



Последипломный образовательный курс EASL  
«Ведение острых критических состояний в гепатологии»  
По материалам 45-го конгресса Европейской ассоциации  
по изучению печени (EASL), 14-15 апреля, г. Вена (Австрия)



А. Доуэн, Детский гепатологический центр, Клиника Кингз-Колледжа, г. Лондон, Великобритания

## Острая печеночная недостаточность у детей

**О**страя печеночная недостаточность (ОПН) – гетерогенное и комплексное мультисистемное расстройство, развивающееся в результате повреждения печени.

Треу и Davidson определяют фульминантную печеночную недостаточность (ОПН с энцефалопатией) как «потенциально обратимое состояние, следствие поражения печени, развивающееся в отсутствие ранее существовавшей патологии печени, при котором печеночная энцефалопатия манифестирует в пределах 8 нед от появления первых симптомов заболевания». Данное определение подходит для взрослых, однако не описывает всю сложность этого состояния в детской популяции. У младенцев и детей младшего возраста очень трудно выявить ранние стадии энцефалопатии. Кроме того, у детей, особенно в возрасте до года, энцефалопатия может проявляться довольно поздно (или вообще отсутствовать), а ОПН может быть первым проявлением метаболического заболевания, ассоциированного с повреждением печени различной степени. Впервые педиатрическое определение ОПН было предложено Bhaduri и Mieli-Vergani как «редкое мультисистемное расстройство, при котором тяжелое нарушение функции печени, с энцефалопатией или без нее, происходит на фоне гепатоцеллюлярного некроза у пациента, не страдающего хроническим заболеванием печени». Позднее Группа по изучению острой печеночной недостаточности у детей (PALF) признала, что энцефалопатия не является обязательным компонентом этого определения. Она представляет, как правило, позднее осложнение и развивается примерно у 50% детей с ОПН.

### Этиология

Заболеваемость ОПН во всех возрастных группах в США составляет 17 случаев на 100 тыс. населения в год, однако заболеваемость в детской популяции остается не установленной [1]. В большинстве сообщений доказанной причиной ОПН чаще всего выступал острый вирусный гепатит, причем в Азии это был гепатит А, а в Европе и Северной Америке – серонегативный гепатит.

### Инфекции

Инфицирование гепатотропными вирусами, вероятно, является наиболее распространенной причиной ОПН, которую удается идентифицировать. Типичными симптомами являются желтуха и значительно повышенные уровни трансаминаз в сыворотке. Следует отметить, что степень повышения и скорость снижения трансаминаз не обладают прогностической ценностью. У пациентов, выздоровевших самостоятельно, международное нормализованное отношение (МНО), билирубин и трансаминазы сыворотки постепенно снижались; в то же время стойкое повышение уровней билирубина и МНО, несмотря на снижение активности трансаминаз в сыворотке, указывает на массивный некроз гепатоцитов и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Риск развития печеночной недостаточности при остром вирусном гепатите А (ВГА) составляет 0,1-0,4%. Более высокому риску ОПН подвержены пациенты, у которых инфицирование HAV произошло на фоне хронической патологии печени. Очень высокая летальность наблюдалась в итальянском исследовании, в котором участвовали 17 детей с хроническим гепатитом С (ВГС) и суперинфекцией HAV; из 7 пациентов, у которых развилась ОПН, выжил только один. Диагноз острого ВГА устанавливается путем определения анти-HAV IgM в сыворотке. В 95% случаев анти-HAV IgM присутствуют в момент поступления, в остальных 5% случаев обнаруживаются при повторном исследовании. Частота ОПН вследствие вирусного гепатита В (ВГВ) составляет 1-4%. Печеночная недостаточность может проявляться при острой инфекции; реакции хронической HBV-инфекции у пациентов со сниженным иммунитетом; супер- или коинфекции вирусом гепатита дельта; сероконверсии HBeAg → анти-HBe. Особую группу представляют дети анти-HBe-положительных

матерей, у которых ОПН может развиваться в возрасте от 3 нед до 3 мес.

Риск развития ОПН при ВГС теоретически существует, однако в крупном исследовании с участием детей с посттрансфузионной HCV-инфекцией ОПН не наблюдалась.

Вирусный гепатит Е (ВГЕ), передающийся, как и ВГА, с водой, является доказанной причиной ОПН и широко распространен на Индийском субконтиненте и в Африке. Риск развития ОПН у взрослых мужчин составляет 0,6-2,8%, однако у беременных значительно выше, особенно в III триместре (летальность 25%). Считается, что HBV-инфекция является этиологическим фактором в 8% случаев серонегативных гепатитов. Следует помнить, что в анамнезе больных не всегда присутствует поездка в эндемические страны. В исследовании, проведенном в северной части Индии, у 7/44 детей с ОПН был изолированный ВГЕ, у 16/44 – смешанная HEV- и HAV-инфекция. Диагноз ВГЕ устанавливается по наличию антител к HEV в сыворотке.

Несмотря на то что вирус гепатита G (флавивирус) обнаруживается у пациентов с ОПН неизвестной этиологии, он, вероятно, не является причиной ОПН. Это же относится и к TTV – трансфузионно-трансмиссивному вирусу, который был обнаружен в 1997 г. в сыворотке больных с NANB- («ни А, ни В») гепатитом. Пока не доказано, что TTV может вызывать ОПН.

Серонегативный («не А-Е») гепатит является наиболее частой причиной ОПН в странах Запада. В нашем исследовании из 100 случаев ОПН 45 были вызваны этим заболеванием [2]. В американском исследовании (г. Чикаго) у 26 из 42 детей с ОПН был серонегативный гепатит. Диагноз устанавливается после исключения других причин ОПН с помощью соответствующих лабораторных и клинических исследований. Серонегативный гепатит характеризуется склонностью к развитию тяжелого гепатита, высокой летальностью (низкой вероятностью спонтанной ремиссии) без трансплантации печени и ассоциацией с недостаточностью костного мозга (до 10% больных). Последняя может развиться даже через несколько недель после появления симптомов ОПН.

Вирус простого герпеса (HSV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус ветряной оспы (VZV) и другие представители семейства Herpesviridae могут вызывать тяжелый некроз печени, особенно у пациентов со сниженным иммунитетом и у новорожденных. ОПН, вызванный HSV-инфекцией в неонатальном периоде, сопровождается очень высокой летальностью. Это состояние следует подозревать у больных новорожденных с везикулярной сыпью или без нее, у которых наблюдается коагулопатия и значительно повышены уровни трансаминаз; диагноз помогают установить наличие HSV-инфекции в анамнезе у матери и/или положительная серология. Диагноз также можно установить на основании результатов вирусологического исследования (иммунофлуоресценция, ПЦР) содержимого везикул.

Парвовирус В19 у детей может вызывать тяжелый гепатит и, редко, недостаточность костного мозга. Есть сообщения о развитии ОПН у детей, в большинстве случаев у новорожденных, инфицированных эховирусом (тип 20) и вирусом Коксаки.

Невирусные инфекции, хотя и редко, но могут участвовать в патогенезе ОПН у детей. Хорошо изученной является острая дисфункция печени при тяжелом сепсисе. По данным разных авторов, с ОПН ассоциировались бактериальные инфекции, особенно грамотрицательные (Salmonella, Shigella, E. coli, Pseudomonas), милиарный туберкулез, бруцеллез и Ку-лихорадка. Кроме того, тяжелый гепатит и ОПН могут развиваться при спирохетозах, в частности при лептоспирозе; в клинической картине таких больных преобладают высокая лихорадка и почечная недостаточность. В эндемических регионах сообщалось о развитии ОПН после малярии Plasmodium falciparum.

Дисфункция печени при сепсисе развивается вследствие снижения печеночной перфузии, гипоксии и лактатацидоза. Продукты бактериальной стенки (эндотоксины и липотейхоевая кислота) и цитокины (TNF, интерлейкин-1β, интерфероны) индуцируют выработку оксида азота, избыток которого токсичен для гепатоцитов.

### Лекарственные препараты и токсины

Лекарственные препараты и токсины относятся к хорошо изученным причинам печеночной недостаточности у детей. В целом факторами риска лекарственноиндуцированной гепатотоксичности являются возраст (ранний детский и подростковый), нарушенная почечная функция, одновременное воздействие других гепатотоксичных веществ, лекарственные взаимодействия и хронические заболевания печени. Лекарственноиндуцированная гепатотоксичность может проявляться в виде дозозависимого ответа, идиосинкразической или синергической реакции.

Риск развития ОПН вследствие идиосинкразии варьирует от 0,001% для НПВП до 1% для комбинации изониазид + рифампицин. Лекарственная токсичность может вызывать различную картину поражения печени. Чаще всего развивается гепатит (гепатоцеллюлярный некроз) – 90% случаев, реже – синдром холестаза (билиарный некроз), смешанное поражение (гепатитное и холестатическое) или стеатоз. Известно, что после назначения вальпроата натрия могут манифестировать ранее бессимптомные митохондриальные цитопатии, поэтому перед тем как связывать повреждение печени с приемом вальпроата, необходимо провести всестороннее обследование для исключения митохондриальных цитопатий. Антиретровирусные препараты, экстази и парацетамол могут вызывать ОПН с различным клиническим синдромом – от бессимптомного изменения печеночных функциональных проб/подострой печеночной недостаточности до быстро прогрессирующей ОПН с летальным исходом.

У здоровых лиц парацетамол (ацетаминофен) при использовании в терапевтических дозах выступает безопасным препаратом, в то же время являясь веществом с дозозависимой гепатотоксичностью. Некроз гепатоцитов вызывается накоплением N-ацетил-парабензохинонимина – токсичного промежуточного соединения парацетамола. При индукции ферментов цитохрома P450 под действием алкоголя или некоторых препаратов, в частности противосудорожных, происходит истощение запасов глутатиона в печени. В результате даже терапевтические дозы парацетамола могут приводить к аккумуляции N-ацетил-парабензохинонимина, вызывающего ОПН. Непреднамеренное назначение более высоких доз парацетамола также может приводить к ОПН у детей; в таких случаях необходимо получить детальный анамнез относительно приема препарата. В 1995 г. было опубликовано исследование, в котором наблюдали детей с ОПН неустановленной этиологии, сопровождавшейся минимальной желтухой. У всех пациентов в анамнезе был прием парацетамола в терапевтических дозах. Выжили 50% детей; гистопатологическое исследование показало центрилобулярный некроз различной степени – характерный признак токсичности парацетамола, что указывает на потенциальную способность препарата даже в терапевтических дозах быть действующим в патогенезе ОПН. Уровни парацетамола в сыворотке, определяемые через 4 ч после приема, полезны для идентификации пациентов высокого риска, но неинформативны у больных, у которых токсичность вызвана длительным приемом препарата.

Отравление бледной поганкой, приводящее к ОПН, часто встречается в Европе, на Западном побережье США и в Южной Африке. Пик заболеваемости приходится на осенние месяцы. Токсин бледной поганки – α-аманитин – является термостабильным, не разрушающимся в процессе приготовления пищи. Первый симптом отравления, как

Продолжение на стр. 70.

А. Доуэн, Детский гепатологический центр, Клиника Кингз-Колледжа, г. Лондон, Великобритания

# Острая печеночная недостаточность у детей

Продолжение. Начало на стр. 69.

правило, — тяжелая диарея с рвотой или без, которая начинается примерно через 5 ч (или позже) после употребления; затем, обычно через 3–4 дня, развивается печеночная недостаточность. К гепатотоксинам также относятся тетрахлористый углерод, фитопрепараты и  $\alpha$ -токсины.

## Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) может манифестировать как ОПН; большинство таких пациентов положительны по анти-ЛКМ (антителам к микросомам печени и почек). Диагностика может быть затруднена, поскольку в ряде случаев гуморальный иммунный ответ вначале может отсутствовать. По некоторым данным, терапевтический эффект достигался при использовании стероидов, азатиоприна и циклоспорина. Тем не менее собственный клинический опыт показывает, что дети с АИГ, поступающие с ОПН и энцефалопатией, не отвечают на любые формы иммуносупрессии и нуждаются в urgentной пересадке печени.

## Метаболические заболевания

При дифференциальной диагностике ОПН у детей, особенно у новорожденных, особое внимание должно быть уделено исключению наследственных нарушений метаболизма. Несмотря на то что все пациенты с такими нарушениями еще до манифестации ОПН имеют той или иной степени повреждение печени, явные признаки хронической болезни печени, как правило, отсутствуют. Высокая осторожность врача является совершенно необходимой, так как раннее вмешательство (коррекция диеты, специфическая терапия) может спасти жизнь ребенку. Галактоземия обычно сопровождается гипогликемией и грамтрицитарной септициемией. Полное исключение галактозы (из рациона и в виде лекарственных препаратов) обычно быстро приводит к выздоровлению, однако в некоторых случаях происходит прогрессирование до печеночной недостаточности. Тирозинемия проявляется тяжелой коагулопатией, легкой желтухой и рахитом. Типичные симптомы наследственной непереносимости фруктозы включают анорексию, рвоту, гипогликемию, гепатомегалию; в анамнезе присутствует употребление фруктозы в виде фруктов, сахара или меда.

Неонатальный гемохроматоз (НГ) — нарушение обмена железа с антенатальным началом, при котором происходит избыточное накопление этого элемента вне ретикуло-эндотелиальной системы. Печеночная недостаточность обычно проявляется в первые дни жизни, однако в большинстве случаев уже при рождении можно диагностировать болезнь печени. В качестве потенциальных причин этого заболевания рассматриваются вирусные инфекции матери во время беременности и метаболические нарушения плода. Подозревается наличие генетической основы НГ, но на сегодня отсутствуют исследования, которые бы обладали прогностической ценностью у беременных группы риска.

В исследовании по изучению пути передачи НГ (40 новорожденных из 27 семей) в 4 семьях была установлена четкая ассоциация материнской инфекции с НГ. В 1 семье наблюдалась передача антинуклеарного фактора и антител к рибонуклеопротеину от матери к ребенку с НГ и в 2 семьях — возможное наследование по материнской линии (заболевание проявлялось у полусибсов по матери). Тем не менее анализ проявления НГ в большой группе семей указывает на то, что заболевание, наиболее вероятно, наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В эту группу вошли 14 семей с больными и здоровыми детьми и 1 семья, в которой у здоровых родителей, являющихся родственниками, родились четыре больных ребенка.

У сибсов НГ может возникать спорадически или рекуррентно без видимых причин. Заболевание следует подозревать во всех случаях печеночной недостаточности у новорожденных. Повышенный ферритин является чувствительным, но неспецифичным маркером, так как его повышение, как правило, сопровождает все заболевания новорожденных. Из результатов лабораторных тестов диагностическую ценность имеет повышенное насыщение трансферрина с относительной гипотрансферринемией. Проведение магнитно-резонансной томографии печени и поджелудочной железы с целью обнаружения железа обычно неинформативно. Ценным диагностическим инструментом является пункционная биопсия слизистой оболочки щеки; обнаружения железа в слюнных железах слизистой щеки достаточно для установления диагноза НГ. Чтобы увеличить вероятность наличия слюнных желез в биоптате, рекомендуется исследовать замороженные срезы. В большинстве случаев биопсия слюнных желез является безопасной процедурой при условии коррекции коагулопатии путем назначения препаратов крови.

Болезнь Вильсона — аутосомно-рецессивное заболевание, у старших детей может проявляться ОПН. Острое нарушение функции печени при этой патологии характеризуется печеночной недостаточностью, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса и низкими уровнями щелочной фосфатазы. Обнаружение колец Кайзера-Флейшера у пациента с ОПН является достаточным для установления диагноза. Церулоплазмин сыворотки обычно (но не обязательно) низкий; концентрация свободной меди в сыворотке может быть повышенной или нормальной. Отношение уровня щелочной фосфатазы к уровню общего билирубина  $>2,0$  предложено использовать как показатель, позволяющий дифференцировать болезнь Вильсона от других причин ОПН.

Недавно была продемонстрирована роль нарушений митохондриальной дыхательной цепи в этиологии ОПН. Эта группа представлена широким спектром заболеваний, включая синдром Пирсона, синдром истощения митохондриальной ДНК, дефект ядерной ДНК, болезнь Альпера и кишечную псевдообструкцию с поражением печени. Первыми симптомами могут быть гипогликемия, рвота, коагулопатия, ацидоз, повышение концентрации лактата с неврологическими нарушениями или без них. В пользу этих заболеваний свидетельствуют наличие гиперлактатемии у матери и смерть сибсов в анамнезе. Диагностика основана на количественной оценке ферментных комплексов дыхательной цепи в пораженных тканях (мышцах, печени, фибробластах кожи). Сообщалось о случаях изолированного поражения печени с успешной трансплантацией, однако небольшая длительность наблюдения за такими больными не позволяет исключить развития у них неврологических нарушений в будущем.

Нарушения окисления жирных кислот и врожденные дефекты синтеза желчных кислот, в частности дефицит фермента  $\Delta 4$ -3-оксостероид-5 $\beta$ -редуктазы, иногда могут проявляться ОПН.

## Сосудистые/ишемические расстройства

Любое состояние, вызывающее нарушение венозного оттока из печени, например синдром Багдала-Киари, облитерирующий эндофлебит печеночных вен (болезнь Киари), кардиомиопатии и острая сердечная недостаточность, могут сопровождаться развитием ОПН. Для исключения кардиальных причин необходимо всестороннее кардиоваскулярное обследование, включая эхокардиографию. Характерными симптомами ОПН при данной этиологии являются мягкая гепатомегалия (печень мягкая при пальпации) и асцит.

## Злокачественные новообразования

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» (ГЛГ) охватывает спектр врожденных и приобретенных состояний с нарушенной иммунной регуляцией, которые подразделяются на две большие группы, имеющие общие клинические и патобиологические особенности: семейный (первичный) ГЛГ и вторичный ГЛГ. Семейный ГЛГ — фатальное врожденное заболевание, проявляющееся преимущественно в младенческом и раннем детском возрасте, в то время как вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте и спонтанно регрессировать. В Швеции заболеваемость семейным ГЛГ у детей составляет 1,2 случая на 1 млн населения в год, или 1 случай на 50 тыс. родов. Клиническая картина включает лихорадку, гепатоспленомегалию и панцитопению. Для заболевания характерны сниженная активность цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток (природных киллеров), а также диффузное накопление Т-лимфоцитов и макрофагов, некоторые из них могут вовлекаться в гемофагоцитоз. Биохимически ГЛГ характеризуется высоким уровнем триглицеридов сыворотки и низким уровнем фибриногена. У пациентов с ГЛГ выраженность кровотечений из мест венепункции, как правило, не соответствует имеющимся нарушениям коагуляции.

Различные формы гематологических злокачественных заболеваний (лейкозы, лимфомы) могут проявляться ОПН. У таких пациентов наблюдаются высокая лихорадка, гепатоспленомегалия, высокая активность ЩФ и ЛДГ, патологический мазок периферической крови. Окончательный диагноз позволяет установить исследование костного мозга.

## Прогноз

Прогноз ОПН значительно варьирует в зависимости от вызвавшей ее патологии. Лучшим предиктором выживаемости является протромбиновое время. Bhaduri и Mieli-Vergani показали, что максимальное МНО, достигнутое в период заболевания, было наиболее чувствительным предиктором исхода: выжили 74% пациентов с МНО  $<4,0$  и 16,6% больных с МНО  $>4,0$ . В качестве прогностического маркера также используется концентрация фактора V,

особенно у пациентов с энцефалопатией (критерии Clichy). У детей концентрация фактора V  $<25\%$  от нормальных значений ассоциируется с неблагоприятным прогнозом; во Франции этот критерий используется для отбора кандидатов на трансплантацию печени.

Трудности в проведении биопсии печени у детей с ОПН ограничивают ее значение как прогностического теста. Биопсия печени при ОПН практически не влияет на ведение пациента и в большинстве случаев противопоказана из-за наличия коагулопатии. Если биопсия признана необходимой, она должна быть выполнена через трансюгулярный доступ. В биоптате, взятом из зоны полного разрушения, будет обнаруживаться очень мало жизнеспособных гепатоцитов, что можно ошибочно расценить как прогностически неблагоприятный признак. С другой стороны, биоптат регенераторного узла может неправильно указать на хороший прогноз.

Фульминантная болезнь Вильсона является фатальной в 100% случаев; пересадка печени — единственный метод, позволяющий сохранить жизнь пациенту, но решение о внесении ребенка с болезнью Вильсона без энцефалопатии в очередь на трансплантацию принимается очень тяжело. В собственной практике мы успешно используем прогностическую шкалу, позволяющую идентифицировать пациентов с высоким риском смерти без трансплантации печени [3]. Она включает билирубин, МНО, АСТ, лейкоциты и альбумин при поступлении. Оценка 11 баллов и выше с 93% чувствительностью и 96% специфичностью указывает на высокий риск смерти. Выживаемость зависит от способности печени регенерировать после полученных повреждений, но прогнозировать вероятность восстановления очень тяжело. На сегодня отсутствуют единые критерии, которые бы позволяли с абсолютной точностью предсказывать исход, являясь при этом универсальными для всех пациентов с ОПН различной этиологии. Тем не менее низкая вероятность выживания ( $<20\%$ ) клинически полезна для принятия решения о внесении больного в очередь на трансплантацию печени, после которой 1-летняя выживаемость составляет 75%.

## Ведение

В целом ведение детей с ОПН не отличается от такового взрослых пациентов. В то же время особого внимания в педиатрической популяции требует диагностика заболеваний, для которых существует специфическое лечение, и заболеваний, при которых трансплантация печени противопоказана. По возможности пациента следует направить в высокоспециализированную клинику, использующую мультидисциплинарный подход, которая при необходимости может безопасно и вовремя транспортировать больного в центр пересадки печени.

Такие расстройства, как галактоземия, фруктоземия, тирозинемия и нарушения обмена жирных кислот, требуют незамедлительной диетологической коррекции. Все новорожденные с ОПН должны получать ацикловир внутривенно в высоких дозах до тех пор, пока с помощью вирусологических исследований не будет исключен вирус простого герпеса как этиологический фактор.

Для диагностики заболеваний, при которых пересадка печени обычно противопоказана (например, митохондриальных цитопатий), нужны специальные исследования, не проводящиеся рутинно. Следовательно, наилучшее ведение пациентов обеспечивают высокая осторожность врача, тщательная оценка клинического синдрома и тесное сотрудничество с лабораторией, способной выполнять ферментные и генетические исследования.

Трансплантация печени может быть успешно проведена даже у новорожденных, обеспечивая при этом хороший долгосрочный прогноз. Показатели отдаленной выживаемости пациентов и трансплантатов у детей сопоставимы с таковыми у взрослых; тем не менее пока недоступны данные о долгосрочном неврологическом исходе у новорожденных.

В нашей клинической практике вспомогательная трансплантация печени оказалась очень эффективной — у 70% детей удалось успешно ликвидировать иммуносупрессию с полным восстановлением собственной печени.

Внутривенное введение иммуноглобулина беременным, у которых предыдущие беременности сопровождались рождением детей с гемохроматозом, позволяет эффективно предотвращать рецидивы неонатального гемохроматоза в будущем.

## Литература

- Bhaduri B.R., Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. [Review] [50 refs]. *Seminars in Liver Disease* 1996; 16(4): 349-355.
- Squires R.H. et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148(5): 652-658.
- Faraj W. et al. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children. *Ann Surg* 2010; 251(2): 351-356.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

