

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State Medical Academy”, the
Ministry of Health of the Russian Federation

Миндзаева Е.Г.,Осканова М.Ю.

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(Учебное пособие)

Mindsaeva E.G.,Oskanova M.U.

Acute liver failure
(Tutorial)



Владикавказ

Авторы:

Миндзаева Елена Георгиевна — кандидат медицинских наук

Осканова Марета Юсуповна — доктор медицинских наук

Перевод на английский язык:

Шульга Елена Витальевна – кандидат филологических наук, доцент

Authors:

Mareta Oskanova – doctor of medical science

Elena Mindsaeva – kandidat of medical science

The English translation:

Elena Shulga – candidate of Philological Sciences, associate Professor

Rezendent :

Georgyi Bestaev - dozent

Учебное пособие предназначено для студентов старших курсов, в том числе и иностранных студентов, а также для ординаторов, аспирантов

Острая печеночная недостаточность – это быстро прогрессирующее, угрожающее жизни состояние, которое возникает, когда происходит массивное повреждение печени с некрозом паренхимы печени. Развитие острой печеночной недостаточности говорит о потере функции печени на 80-90%. Состояние характеризуется быстрым в течение нескольких дней или недель развитием печеночной энцефалопатии и коагулопатии с геморрагическим синдромом. Этим синдромам обычно предшествует продромальный период болезни, проявляющийся тошнотой, рвотой, желтухой. В случаях, когда острая печеночная недостаточность является результатом передозировки ацетаминофена (парацетамола) или отравлением мухоморами или имеет ишемический генез, энцефалопатия может предшествовать развитию желтухи и продромальный период болезни отсутствует. Очень часто острая печеночная недостаточность осложняется развитием полиорганной недостаточности, в том числе сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, что ухудшает прогноз для пациентов.

Классификация определяет следующие варианты острой печеночной недостаточности: 1. "Гиперострый" – энцефалопатия развивается в течение семи дней после появления желтухи 2. "Острый" – развивается с интервалом от 8 до 28 дней между появлением желтухи и развитием энцефалопатии 3. "Подострый" – энцефалопатия развивается через 4 – 12 недель после желтухи.

В целом, выраженность отека мозга выше при гиперострой печеночной недостаточности и прогнозе без трансплантации хуже, чем при подостром варианте.

Острая печеночная недостаточность может возникнуть как при исходном отсутствии заболеваний печени и возникновении заболевания впервые, так и на фоне существующей патологии печени и предсуществующей хронической печеночноклеточной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической печеночноклеточной недостаточности). Острая печеночная недостаточность - широкий термин, используемый для описания развития тяжелой печеночной дисфункции в течение шести месяцев с момента появления симптомов, в то время как хронических заболеваниях печени (хроническом активном гепатите, циррозе печени) воспалительный/фиброзный процесс и течение печеночноклеточной недостаточности продолжается в течение более шести месяцев. Хронические заболевания печени и хроническая печеночно-клеточная недостаточность встречаются чаще, чем острая печеночная недостаточность. Появление острой печеночной недостаточности на фоне существующей хронической печеночноклеточной недостаточности может быть вызвано инфекцией (часто спонтанным бактериальным перитонитом), кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, чрезмерным употреблением алкоголя, использованием гепатотоксичных препаратов, нерациональной диуретической терапией.

Этиология острой печеночной недостаточности: вирусная инфекция. В настоящее время идентифицировано 6 патогенных вирусов (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, SEN), 4 из которых (HBV, HCV, HDV, SEN) обладают высокой способностью вызывать хроническое воспаление печени;

- лекарственное поражение (парацетамол, противотуберкулезные препараты и др.)

- токсическое поражение (алкоголь, мухомор)
- послеоперационные осложнения и другие причины, в т. ч. неустановленные.

В клинической картине можно выделить 2 ведущих синдрома. 1. Синдром массивного некроза печени, проявляющийся: – нарастающей общей слабостью; – анорексией; – постоянной тошнотой, переходящей в рвоту; – повышением температуры; – нарастанием желтухи; – появлением специфического сладковато-приторного "печеночного" запаха; – уменьшением размеров печени (симптом пустого подреберья); – появлением в общем анализе крови лейкоцитоза (так называемая лейкомоидная реакция), ускоренной СОЭ, снижением протромбинового индекса до 50% и ниже; – нарастанием в биохимическом анализе крови общего билирубина за счет непрямой фракции на фоне снижения уровня АЛТ (синдром билирубиноферментной диссоциации). 2. Синдром энцефалопатии (печеночная прекома и кома).

В зависимости от причин различают эндогенную и экзогенную и смешанную форму печеночно-клеточную недостаточность сопровождающуюся частичным или полным разрушением гепатоцитов и тяжелыми расстройствами различных функций печени.

В основе эндогенной формы ОПН лежит массивный некроз печени, возникающий в результате прямого поражения ее паренхимы. Данное состояние может возникать под действием следующих факторов :

1. Гепатотоксическое и церебротоксическое действие метаболитов (триптофан, тирозин, метионин, масляная кислота).
2. Появления ложных медиаторов, замедляющих биогенные амины (норадреналин, допамин), что приводит к нарушению взаимодействия нейронов.
3. Освобождение и активация лизосомальных ферментов (особенно гидролаз).
4. Отек головного мозга при длительном течении комы.
5. Нарушение водно-солевого и КЩС, приводящее к задержке жидкости во внеклеточном пространстве и уменьшению ОЦК.
6. Возникновение коагулопатий (ДВС-синдром).
7. Присоединение нарушений функции почек (ОПН), легких (РДСВ).

Экзогенная (портокавальная) форма ОПеН развивается у больных циррозом печени. В нормальных условиях 80 % эндогенного аммиака метаболизируется печенью. При циррозе данный процесс нарушается, в результате чего происходит поражение ЦНС.

Смешанная форма ОПеН обычно протекает с преобладанием эндогенных факторов.

Диагностика

Лабораторные методы обследования – клинический анализ крови, глюкоза, билирубин, протромбин, АСТ, АЛТ, белок мочевины, креатинин, КЩС, электролиты плазмы, осмолярность, анализ мочи. Инструментальные методы обследования : УЗИ печени, оценка кровотока в воротной вене доплеровским методом, компьютерная томография мозга и ЭЭГ при II стадии энцефалопатии, биопсия печени. Для острой печеночной недостаточности характерно : высокий уровень трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперазотемия, снижение протромбина, гипогликемия, реже гипергликемия, положительные реакции на билирубин и желчные пигменты в моче.

Оценивая патологию печени следует :

1. оценить тип гипербилирубинемии (конъюгированная, неконъюгированная);
2. оценить тип повреждения печени (повреждение гепатоцита, холестаз, снижение синтетической функции печени).

С точки зрения патофизиологии все желтухи можно объединить в две группы в зависимости от типа гипербилирубинемии:

I. Повышение содержания неконъюгированного (несвязанного, непрямого) билирубина:

- 1) повышенная выработка билирубина – гемолиз, неэффективный гемопоэз;
- 2) нарушенный захват билирубина – синдром Жильбера, застойная сердечная недостаточность, порто-кавальные анастомозы, желтуха новорожденного;
- 3) нарушенная конъюгация билирубина – синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра, желтуха новорожденного.

II. Повышение содержания конъюгированного (связанного, прямого) билирубина:

- 1) нарушение канальцевой экскреции – повреждение гепатоцитов в результате вирусного, алкогольного гепатита или цирроза, внутрипеченочный холестаз беременных, нарушение транспорта конъюгированного билирубина (синдромы Дабина-Джонсона, Ротора);
- 2) повреждение внутрипеченочных желчных протоков – первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, опухоли;
- 3) повреждение внепеченочных желчных протоков – холедохолитиаз; первичный склерозирующий холангит, стриктуры и опухоли желчных протоков;
- 4) холестаз – нарушение образования желчи в гепатоците (внутрипеченочный холестаз) или нарушение оттока желчи (внепеченочный холестаз). Внутрипеченочный холестаз может быть обусловлен острым (гепатиты, медикаменты) или хроническим повреждением гепатоцитов (циррозы, склерозирующий холангит, медикаменты,

инфекция). Внепеченочный холестаз может быть обусловлен холедохолитиазом, стриктурами желчных протоков, склерозирующим холангитом, карциномой поджелудочной железы, панкреатитом или атрезией желчных протоков.

Оценивая патологический процесс в печени, необходимо знать признаки повреждения гепатоцитов, наличие холестаза и уметь оценить синтетическую функцию печени.

Маркеры повреждения гепатоцитов: повышение АсАТ (аспартатаминотрансфераза), АлАТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза, , щелочная фосфатаза. АсАТ находится в митохондриях, АлАТ- в цитоплазме печеночных клеток.

Маркеры холестаза: повышение щелочной фосфатазы, ГГТП, ЛАП (сывороточной лейцинаминопептидазы)

Снижение синтетической функции печени: снижение альбумина, фибриногена, протромбина, факторов V, VII, IX, большинства глобулинов (исключая гамма-глобулин), удлинение протромбинового времени. Протромбиновое время характеризует скорость превращения протромбина в тромбин и удлиняется при снижении протромбина, фибриногена, факторов I, II, VII, X. Синтез факторов II, VII, IX, X в печени происходит с участием витамина K. Дифференцировать паренхиматозное повреждение печени от гиповитаминоза K можно с помощью в/м введения витамина K. При гиповитаминозе витаминотерапия удлиняет протромбиновое время на 30% уже через сутки после введения витамина K.

Интенсивная терапия при явлениях печеночной недостаточности должна быть направлена на устранение этиологического фактора , восстановления функции печеночных клеток, снижения активности кишечной флоры.

1. Диета. Ограничение жиров, белков. Потребности организма в энергии удовлетворяют за счет углеводов.

2. Восстановление обменных процессов в гепатоците достигается путем:

- оксигенотерапии;
- повышения уровня гликогена в гепатоцитах в/в введением 10-40% раствора глюкозы с инсулином (1ЕД на 4 гр глюкозы), в дозе 4-6 гр/кг/сут;
- стабилизации клеточных мембран применением гепатопротекторов (эссенциале), ингибиторов протеолитических ферментов (контрикал 100 тыс ЕД/сут);
- применения антиоксидантов : аскорбиновая кислота 5% 5мл в/в 3-4 раза в день, токоферола ацетат 1-2 мл в/м, унитиол 10-20 мл в/в; рибоксин 2% 10 мл в/в;
- ликвидации отека гепатоцитов: лазикс 1-2 мг/кг стартовая разовая доза, при неэффективности увеличить, эуфиллин 2,4% -0,6 мг/кг/час.

3. Улучшение обменных процессов в печени осуществляется введением витаминов группы В, витамина Д, К, никотиновой , липолиевой кислоты, препаратов янтарной кислоты – Реамберина, Ремаксола
4. Угнетение процессов гниения в кишечнике и нейтрализации аммиака достигается проведением деконтаминации кишечника (неомидин, олеандомицин по 2 гр перорально), очищением кишечника (солевые слабительные, высокие сифонные клизмы), в/в введением глютаминовой кислоты 1% раствора 50 мл.
5. Искусственная детоксикация: энтеросорбция, плазмоферез, плазмасорбция. Самым оптимальным экстракорпоральным методом лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью является альбуминовый диализ на аппарате MARS.
6. При развитии генерализованного кровотечения проведение гемостатической терапии (криопреципитат 5-6 доз, свежзамороженная плазма 500 мл, транексам 1г-2-3 р/сут, аминокaproновая кислота 100 мл 3 раза, дицинон, этамзилат 2-4 мл в/в 4раза в сутки) При необходимости проведение гемотрансфузии, предпочтительнее использовать свежую донорскую кровь, что позволяет обеспечить больного максимальным количеством факторов свертывания.
7. Трансплантация печени - единственный эффективный метод лечения острой печеночной недостаточности. Решение о трансплантации принимается коллегиально с учетом показаний, противопоказаний и доступности донорских органов, что является на настоящий момент времени серьезной проблемой во всем мире.

Acute liver failure is a rapidly progressive, life-threatening condition that occurs when massive liver damage occurs with necrosis of the liver parenchyma. The development of acute liver failure indicates a loss of liver function by 80-90%. The condition is characterized by the rapid development of hepatic encephalopathy and coagulopathy with hemorrhagic syndrome within a few days or weeks. These syndromes are usually preceded by a prodromal period of the disease, manifested by nausea, vomiting, and jaundice. In cases where acute liver failure is the result of an overdose of acetaminophen (paracetamol) or fly agaric poisoning or has an ischemic origin, encephalopathy may precede the development of jaundice and there is no prodromal period of the disease. Very often, acute liver failure is complicated by the development of multiple organ failure, including cardiovascular and renal failure, which worsens the prognosis for patients.

The classification defines the following variants of acute liver failure: 1. "Hyperacute" - encephalopathy develops within seven days after the appearance of jaundice 2. "Acute" - develops with an interval of 8 to 28 days between the appearance of jaundice and the development of encephalopathy 3. "Subacute" - encephalopathy develops 4 to 12 weeks after jaundice.

In general, the severity of brain edema is higher in hyperacute liver failure and the prognosis without transplantation is worse than in the subacute variant.

Acute hepatic insufficiency can occur both in the initial absence of liver diseases and the occurrence of the disease for the first time, and against the background of existing liver pathology and pre-existing chronic hepatic cell insufficiency (acute hepatic insufficiency against the background of chronic hepatic cell insufficiency). Acute liver failure is a broad term used to describe the development of severe hepatic dysfunction within six months of the onset of symptoms, while chronic liver diseases (chronic active hepatitis, cirrhosis of the liver) inflammatory/fibrotic process and the course of hepatic cell failure continues for more than six months. Chronic liver disease and chronic hepatic cell failure are more common than acute liver failure. The appearance of acute hepatic insufficiency against the background of existing chronic hepatic cell insufficiency can be caused by infection (often spontaneous bacterial peritonitis), bleeding from varicose veins of the esophagus and/or stomach, excessive alcohol consumption, the use of hepatotoxic drugs, irrational diuretic therapy.

Etiology of acute liver failure: viral infection. Currently, 6 pathogenic viruses (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, SEN) have been identified, 4 of which (HBV, HCV, HDV, SEN) have a high ability to cause chronic liver inflammation;

- drug damage (paracetamol, anti-tuberculosis drugs, etc.)
- toxic damage (alcohol, fly agaric)
- postoperative complications and other causes, including unidentified ones.

In the clinical picture, there are 2 leading syndromes. 1. The syndrome of massive liver necrosis, manifested by: – increasing general weakness; – anorexia; – constant nausea, turning into vomiting; – fever; – increased jaundice; – the appearance of a specific sweet-cloying "liver"

smell; – a decrease in the size of the liver (a symptom of an empty hypochondrium); – the appearance in the general blood test of leukocytosis (the so-called leukemoid reaction), accelerated ESR, a decrease in the prothrombin index to 50% and below; - an increase in the biochemical blood test of total bilirubin due to the indirect fraction against the background of a decrease in ALT (bilirubin-enzyme dissociation syndrome). 2. Encephalopathy syndrome (hepatic precoma and coma).

Depending on the causes, there are endogenous and exogenous and mixed forms of hepatic cell insufficiency accompanied by partial or complete destruction of hepatocytes and severe disorders of various liver functions.

The endogenous form of ARI is based on massive liver necrosis, which occurs as a result of direct damage to its parenchyma. This condition can occur under the influence of the following factors:

1. Hepatotoxic and cerebrototoxic effects of metabolites (tryptophan, tyrosine, methionine, butyric acid).
2. The appearance of false mediators that slow down biogenic amines (norepinephrine, dopamine), which leads to a violation of the interaction of neurons.
3. Release and activation of lysosomal enzymes (especially hydrolases).
4. Edema of the brain during prolonged coma.
5. Violation of water-salt and CSF, leading to fluid retention in the extracellular space and a decrease in BCC.
6. The occurrence of coagulopathies (DIC-syndrome).
7. The addition of impaired renal function (IRF), lung (RDSV).

The exogenous (portocaval) form of **acute liver insufficiency** develops in patients with cirrhosis of the liver. Under normal conditions, 80 % of endogenous ammonia is metabolized by the liver. In cirrhosis, this process is disrupted, resulting in damage to the central nervous system.

The mixed form of **acute liver insufficiency** usually proceeds with a predominance of endogenous factors.

Diagnostics

Laboratory methods of examination – clinical blood test, glucose, bilirubin, prothrombin, AST, ALT, protein urea, creatinine, CSF, plasma electrolytes, osmolarity, urinalysis. Instrumental methods of examination: ultrasound of the liver, assessment of blood flow in the portal vein by Doppler method, computed tomography of the brain and EEG in stage II encephalopathy, liver biopsy. Acute liver failure is characterized by: high levels of transaminases, hyperbilirubinemia, hyper azotemia, decreased prothrombin, hypoglycemia, less often hyperglycemia, positive reactions to bilirubin and bile pigments in the urine.

Assessing the pathology of the liver should be:

1. evaluate the type of hyperbilirubinemia (conjugated, unconjugated);
2. evaluate the type of liver damage (hepatocyte damage, cholestasis, decreased synthetic liver function).

From the point of view of pathophysiology, all jaundice can be grouped into two groups, depending on the type of hyperbilirubinemia:

I. Increased content of unconjugated (unbound, indirect) bilirubin:

- 1) increased bilirubin production – hemolysis, ineffective hematopoiesis;
- 2) impaired bilirubin uptake – Gilbert's syndrome, congestive heart failure, portoval anastomoses, newborn jaundice;
- 3) impaired bilirubin conjugation-Gilbert's syndrome, Krigler-Nayyar syndrome, neonatal jaundice.

II. Increased content of conjugated (bound, direct) bilirubin:

- 1) violation of tubular excretion-damage to hepatocytes as a result of viral, alcoholic hepatitis or cirrhosis, intrahepatic cholestasis of pregnant women, violation of the transport of conjugated bilirubin (Dubin-Johnson, Rotor syndromes);
- 2) damage to the intrahepatic bile ducts – primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, tumors;
- 3) damage to the extrahepatic bile ducts-choledocholithiasis; primary sclerosing cholangitis, strictures and tumors of the bile ducts;
- 4) cholestasis-a violation of the formation of bile in the hepatocyte (intrahepatic cholestasis) or a violation of the outflow of bile (extrahepatic cholestasis). Intrahepatic cholestasis can be caused by acute (hepatitis, medications) or chronic damage to hepatocytes (cirrhosis, sclerosing cholangitis, medications, infection). Extrahepatic cholestasis can be caused by choledocholithiasis, bile duct strictures, sclerosing cholangitis, pancreatic carcinoma, pancreatitis, or bile duct atresia.

Assessing the pathological process in the liver, it is necessary to know the signs of damage to hepatocytes, the presence of cholestasis and be able to assess the synthetic function of the liver.

Markers of hepatocyte damage: increased AsAT (aspartate aminotransferase), AlAT (alanine aminotransferase), GGTP (gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase. AsAT is found in the mitochondria, and AlAT is found in the cytoplasm of liver cells.

Markers of cholestasis: increased alkaline phosphatase, GGTP, PAP (serum leucine aminopeptidase)

Reduced synthetic liver function: reduced albumin, fibrinogen, prothrombin, factors Y, YII, IX, most globulins (excluding gamma-globulin), lengthened prothrombin time. Prothrombin time characterizes the rate of conversion of prothrombin to thrombin and lengthens with a decrease in prothrombin, fibrinogen, factors I, II, YII, X. The synthesis of factors II, YII, IX, X in the liver occurs with the participation of vitamin K. To differentiate parenchymal liver damage from hypovitaminosis K is possible with the help of intravenous administration of vitamin K. In hypovitaminosis, vitamin therapy extends the prothrombin time by 30% within a day after the administration of vitamin K.

Intensive therapy for the phenomena of liver failure should be aimed at eliminating the etiological factor, restoring the function of liver cells, reducing the activity of the intestinal flora.

1. Diet. Restriction of fats, proteins. The body's energy needs are met by carbohydrates.
2. The restoration of metabolic processes in the hepatocyte is achieved by:
 - oxygen therapy;
 - increase in the level of glycogen in hepatocytes by intravenous administration of 10-40% glucose solution with insulin (1ED per 4 g of glucose), at a dose of 4-6 g/kg / day;
 - stabilization of cell membranes with the use of hepatoprotectors (essentiale), proteolytic enzyme inhibitors (kontrikal 100 thousand units / day);
 - antioxidant applications: ascorbic acid 5% 5ml / 3-4 times a day, tocopherol acetate 1-2 ml / m, unithiol 10-20 ml / v; riboxin 2% 10 ml / v;
 - elimination of hepatocyte edema: lasix 1-2 mg / kg starting single dose, if ineffective, increase, eufillin 2.4% -0.6 mg/kg / hour.
3. Improvement of metabolic processes in the liver is carried out by the introduction of B vitamins, vitamin D, K, nicotinic, lipolic acid, succinic acid preparations-Reamberin, Remaxol
4. Inhibition of the processes of putrefaction in the intestine and neutralization of ammonia is achieved by decontamination of the intestine (neomycin, oleandomycin 2 g orally), intestinal cleansing (saline laxatives, high siphon enemas), intravenous administration of glutamic acid 1% solution of 50 ml.
5. Artificial detoxification: enterosorption, plasmapheresis, plasmosorption. The most optimal extracorporeal method of treatment of patients with acute liver failure is albumin dialysis on the MARS device.
6. With the development of generalized bleeding, hemostatic therapy (cryoprecipitate 5-6 doses, freshly frozen plasma 500 ml, tranexam 1g-2-3 r/day, aminocaproic acid 100 ml 3 times, dicinone, ethamzilate 2-4 ml iv 4 times a day) If it is necessary to perform a blood transfusion, it is preferable to use fresh donor blood, which allows the patient to provide the maximum number of clotting factors.

7. Liver transplantation is the only effective treatment for acute liver failure. The decision on transplantation is made collectively, taking into account the indications, contraindications and availability of donor organs, which is currently a serious problem worldwide.