

А.Н. Плеханов

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ РЕШЕНИЯ

Бурятский филиал Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН
(Улан-Удэ)
ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

Острая печеночная недостаточность (ОПН) является следствием значительного количества заболеваний печени. В основе патогенеза ОПН лежат процессы некроза, апоптоза и некроапоптоза гепатоцитов. В обзоре проанализирована и обобщена современная информация по вопросу острой печеночной недостаточности, тем самым выявлены проблемные вопросы по патогенезу, диагностике и лечению этого граматического осложнения. В мире существует большое количество прогностических тестов исходов ОПН, однако они не всегда могут предсказать течение заболевания и имеют ограниченную ценность.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, этиология, патогенез, диагностика, лечение, прогноз

ACUTE HEPATIC FAILURE – PROBLEMS AND PROSPECTS OF THEIR DECISION

A.N. Plekhanov

Buryat branch of Scientific Centre of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude

Acute hepatic failure is a cause of a significant amount of liver diseases. In a basis of pathogenesis of acute hepatic failure lie necrotic processes, apoptosis and necroapoptosis of hepatocytes. In this review modern information on a question of acute hepatic failure is analysed and generalized, and therefore problem questions on pathogenesis, diagnostics and treatment of this severe complication are revealed. In the world there are plenty prognostic tests of acute hepatic failure outcomes, however they not always can predict current of disease and have the limited value.

Key words: acute hepatic failure, etiology, pathogenesis, diagnostics, therapy, the prognosis

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени. При этом различная печеночная патология в большинстве случаев сопровождается развитием серьезных осложнений вплоть до появления печеночной недостаточности, одной из наиболее частых причин которой являются вирусные гепатиты [40]. На данный момент на планете гепатитом В инфицировано примерно 2 млрд. человек [6]. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируются примерно 50 млн. заболевших гепатитом В, из них 2 млн. человек умирают, а больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн. человек [13]. На втором месте среди причин развития печеночной недостаточности стоит алкогольное поражение печени [12].

Приблизительно у 100 тыс. пациентов гепатит осложняется острой печеночной недостаточностью, при этом летальность при данной патологии достигает 70–90% несмотря на использование современных методов лечения [6]. По данным ВОЗ, в течение последующих 10–20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [12].

О ПОНЯТИИ «ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ»

Печеночная недостаточность – патологическое состояние, обусловленное дефицитом нормально функционирующих гепатоцитов, и, характери-

зующееся комплексными нарушениями обмена веществ, дезинтоксикационной функции печени в сочетании с поражением головного мозга. Острая печеночная недостаточность – грозное осложнение, возникающее при различных терапевтических и хирургических заболеваниях печени.

Об ОПН говорят в случае, если печеночная энцефалопатия (ПЭ) развивается в пределах 8 нед. от появления первых симптомов данного осложнения. Если ПЭ развивается в сроки от 8 до 24 нед. от появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой печеночной недостаточности. Кроме того, целесообразно выделить сверхострой печеночной недостаточности, которая развивается в пределах 7 дней от появления желтухи [4, 49].

Несмотря на свою продолжительную историю, термин «печеночная недостаточность» до настоящего времени различными исследователями трактуется довольно широко и неоднозначно. Его используют как при описании легких клинико-функциональных отклонений, так и для характеристики тяжелых поражений печени, приводящих к печеночной коме.

Печеночная недостаточность является, по мнению Э.И. Гальперина с соавт. (1978) [2], понятием клинико-биохимическим. Х.Х. Мансуров (1987) [11] под ней понимает нарушение одной или нескольких функций органа. Другие авторы считают, что

к печеночной недостаточности следует относить те случаи поражения печени, которые ведут к расстройствам деятельности центральной нервной системы [51]. В настоящее время существует более 20 понятий данной патологии.

В целом клиницисты печеночную недостаточность трактуют как декомпенсацию функций печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии различной степени выраженности, нередко переходящей в коматозное состояние [13].

В зарубежной литературе в последние годы острая печеночная недостаточность получила название фульминантной печеночной недостаточности. Термин «фульминантная печеночная недостаточность» (ФПН) был впервые использован С. Трау и L. Davidson в 1970 г. применительно к клиническому синдрому, характеризующемуся тяжелой дисфункцией печени вследствие массивного некроза гепатоцитов при отсутствии исходного поражения органа [62].

В современной литературе встречается два термина, характеризующие молниеносное течение заболеваний печени: «фульминантный гепатит» и «фульминантная печеночная недостаточность». Ряд авторов эти понятия не разделяют [16, 47]. Однако согласно международной статистической классификации болезней (МКБ), в разделе «Болезни органов пищеварения» под кодом K72 выделяют «печеночную недостаточность, не классифицированную в других рубриках», куда включен «гепатит фульминантный, осложнившийся острой печеночной недостаточностью», морфологическим субстратом которого является «некроз печени (клеток) с печеночной недостаточностью», «желтая атрофия или дистрофия печени». «Токсическое поражение печени» выделено как отдельная нозологическая единица и в соответствии с МКБ имеет код K71 [15].

Несмотря на предложения пересмотреть определения, касающиеся печеночной недостаточности, единство в данном вопросе до сих пор не достигнуто. Терминологическая путаница является следствием того, что в настоящее время нет ни единого определения «печеночная недостаточность», ни общепринятой классификации данной патологии.

ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К ОПН приводят разнообразие заболеваний 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. [16, 17]. Однако в 15–20 % случаев причину острой печеночной недостаточности установить не удастся. Это могут быть не установленные инфекционные,

ядовитые, аутоиммунные и метаболические дисфункции [38, 50].

Большинство клиницистов считают, что в основе патогенеза печеночной недостаточности лежит выраженный гуморальный и гипериммунный ответ, следствием чего является массивный некроз печеночных клеток. Его тяжесть напрямую зависит от того, какой процент гепатоцитов утратил свои функциональные и резервные возможности, а также от продолжительности периода в течение которого произошла их гибель [21].

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 ведет к саморазрушению клеток. Процесс экспансивно распространяется, повреждая все больше и больше здоровых гепатоцитов, который может приобрести характер своеобразной цепной реакции с развитием массивного некроза печени [34].

Вышедшие из строя клетки печени за счет изменения структуры мембранных белков воспринимаются иммунной системой как чужеродные и подвергаются полному уничтожению. Однако следует отметить, что печень обладает исключительно большими компенсаторными возможностями. Развитие печеночной недостаточности, как правило, указывает на то, что из функционирования выключено уже более 75–80 % гепатоцитов [15].

Согласно современным представлениям о механизмах токсического поражения гепатоцита, различают 5 основных процессов, ведущих к гибели клеток [15, 21]:

- повреждение плазматической мембраны и гибель цитоскелета;
- дисфункция митохондрий;
- утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;
- активация ферментов;
- окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.

Еще совсем недавно считалось, что механизм гибели гепатоцитов заключается только в развитии некроза. В настоящее время активно изучается другой механизм гибели клетки – апоптоз (самопрограммируемая клеточная 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

[1]. Причем при незначительных повреждениях ткани преобладает апоптоз, при более выраженных — некроз [51]. При острой печеночной недостаточности, когда клетки испытывают разные по силе и по длительности воздействия различных токсических 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 [31].

Кроме того, в патогенезе ОПН выделяют два основных механизма, ответственных за активацию процесса гибели клеток: внутренний путь, реализуемый через митохондрии и запускаемый специфическими внутриклеточными стимулами (повреждение ДНК, повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и др.), и внешний путь, связанный с активацией рецепторов смерти (Fas, TRAILR2, TNF-R1), расположенных на поверхности клеточных мембран. Оба эти пути нередко тесно взаимосвязаны. В частности, активация рецепторов смерти может приводить не только к апоптозу клеток, но и к их некрозу [24].

При поражении печени и нарушений ее детоксикационной функции, при массивном развитии спонтанных портокавальных анастомозов ряд токсических веществ, таких как индол, скатол, фенол, аммиак, жирные кислоты, поступают из воротной вены в полую, а затем, минуя печень, попадают непосредственно в системный кровоток, обуславливая развитие печеночной энцефалопатии и печеночной комы [5].

Патогенез печеночной энцефалопатии и печеночной комы, к сожалению, изучен не до конца. Среди теорий о причинах ПЭ наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов. Однако каждая из них имеет как своих сторонников, так и противников [39].

В последние годы исследователи особую роль в патогенезе острой печеночной недостаточности придают цитокинам. Так, доказана роль интерлейкинов в патогенезе алкогольных гепатитов [9]. В других исследованиях острая печеночная недостаточность инициировалась резекцией печени. У больных с объемными образованиями печени в послеоперационном периоде отмечается повышение уровня основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [14, 53].

Основным вкладом исследуемых цитокинов в патогенез острой печеночной недостаточности является индукция синтеза острофазовых белков печени. Ранее была показана корреляция пиковых уровней IL-6 со степенью повреждения ткани печени [19].

Революционным прорывом в гепатологии является открытие израильскими учеными гена печеночной недостаточности. Группа ученых об-

наружила в опытах на лабораторных мышах, что те животные, у которых был заблокирован ген «интерлейкин-1», не заболевают жировым гепатозом. Более того, у лишенных этого гена мышей не развиваются и другие печеночные заболевания. Дальнейшие научные исследования позволили прийти к выводу, что именно ген «интерлейкин-1» отвечает в организме за появление в печени необратимых изменений воспалительной природы.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОПН

Несмотря на кажущуюся простоту определения ОПН, на практике диагностировать этот синдром не просто из-за зачастую сложной клинической картины, отсутствия явного отягочающего фактора, трудностей в дифференциальной диагностике с терминальной стадией болезни печени и определении необходимости и целесообразности конкретных терапевтических вмешательств.

С клинических позиций печеночную недостаточность можно рассматривать как синдром, который развивается в результате снижения массы функционирующих клеток печени ниже критического уровня. Диагностика ОПН основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и электроэнцефалографических изменениях [4, 15, 24, 46].

К общим симптомам острой печеночной недостаточности относятся:

1. Тошнота, рвота, анорексия, гипертермия, слабость и прогрессирующая утомляемость.
2. Желтуха является отражением степени печеночной недостаточности. Уровень билирубина может увеличиваться до 900 мкмоль/л. Чем выше уровень билирубина, тем тяжелее ОПН.
3. «Печеночный запах» изо рта — запах тухлого мяса (foetor hepaticus).
4. Неврологические нарушения (печеночная энцефалопатия). Флопидрующийся тремор. Определяется у больных в сознании. Кроме того, он может регистрироваться при уремии, респираторной недостаточности, низком уровне калия в плазме крови, а также интоксикации некоторыми лекарственными средствами [20].
5. Асцит и отеки (связаны со снижением уровня альбумина в крови).
6. Дефицит факторов свертывания вследствие уменьшения их продукции печенью. Количество тромбоцитов также снижается. Как следствие часто развиваются желудочно-кишечное кровотечение и диapedезные кровотечения из носоглотки, ретроперитонеального пространства, мест инъекций. Сокращение протромбинового времени и снижение содержания V фактора свертывания крови более чем на 50 % от нормы.
7. Метаболические нарушения. Как правило, развивается гипогликемия в результате глюконеогенеза и увеличения уровня инсулина.
8. Сердечно-сосудистые осложнения:
 - гипердинамическая циркуляция (напоминает септический шок) — увеличение сердечного

индекса, низкое периферическое сопротивление, артериальная гиповолемиа;

- увеличение сердца;
- аритмии (фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы);
- перикардит, миокардит и брадикардия развиваются при декомпенсации острой печеночной недостаточности.
- отек легких.

9. Сепсис. Септическое состояние усиливается явлениями иммунологической дисфункции.

10. Почечная недостаточность (гепаторенальный синдром). Большая часть больных с ОПН имеют почечную недостаточность, которая проявляется олигурией, повышением уровня креатинина крови. Уровень мочевины крови при ОПН, как правило, бывает низким в результате снижения его синтеза в печени. В основе гепаторенального синдрома лежит целый ряд факторов, включающих портальную гипертензию и нарушение артериального кровообращения, что приводит к активации эндогенных вазоактивных систем и снижению скорости клубочковой фильтрации [18].

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 комплексного обследования пациента (клинической картины, 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 [46].

И, тем не менее, как уже было отмечено, в настоящее время печеночная недостаточность не имеет точно определенного понятия в связи с устоявшимися критериями диагностики, характерными, например, для дыхательной или почечной недостаточности. Так, в терапевтическом стационаре диагноз печеночной недостаточности может быть поставлен при патологии печени даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики, основываясь лишь на биохимических лабораторных показателях. Напротив, в отделениях интенсивной терапии и реанимации врачам приходится сталкиваться с терминальными состояниями, таким, например, как печеночная кома.

Таким образом, трактовка печеночной недостаточности зависит от конкретной клинической ситуации, а существующие алгоритмы и стандарты лечения острой печеночной недостаточности должны использоваться применительно к каждому больному сугубо индивидуально. В известной мере диагноз печеночной недостаточности зависит от опыта врача, оценивающего тяжесть состояния пациента.

В отделения реанимации больные поступают в крайне тяжелом состоянии, когда требуются интенсивные методы лечения, и, по сути, нередко терапия включает замещение поврежденных функций органа, а также применение методов эфферентной терапии и гравитационной хирургии. С клинических позиций печеночную недостаточность можно рассматривать как синдром, который развивается в результате снижения массы функционирующих клеток печени ниже критического уровня. Причиной этому может быть массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения раннее здоровой печени, приводящий к острой печеночной недостаточности [6].

МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ПАРАХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПН

В последние годы все больше и больше приводятся результаты успешного лечения печеночной недостаточности, в том числе и ее тяжелых форм. Этому способствует применение новых средств консервативного, хирургического и парахирургического методов лечения, а также их комплексное применение с учетом тяжести заболевания [52]. При выработке тактики терапии ОПН необходимо исходить из целого ряда условий, определяющих развитие патологического процесса в печени. По мнению ряда клиницистов, она должна проводиться по трем основным направлениям: первое – общие положения лечебной тактики определяются этиологией заболевания; второе – у пациентов с благоприятным прогнозом поддержание жизненных функций; третье – у больных с неблагоприятным прогнозом выполнение в ранние сроки трансплантации печени [27, 35].

Традиционная консервативная терапия ОПН в первую очередь основана на мерах по устранению этиологического фактора, вызвавшего декомпенсацию: остановке желудочно-кишечного кровотечения, ликвидации анемии, инфекции, отказе от алкоголя. Особое внимание следует уделить питанию пациента. При ОПН отмечается значительное ухудшение неврологической симптоматики, в частности, степени выраженности энцефалопатии при увеличении белковой нагрузки. Такие пациенты нуждаются в энтеральном или парентеральном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью, дозы которых подбираются индивидуально. В то же время энергетическая поддержка обеспечивается в основном за счет углеводов [63].

В лечении острой печеночной недостаточности особое место занимают кортикостероиды. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют синтез гликогена в печеночной клетке, стабилизируют мембраны лизосом гепатоцитов, блокируют выделение гистамина, серотонина, кининов, уменьшают экссудацию и проницаемость клеточных мембран. Высокая эффективность кортикостероидной терапии отмечена при развитии начальных симптомов ОПН [41, 65]. Тем не менее, в литературе имеются данные, доказывающие, что эффект от примене-

ния гормонов при печеночной недостаточности преувеличен, а количество осложнений при их использовании превосходит их реальную ценность. Так, Ш. Шерлок и Дж. Джули (1999) утверждают, что большие дозы кортикостероидов неэффективны при острой печеночной недостаточности и лишь способствуют возникновению негативных последствий [16].

Проблемы медикаментозной терапии печеночной недостаточности обусловлены тем, что в организме пациента накапливаются токсические вещества, которые различаются по химическому составу и физическим свойствам. Токсические вещества 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 данной патологии [61].

Особое место в консервативной терапии острой печеночной недостаточности занимает гипербарическая оксигенация (ГБО). Метод способствует восстановлению архитектоники поврежденных печеночных долек, восстановлению радиального распределения гепатоцитов, уменьшению явлений печеночной белковой дистрофии, жирового некроза [7]. Механизм действия гипербарической оксигенации заключается в увеличении поставки кислорода паренхиме печени, а также в торможении перекисного окисления липидов (ПОЛ). Подаваемый кислород стабилизирует печеночный кровоток, стимулирует метаболическую систему нейтрализации аммиака, интенсифицирует синтез макроэргических фосфатов, активизируя белково-синтетическую, гликоген-синтетическую функции печени, нормализуя синтез ряда важнейших ферментов [10].

Тем не менее, в эксперименте при изучении гистологической картины препаратов при печеночной недостаточности, после 4 сеансов ГБО была отмечена выраженная лейкоцитарная инфильтрация и деструктивные изменения гепатоцитов, утрата гликогена и множественные очаги некроза, по сравнению с теми животными, у которых данная процедура не применялась [8].

С середины 60-х годов впервые сообщено о применении экстракорпоральной перфузии печени. В клинике была попытка использования печени коровы, собаки, павиана, свиньи [29]. Ранее предлагалось использование для перфузии портальную вену. В последние годы доказано, что перфузия должна производиться не только через систему воротной вены, но и через печеночную артерию, тем более, что это касается формирования желчи [32]. В сообщениях зарубежных авторов приводятся наблюдения успешного использования печени свиньи у 1 из 4 пациентов, которому в последующем успешно была выполнена трансплантация органа [30].

В последние годы с целью профилактики и лечения острой печеночной недостаточности стали

с успехом применять взвесь аллогенных изолированных гепатоцитов, оказывающих детоксицирующее действие, восстанавливающих утраченные функции пораженной части печени, активирующих регенеративные процессы и в конечном счете улучшающих прогноз [57].

В настоящее время разрабатываются два направления использования трансплантации гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности: трансплантация гепатоцитов и их экстракорпоральное подключение. В резюме симпозиума по острой печеночной недостаточности Национального института здоровья США среди других перспективных методов лечения, наряду с трансплантацией печени были перечислены трансплантация ксено- и аллогенных гепатоцитов, экстракорпоральное подключение гепатоцитов [23]. Есть прямые указания на то, что только чужеродные функционирующие гепатоциты могут обеспечивать эффективную поддержку печени реципиента.

Принципиально трансплантация гепатоцитов близка к вспомогательной трансплантации доли печени и отличается от нее технической простотой вмешательства, экономным расходованием материала, использованием криоконсервированных клеток. Она может рассматриваться как вспомогательный метод подготовки пациента к ортотопической трансплантации печени. В США ежегодно около 5000 человек нуждаются в трансплантации печени по тем или другим причинам, но менее чем четверти таких больных выполняют спасительную операцию. Остальные пациенты, находящиеся в «листе ожидания», умирают из-за отсутствия совместимой донорской печени [37]. В Германии, Англии, Франции в год около 15000 пациентов умирают, не дождавшись операции [23]. Дефицит качественных донорских органов, рост числа пациентов в «листе ожидания», большая стоимость операций, разнообразные послеоперационные осложнения заставляют университеты и фирмы заниматься трансплантацией гепатоцитов как альтернативным методом пересадке целого органа.

Результаты исследований показали, что трансплантированные гепатоциты включаются в метаболические и детоксицирующие процессы, нормализуют биохимические показатели, снижают деструкцию в органе, а также благоприятствуют развитию репаративных процессов в печени реципиента. Это достигается путем изменения гуморальных и молекулярных механизмов за счет секреции факторов пролиферации, что также является критерием оценки функциональной активности изолированных гепатоцитов. Важным в познании природы синтеза фактора роста явился факт взаимодействия не паренхиматозных клеток печени с гепатоцитами при совместной их культивации [22].

В последние годы особое внимание привлекают искусственные биоподдерживающие системы при трансплантации гепатоцитов. Хотя путем ортотопической трансплантации печени можно спасти некоторых пациентов от молниеносной формы пе-

ченочной недостаточности, однако, имеются трудности в подборе подходящего реципиента. Применение же экстракорпоральных искусственных биоподдерживающих систем позволяет выиграть время перед ортотопической трансплантацией печени. Биоискусственные системы основаны на отделении плазмы крови и пропускании через устройство с гепатоцитами [48].

Эти две системы были апробированы в эксперименте и в клинике. Использование ELAD у 11 больных с отеком мозга не показало какой-либо эффективности способа. Последующие исследования, проведенные у 24 больных с ОПН, также не выявили улучшений в выживании больных, лишь незначительные изменения в уровне галактозы свидетельствовали о некотором положительном воздействии на метаболическую функцию печени. Уровень белка, фибриногена, мочевины, лактата в крови практически не изменялись [52].

Существующие волоконные биоподдерживающие системы не всегда могут удовлетворить исследователей ввиду относительно небольшого срока функционирования, поэтому в последнее время предложены искусственные биосистемы радиарного потока, позволяющие осуществить более тесный контакт между плазмой и печеночными ячейками [23]. Авторы доказывают значимость использования указанных биосистем для временной экстракорпоральной поддержки печени при ОПН.

Однако мировой опыт доказывает, что ни одна из этих систем достоверно не приводит к улучшению белково-синтетической функции и не способствует усилению регенерации печени, а лишь направлена на удаление токсинов из кровотока.

Несмотря на оптимистические и обнадеживающие результаты применения трансплантации клеток печени в эксперименте и в клинике, остается достаточно проблем далеким от своего решения на современном этапе. Это, прежде всего: 1) недостаточное количество пригодных органов для получения изолированных клеток; 2) недостаточно эффективные методы получения изолированных клеток; 3) противоречивые методы консервации изолированных клеток; 4) ограниченное понимание на данный момент механизмов, управляющих ростом и пролиферацией пересаженных клеток; 5) современные неадекватные методы оценки роста и отторжения пересаживаемых клеток [59].

Сюда следует отнести наличие иммунологического барьера при использовании алло- и ксеногенных клеток, пусть и меньшего, чем при ортотопической трансплантации печени. Хотя в данном случае может проявляться, так называемый, феномен иммунотолерантности и с успехом применяются иммуносупрессоры, инкапсулирование изолированных клеток, обработка ферментами [42]. Ограничением трансплантации гепатоцитов также является то, что изолированные клетки могут плохо выживать в новой среде и нужно определенное время для их оптимального функционирования. Потенциальным ограничением может стать

обеспечение секреции желчи при трансплантации гепатоцитов в различные эктопические очаги, кроме печени. Существенным физиологическим барьером является несоответствие между человеческими белками и белками, вырабатываемыми ксеногенными гепатоцитами [54].

В настоящее время неясен полностью механизм действия изолированных гепатоцитов, применяемых для лечения печеночной недостаточности. Коррекция врожденных печеночных энзимопатий трансплантацией изолированных алло- и ксеногенных гепатоцитов доказывает важность выполнения метаболических функций собственно пересаженными клетками [54].

Насущные нужды клинической гепатологии требуют углубленного изучения всего спектра факторов и механизмов, оказывающих лечебный эффект при использовании гепатоцитов. Остается много белых пятен в современном знании ассимиляции и пролиферации пересаженных клеток. Однако актуальность широкого клинического применения живых изолированных гепатоцитов несомненна. В недалеком будущем их использование в качестве временной поддержки функции печени и ее энергозамещение станет одним из важнейших лечебных методов современной медицины.

Основанием для разработки экстракорпоральных систем печеночной заместительной терапии стала вышеупомянутая теория токсинов. Предполагалось, что путем удаления вазоактивных нейро- и гепатотоксичных соединений можно не только уменьшить полиорганные нарушения, но и восстановить функцию печени выше критической границы минимальной функционирующей клеточной массы путем создания улучшенной внутрипеченочной среды для регенерирующих клеток [60].

В мире постоянно ведется разработка новых экстракорпоральных методов детоксикации ОПН. При этом на организм преимущественно влияют 3 группы эффектов: специфические, неспецифические и дополнительные. В основе экстракорпоральных методов лежат четыре основных физико-химических процесса: диффузия, фильтрация (конвекция), сорбция и гравитация (центрифугирование) [55].

До недавнего времени при поражении печени и ОПН традиционно применялись несколько методов экстракорпоральной детоксикации таких как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [22].

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система MARS (разработана в Швеции, впервые применена у человека в 1996 г. является модификацией диализа сорбции, используемого для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсических продуктов. Работа системы Prometheus (Германия, 1999 г.) основана на фракционированной сепарации и абсорбции плазмы с помощью гемодиализа с высокой скоростью потока для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсинов [39].

Система Нера Wash (Германия; исследования у человека продолжаются) во многом похожа на MARS, но отличается значительно более эффективной регенерацией альбумина во вторичном контуре благодаря дополнительным изменениям рН и температуры на уровне фильтра [39].

Результаты исследований у человека представлены для MARS и Prometheus. Доказано, что эти обе системы обеспечивали достоверное улучшение биохимических и неврологических параметров, а система MARS оказывала дополнительный гемодинамический эффект. Применение MARS позволило снизить летальность среди пациентов с ОПН со 100 до 75 % [39]. В России включение методики MARS в комплексную терапию пациентов с ОПН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые процедуры MARS продемонстрировали уникальные свойства данного метода [3].

В то же время метанализ 4 рандомизированных и 2 нерандомизированных исследований с участием пациентов с ОПН, проведенный Khoroog et al. (2004), не выявил какого-либо влияния на смертность. В то же время поисковый анализ (14 исследований, 588 пациентов) Кокрановской базы данных показал значительное снижение смертности у пациентов с ОПН по сравнению со стандартной терапией. В исследовании RELIFE применение системы MARS не сопровождалось увеличением 28-дневной выживаемости по сравнению со стандартной терапией (59,2 vs 60 %). В исследовании HELIOS, в котором изучалась система Prometheus, этот показатель между группами также не различался (66 vs 63 %, $p \geq 0,05$), однако анализ подгрупп показал достоверное улучшение выживаемости у пациентов с ОПН ($p = 0,004$) и MELD ($p = 0,02$) [28].

Трансплантация является эффективной мерой при острой печеночной недостаточности, при которой консервативная терапия вряд ли окажется эффективной [33]. Ввиду возможных летальных осложнений во время трансплантации необходима ранняя консультация в центре трансплантации, как для определения прогноза, так и для подбора доноров. Однако нехватка трупных органов и другие нерешенные проблемы, связанные с трансплантацией, обуславливают необходимость применения альтернативных методов поддержки печени, особенно при ОПН. Смерть пациентов с острой печеночной недостаточностью часто является результатом нехватки донорских органов для трансплантации. Проблема нехватки донорских органов в Соединенных Штатах и в Европе весьма актуальна, но наиболее остро она стоит в азиатских странах [56]. Так, например, в Японии религиозное мировоззрение запретило широко распространенную трупную трансплантацию. Наиболее приемлемым явилось использование органов от живых доноров [36].

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основными причинами летальности при ОПН являются отек мозга с последующим вклиниванием

ствола головного мозга, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность [44]. У 70–80 % больных с ОПН, находившихся в коматозном состоянии, при аутопсии обнаруживается вклинение ствола мозга или мозжечка [58]. Пациенты с ОПН подвержены как бактериальной (грамположительной и грамотрицательной), 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 [44]. Исход ОПН часто непредсказуем в каждом индивидуальном случае.

Наиболее благоприятный прогноз отмечается у пациентов с ОПН, возникшей на фоне вирусного гепатита А или поражения печени, вызванного приемом парацетамола. Выживаемость у них выше таковой даже у больных в коме и у больных с тяжелой коагулопатией. Во всех случаях развития молниеносной печеночной недостаточности (за исключением отравления парацетамолом) используются одни и те же прогностические критерии. При отравлении парацетамолом уровень смертности может достигать 95 %, что обусловлено выраженным ацидозом (рН артериальной крови $< 7,3$). При отсутствии выраженного ацидоза 95% смертность наблюдается у больных с уровнем креатинина $> 3,4$, международным нормализованным коэффициентом (INR) $> 6,5$ и III или IV стадией печеночной энцефалопатии [64].

Без пересадки печени общий уровень смертности (независимо от причины) составляет 70 %. Если причиной развития молниеносной печеночной недостаточности являются 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 энцефалопатии) с выраженным нарушением свертываемости крови или уровнем фактора V < 15 %, выживаемость без пересадки печени не превышает 10 % [44].

В мире на сегодня используются в основном два типа прогностических моделей, оценивающих тяжесть заболевания (APACHE II и III, SAPS II) и количество органных дисфункций (MODS, SOFA) [50].

Очевидно, что применяемые в настоящее время шкалы, применяемые в гепатологии (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 (краткосрочная летальность 46–89 %). Кроме того, прогнозирование исходов ОПН также является проблематичным, так как данная патология часто сливается с тяжелым острым инсультом или сопутствующими заболеваниями.

В мире существует достаточное количество прогностических шкал, критериев и факторов риска ОПН. Каждая из них имеет свои особенности,

но единой системы прогностической оценки ОПН не существует. С целью решения указанных выше проблем в настоящее время проводится европейское многоцентровое проспективное исследование CANONIC-CLIF, в котором изучаются распространенность, факторы риска развития, естественное течение, кратко- и долгосрочная выживаемость и факторы риска смерти при ОПН. В исследование включено 1200 пациентов, госпитализированных по поводу данного осложнения [43].

Выживаемость зависит от способности печени к регенерации, которую предсказать невозможно. Показана 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.

Однако на сегодняшний день ни один показатель не позволяет с абсолютной точностью прогнозировать исход ОПН.

Таким образом, отсутствие единой терминологической формулировки ОПН, нерешенность некоторых вопросов патогенеза, отсутствие ранних диагностических критериев данной патологии, трудность в дифференциальной диагностике, недостаточная эффективность консервативных и параклинических методов лечения, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 6—11.
2. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. — Москва: Медицина, 1978. — 328 с.
3. Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью // Актуал. пробл. трансп. мед. — 2010. — Т. 22, № 4. — С. 139—149.
4. Журавель С.В. Острая печеночная недостаточность // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 26—31.
5. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. — 2001. — № 3. — С. 25—27.
6. Исраилова В.К., Айткожин Г.К. Современные представления о печеночной недостаточности и методы их лечения // Вестн. КАЗМНУ. — 2012. — № 1. — С. 36—44.
7. Каплан Е.Я., Эпштейн И.М. // В кн.: Применение O_2 под повышенным давлением в медицине. — М., 1971. — С. 216—218.
8. Краковский А.И., Поддужный В.И., Федюшина Н.А. и др. Применима ли гипербарическая оксигенация при механической желтухе и острой печеночной недостаточности? // Хирургия. — 1980. — № 1. — С. 60—64.
9. Маевская М.В., Буеверов М.В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 14—19.
10. Максимова И.Е., Фокина Т.С., Самецкая Н.Б. и др. // В кн.: Применение O_2 под повышенным давлением в медицине. — М., 1971. — С. 125—126.
11. Мансуров Х.Х. Важнейшие проблемы современной гепатологии // Клин. мед. — 1987. — Т. 65, № 11. — С. 59—64.
12. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации // Мед. каф. — 2002. — № 2. — С. 18—22.
13. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. — М.: Медицина, 2009. — 240 с.
14. Плеханов А.Н., Чикотеев С.П., Товаршинов А.И. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операций на печени // Мед. иммунол. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 61—66.
15. Черний В.И., Тюменцева С. Г., Шраменко Е. К. Фульминантная печеночная недостаточность. — Донецк, 2010. — 127 с.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Медицина, 1999. — 859 с.
17. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. pharm. and therap. — 2011. — Vol. 89. — P. 806—815.
18. Angeli P., Morando F., Cavallin M. Hepatorenal syndrome // Contrib. Nephrol. — 2011. — N 174. — P. 46—55.
19. 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. — Vol. 45, N 1. — P. 47—49.
20. 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 // Hepatol. — 2012. — Vol. 55. — P. 1164—1171.
21. Bantel H., Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure // Front. Physiol. — 2012. — Vol. 79. — P. 56—64.
22. Bekhchandani J., Metcalfe M., Illouz S. Extracorporeal liver perfusion system for artificial liver support across a membrane // J. Surg. Res. — 2011. — Vol. 171. — P. 139—147.
23. Belir B.M., Guinette D., Karrer F. et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure // Liver Transpl. — 2000. — N 6. — P. 32—40.
24. Berghe T.V., Van Loo G., Saelens X. et al. Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD // J. Biol. Chem. — 2004. — N 4. — P. 49—53.
25. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A. Acute liver failure // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 190—201.
26. Bramhall S.R. Aetiology and outcome of acute liver failure // HPB (Oxford). — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 429—434.

27. Butterworth R.F. Reprint of: Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets // *Neurochem. Int.* — 2012. — Vol. 60. — P. 715–722.
28. Canbay A., Tacke F., Hadem J. et al. Acute liver failure: a life-threatening disease // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2011. — Vol. 108, N 42. — P. 714–720.
29. Cao H., Yang J., Yu J. Therapeutic potential of transplanted placental mesenchymal stem cells in treating Chinese miniature pigs with acute liver failure // *BMC Med.* — 2012. — Vol. 6, N 10. — P. 56–65.
30. Chari R.S., Collins B., Magee J.C. et al. Brief report: Treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 234–237.
31. Cox N.R., Mohant S.R. Acute Liver Failure // *Hospital Physician.* — 2009. — Vol. 34. — P. 7–15.
32. Foley D.P., Vittimberga F.J., Quarfordt S.H. et al. Biliary secretion of extracorporeal porcine livers with single and dual vessel perfusion // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 68. — P. 362–368.
33. 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. — Vol. 6, N 1. — P. 190–196.
34. Hay J.E. Liver disease in pregnancy // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47, N 3. — P. 1067–1076.
35. Harbrecht B.G. Predicting outcome in patients with acute liver failure: what works best? // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40, N 5. — P. 1666–1667.
36. Hattori H., Higuchi Y., Tsuji M. Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure // *Transplantation.* — 1998. — Vol. 65. — P. 686–692.
37. Hoofnagle J.H., Carithers R.L., Shapiro C. et al: Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21. — P. 240–252.
38. Karkhanis J., Lee W.M., Brown R.S. Steroid use in drug induced and cryptogenic causes of acute liver failure // *AASLD.* — 2008. — Vol. 48, N 4. — P. 446–447.
39. Kobashi-Margáin R.A., Gavilanes-Espinar J.G., Gutiérrez-Grobe Y. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure // *Ann. Hepatol.* — 2011. — N 5. — P. 70–76.
40. Kora S.A., Doddamani G.B., Doddamani U., Subacute Hepatic Failure // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2011. — Vol. 5, N 1. — P. 134–137.
41. Kumar R., Bhatia V. Structured approach to treat patients with acute liver failure: A hepatic emergency // *Indian J. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 16, N 1. — P. 1–7.
42. Lacaille F. Liver transplantation and liver cell transplantation // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36, N 3. — P. 304–307.
43. Laleman W., Verbeke L. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions // *Exp. Rev. Gastroenter. & Hepatol.* — 2011. — Vol. 5, N 4. — P. 523–537.
44. Lee W.M. Liver: determining prognosis in acute liver failure // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9, N 4. — P. 192–194.
45. Liu H.M., Wang X.B., Zeng H. Survival analysis of short-term prognosis of patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2012. — Vol. 92, N 1. — P. 21–24.
46. Mochida S., Takikawa Y., Nakayama N. Diagnostic criteria of acute liver failure // *Hepatology Res.* — 2011. — Vol. 41, N 9. — P. 805–812.
47. Mohanty A.K., Schiff E.R. The dilemma of idiopathic fulminant hepatic failure // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — N 5. — P. 48–50.
48. Nibourg G.A., Chamuleau R.A., van Gulik T.M. Proliferative human cell sources applied as biocomponent in bioartificial livers: a review // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2012. — Vol. 12, N 7. — P. 905–921.
49. O'Grady J.G. Acute liver failure // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 148–154.
50. Pathikonda M., Munoz S. Acute Liver Failure // *Ann. of Hepatol.* — 2010. — Vol. 9, N 1. — P. 7–14.
51. Patel D., Mc Phail M.J., Cobbold J.F. Hepatic encephalopathy // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* — 2012. — Vol. 73, N 2. — P. 79–85.
52. Patton H., Misel M., Gish R.G. Acute Liver Failure in Adults: An Evidence-Based Management Protocol for Clinicians // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 8, N 3. — P. 161–212.
53. Paugam-Burtz C., Wendon J. Case Scenario: Postoperative Liver Failure after Liver Resection in a Cirrhotic Patient // *Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 116. — P. 705–711.
54. Rust C., Gores G.J. Hepatocyte transplantation in acute liver failure: A new therapeutic option for the next millennium? // *Liver Transpl.* — 2000. — N 6. — P. 41–43.
55. 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. Liv. Dis.* — 2009. — Vol. 18, N 3. — P. 311–316.
56. Sass D.A., Shakil A.O. Fulminant hepatic failure // *Liver Transpl.* — 2005. — Vol. 11, N 6. — P. 594–605.
57. Sedhain A., Adhikari S., Regmi S. Fulminant hepatic failure due to dengue // *Kathmandu Univ. Med. J.* — 2011 — Vol. 9, N 34. — P. 71–73.
58. Slack A., Wendon J. Acute liver failure // *Clin. Med.* — 2011. — Vol. 11, N 3. — P. 254–258.
59. Strom S.C., Fisher R.A., Thompson M.T. et al. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure // *Transplantation.* — 1997. — Vol. 63. — P. 559–569.
60. Stutchfield B.M., Simpson K., Wigmore S.J. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support // *Br. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98. — P. 623–631.
61. Sundaram V., Shaikh O.S. Acute liver failure: current practice and recent advances // *Gastroenterol. — Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40, N 3. — P. 523–539.

62. Trey C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure / In: H. Popper, F. Schaffner (eds): Progress in Liver Failure. — New York, Grune and Stratton, 1970. — P. 282–298.

63. Tritto G., Davies N.A., Jalan R. Liver replacement therapy // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 33, N 1. — P. 70–79.

64. Wlodzimirow K.A., Eslami S., Abu-Hanna A. Acute liver failure: what is it? // Hepatol. — 2012. — Vol. 55, N 4. — P. 1306–1307.

65. Yarze J.C., Tulloss R.E. Acute Liver Injury and Renal Failure Due to Poisonous Mushroom (*Amanita bisporigera*) Ingestion // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107, N 5. — P. 790–791.

Сведения об авторах

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник Бурятского филиала Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670002, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 1б; e-mail: plehanov.a@mail.ru)