

10. **Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M.** et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S. Afr. Med. J. 2010; 100 (12, Pt 2): 845—60.
11. **Elmas N.** The role of diagnostic radiology in pancreatitis. Eur. J. Radiol. 2001; 38: 120—32.
12. **Graziani R., Tapparelli M., Malago R.** et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. JOP. 2005; 6: 73—88.
13. **Chaya C.T., Bhutani M.S.** Ultrasonography of the pancreas. Endoscopic imaging. Abdom. Imag. 2007; 32: 191—9.
14. **Yen S., Hsieh C.C., Mac Mahon B.** Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. Am. J. Epidemiol. 1982; 116: 407—14.
15. **Buscail L., Escourrou J., Moreau J.** et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. Pancreas. 1995; 10: 251—7.
16. **Kahl S., Glasbrenner B., Leodolter A.** et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Gastrointest. Endosc. 2002; 55: 507—11.
17. **Catalano M.F., Sahai A., Levy M.** et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest. Endosc. 2009; 69: 1262—3.
18. **Kinney T.P., Punjabi G., Freeman M.** Technology insight: Applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas. Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 4: 148—59.
19. **Hakime A., Giraud M., Vullierme M.P.** et al. MR imaging of the pancreas. J. Radiol. 2007; 88: 11—25.
20. **Sarner M., Cotton P.B.** Classification of pancreatitis. Gut. 1984; 25: 756—9.
21. **Gleeson F.C., Topazian M.** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound for diagnosis of chronic pancreatitis. Curr. Gastroenterol. Rep. 2007; 9: 123—9.
22. **Matos C., Bali M.A., Delhaye M.** et al. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006; 20: 157—78.
23. **Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M.** et al. 13Cmixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 484—8.
24. **Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P.** et al. Fecal elastase 1 determinations in chronic pancreatitis. Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 210—3.
25. **Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H.** Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. J. Gastroenterol. 1998; 33: 254—9.
26. **von Tirpitz C., Glasbrenner B., Mayer D.** et al. Comparison of different endocrine stimulation tests in nondiabetic patients with chronic pancreatitis. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 1111—6.
27. **Gullo L., Barbara L., Labo G.** Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology. 1988; 95: 1063—8.
28. **Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R.** Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. Z. Gastroenterol. 2005; 43: 1293—301.
29. **Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S.** et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. J. Clin. Gastroenterol. 2003; 36: 159—65.
30. **Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikov G.V.** Treatment optimization of the of chronic pancreatitis with enzyme preparations. Farmateka. 2008; 13: 103—8 (in Russian).
31. **Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N.** Effectiveness of microencapsulated enzymes with enteric coated in treatment of chronic pancreatitis. Klinicheskie perspektivy gastroenterol., gepatol. 2001; 5: 15—9 (in Russian).
32. **Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A.** et al. Long-term enzyme replacement therapy with various preparations of pancreatin in chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka. 2011; 2: 32—9 (in Russian).
33. **Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Troshina I.V.** et al. Pharmacoeconomic indicators replacement enzyme therapy of exocrine pancreatic insufficiency. Klinicheskie perspektivy gastroenterol., gepatol. 2011; 4: 18—25 (in Russian).
34. **Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganesyan T.S.** et al. Pharmacoeconomic effectiveness of substitution therapy with various preparations of pancreatin in chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka. 2010; 15: 98—104 (in Russian).
35. **Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V.** et al. Effectiveness of the treatment of exocrine pancreatic insufficiency with various preparations of pancreatin. Klinicheskie perspektivy gastroenterol., gepatol. 2010; 6: 29—37 (in Russian).
36. **Lieb J.G., Forsmark C.E.** Review article: pain and chronic pancreatitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009; 29: 706—19.
37. **Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K.** et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2009; 136: 149—59.
38. **Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A.** Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol. Clin. North Am. 1999; 28: 695—707.
39. **Dutta S.K., Hlasko J.** Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. Am. J. Clin. Nutr. 1985; 41: 517—25.
40. **Gabbrielli A., Pandolfi M., Mutignani M.** et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. Gastrointest. Endosc. 2005; 61: 576—81.
41. **Delhaye M., Arvanitakis M., Bali M.** et al. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. Scand. J. Surg. 2005; 94: 143—53.

Поступила 09.04.13.

© А.Н. ПЛЕХАНОВ, 2013  
УДК 616.36-008.64-036.11-08

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*А.Н. Плеханов*

Бурятский филиал ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, 670002 Улан-Удэ

*Проанализирована и обобщена современная информация по проблеме острой печеночной недостаточности (ОПН). Раскрыты проблемные вопросы диагностики и лечения. Основная причина данной патологии — гепатиты, а также алкогольное поражение печени. В основе патогенеза данного осложнения лежат некроз, апоптоз и некроапоптоз гепатоцитов. Основными проявлениями данного состояния является желтуха, коагулопатия и печеночная энцефалопатия. В последние годы особая роль в патогенезе ОПН отводится цитокинам. Несмотря на существующие методы лечения ОПН, радикальным является только трансплантация печени. Однако доказана и эффективность в лечении ОПН методом эфферентной терапии и гравитационной хирургии. Выживаемость больных с ОПН зависит от способности печени к регенерации. Также отмечено, что прогноз ОПН в каждом случае индивидуален, несмотря на существование достаточного количества шкал и критериев.*

*Ключевые слова:* острая печеночная недостаточность; этиология; патогенез; диагностика; лечение; прогноз.

*The author analysed and summarized available information on acute hepatic insufficiency (AHI) with reference to its diagnostics and treatment. The principal cause of AHI is hepatitis and alcohol-induced lesions in the liver; the main pathogenetic mechanisms are hepatocyte necrosis, apoptosis, and necrapoptosis, clinical manifestations include jaundice, coagulopathy and hepatic encephalopathy. Special emphasis is laid on the role of cytokines. Liver transplantation is the sole radical method for the treatment of AHI despite a variety of other therapeutic modalities. Positive effect of efferent and gravitational treatment is confirmed. Survival in AHI depends on the regenerative potential of the liver. Prognosis of AHI is individual even though many scales and criteria were proposed.*

*Key words: acute hepatic insufficiency; etiology; pathogenesis; diagnostics; treatment; prognosis.*

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени. При этом различные заболевания в большинстве случаев сопровождаются развитием серьезных осложнений вплоть до появления острой печеночной недостаточности (ОПН), одной из наиболее частых причин которой являются вирусные гепатиты [1]. В настоящее время на планете вирусом гепатита В инфицировано примерно 2 млрд человек [2]. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируют примерно 50 млн заболевших гепатитом В, из них 2 млн умирают, а больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн [3]. Второе место среди причин развития ОПН занимает алкогольное поражение печени [4]. Приблизительно у 100 тыс. пациентов гепатит осложняется ОПН; летальность при этой патологии достигает 70—90%, несмотря на использование современных методов лечения [2]. По данным ВОЗ, в течение последующих 10—20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [4].

**О понятии «острая печеночная недостаточность».** Несмотря на свою продолжительную историю, термин «острая печеночная недостаточность» до настоящего времени различными исследователями трактуется довольно широко и неоднозначно. По мнению Э.И. Гальперина и соавт. (1978) [5], печеночная недостаточность — понятие клинко-биохимическое. Х.Х. Мансуров [6] под ней понимает нарушение одной или нескольких функций органа. Другие авторы считают, что к ОПН следует относить те случаи поражения печени, которые ведут к расстройствам деятельности центральной нервной системы [7]. Об ОПН говорят в том случае, если печеночная энцефалопатия развивается не более чем через 8 нед после появления первых симптомов этого осложнения. Если печеночная энцефалопатия развивается в срок от 8 до 24 нед после появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой печеночной недостаточности. Кроме того, целесообразно выделение сверхострой печеночной недостаточности, которая развивается в течение не более 7 дней после появления желтухи [8, 9].

В целом клиницисты ОПН трактуют как декомпенсацию функций печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии разной степени выраженности, нередко переходящей в коматозное состояние [3].

В зарубежной литературе ОПН получила название фульминантной печеночной недостаточности. Термин «фульминантная печеночная недостаточность» был впервые использован в 1970 г. С. Tray и L. Davidson [10] применительно к клиническому синдрому, характеризующемуся тяжелой дисфункцией печени вследствие массивного некроза гепатоцитов при отсутствии исходного поражения органа.

В современной литературе встречается 2 термина, характеризующих молниеносное течение заболеваний печени: «фульминантный гепатит» и «фульминантная печеночная недостаточность». Некоторые авторы эти понятия не разделяют [11, 12]. Токсическое поражение печени выделено как отдельная нозологическая единица и в МКБ-10 имеет код K71 [13].

**Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности.** К развитию ОПН приводят заболевания и состояния, сопровождающиеся массивным некрозом гепатоцитов: фульминантные формы вирусных гепатитов, лекарственная интоксикация, отравление ядами и алкоголем, сепсис, массивные ожоги, шок различной этиологии, надпочечниковая недостаточность, кардиохирургические вмешательства, хирургические заболевания гепатобилиарной системы, метаболические нарушения и др. [11, 14, 15], однако в 15—20% случаев причину ОПН установить не удается. Это могут быть неустановленные интоксикации, инфекционные, аутоиммунные и метаболические поражения [16, 17].

Большинство клиницистов считают, что в основе патогенеза ОПН лежит массивный некроз клеток печени, тяжесть которого зависит от того, какое количество гепатоцитов утратило свои функциональные и резервные возможности, а также от продолжительности периода, в течение которого произошла их гибель [18].

Проведенные исследования доказали, что в ходе некробиотического процесса клетка претерпевает определенные изменения: появляется цитоплазматическая складчатость, набухают органеллы, пикнотизируется хроматин, клеточные органеллы концентрируются вокруг ядра и, наконец, происходят лизис цитоплазматической оболочки и гибель клеточных органелл. В случаях тяжелого цитолитического синдрома процесс дезинтеграции мембран распространяется на внутриклеточные органеллы, нарушается целостность лизосомных мембран, происходит массивный выход протеолитических ферментов — гидролаз, что приводит к саморазрушению клеток. Процесс экспансивно распространяется, повреждая все больше и больше здоровых гепатоцитов, и может приобрести характер своеобразной цепной реакции с развитием массивного некроза печени [18, 27]. Вышедшие из строя клетки печени за счет изменения структуры мембранных белков воспринимаются иммунной системой как чужеродные и подвергаются полному уничтожению. Развитие ОПН, как правило, указывает на то, что из функционирования выключено уже более 75—80% гепатоцитов [13].

Ранее считали, что механизм гибели гепатоцитов заключается только в развитии некроза. В на-

стоящее время активно изучают другой механизм гибели клетки — апоптоз (самопрограммируемую клеточную смерть). В процессе апоптоза у клетки появляются цитоплазматические выросты, хроматин распределяется по краям ядра, которое фрагментируется, органеллы распределяются по цитоплазматическим складкам. Затем клетка делится с образованием апоптотических телец, длительно сохраняющих жизнеспособность [20], причем при незначительных повреждениях ткани преобладает апоптоз, при более выраженных — некроз [7]. При ОПН, когда клетки испытывают разные по силе и длительности воздействия различных токсичных агентов, выделить какой-либо из вариантов клеточной смерти как единственный не представляется возможным. Можно говорить лишь о преимущественном характере поражения, поэтому еще одним механизмом повреждения гепатоцитов при ОПН является некроапоптоз [21].

Кроме того, в патогенезе ОПН выделяют два основных механизма, ответственных за активацию процесса гибели клеток: внутренний, реализуемый через митохондрии и запускаемый специфическими внутриклеточными стимулами (повреждение ДНК, повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и др.), и внешний, связанный с активацией рецепторов смерти (Fas, TRAILR2, TNF-R1), расположенных на поверхности клеточных мембран; оба механизма нередко тесно взаимосвязаны. В частности, активация рецепторов смерти может приводить не только к апоптозу клеток, но и к их некрозу [22].

При поражении печени и нарушений ее детоксикационной функции, при массивном развитии спонтанных портокавальных анастомозов ряд токсичных веществ, таких как индол, скатол, фенол, аммиак, жирные кислоты, поступает из воротной вены в полую, а затем, минуя печень, попадает непосредственно в системный кровоток, обуславливая развитие печеночной энцефалопатии и печеночной комы [23].

Патогенез печеночной энцефалопатии и печеночной комы, к сожалению, изучен не до конца. Среди теорий о причинах печеночной энцефалопатии наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена  $\gamma$ -аминоаслянной кислоты и эндогенных бензодиазепинов. Каждая из них, однако, имеет как сторонников, так и противников [24]. В последние годы исследователи особую роль в патогенезе ОПН придают цитокинам. Так, доказана роль интерлейкинов в патогенезе алкогольных гепатитов [25]. В других исследованиях ОПН инициировалась резекцией печени. У больных с объемными образованиями печени в послеоперационном периоде отмечается повышение уровня основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [26, 27].

Основным вкладом исследуемых цитокинов в патогенез ОПН является индукция синтеза острофазовых белков печени. Ранее была показана корреляция пиковых уровней интерлейкина-6 со степенью повреждения ткани печени [28].

**Диагностические критерии и осложнения острой печеночной недостаточности.** Несмотря на кажущуюся простоту определения ОПН, на практике диагностировать этот синдром часто бывает непросто из-за сложной клинической картины, отсутствия явного отягочающего фактора, трудностей в дифференциальной диагностике с терминальной стадией болезни печени и определении необходимости и

целесообразности конкретных терапевтических вмешательств. Диагностика ОПН основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и электроэнцефалографических изменениях [8, 13, 29, 30].

К общим симптомам ОПН относятся:

- тошнота, рвота, анорексия, гипертермия, слабость и прогрессирующая утомляемость;
- желтуха как отражение степени тяжести ОПН (уровень билирубина может повыситься до 900 мкмоль/л; чем он выше, тем тяжелее ОПН);
- «печеночный запах» изо рта — запах тухлого мяса (foether hepaticus);
- неврологические нарушения (печеночная энцефалопатия) [31];
- асцит и отеки (связаны со снижением уровня альбумина в крови);
- дефицит факторов свертывания крови вследствие снижения их продукции печенью, уменьшение количества тромбоцитов, протромбинового времени и содержания фактора V более чем на 50% от нормативных показателей (как следствие часто развиваются желудочно-кишечное кровотечение и диапедезные кровотечения из носоглотки, ретроперитонеального пространства, мест инъекций);
- метаболические нарушения; как правило, гипогликемия в результате глюконеогенеза и повышения уровня инсулина;
- сердечно-сосудистые осложнения: гипердинамическая циркуляция (напоминает септический шок) — увеличение сердечного индекса, низкое периферическое сопротивление, артериальная гиповолемия; увеличение сердца; аритмии (фибриляция предсердий и желудочковые экстрасистолы); перикардит, миокардит и брадикардия, развивающиеся при декомпенсации ОПН; отек легких.
- сепсис (септическое состояние усиливается при явлениях иммунологической дисфункции);
- почечная недостаточность (гепаторенальный синдром) [32].

До настоящего времени наблюдаются случаи, когда клиническая картина свидетельствует об ОПН, но функциональные тесты дают неопределенные результаты. Подобные диагностические трудности возникают главным образом из-за неполноты обследования больных. Обследование больного с ОПН можно сравнить до известной степени с обследованием больного с острым инфарктом миокарда: если не проведено комплексное обследование пациента (изучения клинической картины, данных ЭКГ, лабораторных исследований), то нет оснований для установления диагноза ишемии миокарда; так же и при ОПН: прямую диагностическую информацию у подобных больных можно получить только при динамическом исследовании индикаторов гепатодепрессии, цитолиза, холестаза [30].

Таким образом, трактовка ОПН зависит от конкретной клинической ситуации, а существующие алгоритмы и стандарты лечения при ОПН должны использоваться применительно к каждому больному строго индивидуально. В известной мере диагноз ОПН зависит от опыта врача, оценивающего тяжесть состояния пациента [2].

**Методы терапии острой печеночной недостаточности.** При выработке тактики лечения при ОПН необходимо исходить из ряда условий, определяющих развитие патологического процесса в печени. По мнению ряда клиницистов, она должна проводиться по трем основным направлениям:

- общие положения лечебной тактики определяются этиологией заболевания;



- у пациентов с благоприятным прогнозом — поддержание жизненных функций;

- у больных с неблагоприятным прогнозом — выполнение в ранние сроки трансплантации печени.

Традиционная консервативная терапия ОПН в первую очередь включает меры по устранению этиологического фактора, вызвавшего декомпенсацию: остановку желудочно-кишечного кровотечения, ликвидацию анемии, инфекции, отказ от алкоголя. Особое внимание следует уделить питанию пациента. При ОПН отмечается значительное ухудшение неврологической симптоматики, в частности степени выраженности печеночной энцефалопатии при увеличении белковой нагрузки. Такие пациенты нуждаются в энтеральном или парентеральном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью, дозы которых следует подбирать индивидуально. В то же время энергетическая поддержка обеспечивается в основном за счет углеводов [33].

Проблемы медикаментозной терапии ОПН обусловлены тем, что в организме пациента накапливаются токсичные вещества, которые нарушают деятельность органов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Это делает медикаментозную инфузионную терапию малоэффективной. Имеющиеся к настоящему моменту сведения о патофизиологических механизмах развития ОПН и результаты ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики лечения при этой патологии [34].

В основе экстракорпоральных методов лечения лежат 4 основных физико-химических процесса: диффузия, фильтрация (конвекция), сорбция и гравитация (центрифугирование) [35—37].

До недавнего времени при поражении печени и ОПН традиционно применяли несколько методов экстракорпоральной детоксикации, такие как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [18].

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система — MARS (Швеция) является модификацией диализа сорбции, используемого для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсичных продуктов. Работа системы Prometheus (Германия, 1999) основана на фракционированной сепарации и абсорбции плазмы с помощью гемодиализа с высокой скоростью потока для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсинов [24].

Система NeraWash (Германия) во многом похожа на MARS, но отличается значительно более эффективной регенерацией альбумина во вторичном контуре благодаря дополнительным изменениям pH и температуры на уровне фильтра [29].

Применение MARS позволило снизить смертность среди пациентов с ОПН со 100 до 75%. В России включение MARS в комплексную терапию пациентов с ОПН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые процедуры MARS продемонстрировали уникальные свойства этого метода [38].

В то же время метаанализ четырех рандомизированных и двух нерандомизированных исследований с участием пациентов с ОПН, проведенный Khoo и соавт. [ ], не выявил какого-либо влияния на смертность. Поисковый анализ (14 исследований, 588 пациентов) Кокрановской базы данных показал значительное снижение смертности у пациентов с ОПН по сравнению с показателями при стандартной терапии. В исследовании RELIFE применение MARS не сопровождалось увеличением 28-дневной выживае-

мости по сравнению с показателями при стандартной терапии (59,2% против 60%). В исследовании HELIOS, в котором изучалась система Prometheus, этот показатель в группе также не различался (66% против 63%;  $p \geq 0,05$ ) [39].

Трансплантация является эффективной мерой при ОПН, при которой консервативная терапия вряд ли окажется эффективной [40], однако нехватка органов для трансплантации и другие нерешенные проблемы, связанные с ней, обуславливают необходимость применения альтернативных методов поддержки печени, особенно при ОПН.

**Прогноз и исходы при острой печеночной недостаточности.** Основными причинами смерти при ОПН являются отек головного мозга с последующим вклинением ствола мозга, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность [41]. У 70—80% больных с ОПН, находившихся в коматозном состоянии, при аутопсии обнаруживают вклинение ствола мозга или мозжечка [42]. Пациенты с ОПН подвержены как бактериальной, так и грибковой (кандидозной) инфекции. Бактериологически доказанная инфекция отмечается почти у 80% больных с ОПН, грибковая же инфекция, вызванная преимущественно *Candida albicans*, развивается у 32% больных [41]. Исход ОПН часто непредсказуем.

Без пересадки печени общий уровень смертности (независимо от причины) составляет 70%. Если причиной развития молниеносной печеночной недостаточности является гепатит А или отравление парацетамолом, смертность не превышает 50% (по данным специализированных клинических центров; в типичных городских больницах смертность у таких пациентов, вероятно, будет выше). У больных, находящихся в коматозном состоянии (с IV стадией печеночной энцефалопатии) с выраженным нарушением свертываемости крови или уровнем фактора V менее 15%, выживаемость без пересадки печени не превышает 10% [41].

Сегодня используются 2 прогностические модели, оценивающие тяжесть заболевания (APACHE II и III, SAPS II) и количество органных дисфункций (MODS, SOFA). Очевидно, что применяемые в настоящее время шкалы (Чайлда-Пью, MELD и др.) имеют ограниченную ценность. Объясняется это тем, что с момента развития полиорганной недостаточности смертность определяется степенью дисфункции органов, а не тяжестью заболевания печени. Кроме того, прогнозирование исхода ОПН также является проблематичным, так как эта патология часто сопровождается тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время проводится европейское многоцентровое проспективное исследование CANONIC-CLIF, в котором изучаются распространенность, факторы риска, естественное течение, кратко- и долгосрочная выживаемость и факторы риска смерти при ОПН [43].

Выживаемость зависит от способности печени к регенерации, которую предсказать невозможно. Доказана роль гуморальных факторов (идентифицирован фактор роста гепатоцитов) в регуляции этой способности. Уровень фактора роста гепатоцитов в крови больных с ОПН повышен, однако он не является надежным прогностическим признаком. На сегодняшний день, однако, ни один показатель не позволяет с абсолютной точностью прогнозировать исход ОПН.

Таким образом, отсутствие единой терминологической формулировки ОПН, нерешенность некоторых вопросов патогенеза, отсутствие ранних диа-

гностических критериев этой патологии, трудность дифференциальной диагностики, недостаточная эффективность консервативных и парахирургических

методов лечения свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по рассматриваемой проблеме.

#### Сведения об авторе:

Плеханов Александр Николаевич — д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. центра; e-mail: plehanov.a@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kora S.A., Doddamani G.B., Doddamani U. Subacute hepatic failure. *J. Clin. Diagn. Res.* 2011; 5 (1): 134—7.
2. Исраилова В.К., Айткожин Г.К. Современные представления о печеночной недостаточности и методы их лечения. *Вестник Каз. мед. ун-та.* 2012; 1: 36—44.
3. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: Медицина; 2009.
4. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации. *Медицинская кафедра.* 2002; 2: 18—22.
5. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. М.: Медицина; 1978.
6. Мансуров Х.Х. Важнейшие проблемы современной гепатологии. *Клиническая медицина.* 1987; 65 (11): 59—64.
7. Patel D., McPhail M.J., Cobbold J.F. Hepatic encephalopathy. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.).* 2012; 73 (2): 79—85.
8. Журавель С.В. Острая печеночная недостаточность. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (6): 26—31.
9. O'Grady J. G. Acute liver failure. *Postgrad. Med. J.* 2005; 81: 148—54.
10. Tray C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure. *New York;* 1970.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Медицина; 1999.
12. Mohanty A.K., Schiff E.R. The dilemma of idiopathic fulminant hepatic failure. *Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 5: 48—50.
13. Черний В.И., Тюменцева С.Г., Шраменко Е.К. Фульминантная печеночная недостаточность. Донецк; 2010.
14. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (4): 806—15.
15. Bramhall S.R. Aetiology and outcome of acute liver failure. *Hepato-Pancreato-Biliary (Oxford).* 2009; 11 (5): 429—34.
16. Karkhanis J., Lee W.M., Brown R.S. Steroid use in drug induced and cryptogenic causes of acute liver failure. *Am. Assoc. Study Liver Dis.* 2008; 48 (4): 446—7.
17. Pathikonda M., Munoz S. Acute liver failure. *Ann. of Hepatol.* 2010; 9 (1): 7—14.
18. Bantel H., Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front. Physiol.* 2012; 79: 56—64.
19. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47 (3): 1067—76.
20. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998; 8 (2): 6—11.
21. Cox N.R., Mohant S.R. Acute liver failure. *Hospital Physician.* 2009; 34: 7—15.
22. Berghe T.V., Van Loo G., Saelens X. Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 7925—33.
23. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 3: 25—7.
24. Kobashi-Margáin R.A., Gavilanes-Espinar J.G., Gutiérrez-Grobo Y. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann. Hepatol.* 2011; 5: 70—6.
25. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009; 19 (2): 14—9.
26. Плеханов А.Н., Чикотеев С.П., Товаришинов А.И. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операций на печени. *Медицинская иммунология.* 2006; 8 (1): 61—6.
27. Paugam-Burtz C., Wendon J. Case scenario: Postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology.* 2012; 116: 705—11.
28. Awad S.S., Sawada S., Soldes O.S. et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIO J.* 2009; 45 (1): 47—9.
29. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A. Acute liver failure. *Lancet.* 2010; 376: 190—201.
30. Mochida S., Takikawa Y., Nakayama N. Diagnostic criteria of acute liver failure. *Hepatol. Res.* 2011; 41 (9): 805—12.
31. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012; 55 (9): 1164—71.
32. Angeli P., Morando F., Cavallin M. Hepatorenal syndrome. *Contrib. Nephrol.* 2011; 7: 46—55.
33. Butterworth R.F. Reprint of: Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 715—22.
34. Sundaram V., Shaikh O.S. Acute liver failure: current practice and recent advances. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2011; 40 (3): 523—39.
35. Bikhchandani J., Metcalfe M., Illouz S. Extracorporeal liver perfusion system for artificial liver support across a membrane. *J. Surg. Res.* 2011; 171: 139—47.
36. Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18 (3): 311—6.
37. Stutchfield B.M., Simpson K., Wigmore S.J. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br. J. Surg.* 2011; 98: 623—31.
38. Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2010; 22 (4): 139—49.
39. Canbay A., Tacke F., Hadem J. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (42): 714—20.
40. Frei P., Minder E.I., Corti N. Liver transplantation because of acute liver failure due to heme arginate overdose in a patient with acute intermittent porphyria. *Case Rep. Gastroenterol.* 2012; 6 (1): 190—6.
41. Lee W.M. Liver: determining prognosis in acute liver failure. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (4): 192—4.
42. Slack A., Wendon J. Acute liver failure. *Clin. Med.* 2011; 11 (3): 254—8.
43. Laleman W., Verbeke L. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 5 (4): 523—37.

#### REFERENCES

1. Kora S.A., Doddamani G.B., Doddamani U. Subacute hepatic failure. *J. Clin. Diagn. Res.* 2011; 5 (1): 134—7.
2. Israilova V.K., Ajtkozhin G.K. Modern representations about hepatic insufficiency and methods of their treatment. *Vestnik Kaz. med. inst.* 2012; 1: 36—44 (in Russian).
3. Pasechnic I.N., Kutevov D.E. Hepatic failure: modern methods of treatment. M.: Medicine; 2009 (in Russian).
4. Onishchenko G.G. Situatsiya and a measure of struggle against virus hepatitis in the Russian Federation. *Meditinskaya kafedra.* 2002; 2: 18—22 (in Russian).
5. Galperin E.I., Semendjaeva M. I., Nekljudova E.A. Failure of a liver. M.: Medicine; 1978 (in Russian).
6. Mansurov H.H. Major of a problem modern hepatology. *Klinicheskaya meditsina.* 1987; 65 (11): 59—64 (in Russian).
7. Patel D., McPhail M.J., Cobbold J.F. Hepatic encephalopathy. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.).* 2012; 73 (2): 79—85.
8. Zhuravel S.V. Acute hepatic failure. *Consilium Medicum.*

- 2004; 6 (6): 26—31 (in Russian).
9. **O'Grady J. G.** Acute liver failure. *Postgrad. Med. J.* 2005; 81: 148—54.
  10. **Tray C., Davidson C.S.** The management of fulminant hepatic failure. New York; 1970.
  11. **Sherlock Sh., Dulé Drh.** Diseases of a liver and bilious ways. M.: Medicine; 1999 (in Russian).
  12. **Mohanty A.K., Schiff E.R.** The dilemma of idiopathic fulminant hepatic failure. *Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 5: 48—50.
  13. **Cherny V.I., Tjumentseva S.G., Shramenko E.K.** Fulminant-naja hepatic failure. Donetsk; 2010 (in Russian).
  14. **Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J.** Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (4): 806—15.
  15. **Bramhall S.R.** Aetiology and outcome of acute liver failure. *Hepato-Pancreato-Biliary (Oxford)*. 2009; 11 (5): 429—34.
  16. **Karkhanis J., Lee W.M., Brown R.S.** Steroid use in drug induced and cryptogenic causes of acute liver failure. *Am. Assoc. Study Liver Dis.* 2008; 48 (4): 446—7.
  17. **Pathikonda M., Munoz S.** Acute liver failure. *Ann. of Hepatol.* 2010; 9 (1): 7—14.
  18. **Bantel H., Schulze-Osthoff K.** Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front. Physiol.* 2012; 79: 56—64.
  19. **Hay J.E.** Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47 (3): 1067—76.
  20. **Aruin L.I.** Apoptoz and a liver pathology. *Ross. Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproctologii.* 1998; 8 (2): 6—11 (in Russian).
  21. **Cox N.R., Mohant S.R.** Acute liver failure. *Hospital Physician.* 2009; 34: 7—15.
  22. **Berghe T.V., Van Loo G., Saelens X.** Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 7925—33.
  23. **Ivashkin V.T., Nadinsky M.Ju., Bueverov A.O.** Hepatic an encephalopathy and methods of its metabolic correction. *Bolezni organov pishhevarenija.* 2001; 3: 25—7 (in Russian).
  24. **Kobashi-Margáin R.A., Gavilanes-Espinar J.G., Gutiérrez-Grobo Y.** Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann. Hepatol.* 2011; 5: 70—6.
  25. **Maevskaya M.V., Bueverov M.V.** Citokines in pathogenesis an alcoholic hepatitis and therapy possibility. *Ross. Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproctologii.* 2009; 19 (2): 14—9 (in Russian).
  26. **Plekhanov A.N., Chikoteev S.P., Tovarshinov A.I.** Change of levels cytokines in blood at development of hepatic insufficiency after operations on a liver. *Meditinskaya immunologiya.* 2006; 8 (1): 61—6 (in Russian).
  27. **Paugam-Burtz C., Wendon J.** Case scenario: Postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology.* 2012; 116: 705—11.
  28. **Awad S.S., Sawada S., Soldes O.S.** et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIO J.* 2009; 45 (1): 47—9.
  29. **Bernal W., Auzinger G., Dhawan A.** Acute liver failure. *Lancet.* 2010; 376: 190—201.
  30. **Mochida S., Takikawa Y., Nakayama N.** Diagnostic criteria of acute liver failure. *Hepatol. Res.* 2011; 41 (9): 805—12.
  31. **Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J.** Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012; 55 (9): 1164—71.
  32. **Angeli P., Morando F., Cavallin M.** Hepatorenal syndrome. *Contrib. Nephrol.* 2011; 7: 46—55.
  33. **Butterworth R.F.** Reprint of: Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 715—22.
  34. **Sundaram V., Shaikh O.S.** Acute liver failure: current practice and recent advances. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2011; 40 (3): 523—39.
  35. **Bikhchandani J., Metcalfe M., Illouz S.** Extracorporeal liver perfusion system for artificial liver support across a membrane. *J. Surg. Res.* 2011; 171: 139—47.
  36. **Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S.** Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18 (3): 311—6.
  37. **Stutchfield B.M., Simpson K., Wigmore S.J.** Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br. J. Surg.* 2011; 98: 623—31.
  38. **Eremeeva L.F., Yampolsky A.F.** Ekstrakorporalnye methods of treatment at patients with pechenochno-cellular insufficiency. *Actual'nye problemy transp. meditsiny.* 2010; 22 (4): 139—49 (in Russian).
  39. **Canbay A., Tacke F., Hadem J.** Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (42): 714—20.
  40. **Frei P., Minder E.I., Corti N.** Liver transplantation because of acute liver failure due to heme arginate overdose in a patient with acute intermittent porphyria. *Case Rep. Gastroenterol.* 2012; 6 (1): 190—6.
  41. **Lee W.M.** Liver: determining prognosis in acute liver failure. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (4): 192—4.
  42. **Slack A., Wendon J.** Acute liver failure. *Clin. Med.* 2011; 11 (3): 254—8.
  43. **Laleman W., Verbeke L.** Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 5 (4): 523—37.

Поступила 05.04.13