

Необходимо отметить, что трактовка привычных нам биохимических показателей при ПЖН имеет свои особенности и «ловушки». Так, быстрое падение активности индикаторных ферментов (АЛТ, АСАТ, ЛДГ) может свидетельствовать не об улучшении состояния печени, а о том, что гепатоцитоллиз исчерпал свою работу [2, 13]. Рост активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) вообще свидетельствует не о цитолизе или функции гепатоцитов, а о гипертензии в желчных протоках. Нарастание уровня мочевины, напротив, надо воспринимать оптимистично: из-за снижения синтеза мочевины гепатоцитами для прогрессирования ПЖН характерно падение мочевины даже при развитии почечной недостаточности [3]! Типичный биохимический синдром ПЖН довольно характерен [13] и включает метаболический ацидоз с повышением анионного интервала за счет лактата, низкие уровни глюкозы и мочевины, коагулопатию с МНО $>1,5$ и низкую активность анти-тромбина III. Однако к сожалению, при печеночной недостаточности (в отличие от почечной – при ОПП или ХБП) не существует клинических и лабораторных критериев, аналогичных по простоте, специфичности и чувствительности клиренсу креатинина (скорости клубочковой фильтрации, СКФ) или темпу диуреза.

Тем не менее печеночная недостаточность может оказаться тесно связанной с почечной. Это происхо-

Таблица 3.

Оценка тяжести печеночной недостаточности по шкале Child-Turcotte-Pugh, СТР

Баллы	1	2	3
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	35–28	<28
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	Умеренная	Выраженная

Оценка СТР: класс А – 5–6 баллов; В – 7–9 баллов; С – 10–15 баллов.

Таблица 4.

Оценка тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven

Стадия	Сознание	Интеллект	Поведение	Моторика
0 (латентная)	Норма	Снижение памяти и внимания при тестах	Норма	Увеличено время выполнения психометрических тестов
I	Дезориентация, нарушение ритма «сон – бодрствование»	Нарушение логики, внимания, счета	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, нарушен счет	Апатия или агрессия, неадекватные реакции	Гипертонус, астериксис, выраженная дизартрия
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Ригидность, астериксис, нистагм
IV	Кома	Неприменимо	Неприменимо	Атония, арефлексия, нет реакции на боль

дит при развитии так называемого гепаторенального синдрома (ГРС) – особой формы острого почечного повреждения, вызываемой спазмом почечных сосудов, который приводит к падению клубочковой фильтрации. ГРС носит функциональный характер, не дает морфологических проявлений повреждения клубочка или канальца, а потому считается обратимой ситуацией, способной разрешаться с полным восстановлением почечной функции [2, 3].

Причиной смерти до 80% пациентов с ПКН становится печеночная энцефалопатия с отеком головного мозга, поэтому основные усилия реаниматолога должны быть сконцентрированы на ее терапии [4, 16, 17]. Пациентам показан покой, при необходимости седация пропофолом (не бензодиазепинами!), подъем головного конца кровати более чем на 30°; в тяжелых случаях целесообразен инвазивный мониторинг внутричерепного давления (при условии коррекции коагулопатии!). Для лечения отека мозга используют маннитол или гипертонический раствор хлорида натрия (при исходной гипонатриемии длительностью более 48 ч есть риск развития понтинного миелолиза, поэтому скорость роста натрия плазмы не должна превышать 8 ммоль/л в сутки!), барбитураты; есть сообщения о том, что при неэффективности маннитола гипотермия 32–33°C позволяет предотвратить развитие необратимых изменений в ЦНС до трансплантации печени за счет снижения мозгового кровотока [18]. Способ питания определяется прежде всего сохранностью глоточных и гортанных рефлексов пациента: по умолчанию предпочтительно энтеральное питание, но кома требует надежной защиты дыхательных путей от всех вариантов аспирации, что в условиях нередкого пареза ЖКТ является абсолютным аргументом в пользу парентерального пути [19].

Метаболическая защита нейронов при ПКН предполагает несколько возможных подходов,

обычно сочетаемых друг с другом. Необходимо поддерживать адекватную системную гемодинамику со средним АД не менее 65 мм рт. ст. и ЦВД не выше 12 мм рт. ст. Более высокие значения последнего показателя, которым ранее не придавали большого значения, существенно снижают перфузионный градиент давления в спланхническом русле [3, 20]. Снижению уровня аммиака в крови, достигающего при ПКН с выраженной печеночной энцефалопатией более 200 ммоль/л [21], способствуют меры, направленные на:

- подавление его синтеза, в том числе бактериальной флорой;
- увеличение связывания и экскреции.

К ним сегодня относят:

- Ограничение пищевого белка – основного источника «азотистых шлаков», – относится к самым старым рекомендациям, но отчасти актуально и сегодня. Современные международные рекомендации [19] предполагают возможность полного прекращения белкового питания на 24–48 ч у пациентов с острой ПКН при высоком уровне аммониемии, однако далее рекомендуемые эмпирически количества белка составляют 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки при условии мониторинга $[NH_4^+]$ плазмы, а энергии – 30–35 ккал/кг в сутки; считается, что оптимальным способом определения калоража является измерение фактической аэробной энергетической потребности покоя (англ. Resting energy expenditure, REE) с помощью непрямой калориметрии с последующим назначением пациенту калоража 1,3×REE. Ранее отечественные авторы при легкой степени печеночной энцефалопатии рекомендовали ограничить потребление белка 30–40 г/сут., более тяжелые проявления оправдывали верхний предел 20 г/сут. и даже полный отказ от белка [22, 23]. Необходимо помнить о том, что такое ограничение неизбежно приводит к отрицательному азотистому балансу и сопровожда-

ется развитием белковой недостаточности. В современных условиях проблема решается внутривенным введением специальных смесей для парентерального питания, маркированных обозначением «Геп» или «Гепа»: они не содержат ароматических и серосодержащих аминокислот, являющихся метаболическими прекурсорами ложных нейротрансмиттеров.

2. Прием лактулозы (дюфалак) – неадсорбируемого в кишечнике дисахарида, обладающего осмотическим слабительным эффектом и препятствующего синтезу аммиака в кишечнике. Кроме того, закисление содержимого кишки способствует преобразованию NH_3 в NH_4^+ , снижая абсорбцию аммиака из кишки; баланс кишечной микрофлоры сдвигается от *E. coli* в пользу лактобактерий. Начальная доза лактулозы составляет 90–120 мл/сут., далее по 30–45 мл 2–3 раза в сутки и более. Критерий эффективности лечения – мягкий стул 2–3 раза в сутки; передозировка лактулозы дает профузную диарею с нарушением водно-электролитного баланса и гиповолемией [22].

3. Введение энтеральным путем антибиотиков, не всасывающихся в кишечнике, для снижения бактериальной контаминации ободочной кишки и ее метаболических последствий – в частности, бактериального синтеза аммиака. Ранее для этой цели использовали канамицин, неомицин (по 250 мг 2–4 раза в сутки), метронидазол, ванкомицин, фторхинолоны. Сегодня основным рекомендованным препаратом является рифаксимин – полусинтетическое производное рифамицина, обладающее бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра микроорганизмов. Препарат дают по 400 мг 3 раза в сутки, длительность курса составляет 1–4 недели [24].

4. Связывание и выведение аммиака. Для этого раньше назначали глутаминовую кислоту, из которой в перивенозных гепатоцитах, скелетных мышцах и головном мозге с участием аммиака синтезируется глутамин. Сегодня эту задачу рекомендуется решать назначением дипептида L-орнитин-L-аспартата [25], оба компонента которого – аминокислоты орнитин и аспарагин, – непосредственно участвуют в цикле синтеза мочевины Кребса-Гензелейта. Впервые этот синтез был описан в 1932 г.; не путать с циклом трикарбоновых кислот, тоже носящим имя нобелевского лауреата Ханса Адольфа Кребса (1900–1981)! Орнитин утилизируется главным образом перипортальными гепатоцитами, где служит для синтеза мочевины и пополняет энергетический резерв митохондрий, а аспартат – перивенозными, где он используется для синтеза глутамина. Назначать орнитин-аспартат можно как перорально (при начальных проявлениях энцефалопатии 3 г гранулята растворяют в 200 мл жидкости и принимают 2–3 раза в сутки после еды), так и внутривенно (по 20–40 г в течение 24 ч, не превышая скорость инфузии 5 г/ч) [3, 22, 25].

Для предотвращения церебральных эффектов ложных нейротрансмиттеров неоднократно предла-

галось использование аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин) [26], однако убедительной доказательной базы и широкого применения такая терапия не получила.

Применение эфферентных, в том числе и экстракорпоральных, технологий с целью детоксикации у пациентов с ПКН, безусловно, является самым радикальным и универсальным – но и весьма агрессивным решением задачи. Его универсальность проявляется в эффективном удалении многих потенциальных токсинов (аммиак, ложные медиаторы, билирубин), а агрессивность особенно опасна с учетом свойственной этим пациентам коагулопатии! На раннем этапе развития эфферентных технологий речь обычно шла о высокообъемном плазмообмене или электрохимическом окислении крови, которое сегодня полностью оставлено. Потом наступила эпоха однопроходного альбуминового диализа (Single Pass Albumin Dialysis, SPAD), молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) и гемодиализа с селективной плазмифльтрацией и адсорбцией (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, FPSA – Prometheus) [27], каскадной плазмифльтрации (DFPP), иммуносорбции и др. Не будучи специалистом в применении этих многочисленных и весьма эффективных технологий, автор не может вдаваться в детали выбора все более высокотехнологичных и непримиримо конкурирующих между собой колонок, а должен только отметить, что всегда должны приниматься во внимание:

1. Риски, связанные с выраженной и притом «амбивалентной» коагулопатией.

2. Увеличение клиренса не только токсичных веществ, но и большинства назначенных пациенту препаратов.

3. Наиболее впечатляющий эффект этих методов в тех ситуациях, когда они являются только временным «мостом» к еще более радикальному решению проблемы в виде трансплантации печени.

Коагулопатия при ПКН, как сказано выше, действительно парадоксальным образом сочетает повышенный риск кровотечения и тромбоза. При этом механизм ее – не потребление факторов свертывающего и противосвертывающего звеньев системы гемостаза, а набор вполне предсказуемых избирательных дефицитов. И если клинически кровоточивость может более или менее напоминать ДВС, лабораторные данные расставляют все на места: здесь нет разнонаправленных сдвигов показателей коагулограммы, нет тромбоцитопении потребления, нет роста Д-димера...

И все же для целей коррекции системы гемостаза обычная коагулограмма недостаточно информативна, т.к. она отражает статичное состояние системы лишь на момент взятия пробы. По мнению руководителя службы анестезиологии и реанимации Национального центра трансплантологии Беларуси д.м.н.

А.М. Дзядьзько, высказанному автору при личной беседе в 2019 г., скорректировать ситуацию удобнее под контролем тромбоэластографии (ТЭГ) или тромбоэластометрии (ROTEM). Необходимо устранение дефицита витамина К (внутривенно 5–10 мг фитоменадиона). При кровотечении, биопсии печени или установке датчика ВЧД гипокоагуляцию устраняют введением концентрата факторов протромбинового комплекса (протромплекс или его аналоги), при концентрации фибриногена менее 1 г/л показаны криопреципитат или фибриноген. Для предупреждения тромбозов следует мониторировать уровень активности анти-тромбина III: ее целевое значение на 10–20% выше текущего ПТИ или минимального из значений активности факторов.

Коррекция коагулопатии трансфузионными средствами необходима только при планировании инвазивных вмешательств, в других случаях при отсутствии

признаков кровотечения лечить коагулопатию не рекомендуется. Трансфузия СЗП показана при МНО >2 и заведомо сопряжена с риском гиперволемии. Профилактическая трансфузия тромбоцитов показана при уровне клеток 20 тыс/мкл, но планирование инвазивных процедур требует содержания тромбоцитов ≥50 тыс/мкл.

Надо сказать, что лечение печеночноклеточной недостаточности – всегда нелегкая, но далеко не всегда благодарная задача. И все же, будучи одним из самых опасных осложнений острых повреждений печени самого разного происхождения, печеночноклеточная недостаточность может быть успешно излечена сочетанием современных фармакотерапии и эфферентных технологий даже у онкологических пациентов, которым не выполняют трансплантацию печени, за счет высокой регенераторной способности этого органа.

Список литературы

1. Spengler E., Fontana R.J. Acute Liver Failure //Handbook of liver disease 4th edition /In ed. L.S. Friedman and P. Martin. – Philadelphia, PA: Elsevier. – 2018. – P. 18–34.
2. Bansal MB. Acute Liver Failure //Hepatology Mount Sinai Expert guides/ In ed.: Ahmad J, Friedman SL & Dancygier H. – UK, West Sussex: Wiley Blackwell. – 2014. – P. 280–293.
3. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Nevens F. Practical Guidelines on the management of Acute Liver Failure // J Hepatol. – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 1047–1081.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 25–27.
5. Arroyo V., Moreau R., Jalan R. Acute – on–Chronic Liver Failure // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 22 – P. 2137–2145.
6. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. [Электронный источник]. – URL: (<http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/09vz-rek.pdf>). Дата обращения: 20.05.2024.
7. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г. Проблема межлекарственных взаимодействий у пациентов в критическом состоянии: систематический обзор // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 5. – С. 81–87.
8. Ruan L., Wu B. Progress and Prospects of Surgical Treatment of Portal Hypertension // Journal of Biosciences and Medicines. – 2023. – № 11. – P. 170–180.
9. Roytblat L., Gelman S., Henderson T., Parks D. H1 and H2 receptor antagonists and hepatic oxygen supply-demand relationship in pigs // Can J Anaesth. – 1991. – Vol. 38, № 1. – P. 121–128.
10. Da W., Chen J.-L., Zhu J.-S., Chen N.-W., Sun Q., Chen W.-X. Effect of H2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis // World Chinese Journal of Digestology. – 2007. – № 15. – P. 408–411.
11. Nevens F. Review article: a critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 20, Suppl 3 – P. 18–22.
12. Purcell R., Kruger P., Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods // ANZ J Surg. – 2006. – Vol. 76, № 1–2. – P. 75–77.
13. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A.T. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party // 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. – Hepatology. – 2002. – № 35. – P. 716–721.
14. Klotz U., Walker S. Flumazenil and Hepatic Encephalopathy // Lancet. – 1989. – Vol. 333, № 8630. – P. 155–156.
15. Reyes D., Barrera F. Es flumazenil una alternativa para el tratamiento de la encefalopatía hepática? // Medwave. – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. e7113.
16. Blei A.T. Hepatic encephalopathy // Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd edition / In ed: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N., et al. – Oxford: Oxford University Press. – 1999. – (168).
17. Mullen K.D., Dasarathy S. Hepatic encephalopathy // Schiff 's diseases of the liver. 2nd edition / In ed: Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C. – Philadelphia: Lippincott–Raven Pubs. – 1999. – (543).
18. Stravitz R.T., Larsen F.S. Therapeutic hypothermia for acute liver failure // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37, Suppl 7. – P. 258–264.

19. *Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Bischoff S.C.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // *Clinical Nutrition*. – 2019. – № 38. – P. 485–521.
20. *Larsen F.S., Hansen B.A., Blei A.T.* Intensive care management of patients with acute liver failure with emphasis on systemic hemodynamic instability and cerebral edema: a critical appraisal of pathophysiology // *Can J Gastroenterol*. – 2000. – Vol. 14, Suppl D. – P. 105–119.
21. *Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., Arroliga A.C., Mullen K.D.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy // *Am J Med*. – 2003. – Vol. 114, № 3. – P. 188–193.
22. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // *РМЖ*. – 2010. – № 5. – С. 291–297.
23. *Жданов К.В., Гусев Д.А.* Острая печеночная недостаточность. *Consilium medicum* // *Гастроэнтерология*. – 2008. – № 1. – С. 34–38.
24. *Mas A., Rodés J., Sunyer L., Rodrigo L., Planas R., Vargas V., Castells L., Rodríguez-Martínez D., Fernández-Rodríguez C., Coll I., Pardo A.* Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial // *J Hepatol*. – 2003. – № 38. – P. 51–58.
25. *Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 2019, № 6.
26. *Marchesini G., Bianchi G., Merli M., Amodio P., Panella C., Loguercio C., Rossi Fanelli F., Abbiati R.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, № 7 – P. 1792–1801.
27. *Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В.* Эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии печеночной недостаточности // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 6. – С. 65–71.

References

1. *Spengler E., Fontana R.J.* Acute Liver Failure. In: *Friedman L.S. & Martin P.*, eds. *Handbook of liver disease 4th edition*. Elsevier, 2018.
2. *Bansal M.B.* Acute Liver Failure. In: *Ahmad J, Friedman S.L. & Dancygier H.*, eds. *Hepatology Mount Sinai Expert guides*. Wiley Blackwell, 2014.
3. *Wendon J., Cordoba J., Dhawan A. et al.* 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.
4. *[Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Y., Bueverov A.O.]* Hepatic encephalopathy and methods of its metabolic correction. *RMJ*. 2001; 3(1): 25 (In Russ)].
5. *Arroyo V., Moreau R., Jalan R.* Acute-on-Chronic Liver Failure. *Longo DL*, ed. *N Engl J Med*. 2020; 382(22): 2137–2145. Doi: 10.1056/NEJMra1914900.
6. *[Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoř A.V.]* Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy (In Russ)]. Available at: (<https://old.oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/09vz-rek.pdf>). Accessed at: 25.05.2024.
7. *[Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A. et al.]* Drug-drug interactions in critically ill patients (In Russ)]. *Anestziol i Reanimatol*. 2023; (5): 81. Doi: 10.17116/anaesthesiology202305181.
8. *Ruan L, Wu B.* Progress and Prospects of Surgical Treatment of Portal Hypertension. *J Biosci Med*. 2023; 11(11): 170–180. Doi: 10.4236/jbm.2023.1111015.
9. *Roytblat L., Gelman S., Henderson T. et al.* H₁ and H₂-receptor antagonists and hepatic oxygen supply-demand relationship in pigs. *Can J Anaesth*. 1991; 38(1): 121–128. Doi: 10.1007/BF03009175.
10. *Da W., Chen J.-L., Zhu J.-S. et al.* Effect of H₂-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis. *World Chinese Journal of Digestology* 2007; 15(4): 408-411.
11. *Nevens F.* A critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(s3): 18–22. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02110.x.
12. *Purcell R., Kruger P., Jones M.* Indocyanine green elimination: a comparison of the limon and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg*. 2006; 76(1-2): 75–77. Doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03643.x.
13. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A.T.* Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar; 35(3): 716-21. Doi: 10.1053/jhep.2002.31250. PMID: 11870389.
14. *Klotz U., Walker S.* Flumazenil and Hepatic Encephalopathy. *Lancet*. 1989; 333(8630): 155–156. Doi: 10.1016/S0140-6736(89)91165-3.
15. *Reyes D., Barrera F.* Es flumazenil una alternativa para el tratamiento de la encefalopatía hepática? *Medwave*. 2017; 17(9): e7113. Doi: 10.5867/medwave.2017.09.7113.
16. *Blei A.T.* Hepatic encephalopathy. In: *Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N.*, et al. eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1999.
17. *Mullen K.D., Dasarathy S.* Hepatic encephalopathy. In: *Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C.*, eds. *Schiff's diseases of the liver*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Pubs, 1999.
18. *Stravitz R.T., Larsen F.S.* Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med*. 2009; 37(Supplement): S258–S264. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5fb8.

19. *Plauth M., Bernal W., Dasarathy S. et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38(2): 485–521. Doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
20. *Larsen F.S., Hansen B.A., Blei A.T.* Intensive Care Management of Patients with Acute Liver Failure with Emphasis on Systemic Hemodynamic Instability and Cerebral Edema: A Critical Appraisal of Pathophysiology. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14(suppl d): 105D-111D. Doi: 10.1155/2000/493629.
21. *Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003; 114(3): 188-193. Doi: 10.1016/S0002-9343(02)01477-8.
22. [Polunina T.E., Maev I.V. Hepatic encephalopathy. The algorithm of differential diagnosis and management tactics (In Russ)]. *RMJ.* 2010; 18(5): 291-296.
23. [Zhdanov K.V., Gusev D.A. Acute liver failure. *Consilium medicum (In Russ) Gastroenterology.* 2008; (1): 34-38.
24. *Mas A., Rodés J., Sunyer L. et al.* Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003; 38(1): 51-58. Doi: 10.1016/s0168-8278(02)00350-1.
25. *Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S. et al.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2019(6). Doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
26. *Marchesini G., Bianchi G., Merli M. et al.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003; 124(7): 1792-1801. Doi: 10.1016/s0016-5085(03)00323-8.
27. [Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Komardina E.V. Effectiveness of extracorporeal hemocorrection methods in intensive therapy of liver failure (In Russ)]. *Anesteziol i Reanimatol.* 2019; (6): 65. Doi: 10.17116/anaesthesiology201906165.