

**С.П. Лукашик\*, И.А. Карпов**УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней,  
Минск, Беларусь

# ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

**S.P. Lukashyk\*, I.A. Karpov**

Belarussian stat medical university, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

## ACUTE LIVER FAILURE IN ADULTS: ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, METHODS OF CORRECTION

### Резюме

В статье проведена систематизация информации об этиологии, эпидемиологии и клинических проявлениях острой печеночной недостаточности. Приведены статистические данные о частоте ее встречаемости при разных нозологических формах, описаны наиболее часто развивающиеся осложнения, изложены основные подходы к терапии. Цель обзора — улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая печеночная недостаточность, поражение печени, осложнения, методы терапии

**Для цитирования:** Лукашик С.П., Карпов И.А. ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 171-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

### Abstract

Information on etiology, epidemiology and clinical manifestations of acute liver failure is systemized. The review provides statistics on the frequency of its occurrence in different nosological manifestations, describes the most frequent developed complications and the main approaches to therapy.

Aim: to raise awareness of acute liver failure among physicians.

**Key words:** acute liver failure, liver disease, complications, treatment

**For citation:** Lukashyk S.P., Karpov I.A. ACUTE LIVER FAILURE IN ADULTS: ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, METHODS OF CORRECTION. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 171-180. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени, АН — аналоги нуклеоз(т)идов, ВГА — вирус гепатита А, ВГВ — вирус гепатита В, ВГЕ — вирус гепатита Е, ВГС — вирус гепатита С, ВЧД — внутричерепное давление, ОПН — острая печеночная недостаточность, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПН — печеночная недостаточность, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СВР — системная воспалительная реакция, ЦП — цирроз печени

## Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) характеризуется острым, быстро прогрессирующим поражением печени с высоким процентом летальных исходов. Прогноз заболевания во многом зависит от своевременной диагностики и уточнения повреждающего фактора, ранней правильно на-

значенной этиотропной и патогенетической терапии. Литературные данные по ОПН постоянно обновляются. Представленный обзор основан на результатах анализа опубликованных исследований в отечественной и зарубежной литературе, включая современные международные подходы к ведению пациентов с острой печеночной недостаточностью, рекомендациях, базирующихся на мнении отдель-

\*Контакты/Contacts. E-mail: svetlanalukashik@mail.ru

ных экспертов, и согласуется с руководством Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) по лечению пациентов с острой печеночной недостаточностью.

**Цель обзора** — улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

## Определение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — обобщающий термин, который применяется для обозначения быстро развивающегося снижения синтетической способности печени, сочетающейся с выраженной коагулопатией (снижением протромбинового индекса (увеличением протромбинового времени/МНО  $\geq 1,5$ )), различной степенью снижения ментальной функции (энцефалопатией), у пациентов без цирроза печени (ЦП) или хронического гепатита, с продолжительностью заболевания менее 26 недель [32]. С учетом времени развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) после появления желтухи могут применяться следующие термины: сверхострая ПН (менее 7 дней); острая ПН (от 7 до 21 дня); подострая ПН (более 21 дня и менее 26 недель). Следует отметить, что данные определения напрямую не указывают на этиологический фактор повреждения печени [32].

## Этиология острой печеночной недостаточности

Наиболее частыми причинами ОПН у взрослых являются медикаментозные и вирусные повреждения печени. Так в Австралии, Дании, Соединенном Королевстве и США в качестве основного этиологического фактора ОПН выступает ацетаминофеновая токсичность, в то же время в странах Азии и некоторых странах Европы — гепатотропные вирусы [33]. В качестве примера. В США в период между 1998 и 2007 годами зарегистрировано 1147 случаев развития ОПН, причинами которой были передозировка ацетаминофена (46%), идиосинкразические реакции на лекарственные препараты (12%), вирус гепатита В (7%), вирус гепатита А (3%), в 14% случаев причина ОПН не была установлена [33]. В Соединенном Королевстве с 1973 по 1991 год описано 1014 случаев ОПН: 57% из них были индуцированы ацетаминофеном, 9% — вирусами гепатитов В и D [43]. В то же время во Франции из описанных 502 случаев ОПН, в период с 1972 по 1990 год, 45% были связаны с вирусами гепатита В и D и только 2% с ацетаминофеновым воздействием [43]. Похожая статистика наблюдалась в Японии, где с 1998 по 2006 год зарегистрировано 856 случаев ОПН, в развитии которой в 51% случаев

участвовали гепатотропные вирусы (в 42% — вирус гепатита В) и 10% были обусловлены воздействием лекарственных препаратов (в том числе ацетаминофеном) [44].

### Вирусные гепатиты

В развитии ОПН основная роль отводится вирусам гепатитов А, Е, В, D и С, в меньшей степени — вирусам герпетической группы (цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра, вирусам герпеса 1, 2, 3 типов). В литературе описаны клинические случаи, когда тяжелое повреждение печени было вызвано аденовирусами [33].

Вирусы гепатитов А (ВГА) и Е (ВГЕ) передаются фекально-оральным механизмом и тяжелое повреждение печени наиболее часто вызывают в эндемичных регионах. В США на долю ОПН, вызванной ВГА, приходится до 4% случаев [4]. ВГЕ обуславливает развитие ОПН преимущественно у беременных женщин в эндемичных странах, увеличивая смертность от данной патологии от 15% до 25%. Во многих других регионах (не считающихся эндемичными) роль данного вируса в поражении печени, в том числе с развитием ОПН, по-видимому, пока еще не до конца оценена. Так, по данным литературы, в странах Европы при расшифровке этиологии криптогенной ОПН у госпитализированных пациентов в 10% случаев был выявлен ВГЕ [36].

В некоторых азиатских, средиземноморских странах и странах Европы наиболее частой причиной ОПН считается вирус гепатита В (ВГВ) [33]. В США на долю ВГВ приходится до 8% всех случаев ОПН [4]. Вирус гепатита D вызывает ОПН чаще в случаях коинфекции с ВГВ. До сих пор остается предметом дискуссии вопрос о том, может ли вызывать ОПН вирус гепатита С (ВГС).

К редким возбудителям, способным индуцировать развитие ОПН, относятся цитомегаловирус (описана ОПН после трансплантации печени, когда реципиент уже был инфицирован вирусом, и подвергался тяжелой иммуносупрессии) и вирус Эпштейна-Барра. В литературе существуют указания на ОПН, вызванную вирусами герпеса 1, 2 и 3 типа, в основном у лиц с иммуносупрессией на фоне приема глюкокортикоидов, у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, миелодиспластическим синдромом, после трансплантации печени (чаще с одновременным поражением других органов желудочно-кишечного тракта и легких), у беременных женщин, и крайне редко — у иммунокомпетентных лиц [32, 45]. При этом герпетические высыпания на коже встречались только в 50% из описанных случаев. У иммуносупрессированных пациентов описана ОПН, вызванная аденовирусами группы С тип 5 и парвовирусом В 19 [50].

*Лекарственные препараты и токсины* вызывают развитие ОПН в 5–18% случаев. Фатальное токсическое воздействие на печень могут оказывать многие

соединения, попадая в организм в больших количествах (дозозависимая токсичность), а у некоторых пациентов — и в терапевтических дозах (идиосинкразическая гепатотоксичность). Описаны клинические случаи возникновения ОПН после приема некоторых пищевых добавок и лекарственных растений.

Одним из наиболее широко используемых во всем мире лекарственных средств является ацетаминофен (парацетамол). Известно, что к развитию гепатотоксичности приводит однократная доза препарата 10 г и более. Случаи попадания токсических концентраций ацетаминофена в организм описаны чаще при приеме препарата с суицидальной целью или при одновременном его назначении с комбинарованными лекарственными средствами, в состав которых входил ацетаминофен, а также при неконтролируемом применении последнего с целью обезболивания.

Редкие случаи развития ОПН наблюдались при приеме и более низких доз ацетаминофена (н., 3-4 г в сутки): у пациентов, длительно употребляющих алкоголь, или принимающих лекарственные средства, которые стимулируют систему цитохромов P450 (в частности CYP2E1), например противосудорожные препараты. Идиосинкразическая печеночная недостаточность в большинстве случаев развивается в течение первых 6 месяцев с момента начала приема препарата. Лекарства (даже потенциально токсичные), которые принимаются пациентами длительно (в течение 1-2 лет и более) обычно не бывают причиной острого (*de novo*) повреждения печени [45].

*Отравления грибом* в 95% случаев обусловлено *Amanita phalloides* и *Galerina*, что ежегодно служит причиной смерти сотен людей в странах Европы и США. *Amanita* содержат два токсина: фаллоидин и  $\alpha$ -аманитин (оба гепатотоксичны). Отравление обусловлено преимущественно  $\alpha$ -аманитином, который обладает дозозависимым, прямым гепатотоксическим действием на печень, нарушая синтез мРНК в гепатоцитах [28]. Тестов для подтверждения наличия токсинов этих грибов в крови не существует. Диагноз можно заподозрить по клинико-anamnestическим данным и развитию тяжелого интестинального синдрома, возникающего в течение нескольких часов после употребления грибов в пищу [45, 53].

*Аутоиммунный гепатит* манифестирует с ОПН редко, характеризуется тяжелым и быстро прогрессирующим течением. Установить правильный диагноз помогает наличие гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови (однако иногда последние могут отсутствовать, что затрудняет диагностику заболевания) [45]. Для подтверждения диагноза в ряде случаев необходимо применение пункционной биопсии печени.

*Болезнь Вильсона* — редкая причина ОПН (2-3% случаев в США). По статистике около 5% всех пациентов, поступающих для проведения трансплантации печени, переносят ОПН, связанную с данной патологией [14]. Болезнь Вильсона наблюдается чаще у лиц молодого возраста; чаще у женщин, чем у мужчин (с соотношением от 2:1 до 4:1 в разных регионах). ОПН, развивающаяся на фоне болезни Вильсона, имеет молниеносное течение с высоким уровнем летальности и характеризуется рядом клинических особенностей. Манифестирует внезапно возникающей гемолитической анемией (с отрицательной реакцией Кумбса), увеличением уровня билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) с низкими или нормальными значениями щелочной фосфатазы и умеренным повышением аминотрансфераз, мало характерным для ОПН другой этиологии. Соотношение АсАТ/АлАТ часто  $> 2$ . Развивающаяся коагулопатия не корректируется введением витамина К. Наблюдается быстрое прогрессирование почечной недостаточности. При установлении диагноза необходимо учитывать: уровень церулоплазмينا (как правило, снижен, но в ряде случаев (15%) может быть и нормальным); содержание меди в сыворотке крови и в моче (как правило, высокие); соотношение общего билирубина и щелочной фосфатазы (более 2 — непрямой индикатор болезни Вильсона); наличие колец Кайзера-Флейшера; содержания меди в гепатобиоптате [14, 47].

*Тромбоз печеночных вен* (синдром Бадда-Киари) — заболевание полиэтиологическое. Часто возникает у пациентов со злокачественными поражениями системы крови при проведении у пациентов химиотерапии для подготовки их к трансплантации костного мозга, при миелопролиферативном синдроме, дефиците фактора V, протеина C, протеина S или антитромбина III. К редким причинам заболевания относят радиационное повреждение и токсическое воздействие некоторых препаратов, содержащих травы. В 20% случаев синдром Бадда-Киари возникает у женщин, которые принимают контрацептивы (как минимум в течение 2 недель), у беременных и женщин в послеродовом периоде [10]. У пациентов часто развиваются гепатомегалия, боли в животе, асцит. Диагноз может быть установлен при помощи КТ, доплеросонографии, магниторезонансной венографии. Может понадобиться проведение трансплантации печени [53].

*Ишемическое повреждение печени* и ОПН могут быть обусловлены кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда, длительным периодом сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, периодом значительной гиповолемии/гипотензии или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [48]. В отдельных случаях гипотензия или

гипоперфузия могут быть лекарственно обусловлены воздействием ниамина [9], кокаина, метамфетамина [26]. Физикальные изменения при этом у пациентов могут отсутствовать или выявляться только на ЭКГ. Обычно в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение уровня аминотрансфераз с тенденцией к быстрому снижению при стабилизации гемодинамики. Прогноз у данного контингента пациентов определяют темпы коррекции сердечной недостаточности и устранение других причин ишемии [45].

*Острая жировая печень беременных* (HELLP синдром) развивается у небольшого количества женщин в конце беременности, ассоциируется с увеличением материнской смертности и гибелью плода. Риск возникновения ОПН увеличивается при манифестации в этот период герпетической инфекции. Развивается триада симптомов: желтуха, коагулопатия, тромбоцитопения, иногда гипогликемия. Диагноз подтверждается выявлением стеатоза при морфологическом исследовании печени. Прогноз определяют ранняя диагностика и своевременно оказанная квалифицированная медицинская помощь. Восстановительный процесс после родов быстрый, но в некоторых случаях требовалось проведение трансплантации печени уже в послеродовом периоде [20].

*Раковое поражение печени* наблюдается при раке молочной железы [35], мелкоклеточном раке легких [2], лимфоме [58], меланоме [38] и может приводить к развитию ОПН. В связи с этим, пациентам с ОПН, у которых в анамнезе имелись злокачественные новообразования, для уточнения диагноза необходимо проведение тщательного обследования с использованием УЗИ и КТ внутренних органов, выполнением пункционной биопсии печени. В 20-40% случаев этиология ОПН остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования. Таким пациентам должна быть проведена пункционная биопсия печени и применены иммуногистохимические методы исследования биоптата.

## Лечение острой печеночной недостаточности

Общие положения лечебной тактики при ОПН во многом определяются этиологией заболевания, так как своевременное воздействие на этиологический фактор может способствовать снижению летальности и количества случаев, требующих проведения трансплантации печени. У пациентов с относительно благоприятным прогнозом необходимы мероприятия, направленные на поддержание основных жизненно важных функций:

коррекция гемодинамических и метаболических показателей, при необходимости восполнение и поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК), лечение инфекций и патологии желудочно-кишечного тракта, осуществление парентерального и энтерального питания. У пациентов с неблагоприятным прогнозом в ранние сроки следует планировать проведение трансплантации печени.

### *Лечение ОПН при вирусных гепатитах*

При ОПН, обусловленной воздействием на печень вирусов гепатитов А, С и Е, противовирусные препараты не назначаются ввиду отсутствия эффективности последних. Лечение пациентов проводится назначением интенсивной поддерживающей терапии.

Следует ли назначать противовирусную терапию пациентам с ОПН, вызванной вирусом гепатита В, длительное время было предметом дискуссий. К настоящему времени доказательная база включает результаты нескольких исследований, которые обосновывают преимущества назначения аналогов нуклеоз(т)идов (АН). В одном из них было продемонстрировано, что при включении в терапию ламивудина для пациентов с тяжелым ОГВ, значительно снизились, по сравнению с контрольной группой, процент летальных исходов (7,5% против 25%) и частота развития ОПН (20% против 42,5%) [59]. В других исследованиях — подтверждены преимущества назначения (улучшение прогноза) и безопасность ламивудина при лечении пациентов с острым тяжелым или фульминантным гепатитом В [60]. В дальнейшем исследовались эффективность и безопасность лечения ОПН энтекавиром [25], тенофовиром [7], телбивудином [34] и были получены хорошие результаты. Все АН назначаются непродолжительным курсом, что не позволяет выработаться резистентности ВГВ, и имеют неоспоримые преимущества для пациентов, готовящихся к проведению трансплантации печени, так как обрывают вирусную репликацию и устраняют возможность инфицирования трансплантата печени.

Пациенты, у которых в качестве этиологического фактора предполагается, либо подтверждена, роль герпесвирусов I, II или III типов, нуждаются в терапии ацикловиром в дозе 10-30 мг/кг/сут.

### *Лечение ОПН, вызванной отравлением лекарственными средствами*

Установлено, что при приеме больших доз ацетаминифена терапевтически оправданным является раннее (с момента приема препарата прошло менее 4 часов) назначение активированного угля, до введения N-ацетилцистеина, чтобы не снизить клинический эффект последнего [54]. Активированный уголь назначается в дозе 1 г/кг (максимальный эффект — в течение первого часа от начала

приема таблеток). В многочисленных контролируемых исследованиях в качестве антидота была показана эффективность (улучшение микроциркуляции в ткани печени, снижение смертности) и безопасность N-ацетилцистеина [29]. Раннее введение N-ацетилцистеина рекомендуется в случаях установления факта приема ацетаминофена, обнаружения препарата в крови или при наличии высокого уровня аминотрансфераз, которые указывают на тяжелое повреждение печени или его прогрессирование, а также когда факт приема ацетаминофена точно не установлен, но подозревается. N-ацетилцистеин назначается внутрь (пероральный прием или зондовое введение) в стартовой дозе 140 мг/кг разбавленной до 5% раствора, с последующим проведением поддерживающей терапии N-ацетилцистеином по 70 мг/кг внутрь каждые 4 ч — еще 17 введений. В случаях невозможности перорального приема N-ацетилцистеина (желудочно-кишечное кровотечение, коматозное состояние пациента) препарат вводится в/в в дозе 150 мг/кг в 5% растворе глюкозы в течение 15 мин (стартовая доза), с последующей поддерживающей терапией — 50 мг/кг в течение 4 часов, затем 100 мг/кг в течение следующих 16 часов [45]. В плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 173 пациента с ОПН, развившейся от различных причин (употребление лекарственных препаратов, но не ацетаминофена, воздействие ВГВ, при аутоиммунном гепатите, с неустановленной этиологией) при назначении N-ацетилцистеина была продемонстрирована значительно более высокая дотрансплантационная выживаемость (40% против 27%) [31].

*Лечение ОПН при отравлении грибами* необходимо начинать максимально рано с промывания желудка, введения активированного угля через назогастральный зонд, восполнения водно-электролитного баланса. Назначение активированного угля обусловлено связыванием амотоксина и ассоциируется с лучшей выживаемостью по сравнению с назначением только поддерживающей терапии. Дополнительные методы терапии включают использование силибинина/силিমарина и пенициллина G. Действие силибинина основано на его способности препятствовать захвату  $\alpha$ -аманитина гепатоцитами и повышать антиоксидантную активность. Препарат может быть эффективен в течение первых 48 часов после употребления грибов. Силимарин назначается в средней дозе 30-40 мг/кг в день в течение 3-4 дней [22]. Часто его прием сочетают с введением N-ацетилцистеина [39], однако в исследованиях на животных эффективность последнего не была подтверждена. Эффективность пенициллина G также подтверждена не во всех клинических исследованиях. В США данный препарат назначают пациентам с установленным фактом отравления грибами или при подозрении

на него в дозе от 300 тыс. до 1 млн. ЕД в сутки [39]. Несмотря на то, что при отравлении грибами описаны случаи благоприятного исхода при адекватном и раннем назначении лечения, без трансплантации печени процент выживаемости пациентов обычно очень низкий. Поэтому именно этот метод часто является единственным способом сохранения жизни пациентам.

*Лечение ОПН при болезни Вильсона* должно быть направлено на снижение уровня меди в плазме крови [47] и купирование гемолиза. Применение пеницилламина не рекомендуется. Может использоваться альбуминовый диализ, продолжительная гемофильтрация, плазмоферез, однако такая терапия не всегда успешна. Пациентам, у которых развилась ОПН, может потребоваться трансплантации печени [47], и они незамедлительно должны быть внесены в лист ожидания.

*Лечение ОПН при аутоиммунных гепатитах* включает назначение глюкокортикостероидов в дозе по преднизолону 40-60 мг/сутки. В клинических случаях, когда состояние пациентов соответствует критериям, позволяющим произвести раннюю трансплантацию печени, необходимо рассмотреть возможность ее применения даже в период приема глюкокортикостероидов [45] (не дожидаясь предполагаемого эффекта от лечения).

*Лечение ОПН, развившейся на фоне HELLP-синдрома.* Рекомендуется наблюдение в акушерско-гинекологическом стационаре и экстренное родоразрешение [45].

*Лечение ОПН, развившейся на фоне ишемии («шоковая печень»).* Основным направлением лечения является кардиоваскулярная поддержка (нормализация кровотока). Трансплантация печени, как правило, не проводится. Исход благоприятен при условии быстрого устранения причин ишемии печени [45].

*Лечение ОПН, развившейся на фоне синдрома Бадда-Киари* предполагает проведение трансплантации печени, при условии исключения метастазов.

## Лечение осложнений острой печеночной недостаточности

После устранения воздействия этиологического фактора, лечение ОПН продолжается в отделении интенсивной терапии. Поскольку у большинства пациентов с ОПН развивается сосудистая дисфункция, особое значение представляет применение препаратов, улучшающих показатели гемодинамики.

*Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии (ПЭ) и повышенного внутричерепного давления (ВЧД)*

Отек головного мозга и повышенное ВЧД являются самыми тяжелыми осложнениями ОПН. Отек может способствовать ишемическому и гипоксическому повреждению мозга с формированием у выживших пациентов длительного неврологического дефицита, вклинению головного мозга и летальному исходу [57]. Патогенетические механизмы данных состояний до конца непонятны. Вероятнее всего, в патологическом процессе участвуют несколько факторов, в том числе осмотические нарушения в головном мозге и повышение мозгового кровотока в связи с нарушением цереброваскулярной ауторегуляции. Ситуацию могут провоцировать воспаление и/или инфекция, а также другие факторы, которые пока еще до конца не установлены [57].

Лечение энцефалопатии I степени предусматривается динамическое наблюдение за уровнем сознания и создание условий для минимизации риска возникновения возбуждения. Пациенты могут лечиться в отдельной палате с индивидуальным сестринским постом, но более предпочтительным является их пребывание в ОРИТ. В случае прогрессирования ПЭ до II ст. и выше показано обследование с целью уточнения всех возможных причин повышения ВЧД и нарушения ментального статуса (н., исключение внутричерепного кровоизлияния). С диагностической целью используется КТ, МРТ головного мозга.

При ранних стадиях ПЭ следует избегать седации пациентов. Трудно управляемое возбуждение может быть купировано назначением бензодиазепинов короткого действия в малых дозах.

В настоящее время существует множество доказательств того, что важную патогенетическую роль в развитии церебрального отека и внутричерепной гипертензии играет аммиак. Его влияние на ЦНС продемонстрировано на моделях животных [57] и подтверждено в некоторых клинических исследованиях. На основании этих данных и предыдущем опыте лечения ПЭ у пациентов с ЦП было высказано предположение об эффективности применения лактулозы для снижения уровня аммиака, профилактики и лечения отека головного мозга. По результатам проведенных исследований установлено, что терапия лактулозой ассоциируется с небольшим увеличением продолжительности жизни, в то же время не отмечено никакой разницы в тяжести течения ПЭ или в долгосрочном прогнозе выживаемости пациентов [3]. Этот факт особенно важен для планирующейся трансплантации печени. В то же время следует учитывать, что применение лактулозы может стимулировать повышенное газообразование в кишечнике и приводить к развитию дискинезии желчного пузыря, что вызывает затруднение при проведении трансплантации печени [31,32]. Для коррекции гипераммо-

ниемии могут назначаться препараты L-орнитин-L-аспартата в дозе 20-40 грамм в сутки внутривенно. Гипоаммониемическое действие препаратов связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы — ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин) и глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). L-орнитин и L-аспартат являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины. Однако в исследованиях не было показано влияние препарата на выживаемость пациентов с ОПН [4].

При прогрессировании ПЭ до III — IV ст. пациентам придается положение с приподнятым до 30° головным концом [43], осуществляется интубация трахеи, в пищевом рационе ограничивается содержание белка, продолжается коррекция гемодинамических и почечных показателей, контроль уровня глюкозы, электролитов, кислотно-основного равновесие. Необходимы частые осмотры с оценкой неврологического статуса и признаков повышенного ВЧД.

Появившиеся судороги, с одной стороны, можно рассматривать как манифестацию печеночной комы и повышенного ВЧД, с другой стороны, судорожная активность самостоятельно может способствовать резкому повышению ВЧД [46], стать причиной церебральной гипоксии и отека головного мозга, поэтому требует незамедлительного купирования. Однако назначать седативные препараты при ОПН следует с осторожностью из-за нарушения их метаболизма и затруднения под их действием оценки психического статуса пациента. С этой целью возможно использование фенитоина и низких доз бензодиазепинов. Существует мнение экспертов, согласно которому фенитоин следует применять профилактически, так как судорожная активность может быть бессимптомной [46]. Однако не все проведенные клинические исследования показали благоприятного воздействия препарата на предотвращение судорог, отека головного мозга или выживаемость [5].

*Лечение и профилактика повышенного ВЧД* включает постоянный мониторинг, уменьшение тактильной стимуляции (полный покой пациента), профилактику гипотензии и гипоксемии. Пока не доказали свою надежность такие методы мониторингирования ВЧД, как транскраниальная доплеровская ультразвуковая спектроскопия в ближней инфракрасной области, измерение сыровоточных S-110 бета и нейроспецифической эналазы [30, 42, 54, 56]. До сих пор нет единого мнения о необходимости использования мониторов для определения и динамического контроля ВЧД. Однако учитывая, что клинические признаки повышенного ВЧД присутствуют далеко не всегда и в типичных случаях появляются только на поздних стадиях заболевания, а результаты КТ часто недостоверны и мало-

доказательны, большинство специалистов считают, что без использования мониторов раннее распознавание отека головного мозга невозможно. Цель мониторинга — поддержание ВЧД на уровне ниже 20 мм рт. ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД — разница средним артериальным и внутричерепным давлением) на уровне более 60 мм рт.ст. [31, 32]. Оценка этих показателей помогает успешному проведению поддерживающей терапии пациентов в ожидании восстановления достаточной массы функционирующих гепатоцитов или донорской печени, предотвращает развитие синдрома вклинения. Такой мониторинг важен перед ортотопической трансплантацией печени (рефрактерное повышенное ВЧД и/или сниженное ЦПД рассматриваются как противопоказания во многих центрах), необходим во время проведения операции, когда колебания гемодинамических показателей могут стать причиной изменения давления в головном мозге, а также в раннем послеоперационном периоде [44]. Существуют клинические исследования, указывающие, что при использовании мониторов можно получить полезную информацию и повысить выживаемость пациентов с ОПН, однако контролируемых исследований, доказывающих эти факты, в настоящее время нет. Измерение уровня ВЧД может осложняться появлением внутричерепных кровоизлияний и присоединением инфекционных осложнений, особенно у больных с коагулопатией. В США наиболее часто применяют эпидуральные датчики. Показатель осложнений при этом минимален (3,8% случаев) [6]. Согласно результатам нескольких клинических исследований при использовании таких датчиков следует одновременно проводить коррекцию параметров коагуляции с использованием рекомбинантного активированного фактора VII что позволит шире использовать мониторы в клинической практике [52].

Таким образом, у пациентов с ПЭ III и IV стадий и пациентов, готовящихся к трансплантации печени, рекомендуется мониторинг ВЧД и ЦПД. Желательно поддерживать уровень ВЧД ниже 20–25 мм рт.ст, ЦПД — выше 60 мм рт.ст. Согласно данным, полученным на пациентах с нейротравмой и отеком головного мозга, поддержание ЦПД выше 70 мм рт.ст. улучшает неврологические исходы. При отсутствии в ОРИТ мониторов, необходим тщательный контроль клинических признаков интракраниальной гипертензии для раннего распознавания симптомов дислокации головного мозга.

Согласно данным, полученным в РКИ, внутривенное введение манитола у больных с ОПН в короткие сроки эффективно корректировало эпизоды повышенного ВЧД и коррелировало с улучшением выживаемости пациентов [44]. Поэтому для кратковременного снижения ВЧД рекомендуется назначение манитола в дозе 0,5–1 г/кг внутри-

венно болюсно (можно вводить повторно 1–2 раза, при этом осмоляльность сыворотки крови должна быть менее 320 мосм/л). Однако следует помнить, что при использовании манитола возможно развитие гиперосмолярности или гипернатриемии, а также при наличии сопутствующей почечной недостаточности — перегрузки объемом, что требует дополнительного использования диализа для удаления избытка жидкости в организме [32, 45]. Профилактическое назначение манитола не рекомендуется.

Быстрым способом снижения ВЧД является гипервентиляция с редукцией  $\text{PaCO}_2$  до 25 — 30 мм рт.ст. [55]. В то же время, существует мнение, что вазоконстрикция, вызванная гипервентиляцией, может приводить к ухудшению церебрального отека из-за гипоксии головного мозга [45]. Несмотря на то, что гипервентиляция на выживаемость пациентов с ОПН не влияет (данные РКИ), а эффект от ее применения кратковременен [55], у небольшого количества пациентов, утративших ауторегуляцию кровотока, интракраниальное кровообращение восстанавливается. Такой метод терапии имеет преимущества в период, когда церебральная гиперемия начинает переходить в отек головного мозга, а также в сложных клинических ситуациях жизнеугрожающей, неконтролируемой введением манитола и другими методами, внутричерепной гипертензии для предотвращения (замедления) развития синдрома вклинения [45]. Профилактическое использование гипервентиляции не рекомендуется.

При лечении рефрактерной интракраниальной гипертензии, особенно когда она не контролируется другими способами, могут использоваться короткодействующие барбитураты (тиопентал и пентобарбитал), которые эффективно снижают ВЧД. Однако их использование часто ограничивает выраженная системная гипотензия, что может потребовать дополнительных мер по поддержанию адекватного среднего АД [17].

Глюкокортикостероиды часто используют для предотвращения и лечения повышенного ВЧД, обусловленного опухолями мозга и некоторыми инфекциями ЦНС. Однако в контролируемом исследовании у пациентов с ОПН не было показано преимуществ в отношении контроля отека мозга или улучшения выживаемости [46]. В связи с этим у больных с ОПН не рекомендуется назначать кортикостероиды для контроля повышенного ВЧД.

Умеренная гипотермия пациентов (32–34°C) может предотвращать или контролировать повышение ВЧД у пациентов с ОПН. Эффекты были доказаны в экспериментальных моделях на животных [8], возможно за счет предотвращения развития гиперемии, изменения метаболизма аммиака в головном мозге или глюкозы, или из-за комбинации механизмов. В то же время, эффекты гипотермии у пациентов с ОПН не изучались в РКИ, одна-

ко небольшой клинический опыт их подтверждающий существует [24]. Возможные неблагоприятные эффекты гипотермии включают возрастание риска развития инфекционных осложнений, нарушения коагуляции и возникновение сердечных аритмий [32].

#### *Лечение и профилактика инфекционных осложнений*

У всех пациентов с ОПН имеется потенциальный риск развития бактериальной [48], грибковой инфекций и сепсиса, которые могут препятствовать проведению трансплантации печени или осложнять послеоперационный период. Некоторые исследования доказывают связь между инфекцией и/или системной воспалительной реакцией (СВР) и прогрессированием ПЭ до более глубокой стадии [49]. Поэтому при ОПН следует более тщательно отслеживать развитие инфекционных осложнений, своевременно и быстро начинать антибактериальную или противогрибковую терапию. Для диагностики инфекционных осложнений проводятся посевы мочи, мокроты и крови с целью раннего назначения адекватной антибиотикотерапии.

Важный вопрос о необходимости назначения пациентам антибиотиков с целью профилактики бактериальных инфекций пока не имеет однозначного ответа. Рандомизированное исследование с включением 59 пациентов с ОПН, у которых не было найдено инфекционных заболеваний при поступлении в стационар, показало, что назначение антибиотиков с профилактической целью снижает частоту инфицирования, но не влияет на частоту выживаемости [48]. В то же время было продемонстрировано, что профилактика антибиотиками не снижает возможность появления инфекций кровотока и не улучшает общие исходы (смертность) у пациентов с ОПН [27].

#### *Лечение и профилактика развития коагулопатии*

ОПН часто сопровождается повышенным риском развития кровотечений. У больных наблюдается снижение синтеза факторов коагуляции, увеличение потребления факторов свертывания, снижение уровня тромбоцитов до  $100\ 000/\text{мм}^3$  и менее. Нет единого мнения относительно профилактического использования у пациентов с тромбоцитопенией и ОПН тромбоцитарной массы. Обычно безопасным считается количество тромбоцитов  $10\ 000/\text{мм}^3$  при условии отсутствия у больного кровотечения [21]. В случаях проведения инвазивных процедур уровень тромбоцитов должен быть не ниже  $50\ 000 - 70\ 000/\text{мм}^3$  [40]. Некоторые эксперты критическим считают количество тромбоцитов  $15-20\ 000/\text{мм}^3$ , особенно при наличии сепсиса и/или инфекционных осложнений [12]. При развившемся кровотечении и количестве тромбоцитов ниже  $50\ 000/\text{мм}^3$  должна переливаться тромбоцитарная масса. Таким образом, заместительная

терапия при тромбоцитопении и/или удлинённом протромбиновом времени рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами.

При риске развития коагулопатии профилактически назначается витамин К в дозе 5-10 мг подкожно. В то же время введение свежесзамороженной плазмы при отсутствии у пациента кровотечения не рекомендуется, так как ее введение может сопровождаться повышением ОЦК и вызывать отек головного мозга [40]. В небольшом рандомизированном исследовании не было доказано влияния переливания плазмы на уровень смертности [19]. Дальнейшего изучения требует эффективность использования рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa).

#### *Лечение острой почечной недостаточности*

Острая почечная недостаточность может возникать из-за дегидратации, гепаторенального синдрома или острого тубулярного некроза. Хотя от нее умирает небольшое количество пациентов, это осложнение повышает общую смертность и может быть предиктором более тяжелого прогноза ОПН [23]. Терапия при ОПН должна быть направлена на защиту функции почек путем восстановления адекватной гемодинамики. При наличии показаний пациент должен переводиться на постоянный гемодиализ, так как по данным РКИ постоянный курс предпочтительнее по сравнению с прерывистым: удастся достичь более постоянных кардиоваскулярных и интракраниальных гемодинамических параметров. Для коррекции острой почечной недостаточности необходимо тщательно контролировать водный баланс и поддерживать адекватный объём циркулирующей крови. Пациентам с нестабильной гемодинамикой для контроля адекватности восполнения ОЦК показана катетеризация лёгочной артерии. Если после восполнения ОЦК среднее АД не достигает уровня 50-60 мм рт.ст., показано введение вазопрессорных аминов (адреналин, норадреналин или допамин). Вазопрессин для стабилизации гемодинамики не используется [32].

#### *Лечение и профилактика метаболических нарушений*

У пациентов с ОПН могут развиваться как алкалоз, так и ацидоз. Лучшая профилактика и лечение метаболических нарушений — раннее выявление причин их возникновения. Так, гипогликемия должна корректироваться непрерывным внутривенным введением глюкозы, тем более что клинические проявления гипогликемии могут маскироваться признаками развившейся ПЭ. Очень важен нутритивный статус пациентов. Поэтому в наиболее ранние сроки налаживают энтеральное питание. При этом не следует строго ограничивать количество белка в пище: в большинстве случаев обоснованным является употребление его

60 г в день. Не показали преимуществ перед другими энтеральными препаратами аминокислоты с разветвленной цепью [32]. Если энтеральное питание противопоказано (например, при тяжелом панкреатите), должно быть налажено парэнтеральное. Однако в этом случае следует учитывать риск развития инфекционных осложнений и прежде всего грибкового генеза. Энтеральное и парэнтеральное [37] питание могут снижать риск развития кровотечения из стрессорных язв ЖКТ у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Таким образом, у пациентов с ОПН должен тщательно контролироваться метаболический гомеостаз (в динамике определяют показатели глюкозы, калия, магния, фосфатов) и нутритивный статус. В случае необходимости проводится их коррекция.

#### *Лечение и профилактика кровотечений*

Кровотечение из ЖКТ — частое осложнение у пациентов с ОПН. Большое когортное мультицентровое исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития кровотечения у пациентов в критическом состоянии любого типа является ИВЛ в течение более 48 часов и развивающаяся коагулопатия [37]. Дополнительные факторы риска, по сообщениям небольших исследований, включают печеночную и почечную недостаточность, сепсис, шок и некоторые другие состояния [32]. Для профилактики кровотечений из ЖКТ уже давно используются блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, эффективность которых подтверждена в нескольких исследованиях, а также ингибиторы протонной помпы [34].

Пациентам с ОПН и прогностическими показателями, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, показано проведение экстренной трансплантации печени.

#### **Конфликт интересов/Conflict of interests**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

#### **Список литературы / References:**

1. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V. et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2159-2168.
2. Agarwal K., Jones D.E., Burt A.D. et al. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension, *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 750-751.
3. Alba L., Hay J.E., Angulo P. et al. Lactulose therapy in acute liver failure. *J. Hepatol.* 2002; 36: 33A.
4. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A. et al. Acute liver failure. *Lancet*. 2010; 376: 190-201.
5. Bhatia V., Batra Y., Acharya S.K. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure — a controlled clinical trial. *J. Hepatol.* 2004; 41: 89-96.
6. Blei A.T., Olafsson S., Webster S. et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1993; 341: 157-158.
7. Casals-Seoane F., Arberas-Díez B., Garcí'a-Buey L. Tenofovir treatment of the severe acute hepatitis B. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105(1): 57-58.
8. Chatauret N., Rose C., Therien G. et al. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab. Brain Dis.* 2001; 16: 95-102.
9. Dalton T.A., Berry R.S. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am. J. Med.* 1992; 93: 102-104.
10. Darwish M.S., Plessier A., Hernandez-Guerra M., Fet al. (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151(3): 167.
11. Davies M.H., Mutimer D., Lowes J. et al. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1994; 343: 1329-1330.
12. Drews R., Weinberger S. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 347-351.
13. Durward Q.J., Amacher A.L., Del Maestro R.F. et al. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 938.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56(3): 671-685.
15. Ellis A., Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin. Liver Dis.* 1996; 16: 379-387.
16. Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology*. 2000; 32(3): 536-541.
17. Forbes A., Alexander G.J., O'Grady J.G. et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1989; 10: 306-310.
18. Fuhrmann V., Ager B., Zubkova A. et al. Hypoxic hepatitis — epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2010; 122: 129-139.
19. Gazzard B.G., Henderson J.M., Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut*. 1975; 16(8): 617-620.
20. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. A review. *Hepatology*. 2008; 47: 1067-1076.
21. Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S. et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia; 10,000/mm<sup>3</sup> versus 20,000/mm<sup>3</sup>. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1143-1149.
22. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicol.* 1983; 2: 183-195.
23. Jain S., Pendyala P., Varma S. et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop. Gastroenterol.* 2000; 21(3): 118-20.
24. Jalan R., Damink S.W.M.O., Deutz N.E. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplant.* 2003; 75: 2034-2039.

25. Jochum C., Gieseler R.K., Gawlista I. Hepatitis B associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*. 2009; 80: 235–240.
26. Kamijo Y., Soma K., Nishida M. et al. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet. Hum. Toxicol*. 2002; 44: 216–217.
27. Karvellas C.J., Cavazos J., Battenhouse H. et al. US Acute Liver Failure Study Group Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 12(11): 1942.
28. Kaufmann P. Mushroom poisonings: syndromic diagnosis and treatment. *Wien. Med. Wochenschr*. 2007; 157: 493–502.
29. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A. A prospective controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *BMJ*. 1991; 303: 1024–1029.
30. Larsen F.S., Hansen B.A., Ejlersen E. et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1996; 8: 261–265.
31. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009; 37(3): 856.
32. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012; 55(3): 965–967.
33. Lee W.M., Squires R.H. Jr., Nyberg S.L. et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008; 47(4): 1401–1415.
34. Lisotti A., Eusebi L.H., Festi D. et al. Treatment with telbivudine for fulminant hepatitis B. *J. Dig. Dis*. 2013; 14(11): 619–621.
35. Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand. J. Gastroenterol*. 2003; 38: 1095–1096.
36. Manka P., Bechmann L.P., Coombes J.D. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13: 1836–1842.
37. Martin L.F., Booth F.V.M., Reines D. et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann. Surg*. 1992; 215: 332–337.
38. Montero J.L., Muntane J., de las Heras S. et al. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J. Hepatol*. 2002; 37: 540–541.
39. Montanini S., Sinardi D., Pratico C. Use of acetylsysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49: 1044–1047.
40. Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin. Liver Dis*. 2009; 13: 95–107.
41. Nath F., Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J. Neurosurg*. 1986; 65:41–43.
42. Nielsen H.B., Tofteng F., Wang L.P. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure. *J. Hepatol*. 2003; 38: 188–192.
43. O'Grady J.G., Portmann B., Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.
44. Oketani M., Ido A., Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 26(1): 65–71.
45. Polson J., Lee M.W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatol*. 2005; 36: 1179–1197.
46. Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M. et al. A double-blind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig. Dis. Sci*. 1991; 36: 1223–1228.
47. Roberts E.A., Schilsky M.L. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatol*. 2003; 37: 1475–1492.
48. Rolando N., Gimson A., Wade J. et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1993; 17: 196–201.
49. Rolando N., Wade J., Davalos M. et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000; 32: 734–739.
50. Ronan B.A., Agrwal N., Carey E.J. et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection*. 2014; 42(1): 105–111.
51. Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am. J. Emerg. Med*. 2003; 21: 189–191.
52. Shami V.M., Caldwell S.H., Hespenheide E.E. et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*. 2003; 9: 138–143.
53. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System* — 12th edition / Ed By Dooley J., Look A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J., WILEY-BLACKWELL., 2011, 771.
54. Strauss G., Christiansen M., Moller K., Cleet al. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2001; 7: 964–970.
55. Strauss G., Hansen B.A., Knudsen G.M. et al. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J. Hepatol*. 1998; 28: 199–203.
56. Tofteng F., Jorgensen L., Hansen B.A. et al. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatol*. 2002; 36: 1333–1340.
57. Vaquero J., Chung C., Cahill M.E. et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin. Liver Dis.*, 2003; 23: 259–269.
58. Woolf G.M., Petrovic L.M., Rojter S.E. et al. Acute liver failure due to lymphoma. A diagnostic concern when considering liver transplantation. *Dig. Dis. Sci*. 1994; 39:1351–1358.
59. Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig. Dis. Sci*. 2010; 55: 775–783.
60. Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z. et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 31(4): 499–506.

A

Статья получена/Article received 26.01.2017 г.  
 Принята к публикации/ Adopted for publication  
 16.02.2017 г.