

ВОПРОСЫ ТАКТИКИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.У. Агумава¹, В.А. Гуляев¹, К.Н. Луцык¹, О.Д. Олисов^{1, 2}, Р.Б. Ахметшин¹, К.М. Магомедов¹,
Б.И. Казымов¹, А.Р. Ахмедов¹, К.Ф. Алекберов¹, Б.И. Яремин^{1, 2}, М.С. Новрузбеков^{1, 2}

¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, центр трансплантации печени, Москва

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра трансплантологии и искусственных органов, Москва

Резюме. Фульминантную печёночную недостаточность обычно характеризуют как тяжёлое острое повреждение печени с энцефалопатией и нарушением синтетической функции (международное нормализованное отношение [МНО] $\geq 1,5$) у пациента без цирроза или предшествующего заболевания печени. Ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью включает обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует по возможности лечить в центре трансплантации печени. Серийные лабораторные тесты используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свертывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. Не было показано, что лактулоза улучшает общие результаты, и она вызывает вздутие кишечника, что может привести к техническим трудностям во время трансплантации печени. В начале течения острой печёночной недостаточности признаки и симптомы отёка головного мозга могут отсутствовать или их трудно обнаружить. Осложнения отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления и грыжу ствола мозга. Общие меры по предотвращению повышения внутричерепного давления включают минимизацию стимуляции, поддержание соответствующего баланса жидкости и приподнятое изголовье кровати пациента. Для пациентов с высоким риском развития отёка мозга мы также предлагаем профилактическое лечение гипертоническим раствором (3 %) с целевым уровнем натрия в сыворотке от 145 до 155 мЭкв/л (уровень 2С). В группу высокого риска входят пациенты с энцефалопатией IV степени, высоким уровнем аммиака (>150 мкмоль/л) или острой почечной недостаточностью, а также пациенты, которым требуется вазопрессорная поддержка. Приблизительно 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно при поддерживающей терапии. Были разработаны прогностические модели, помогающие выявить пациентов, у которых маловероятно спонтанное выздоровление, поскольку решение о возможности проведения трансплантации печени частично зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Тем не менее, среди тех, кто получает трансплантацию, однолетняя выживаемость превышает 80 %, что делает данный способ лечения способом выбора у этой сложной категории пациентов.

Ключевые слова: фульминантная печёночная недостаточность, трансплантация печени, печёночная энцефалопатия, интенсивная терапия.

Для цитирования: Агумава Л.У., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Олисов О.Д., Ахметшин Р.Б., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Ахмедов А.Р., Алекберов К.Ф., Яремин Б.И., Новрузбеков М.С. Вопросы тактики интенсивной терапии и трансплантации печени при фульминантной печёночной недостаточности. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):126–143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.2>



ISSUES OF INTENSIVE CARE AND LIVER TRANSPLANTATION TACTICS IN FULMINANT LIVER FAILURE

L.U. Agumava¹, V.A. Gulyaev¹, K.N. Lutsyk¹, O.D. Olisov^{1, 2}, R.B. Akhmetshin¹, K.M. Magomedov¹,
B.I. Kazymov¹, A.R. Akhmedov¹, K.F. Alekberov¹, B.I. Yaremin^{1, 2}, M.S. Novruzbekov^{1, 2}

¹Research Institute of Ambulance them. N.V. Sklifosovsky, liver transplant center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Abstract. Fulminant liver failure is usually characterized as severe acute liver injury with encephalopathy and synthetic dysfunction (international normalized ratio [INR] ≥ 1.5) in a patient without cirrhosis or previous liver disease. Management of patients with acute liver failure includes ensuring that the patient is cared for appropriately, monitoring for worsening liver failure, managing complications, and providing nutritional support. Patients with acute liver failure should be treated at a liver transplant center whenever possible. Serial laboratory tests are used to monitor the course of a patient's liver failure and to monitor for complications. It is necessary to monitor the level of aminotransferases and bilirubin in serum daily. More frequent monitoring (three to four times a day) of blood coagulation parameters, complete blood count, metabolic panels, and arterial blood gases should be performed. For some causes of acute liver failure, such as acetaminophen intoxication, treatment directed at the underlying cause may prevent the need for liver transplantation and reduce mortality. Lactulose has not been shown to improve overall outcomes, and it can lead to intestinal distention, which can lead to technical difficulties during liver transplantation. Early in acute liver failure, signs and symptoms of cerebral edema may be absent or difficult to detect. Complications of cerebral edema include increased intracranial pressure and herniation of the brain stem. General measures to prevent increased intracranial pressure include minimizing stimulation, maintaining an appropriate fluid balance, and elevating the head of the patient's bed. For patients at high risk of developing cerebral edema, we also offer hypertonic saline prophylaxis (3%) with a target serum sodium level of 145 to 155 mEq/L (level 2C). High-risk patients include patients with grade IV encephalopathy, high ammonia levels ($>150 \mu\text{mol/L}$), or acute renal failure, and patients requiring vasopressor support. Approximately 40 % of patients with acute liver failure recover spontaneously with supportive care. Predictive models have been developed to help identify patients who are unlikely to recover spontaneously, as the decision to undergo liver transplant depends in part on the likelihood of spontaneous recovery of the liver. However, among those who receive a transplant, the one-year survival rate exceeds 80 %, making this treatment the treatment of choice in this difficult patient population.

Keywords: fulminant liver failure; liver transplant; hepatic encephalopathy; intensive therapy.

Cite as: Agumava L.U., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N., Olisov O.D., Akhmetshin R.B., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Akhmedov A.R., Alekberov K.F., Yaremin B.I., Novruzbekov M.S. Issues of intensive care and liver transplantation tactics in fulminant liver failure. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):126–143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.2>

Фульминантную печёночную недостаточность обычно характеризуют как тяжёлое острое повреждение печени с энцефалопатией и нарушением синтетической функции (международное нормализованное отношение [МНО] $\geq 1,5$) у пациента без цирроза или предшествующего заболевания печени [1, 2]. При этом как время, которое дифференцирует острую печёночную недостаточность от хронической печёночной недостаточности, различается между отчетами, обычно используемым пороговым значением является продолжительность заболевания < 26 недель. Острая печёночная недостаточность также может быть диагностирована у пациентов с ранее не диагностированной болезнью Вильсона, вертикально приобретённым вирусом гепатита В или аутоиммунным гепатитом, у которых может присутствовать цирроз печени, при условии, что заболевание было диагностировано в течение < 26 недель. С другой стороны, у пациентов с острым тяжёлым алкогольным гепатитом, даже если он диагностирован

в течение < 26 недель, считается, что острая печёночная недостаточность на фоне хронической (ACLF-синдром), поскольку большинство из них имеют длительный алкогольный анамнез. Острая печёночная недостаточность также упоминается как молниеносная печёночная недостаточность, острый некроз печени, молниеносный некроз печени и молниеносный гепатит. Без лечения прогноз плохой, поэтому своевременное распознавание и лечение пациентов с острой печёночной недостаточностью имеют решающее значение [3]. По возможности, пациентов с острой печёночной недостаточностью следует переводить в отделения интенсивной терапии в учреждении, где можно выполнить трансплантацию печени.

ОБЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общее ведение пациента с острой печёночной недостаточностью включает в себя обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной

недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки.

Условия. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует лечить в центрах с активной программой трансплантации печени и опытом ухода за такими пациентами [2]. Только 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно, поэтому многим требуется трансплантация печени, и даже те, кто в конце концов выздоравливает, часто тяжело больны [2]. В связи с этим больные, поступившие в стационар без программы трансплантации печени, должны быть переведены как можно раньше, так как перевод пациентов на более поздних стадиях заболевания может быть опасен из-за выраженной коагулопатии и повышения внутричерепного давления [4]. Сюда входят пациенты, которые ещё не представляются серьёзно больными, например те, у кого нет печёночной энцефалопатии или она минимальна. Пациентов с энцефалопатией I степени по West Heaven можно лечить в общей палате при условии, что обстановка тихая и проводятся частые неврологические осмотры (например, каждые два часа). При прогрессировании до энцефалопатии II степени или у пациентов с энцефалопатией II, III или IV степени показано лечение в отделении интенсивной терапии [2]. Стимуляция может привести к повышению внутричерепного давления и должна быть сведена к минимуму. Это может быть проблемой в отделении интенсивной терапии. По возможности палаты пациентов должны быть тихими, без звуковых мониторов или сигналов тревоги в палате и с тусклым освещением.

Лабораторные исследования. Серийные лабораторные исследования используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Следует проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свёртывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. В частности, пациентов следует контролировать и лечить по поводу гипогликемии, гипокалиемии, гипомagneмии и гипофосфатемии. Требуется динамический контроль гликемии при помощи монитора или глюкометра. Снижение уровня аминотрансфераз

может указывать на спонтанное выздоровление, но также может сигнализировать об ухудшении печёночной недостаточности с потерей массы гепатоцитов. У пациентов, состояние которых улучшается, билирубин и протромбиновое время/международное нормализованное отношение (МНО) будет снижаться. Для того, чтобы сохранить диагностическую ценность этого фактора рекомендуется использовать плазму только при наличии чётких показаний [2].

Гемодинамическая терапия. Гемодинамические расстройства часто встречаются у пациентов с острой печёночной недостаточностью из-за низкого системного сосудистого сопротивления. Кроме того, у пациентов может наблюдаться истощение внутрисосудистого объёма из-за снижения перорального приёма и экстравазации жидкости во внесосудистое пространство. В результате большинству пациентов первоначально потребуются инфузионная терапия. Пациентов с гипотензией следует стабилизировать физиологическим раствором [2], пациентов с ацидозом – полунормальным физиологическим раствором с 75 мэкв/л бикарбоната натрия. Декстрозу следует добавлять к кристаллоидным растворам у пациентов с гипогликемией. Однако важно избегать гипергидратации, так как это может усугубить отёк мозга.

Некоторые пациенты могут не реагировать адекватно на инфузионную терапию, может потребоваться вазопрессорная поддержка. Целью является поддержание среднего артериального давления не менее 75 мм рт. ст. или церебрального перфузионного давления не менее 50–60 мм рт. ст. Норэпинефрин часто предпочтительнее, поскольку считается, что он лучше всего увеличивает перфузию периферических органов с меньшей тахикардией и лучшим сохранением внутрисосудистого кровотока, чем другие препараты [5]. Вазопрессин может быть добавлен тем, кто не реагирует на норадреналин, чтобы усилить эффект норадреналина. Как и у больных с септическим шоком, у больных с острой печёночной недостаточностью может развиваться надпочечниковая недостаточность. Таким образом, если гипотензия сохраняется, несмотря на восполнение объёма и вазопрессорную поддержку, целесообразно попробовать гидрокортизон [6, 7]. N-ацетилцистеин используется для лечения интоксикации ацетаминофеном, но может быть полезен и при других формах острой печё-

ночной недостаточности. Хотя необходимы дополнительные исследования, прежде чем эта терапия может быть рекомендована в рутинном порядке при острой печёночной недостаточности, вызванной причинами, отличными от токсичности ацетаминофена. Разумно назначать её пациентам, которые не являются кандидатами на трансплантацию печени, пациентам, у которых токсичность ацетаминофена может способствовать развитию печёночной недостаточности (например, у пациентов с острым гепатитом В, принимавших ацетаминофен при болях в правом подреберье), и у пациентов с неустановленной причиной острой печёночной недостаточности.

Профилактика кровотечений. У пациентов с острой печёночной недостаточностью может развиться тяжёлая коагулопатия и кровотечения из-за снижения способности поражённой печени синтезировать факторы свертывания крови. Однако общепринятые показатели коагуляции (например, международное нормализованное отношение [МНО]) бесполезны для определения риска кровотечения у пациента. Из-за этого пациентам, которым требуется инвазивная процедура или у которых развилось кровотечение, могут потребоваться дополнительные анализы, такие как определение уровня фибриногена, тромбоэластография или тромбоэластометрия для определения тактики лечения. Профилактическое введение свежзамороженной плазмы не рекомендуется, поскольку в небольшом рандомизированном исследовании не было доказано, что она влияет на смертность [9], может мешать оценке функции печени и может привести к перегрузке жидкостью [10].

Поскольку наиболее частым местом кровотечения является желудочно-кишечный тракт, пациентам следует проводить профилактику стрессовых язв с помощью H₂-блокатора или ингибитора протонной помпы.

Наблюдение и профилактика инфекций. Пациенты с острой печёночной недостаточностью подвергаются повышенному риску инфекции и сепсиса по целому ряду причин, поэтому необходим активный подход к диагностике и лечению инфекций. Наиболее частыми очагами инфекции являются дыхательные пути, мочевыводящие пути и кровь [11]. Локальные признаки инфекции, такие как лихорадка и выделение мокроты, часто отсутствуют, и единственным признаком основного

инфекционного процесса может быть ухудшение энцефалопатии или почечной функции.

Рекомендации американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) предполагают, что всем пациентам (включая тех, у кого нет признаков инфекции) необходимо регулярно (например, ежедневно) брать посев мочи, мокроты и крови, а также выполнять рентгенограммы органов грудной клетки для выявления бактериальной или грибковой инфекции [2].

В дополнение к контрольным посевам мы предлагаем оценку возможной инфекции у пациентов с признаками или симптомами, указывающими на инфекцию (например, лихорадка, кашель, выделение мокроты), или ухудшением клинического состояния, особенно при ухудшении энцефалопатии или ухудшении функции почек. В дополнение к посевам мочи и крови на бактериальную или грибковую инфекцию и диагностическим рентгенограммам органов грудной клетки, пациентам с асцитом следует провести диагностический парацентез.

Роль профилактических антибиотиков противоречива. В то время как рандомизированное исследование с участием 59 пациентов с острой печёночной недостаточностью, которые не были инфицированы при поступлении, показало, что профилактическое назначение антибиотиков снижает скорость инфекции, улучшения выживаемости не наблюдалось [12]. В ретроспективном исследовании 1551 пациента с острой печёночной недостаточностью антимикробная профилактика не снижала частоту инфекций кровотока (13 % с профилактикой против 16 % без неё) или смертность в течение 21 дня (30 % в обеих группах) [13]. Рекомендовано избегать приёма нефротоксичных антибиотиков, отдавая приоритет использованию пиперациллина/тазобактама или фторхинолонов. Кроме того, у пациентов, получающих антибиотикопрофилактику, нет необходимости в контрольных посевах.

Питание. Нутритивная поддержка является жизненно важным компонентом лечения острой печёночной недостаточности и должна быть начата на ранней стадии. Это необходимо для предотвращения катаболизма запасов белков в организме и может снизить риск желудочно-кишечного кровотечения из-за стрессовых язв у пациентов в критическом состоянии [15]. Чтобы предотвратить

катаболизм белка, следует избегать жёстких ограничений белка; ежедневное потребление 60 г белка является разумным для большинства пациентов с острой печёночной недостаточностью. У пациентов с энцефалопатией I или II степени перорального или энтерального питания обычно достаточно для удовлетворения метаболических потребностей [16]. Пациентам с энцефалопатией III или IV степени необходимо обеспечить энтеральное питание. Установка назогастрального зонда может повысить внутричерепное давление (из-за рвотных позывов) и, как правило, должна выполняться только у пациентов, которые интубированы и находятся под седацией. Если адекватное энтеральное питание не может быть обеспечено, следует начать парентеральное питание.

Лекарства, которых следует избегать. Как правило, следует избегать седативных средств, поскольку у пациентов с острой печёночной недостаточностью значительно снижена способность выводить седативные средства, а эффекты седативных средств могут маскировать признаки ухудшения энцефалопатии или отёка мозга. Тем не менее, у пациентов с тяжёлым возбуждением, которое не может быть устранено никаким другим способом, можно назначать бензодиазепины короткого действия в низких дозах [2]. У пациентов, которым требуются седативные препараты, бензодиазепины, барбитураты и пропофол предпочтительнее опиоидов, поскольку опиоиды могут снижать судорожный порог. Поскольку острая почечная недостаточность часто осложняет острую печёночную недостаточность, следует избегать применения нефротоксичных препаратов. Кроме того, следует с осторожностью применять внутривенные контрастные вещества.

Бесполезные методы лечения. Был изучен ряд вмешательств, которые бесполезны при острой печёночной недостаточности. К таким методам лечения относятся:

- глюкокортикоиды, повышающие риск сепсиса, хотя они могут играть потенциальную роль в развитии тяжёлого аутоиммунного гепатита [17] (см. «Аутоиммунный гепатит: лечение», раздел «Фульминантный гепатит и острая печёночная недостаточность»);
- регенеративная терапия печени с использованием инсулина и глюкагона [18];
- угольная гемоперфузия [19];

- простагландин Е, который показал себя многообещающим в неконтролируемых исследованиях [20], но впоследствии показал свою неэффективность в контролируемых исследованиях [21].

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. Из-за этого быстрое определение причины острой печёночной недостаточности имеет решающее значение.

Токсичность ацетаминофена. N-ацетилцистеин может значительно улучшить прогноз у пациентов с токсичностью ацетаминофена. Серьёзная гепатотоксичность встречается редко, а смерть крайне редка, если N-ацетилцистеин вводится в течение восьми часов после передозировки ацетаминофена [22–24]. У пациентов, у которых развилась острая печёночная недостаточность, внутривенное введение N-ацетилцистеина снижает смертность и улучшает микроциркуляторную функцию печени.

Порог для назначения N-ацетилцистеина должен быть низким, потому что у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, может не быть чёткого анамнеза передозировки ацетаминофеном. Например, такие низкие дозы, как 4 г/день, могут вызывать гепатотоксичность у регулярно употребляющих алкоголь [25]. Таким образом, N-ацетилцистеин следует назначать не только пациентам с анамнезом, указывающим на интоксикацию ацетаминофеном, но и пациентам с острой печёночной недостаточностью неизвестной этиологии.

Инфекция гепатита В. Противовирусная терапия аналогом нуклеоз(т)идов может быть полезной у пациентов с острой печёночной недостаточностью вследствие острой инфекции, вызванной вирусом гепатита В [26–28], хотя не все исследования показали положительный эффект [29]. Тем не менее, даже если не очевидна польза для предотвращения необходимости трансплантации печени, аналоги нуклеоз(т)идов следует назначать кандидатам на трансплантацию, чтобы помочь предотвратить посттрансплантационный рецидив.

Отравление грибами. Пациентам с употреблением *Amanita phalloides* рекомендуется раннее введение активированного угля. Активированный уголь связывается с аматоксином и связан с улучшением выживаемости при раннем назначении по сравнению с только поддерживающей терапией, хотя неясно, полезен ли он после развития острой печёночной недостаточности. Дополнительные методы лечения включают введение силибина и пенициллина G.

Синдром Бадда – Киари. Методы восстановления печёночного дренажа у пациентов с острым синдромом Бадда – Киари включают трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование, хирургическую декомпрессию или тромблизис.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Пациенты с подозреваемой или подтверждённой инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, должны получать ацикловир (от 5 до 10 мг/кг каждые восемь часов с корректировкой по мере необходимости в зависимости от функции почек пациента) в течение как минимум семи дней или до тех пор, пока инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, не исчезнет.

Болезнь Вильсона – Коновалова. Пациентам с острой печёночной недостаточностью, вызванной болезнью Вильсона, обычно требуется трансплантация печени, хотя плазмаферез для удаления меди может действовать как временная мера. Хотя также использовались гемодиализ, перитонеальный диализ и гемофильтрация, плазмаферез с замещением свежезамороженной плазмой часто предпочтительнее, поскольку он может удалить относительно большое количество меди за короткий период времени. Хелатотерапия не играет никакой роли в лечении острой печёночной недостаточности, вызванной болезнью Вильсона.

Аутоиммунный гепатит. Вопрос о том, может ли назначение глюкокортикоидов предотвратить необходимость трансплантации печени у пациентов с острой печёночной недостаточностью вследствие аутоиммунного гепатита, остается нерешенным, и есть опасения по поводу септических осложнений у пациентов, получающих глюкокортикоиды.

Острый жировой гепатоз беременных. Специфического лечения острого жирового гепа-

тоза беременных не существует. В результате основное лечение заключается в срочных (обычно неотложных) родах после стабилизации состояния матери.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью требует тщательного понимания возможных осложнений, включая метаболические нарушения, энцефалопатию, отёк головного мозга, судороги и почечную недостаточность.

Метаболические нарушения. Общие метаболические нарушения при острой печёночной недостаточности включают нарушения кислотно-основного и электролитного баланса. Нарушения кислотно-щелочного баланса лучше всего устраняют путем лечения основной патологии, такой как инфекция или гипоперфузия тканей, а также путем лечения токсинами, которые могут привести к нарушениям кислотно-щелочного равновесия и острой печёночной недостаточности (например, ацетилцистеин вместо ацетаминофена). Гипокалиемия, гипонатриемия и гипогликемия часто наблюдаются и требуют коррекции, тогда как гипофосфатемия, хотя и распространена, обычно не требует лечения.

Среди кислотно-основных нарушений алкалоз встречается чаще, чем ацидоз, на ранних стадиях острой печёночной недостаточности и часто представляет собой смешанное нарушение дыхания и обмена веществ [30]. Метаболический алкалоз может способствовать развитию печёночной энцефалопатии, облегчая поступление аммиака в головной мозг путем превращения аммония (NH_4^+), заряженной частицы, которая не может преодолеть гематоэнцефалический барьер, в аммиак (NH_3), который может. По мере прогрессирования острой печёночной недостаточности у пациентов обычно развивается метаболический ацидоз (вследствие лактоацидоза) с респираторным алкалозом.

Наиболее распространёнными электролитными нарушениями являются гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия и гипогликемия.

- Гипокалиемия часто встречается как при молниеносной, так и при субфульминантной печёночной недостаточности. Этому могут способствовать несколько факторов, в том числе диуретическая терапия и повышенный симпатический тонус,

поскольку активация бета-2-адренорецепторов способствует поглощению калия клетками. Одним из последствий гипокалиемии является увеличение выработки аммиака почками, и при наличии гипокалиемии следует проводить коррекцию.

- Гипонатриемия чаще наблюдается у пациентов с субфульминантной печёночной недостаточностью. Гипоперфузия тканей, приводящая к повышенному высвобождению антидиуретического гормона, и нарушение функции почек в совокупности ограничивают экскрецию свободной воды. Гипонатриемия следует лечить, но следует соблюдать осторожность, чтобы избежать синдрома осмотической демиелинизации, который может наблюдаться при слишком быстрой коррекции.

- Гипофосфатемия особенно часто встречается у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, и у пациентов с неповрежденной функцией почек [31]. Наличие гипофосфатемии является хорошим прогностическим признаком [32]. Падение уровня фосфатов в плазме связано с перемещением их в клетки и может быть связано с метаболическими и синтетическими потребностями регенерирующей печени. У большинства пациентов гипофосфатемия протекает бессимптомно, и лечение обычно не требуется.

- Гипогликемия, которая возникает более чем у 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью, является результатом как истощения запасов гликогена в печени, так и нарушения глюконеогенеза и связана с повышенной смертностью [33, 34]. Концентрацию глюкозы в плазме следует тщательно контролировать и при необходимости следует вводить гипертонические растворы глюкозы, чтобы поддерживать уровень выше 65 мг/дл (3,6 ммоль/л).

Печёночная энцефалопатия. Печёночная энцефалопатия является одной из определяющих характеристик острой печёночной недостаточности, хотя точный механизм остаётся неясным [35]. Наиболее широко распространённая теория связана с повышенным образованием аммиака из азотистых веществ в просвете кишечника. Не было показано, что специфическое лечение печёночной энцефалопатии улучшает общие результаты. Строгие ограничения белка у пациентов с ост-

рым поражением печени способствуют катаболизму белка, и этого следует избегать.

В то время как лактулоза обычно используется у пациентов с печёночной энцефалопатией из-за хронического заболевания печени, её использование при острой печёночной недостаточности вызывает споры. В одном исследовании было обнаружено небольшое увеличение времени выживания у пациентов с острой печёночной недостаточностью, получавших лактулозу [36]. Однако не было никакой разницы в тяжести энцефалопатии или в общих результатах. Одна из проблем, связанных с использованием лактулозы, заключается в том, что она вызывает растяжение кишечника, что может привести к техническим трудностям при трансплантации печени [2]. Следует избегать применения неомицина, который иногда используется при лечении печёночной энцефалопатии, поскольку он нефротоксичен. Кроме того, хотя рифаксимин изучался для лечения печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, его роль у пациентов с острой печёночной недостаточностью неясна.

Отёк головного мозга. Отёк головного мозга встречается редко у пациентов с энцефалопатией I или II степени, но он присутствует у 25–35 % пациентов с энцефалопатией III степени и примерно у 75 % пациентов с энцефалопатией IV степени [4, 16]. Последствия отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления (ВЧД), ишемию и гипоксию головного мозга, грыжу ствола мозга, которые являются наиболее частыми причинами смерти при острой печёночной недостаточности [37–39]. Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения отёка головного мозга, хотя неконтролируемое повышение ВЧД является противопоказанием к трансплантации печени.

Классические признаки повышения ВЧД включают системную гипертензию, брадикардию и нерегулярное дыхание, называемые триадой Кушинга. Неврологические проявления могут включать повышение мышечного тонуса, гиперрефлексию и изменение реакции зрачка. Однако на ранних стадиях острой печёночной недостаточности эти признаки и симптомы могут отсутствовать или их трудно обнаружить [4].

Мониторинг внутричерепного давления.

Из-за разрушительных последствий повышения ВЧД и сложности точной оценки его наличия на основании только клинического обследования некоторые предлагают инвазивные средства мониторинга ВЧД для руководства лечением. Однако могут развиваться тяжёлые осложнения от мониторинга ВЧД, такие как инфекции и кровотечения, а наблюдательные исследования пациентов, подвергающихся мониторингу ВЧД, не обнаружили различий в общей выживаемости между теми, кто получал мониторинг ВЧД, и теми, кому его не проводили [40–42]. В Соединенных Штатах примерно в половине программ трансплантации печени рутинно используется мониторинг ВЧД [42].

Церебральное перфузионное давление представляет собой разницу между средним артериальным давлением и ВЧД. Потребление кислорода мозгом зависит от мозгового кровотока и градиента кислорода между артериальной и венозной кровью.

Перед установкой катетера необходимо сделать компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Хотя компьютерная томография не обеспечивает надежной оценки ВЧД, она полезна для исключения других возможных причин быстрого изменения психического состояния, таких как внутричерепное кровоизлияние [4]. Перед установкой монитора внутричерепного давления необходимо устранить любую существующую коагулопатию.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография. Ультразвуковая транскраниальная доплерография – это новый метод, изучаемый для обнаружения повышения внутричерепного давления. Он неинвазивно измеряет скорость кровотока в проксимальных отделах мозгового кровообращения и может использоваться для оценки ВЧД на основе характерных изменений формы волны, возникающих в ответ на повышенное сопротивление мозговому кровотоку [43–46].

Предотвращение повышения внутричерепного давления. Методы предотвращения повышения внутричерепного давления включают минимизацию ажитации/стимуляции пациента, приподнятое изголовье кровати пациента, поддержание оптимального баланса жидкости и профилактическое введение гипертонического раствора.

Пациентов следует помещать в среду с минимальной сенсорной стимуляцией, поскольку стимуляция может повышать ВЧД. По тем же причинам следует стараться удерживать пациента от возбуждения. Установка назогастрального зонда может вызвать рвотные позывы и, таким образом, обычно должна выполняться только у пациентов, которые интубированы и находятся под седацией. Точно так же следует свести к минимуму эндотрахеальную аспирацию. В большинстве случаев изголовье кровати больного должно быть приподнято до 30 градусов. Однако приподнятое положение кровати также может снизить перфузию головного мозга. Таким образом, эксперты рекомендуют не поднимать изголовье кровати, если церебральное перфузионное давление не может поддерживаться на соответствующем уровне (например, 50 мм рт. ст.) при поднятии кровати [30, 47].

Гипергидратация может повышать ВЧД, тогда как гипотензия из-за истощения внутрисосудистого объема может снижать церебральное перфузионное давление. Таким образом, жидкостный статус пациентов с острой печёночной недостаточностью следует тщательно контролировать.

Индукция гипернатриемии может уменьшить приток воды в мозг и, таким образом, уменьшить отёк мозга и ВЧД. Потенциальная клиническая польза была предложена в рандомизированном исследовании с участием 30 пациентов с острой печёночной недостаточностью и энцефалопатией III или IV степени, которые были рандомизированы для получения стандартного лечения плюс инфузии гипертонического раствора для поддержания уровня натрия в сыворотке крови на уровне 145–155 мЭкв/л или стандартного лечения. самостоятельно [48]. ВЧД значительно снизилось по сравнению с исходным уровнем в течение первых 24 часов в группе лечения, но не в контрольной группе. Частота повышения внутричерепного давления также была значительно ниже в группе гипертонического раствора.

Лечение повышения внутричерепного давления. У пациентов с повышенным ВЧД целью терапии является его снижение до уровня ниже 20–25 мм рт. ст. и поддержание церебрального перфузионного давления выше 50–60 мм рт. ст. [2, 49]. Подходы к снижению внутричерепного давления включают введение гипертонических препаратов (например, маннита) и гипервентиля-

цию, хотя польза часто бывает временной. Маннитол является нашим предпочтительным подходом первой линии для лечения пациента с повышенным внутричерепным давлением.

Гиперосмотические агенты. Гиперосмотические агенты часто временно эффективны в уменьшении отёка мозга. Болюсное введение маннитола (от 0,5 до 1,0 г/кг) обычно является терапией первой линии у пациентов с повышенным ВЧД [2]. В небольших сериях было показано, что маннитол корректирует эпизоды повышения ВЧД и улучшает выживаемость [50, 51]. При необходимости можно ввести один или два дополнительных болюса при условии, что осмоляльность сыворотки менее 320 мОсм/л. Пациентов, получающих маннитол, следует контролировать на гиперосмолярность и гипернатриемию. Пациенты с острой печёночной недостаточностью обычно имеют нарушенную функцию почек и олигурию, и у них может развиться перегрузка жидкостью при введении маннитола. В этих условиях жидкость следует удалять с помощью ультрафильтрации или других методов непрерывной венозной гемофильтрации с целью удаления в 3–5 раз большего объёма жидкости, чем введенного маннитола [16, 31]. Гипертонический раствор изучался для предотвращения повышения ВЧД у пациентов с острой печёночной недостаточностью, но не для лечения уже имеющегося повышения ВЧД. Однако некоторые центры трансплантологии используют гипертонический раствор для лечения повышения ВЧД у пациентов с почечной недостаточностью.

Гипервентиляция. Гипервентиляцию можно рассматривать для пациентов с ВЧД выше 20 мм рт. ст., но её эффекты преходящи, и у многих пациентов возникает спонтанная гипервентиляция. Мы используем гипервентиляцию для пациентов с надвигающейся грыжей, но не используем её для рутинного лечения повышения ВЧД при отсутствии надвигающейся грыжи.

Снижение PaCO_2 до 25–30 мм рт. ст. с помощью гипервентиляции восстанавливает цереброваскулярную ауторегуляцию, что приводит к вазоконстрикции и снижению ВЧД. Однако, в дополнение к временным эффектам, есть опасения, что гипервентиляция может усугубить отёк мозга, вызывая церебральную ишемию [52, 53]. В рандомизированном исследовании гипервентиляция не снижала частоту отёка мозга или повышения ВЧД,

но, по-видимому, отсрочивала возникновение грыжи головного мозга [54].

Барбитураты. Если другие меры для лечения тяжёлого повышения ВЧД неэффективны, следует вызвать барбитуратную кому с помощью пентобарбитала или тиопентала. Наш подход заключается в введении пентобарбитала болюсно от 3 до 5 мг/кг внутривенно. Барбитураты снижают ВЧД, но также могут вызывать системную гипотензию и, таким образом, снижать церебральное перфузионное давление. Поскольку клиренс барбитуратов заметно снижается при острой печёночной недостаточности, неврологическая оценка невозможна в течение длительных периодов времени.

Судороги. Судорожная активность у пациентов с острой печёночной недостаточностью является обычным явлением, но её может быть трудно обнаружить, если пациенты интубированы и получают паралитики. В контрольной группе одного исследования у 7 из 22 пациентов (32 %) была обнаружена субклиническая судорожная активность, выявленная с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [65]. У пациентов, нуждающихся в седации, мы используем седативные средства с противосудорожной активностью. У пациентов, которым не требуется седация, мы получаем обычные (ежедневные) ЭЭГ для мониторинга судорожной активности. Кроме того, мы получаем ЭЭГ у пациентов с клиническими признаками судорожной активности.

Судороги у пациентов с острой печёночной недостаточностью следует лечить незамедлительно, поскольку судорожная активность повышает ВЧД и может вызвать церебральную гипоксию. Консенсусные рекомендации предполагают лечение фенитоином, так как у пациентов с острой печёночной недостаточностью сильно нарушена способность выведения седативных средств [2]. Пациентам с рефрактерностью к фенитоину следует назначать бензодиазепины короткого действия.

Испытания, изучающие профилактическое применение фенитоина, дали разные результаты в отношении предотвращения судорог, хотя ни одно из них не показало улучшения выживаемости:

- Одно исследование включало 40 пациентов с острой печёночной недостаточностью, которые были рандомизированы для профилактического приема фенитоина (15 мг/кг путем медленной внутривенной инфузии со скоростью, не превы-

шающей 50 мг/мин, с последующим введением дозы 100 мг с восьмичасовыми интервалами) или служат контролем [65]. Субклиническая судорожная активность реже наблюдалась в группе, получавшей фенитоин (15 % против 32 %). Вскрытие проводилось у 19 пациентов и реже выявляло признаки отёка мозга у пациентов, получавших фенитоин (22 % против 70 %). Однако преимущества в выживаемости при профилактическом применении фенитоина выявлено не было.

- Во втором рандомизированном исследовании с участием 42 пациентов с острой печёночной недостаточностью не наблюдалось пользы от профилактического приема фенитоина [66]. Отёк головного мозга развился у 16 пациентов в группе фенитоина против 15 в контрольной группе. Точно так же судороги возникали у той же доли пациентов (23 % против 25 % соответственно). Не было никакого общего преимущества смертности.

Эти данные не подтверждают роль профилактического применения фенитоина в лечении острой печёночной недостаточности.

Острая почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность осложняет острую печёночную недостаточность примерно у 30–50 % пациентов [16, 31, 67]. Частота острой почечной недостаточности выше (до 75 %) при острой печёночной недостаточности, которая, как известно, независимо повреждает почки, например, при интоксикации ацетаминофеном [11, 49]. Как только развивается почечная недостаточность, она обычно прогрессирует и связана с плохим прогнозом без трансплантации печени [68, 69]. Меры по сохранению функции почек включают обеспечение артериальной перфузии путём поддержания адекватного системного артериального давления, своевременное выявление и лечение инфекций и отказ от применения нефротоксических препаратов. При развитии острой почечной недостаточности непрерывная заместительная почечная терапия, такая как непрерывная вено-венозная гемофильтрация, переносится лучше, чем прерывистые режимы гемодиализа в отношении стабильности сердечно-сосудистых и внутричерепных параметров [70].

Лёгочные осложнения. Отёк лёгких и лёгочные инфекции встречаются примерно у 30 % пациентов с острой печёночной недостаточностью [16]. Для обеспечения адекватной оксигенации

может потребоваться искусственная вентиляция легких. Однако следует с особой осторожностью применять положительное давление в конце выдоха у пациентов с острой печёночной недостаточностью, так как это может усугубить отёк мозга [16].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Решение о пересадке печени зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Цель состоит в том, чтобы дифференцировать пациентов, которым может помочь трансплантация печени, от тех, у кого есть вероятность спонтанного выздоровления. В дополнение к оптимизации распределения органов, правильное определение пациентов, которым может помочь трансплантация печени, позволяет избежать пожизненной иммуносупрессии у пациентов, которые выздоровели бы без трансплантации. В Соединенных Штатах и Европе пациентам с острой печёночной недостаточностью, которым требуется трансплантация, отдаётся наивысший приоритет в списке трансплантаций. Среди тех, кто получает трансплантацию, годовая выживаемость после трансплантации печени превышает 80 % [71]. В дополнение к определению вероятности спонтанного выздоровления пациента от острой печёночной недостаточности важно определить, есть ли у пациента противопоказания к трансплантации, такие как тяжёлое сердечно-лёгочное заболевание или злокачественное новообразование вне печени. Кроме того, в случаях преднамеренной передозировки необходимо учитывать, подвержен ли пациент высокому риску саморазрушительного поведения в будущем. Особенно данный вопрос актуален у пациентов с неоднократными суицидальными попытками, обусловившими поражение печени.

Вероятность спонтанного выздоровления.

Как правило, наиболее важными факторами для прогнозирования исхода при острой печёночной недостаточности являются степень энцефалопатии, возраст пациента и причина острой печёночной недостаточности. Эти факторы частично отражают важность тяжести поражения печени и вероятность купирования основного процесса – либо спонтанно, либо с помощью специфической терапии (например, N-ацетилцистеин при интоксикации ацетаминофеном). Спонтанное выздоровление бо-

лее вероятно при более низких стадиях энцефалопатии [36]: степень от I до II – от 65 до 70 %, степень III – от 40 до 50 %, степень IV – менее 20 %. Пациенты моложе 10 или старше 40 лет могут иметь более низкую вероятность спонтанного выздоровления по сравнению с пациентами в этом возрасте. Важность этиологии острой печёночной недостаточности была продемонстрирована при исследовании 308 пациентов с острой печёночной недостаточностью [72]. Общая краткосрочная (трёхнедельная) выживаемость без трансплантации составила 43 %. Выживаемость без трансплантации составила более 50 % у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, гепатитом А, ишемией или острой печёночной недостаточностью, связанной с беременностью. С другой стороны, у тех, у кого печёночная недостаточность была вызвана гепатитом В, аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона, синдромом Бадда – Киари, раком или неустановленной причиной, она составляла менее 25 %. Некоторые другие переменные, такие как протромбиновое время/МНО и уровень артериального аммиака, использовались для прогнозирования вероятности выздоровления, но их прогностическая точность не была установлена [49, 73–77]. Гистология печени не является точной для прогнозирования исхода и используется только в случаях диагностической неопределённости [28].

Прогностические модели. Было разработано несколько моделей для прогнозирования исхода у пациентов с острой печёночной недостаточностью, чтобы попытаться выявить пациентов, у которых трансплантация печени может принести пользу [79–90]. Критерии Королевского колледжа наиболее широко используются для отбора пациентов для трансплантации печени [68]. Кроме того, к пациентам с острой печёночной недостаточностью применялась шкала «Модель терминальной стадии заболевания печени» (MELD), которая используется для прогнозирования смертности у пациентов с хроническим заболеванием печени. Другие показатели, которые также могут предсказывать смертность у пациентов с острой печёночной недостаточностью, включают оценку последовательной органной недостаточности (шкала SOFA) [85, 86], критерии Клиши [88, 89] и индекс Исследовательской группы по острой печёночной недостаточности (ALFSG) [85, 86, 90].

Критерии Королевского колледжа. Критерии Королевского колледжа были разработаны для когорты из 588 пациентов с острой печёночной недостаточностью, получавших медикаментозное лечение в период с 1973 по 1985 год [68]. На основании их результатов были предложены рекомендации по трансплантации печени при острой печёночной недостаточности. Предикторы различаются в зависимости от этиологии острой печёночной недостаточности (ацетаминофен по сравнению с другими причинами). У пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, выздоровление может наблюдаться даже у пациентов с признаками тяжёлого гепатоцеллюлярного некроза и синтетической дисфункции. При острой печёночной недостаточности, вызванной ацетаминофеном, существует два общих критерия для направления на ортотопическую трансплантацию печени:

- артериальный pH менее 7,30, независимо от степени энцефалопатии, или

- энцефалопатия III или IV степени с протромбиновым временем (ПВ) более 100 секунд и концентрацией креатинина в сыворотке выше 3,4 мг/дл (301 микромоль/л).

При других причинах острой печёночной недостаточности направление на ортотопическую трансплантацию печени показано:

- при ПВ более 100 секунд, независимо от степени энцефалопатии или

- при наличии любых трёх факторов из нижеперечисленных:

- возраст менее 10 или более 40 лет;
- неблагоприятная этиология заболевания, например вирусный гепатит ни А, ни В, идиосинкразические лекарственные реакции, болезнь Вильсона;
- продолжительность желтухи до развития энцефалопатии более 7 дней;
- ПВ больше 50 секунд;
- билирубин сыворотки выше 18 мг/дл (308 микромоль/л).

Модель оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD). MELD представляет собой проспективно разработанную и утверждённую систему оценки тяжести хронического заболевания печени, в которой используются лабораторные значения билирубина и креатинина в сыворотке крови пациента, а также международное норма-

лизированное отношение (МНО) (калькулятор 1 и калькулятор 2). Первоначально он был разработан для прогнозирования выживаемости после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта, но его также использовали для прогнозирования выживаемости пациентов с острой печёночной недостаточностью [84, 94–97].

Поддержка печени. Ряд подходов к выполнению функций печени в попытке отсрочить или устранить необходимость в трансплантации у пациентов с острой печёночной недостаточностью продолжают изучаться. Среди наиболее перспективных – аппараты искусственной поддержки печени, вспомогательная трансплантация печени, система диализа печени и ксенотрансплантация.

Устройства искусственной поддержки печени. Были предприняты попытки разработать устройство искусственной поддержки печени при острой печёночной недостаточности, которое будет работать на тех же основных принципах, что и гемодиализ при почечной недостаточности. Однако разработать машину, выполняющую функции печени, по своей сути сложнее, чем машину, выполняющую выделительные функции почек, поскольку печень выполняет большое количество разнообразных и жизненно важных синтетических функций. Результаты у пациентов, получавших лечение этими системами, в значительной степени были неутешительными, и эти системы не получили широкого распространения. В результате они обычно не используются при лечении пациентов с острой печёночной недостаточностью.

Системы поддержки, предназначенные для лечения пациентов с печёночной недостаточностью, делятся на две основные категории: неклоточные системы, включая плазмаферез, альбуминовый диализ и гемадсорбцию на основе угля, и системы, включающие живые гепатоциты или печёночную ткань, также известные как биоискусственные системы поддержки печени [98–102].

Устройство для экстракорпоральной замены печени, рециркуляционная система с молекулярным адсорбентом (MARS), используется для лечения передозировок лекарствами, отравлений и печёночной энцефалопатии, а также изучалось при острой печёночной недостаточности. В исследовании приняли участие 27 пациентов, получавших MARS-терапию по разным показаниям (т.е. острая печёночная недостаточность вслед-

ствие тяжёлой травмы при падении, токсичных веществ или в качестве промежуточной стадии перед трансплантацией при массивном некрозе печени), общая выживаемость пациентов составила 60 % [105].

Вспомогательная трансплантация печени. Вспомогательная трансплантация печени включает размещение трансплантата печени уменьшенного размера рядом с нативной печенью пациента (вспомогательная гетеротопическая трансплантация печени) или в печёночное ложе после удаления части нативной печени (вспомогательная ортотопическая трансплантация печени). Потенциальное преимущество заключается в том, что эта процедура может поддерживать пациента пока нативная печень регенерирует, устраняя необходимость в хронической иммуносупрессии [49, 106]. Кроме того, поскольку требуется лишь относительно небольшая часть печени, трансплантат можно получить от донорской печени, которая используется для стандартной ортотопической трансплантации печени, или от живого родственного донора, тем самым увеличивая количество доступных органов.

Имеются также сообщения о повторном использовании вспомогательных трансплантатов печени у вторых реципиентов с хроническим заболеванием печени [107]. Если нативная печень восстановится, трансплантат можно будет удалить и пересадить второму пациенту. В то время как вспомогательная трансплантация печени выглядит многообещающе, процедура технически сложна и не была адекватно оценена в контролируемых клинических испытаниях.

Ксенотрансплантация. Ксенотрансплантация (трансплантация нечеловеческого органа) была предпринята для лечения острой печёночной недостаточности. До 1992 г. людям было выполнено всего 33 ксенотрансплантации [49]. Максимальная приживаемость трансплантата составила всего девять месяцев. Несмотря на первоначальные неутешительные результаты, этот подход подвергается переоценке, отчасти из-за достижений в области иммуносупрессии и способности манипулировать экспрессией донорского антигена [108–112].

Другие экспериментальные подходы. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) изучался для лечения острой хронической печёночной недостаточности (ACLF). Теория, ле-

жащая в основе этого подхода, заключается в том, что мобилизация стволовых клеток костного мозга с помощью G-CSF может способствовать регенерации печени. В рандомизированном исследовании с участием 47 пациентов с ACLF 23 из них получали Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно в течение пяти дней, а затем каждые три дня, всего 12 доз, а 24 – плацебо [113]. Ни у одного из пациентов не было декомпенсации заболевания печени до начала ACLF. Пациенты, получавшие Г-КСФ, имели более высокую актуарную вероятность выживания через 60 дней, чем пациенты, получавшие плацебо (66 % против 26 %), и были менее склонны к развитию гепаторенального синдрома (19 % против 71 %), печёночной энцефалопатии (19 % против 66 %) или сепсиса (14 % против 41 %). Ни одному из выживших пациентов не была проведена экстренная трансплантация печени.

Большой объём плазмафереза также применяли у пациентов с острой печёночной недостаточностью [114–116]. Предполагается, что плазмаферез может иметь положительный эффект, удаляя цитокины плазмы и молекулы адгезии, заменяя факторы плазмы и модулируя иммунную систему. В рандомизированном исследовании с участием 182 пациентов с острой печёночной недостаточностью не было выявлено различий между пациентами, получавшими плазмаферез большого объёма, и пациентами, получавшими только стандартную медицинскую помощь, в первичной конечной точке выживаемости без трансплантации печени во время госпитализации (26 % и 36 % соответственно, $p = 0,17$) [114]. Тем не менее, группа, получившая большой объём плазмафереза, имела более высокую общую выживаемость в больнице (59 % против 48 %; отношение рисков после стратификации для трансплантации печени 0,56, 95 % ДИ 0,36–0,86).

Прогноз. В целом показатели выживаемости у пациентов, получавших лечение по поводу острой печёночной недостаточности, превышают 60 % [72, 117]. Приблизительно 55 % пациентов выживают без трансплантации печени [117].

Прогноз пациентов, которым назначена трансплантация, вариабелен и не всегда может быть точно предсказан. Показательное исследование, проведенное в США, включало 308 пациентов с острой печёночной недостаточностью, из которых

выжило 67 % [72]. Из 135 пациентов, которые были внесены в список для трансплантации, 66 % получили трансплантацию, 22 % умерли в ожидании трансплантации и 12 % выздоровели без трансплантации. В других исследованиях уровень смертности среди пациентов, включённых в список для трансплантации, достигает 40 % [118, 119].

После трансплантации печени годовая выживаемость составляет примерно 80 % [71]. Большинство смертей среди пациентов, перенёвших трансплантацию печени, связаны с неврологическими осложнениями или сепсисом и происходят в течение трёх месяцев после трансплантации [2].

Заключение

Таким образом, ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью включает обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует по возможности лечить в центре трансплантации печени. Пациентов с энцефалопатией I степени можно лечить в общей медицинской палате при условии, что обстановка тихая и проводятся частые неврологические осмотры (например, каждые два часа). При прогрессировании до энцефалопатии II степени или у пациентов с энцефалопатией II, III или IV степени показано лечение в отделении интенсивной терапии. Серийные лабораторные тесты используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Следует проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свёртывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. У пациентов с печёночной энцефалопатией вследствие острой печёночной недостаточности мы предлагаем не применять рутинно лактулозу (уровень 2C). Не было показано, что лактулоза улучшает общие результаты, и она вызывает взду-

тие кишечника, что может привести к техническим трудностям во время трансплантации печени. Однако при использовании лактулозы перед её введением следует провести эндотрахеальную интубацию у пациентов с развитой (III или IV степени) энцефалопатией. У пациентов с высоким риском развития отёка мозга (т. е. у пациентов с энцефалопатией IV степени или с быстро прогрессирующей энцефалопатией III степени) мы предлагаем использовать мониторинг внутричерепного давления для выбора лечения отёка мозга, а не для принятия решения о лечении по клиническим признакам отёка головного мозга (2С). В начале течения острой печёночной недостаточности признаки и симптомы отёка головного мозга могут отсутствовать или их трудно обнаружить. Осложнения отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления и грыжу ствола мозга. Однако не было показано, что мониторинг ВЧД увеличивает общую выживаемость и связан с такими осложнениями, как инфекция и кровотечение. Общие меры по предотвращению повышения внутричерепного давления включают минимизацию стимуляции, поддержание

соответствующего баланса жидкости и приподня- тие изголовья кровати пациента. Для пациентов с высоким риском развития отёка мозга мы также предлагаем профилактическое лечение гипертоническим раствором (3 %) с целевым уровнем натрия в сыворотке от 145 до 155 мЭкв/л (уровень 2С). В группу высокого риска входят пациенты с энцефалопатией IV степени, высоким уровнем аммиака (> 150 мкмоль/л) или острой почечной недостаточностью, а также пациенты, которым требуется вазопрессорная поддержка. Приблизительно 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно при поддерживающей терапии. Были разработаны прогностические модели, помогающие выявить пациентов, у которых маловероятно спонтанное выздоровление, поскольку решение о возможности проведения трансплантации печени частично зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Тем не менее, среди тех, кто получает трансплантацию, однолетняя выживаемость превышает 80 %, что делает данный способ лечения способом выбора у этой сложной категории пациентов.

Литература/References

- 1 Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965.
- 2 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> (Accessed on August 08, 2012).
- 3 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401.
- 4 Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862.
- 5 Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542.
- 6 Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71.
- 7 Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395.
- 8 Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856.
- 9 Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617.
- 10 Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95.
- 11 Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081.
- 12 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.
- 13 Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942.
- 14 Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1.
- 15 Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23:313.
- 16 Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13:395.
- 17 Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612.
- 18 Woolf GM, Redeker AG. Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:92.
- 19 O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988;94:1186.
- 20 Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991;36:791.

- 21 Sheiner P, Sinclair S, Greig P, et al. A randomized control trial of prostaglandin E2 in the treatment of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology* 1992;16:88A.
- 22 Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20:1058.
- 23 Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557.
- 24 Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981;141:386.
- 25 Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767.
- 26 Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. *NIH Consens State Sci Statements* 2008;25:1.
- 27 Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:30.
- 28 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47:1293.
- 29 Dao DY, Seremba E, Ajmera V, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012;57:1349.
- 30 O'Grady JG, Portmann, et al. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff, L, Schiff, R (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1993.
- 31 Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995;345:163.
- 32 Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2007.
- 33 Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157.
- 34 Kaur S, Kumar P, Kumar V, et al. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatr* 2013;50:677.
- 35 Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473.
- 36 Alba L, Hay JE, Lee WM. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol* 2002;36:33A.
- 37 Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991;36:820.
- 38 Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877.
- 39 Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008;134:1092.
- 40 McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:427.
- 41 Keays RT, Alexander GJ, Williams R. The safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1993;18:205.
- 42 Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581.
- 43 Manno EM. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 1997;13:79.
- 44 Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, et al. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br J Anaesth* 2005;94:216.
- 45 Abdo A, López O, Fernández A, et al. Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2003;35:1859.
- 46 Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008;14:1048.
- 47 Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983;59:938.
- 48 Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464.
- 49 Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240.
- 50 Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625.
- 51 Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41.
- 52 Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994;19:1407.
- 53 Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996;16:379.
- 54 Ede RJ, Gimson AE, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986;2:43.
- 55 Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, et al. Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Gut* 1980;21:866.

- 56 Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 1991;36:1223.
- 57 Traber P, DalCanto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology* 1989;96:885.
- 58 Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010;36:210.
- 59 Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164.
- 60 Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338.
- 61 Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 2015;21:4.
- 62 Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009;37:S258.
- 63 Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology* 1997;26:1423.
- 64 Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:798.
- 65 Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536.
- 66 Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89.
- 67 O'Grady JG, Williams R. Acute liver failure. In: *Gastrointestinal emergencies*, Gilmore IT, Shields R (Eds), WB Saunders, Eastbourne 1992. p.104.
- 68 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439.
- 69 Jain S, Pendyala P, Varma S, et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000;21:118.
- 70 Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21:328.
- 71 Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:257.
- 72 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947.
- 73 Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, et al. New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2005;80:930.
- 74 Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659.
- 75 Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648.
- 76 Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:925.
- 77 Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005;41:26.
- 78 Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995;21:345.
- 79 Dhiman RK, Seth AK, Jain S, et al. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1311.
- 80 Huo TI, Wu JC, Sheng WY, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:560.
- 81 Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, et al. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994;19:1065.
- 82 Lake JR, Sussman NL. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer. *Hepatology* 1995;21:879.
- 83 Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814.
- 84 Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822.
- 85 Craig DG, Zafar S, Reid TW, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1408.
- 86 Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:705.

- 87 Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012;61:1068.
- 88 Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Lévy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17:124.
- 89 Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648.
- 90 Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237.
- 91 Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1064.
- 92 Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62.
- 93 McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492.
- 94 Parkash O, Mumtaz K, Hamid S, et al. MELD score: utility and comparison with King's College criteria in non-acetaminophen acute liver failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:492.
- 95 Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int* 2007;27:329.
- 96 Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2097.
- 97 Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45:789.
- 98 Nyberg SL, Misra SP. Hepatocyte liver-assist systems--a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:765.
- 99 Stockmann HB, Hiemstra CA, Marquet RL, IJzermans JN. Extracorporeal perfusion for the treatment of acute liver failure. *Ann Surg* 2000;231:460.
- 100 Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status. *Transplant Proc* 2005;37:3893.
- 101 Xu X, Liu X, Ling Q, et al. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013;8:e58738.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.С. Новрузбеков членом редакционной коллегии. В принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the editorial board of the journal, M.S. Novruzbekov is a member of the editorial board. They did not take part in the decision to publish the work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Агумава Лаура Уласиевна врач-хирург, аспирант научного отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-1749-2086
Вклад в работу – анализ данных литературы, сопоставление практических рекомендаций

Гуляев Владимир Алексеевич доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-8650-0855
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения

Луцык Константин Николаевич заведующий отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0003-2305-4055
Вклад в статью – получение и анализ литературного материала

Олисов Олег Даниелович старший научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-0691-5581
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения

- Ахметшин Равиль Борисович** врач-хирург отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0003-1117-7883
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Магомедов Кубай Магомедович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-5057-6628
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Казымов Бахтияр Иسمетович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Ахмедов Амир Русланович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-6604-0927
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Алекберов Кямран Файгович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-2264-7038
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Яремин Борис Иванович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад в статью – анализ полученных результатов, формулирование заключения
- Новрузбеков Мурад Сафтарович** руководитель научного отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад в статью – разработка концепции исследования, определение принципов и стратегии