

В последние годы острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (ОХПН), рассматривается как отдельная клиническая форма печеночной недостаточности, ассоциированной с циррозом. Краткосрочная летальность при этом состоянии превышает 50%. В настоящее время проводятся многочисленные исследования с целью получения более точной характеристики синдрома, лучшего понимания его патофизиологии и оптимизации терапии.

Развитие печеночной недостаточности (ПН) у пациента с циррозом является важнейшим событием в отношении лечения и прогноза, так как это состояние ассоциируется с быстро развивающейся полиорганной дисфункцией. Недостаточность детоксицирующей, метаболической и регуляторной функций печени в сочетании с нарушенным иммунным ответом приводит к тяжелым осложнениям, таким как почечная недостаточность, повышенная предрасположенность к инфекциям, печеночная кома и нарушение системного кровообращения. Неудивительно, что сочетанное воздействие указанных осложнений приводит к летальности на уровне 50-90%.

Среди заболеваний печени наиболее частой причиной госпитализаций и трансплантаций является цирроз, и в ближайшее десятилетие эта ситуация, по-видимому, не изменится. Согласно недавнему прогнозу ВОЗ, в 2015 г. цирроз выйдет на 9-е место среди причин смерти в странах Западной Европы. В настоящее время в США заболевания печени занимают 10-е место по этому показателю и ассоциируются с экономическими потерями около 1% всего национального бюджета здравоохранения (1,2 триллиона долларов). Вследствие значительного несоответствия между количеством доноров и потенциальных реципиентов трансплантации печени по поводу терминальных стадий цирроза могут получить только 20% нуждающихся в ней больных.

Определение типа ПН, ассоциированной с циррозом: терминальная ПН vs ОХПН

Цирроз является завершающей стадией необратимого прогрессирования повреждения и смерти паренхиматозных клеток, узловой паренхиматозной регенерации и прогрессирующего фиброза. Однако истинное цирротическое состояние достигается только после формирования полных фиброзных васкуляризованных септ, которые служат в качестве внутрипеченочных шунтирующих сосудов и таким образом ухудшают взаимодействие гепатоцитов. В этом контексте ПН рассматривается как сочетание прогрессирующей гибели паренхимы, с одной стороны, и портосистемного шунтирования — с другой, что приводит к снижению функциональной печеночноклеточной массы ниже критической величины.

В последние годы описание клинически различающихся проявлений ПН, ассоциированной с циррозом, позволило выделить два различных синдрома: ПН, развивающуюся у пациента с терминальной стадией болезни печени (ТПН), и ОХПН. Несмотря на схожесть клинической картины (желтуха, печеночная энцефалопатия, гипердинамическое состояние кровообращения и/или гепаторенальный синдром), ТПН и ОХПН значительно различаются в отношении прогноза, наличия или отсутствия отягощающего фактора и прогрессирования до полиорганной недостаточности.

Острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической

Современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и потенциальных терапевтических вмешательствах

В частности, ОХПН рассматривают как острое снижение функции печени, а затем и других органов, развивающееся на протяжении нескольких недель после воздействия отягощающего фактора (непрямого: кровотечение из варикозно расширенных вен, сепсис и т. д.; прямого: лекарственно-индуцированная гепатотоксичность, резекция печени и др.) у пациента с ранее компенсированной хронической болезнью печени, а ТПН развивается у хронически декомпенсированного пациента вследствие необратимого прогрессирующего ухудшения фоновой хронической патологии печени.

Можно выделить две основные причины повышенного внимания клиницистов к синдрому ОХПН. Первой является внедрение в клиническую практику модели терминальной стадии болезни печени (MELD), основанной на логарифмическом уравнении ($0,957 \times \log [\text{креатинин мг/дл}] + 0,378 \times \log [\text{билирубин мг/дл}] + 1,12 \times \log [\text{международное нормализованное отношение}]$), в качестве критерия распределения органов для трансплантации. В Европе эта система, позволяющая довольно точно прогнозировать 3-месячную смертность, начала использоваться с 2006 г. Ранее распределение органов реципиентам осуществлялось по времени ожидания, вследствие чего больные с быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью, типичной для ОХПН, имели очень низкую вероятность получения донорской печени. В то же время система распределения органов, основанная на MELD, руководствуется принципом «сначала самые тяжелые больные», предоставляя пациентам с ОХПН возможность получить аллотрансплантат на основании тяжести заболевания. Использование данного подхода подняло вопрос так называемой мост-терапии, в том числе с применением печеночнoзаместительной терапии, позволяющей пациентам с ОХПН доживать до спасающей жизнь трансплантации, — это вторая причина повышенного интереса к ОХПН. Исследования эффективности мост-терапии еще больше подчеркнули различие перспектив лечения ОХПН и терминальной стадии болезни печени. В последнем случае пациента может спасти только трансплантация, в то время как при ОХПН целесообразна любая попытка улучшить функцию печени выше порога критической массы, даже временно. Мощной мотивацией к осуществлению таких попыток является вышеупомянутое значительное несоответствие между постоянно растущим количеством пациентов, нуждающихся в трансплантации, и относительно постоянным количеством донорских органов. Кроме того, эффективное лечение полиорганной дисфункции может улучшать периоперационные и посттрансплантационные исходы.

Основные механизмы развития ОХПН

Ранее развитие ОХПН объясняли исключительно теорией токсинов, согласно которой накопление токсинов вследствие нарушенной детоксицирующей и/или метаболической функции печени вызывает полиорганную недостаточность, ассоциированную с ПН. Эта теория основывалась на наблюдении, что острая ПН (в отсутствие ранее существовавшей патологии печени), ОХПН и терминальная стадия

болезни печени имеют общие клинические признаки ухудшения функции печени, такие как энцефалопатия, желтуха, почечная недостаточность и т. д. Основными принимающими участие в патогенезе токсинами (преимущественно водорастворимыми и связывающимися с белками) считались ароматические аминокислоты, триптофан, индолы, меркаптаны, эндогенные бензодиазепины, аммиак, простаноиды и оксид азота.

В настоящее время механизмы, вызывающие срыв компенсаторных механизмов и развитие ОХПН, признаны более сложными, чем простое накопление токсинов, хотя последнее также рассматривается как значимый фактор. С современной точки зрения ранняя фаза ОХПН характеризуется динамическим и реципрокным взаимодействием между повышенной проницаемостью кишечника (что приводит к транслокации бактерий и их продуктов жизнедеятельности), неадекватной иммунной реакцией и прогрессирующей внутриспеченочной микрососудистой дисфункцией, к которым впоследствии присоединяется гипердинамическое состояние, при этом токсины могут еще более усугублять и поддерживать наступающую вскоре полиорганную дисфункцию.

Диагностические и прогностические критерии ОХПН

Несмотря на кажущуюся простоту определения ОХПН, на практике диагностировать этот синдром непросто из-за частую сложной клинической картины, отсутствия явного отягощающего фактора, трудностей в дифференциальной диагностике с терминальной стадией болезни печени и определении необходимости или целесообразности конкретных терапевтических вмешательств.

Прогнозирование исходов ОХПН также является проблематичным, так как он часто клинически сливается с тяжелым острым инсультом и сопутствующими заболеваниями. На сегодня используются в основном два типа прогностических моделей: оценивающие тяжесть заболевания (APACHE II и III, SAPS II) и количество органических дисфункций (MODS, SOFA).

Очевидно, что применяющиеся сегодня шкалы, ориентированные на печень (Чайлда-Пью, MELD), имеют ограниченную ценность. Объясняется это тем, что с момента развития полиорганной недостаточности смертность определяется степенью дисфункции органов, а не тяжестью заболевания печени (краткосрочная летальность 46-89%). Поэтому более достоверными являются шкалы, оценивающие органную недостаточность, такие как APACHE II и SOFA. В настоящее время продолжается поиск маркеров, которые бы позволяли проводить раннюю диагностику и оценку тяжести заболевания.

Мы провели проспективное сравнительное исследование с участием пациентов с ОХПН и больных с хронической декомпенсированной болезнью печени на фоне алкогольного цирроза (всего n=250) и подтвердили клиническую полезность положительных критериев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): температура тела >38 или <36° С; частота сердечных сокращений >90 уд/мин; частота дыхания >20/мин или парциальная

давление CO₂ в артериальной крови <32 мм рт. ст.; количество лейкоцитов >12 или <4×10⁹/мл. Критерии ССВО объединяют органические дисфункции различной этиологии в одну группу негативных синергичных реакций на повреждение и/или инфекцию, которые могут привести к микроциркуляторной недостаточности. Нами и другими авторами было показано, что ведущим фактором развития ССВО при ОХПН является инфекция.

С целью решения вышеуказанных проблем в настоящее время проводится европейское многоцентровое проспективное исследование CANONIC-CLIF, в котором изучаются распространенность, факторы риска развития, естественное течение, кратко- и долгосрочная выживаемость и факторы риска смерти при ОХПН. В исследовании планируется включить 1200 пациентов, госпитализированных по поводу этого осложнения цирроза.

Клинические проявления ОХПН

После декомпенсации печеночной функции ведущим компонентом синдрома ОХПН является полиорганная недостаточность. ПН, как правило, ассоциируется со сниженной детоксицирующей функцией, что проявляется гипербилирубинемией (с клинической желтухой), энцефалопатией и снижением синтетической функции (с возникающими в результате гипоальбуминемией и снижением протромбинового времени). Прогрессирование ПН может приводить к развитию тяжелых осложнений, которые в случае ОХПН представлены системной гемодинамической дисфункцией, почечной недостаточностью, недостаточностью головного мозга (печеночной энцефалопатией) и повышенной предрасположенностью к инфекциям.

Нарушения гемодинамики. Портальная гипертензия, ассоциированная с циррозом, развивается вследствие повышения внутриспеченочной сосудистой резистентности — как активной (повышенный тонус внутриспеченочных сосудов), так и пассивного (фиброз). В результате повышается кровяное давление в брюшной полости, что дает начало гипердинамическому состоянию. Последнее при ОХПН усугубляется, что характеризуется неспособностью достичь адекватного перфузионного давления, несмотря на увеличение объема циркулирующей крови, с последующим развитием лактатацидоза. В той или иной степени это усугубление вызывается сепсисом (связанным с повышенной предрасположенностью к инфекциям), систолической и/или диастолической дисфункцией и гепатоадренальным синдромом. В отношении последнего известно, что у значительного количества пациентов (примерно у 50%) с хронической болезнью печени в случае сопутствующего сепсиса развивается надпочечниковая недостаточность. Это состояние нарушает гемодинамическую целостность, еще более углубляет полиорганную дисфункцию и повышает внутрибольничную летальность (80 vs 35%). Недавно были получены данные о том, что надпочечниковая недостаточность при заболеваниях печени может развиваться и в отсутствие сепсиса и, по-видимому, находится в тесной взаимосвязи с функциональным резервом печени.

Почки. Острая почечная недостаточность – частое и прогностически значимое осложнение ОХПН. Факторы, вызывающие дисфункцию почек, разделяются на преренальные, ренальные и постренальные, при этом наиболее распространенными являются преренальные факторы (60, 39 и 1% соответственно). Изменения почечного кровотока выявляются уже на ранних стадиях цирроза; со временем развивается прогрессирующая почечная вазоконстрикция как результат системной гемодинамической дисфункции, повышая риск повреждения почек. Большинство ренальных причин поражения почек связаны с ишемическим острым тубулярным некрозом на фоне гипоперфузии почек. Преренальные факторы варьируют от выраженной гипоперфузии почек у пациентов с острым истощением внутрисосудистого объема (вызванного передозировкой диуретиков, кровотечением, рвотой или диареей) до менее явной гипоперфузии вследствие сниженного артериального давления и прегломерулярной вазоконстрикции, что наблюдается у пациентов с гепаторенальным синдромом (ГРС). Различают два типа этого синдрома: ГРС I типа быстро прогрессирует с 2-недельной летальностью 80%, ГРС II типа обычно определяется как относительно стабильная почечная недостаточность у пациентов с рефрактерным асцитом. Диагноз ГРС I типа устанавливается методом исключения других возможных причин острой почечной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом.

Головной мозг. Метаболические энцефалопатии, часто развивающиеся у тяжелых больных (>30%), характеризуются нарушением целостности активности головного мозга в отсутствие его структурных повреждений. Клинические проявления соответствуют синдрому глобальной церебральной дисфункции, вызванной системным стрессом, и могут варьировать от легких нарушений исполнительной функции и агитированного делирия до глубокой комы с децеребрацией. Энцефалопатия может выступать и предрасполагающим фактором, и осложнением ОХПН. Наиболее часто встречающимися формами неврологического ухудшения при декомпенсированном циррозе являются гипонатриемическая и печеночная энцефалопатии, которые могут развиваться одновременно. Прогноз у пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии вследствие развития энцефалопатии, зависит от наличия или отсутствия повреждения других органов (внутрибольничная летальность 80 vs 10%). Наиболее тяжелыми последствиями энцефалопатии являются аспирационная пневмония и острая дыхательная недостаточность, поэтому защита дыхательных путей должна быть абсолютным приоритетом у таких больных.

Предрасположенность к инфекциям. Бактериальные инфекции развиваются у 32-34% госпитализированных пациентов с циррозом (при наличии гастроинтестинального кровотечения – у 45%). Цирроз повышает вероятность госпитализации по поводу сепсиса и риск смерти от сепсиса в 2,6 и 2,0 раза соответственно. Наиболее частыми бактериальными инфекциями являются спонтанный бактериальный перитонит (25%), инфекции мочевыводящих путей (20%), пневмония (15%) и спонтанная бактериемия (12%). Летальность больных циррозом при развитии инфекции составляет 25-50% (у пациентов с циррозом без инфекций – 5-20%; у больных с бактериемией без цирроза – <5%). Риск инфекции повышается при кровотечении из верхних отделов гастроинтестинального тракта и низком уровне альбумина сыворотки. У пациентов с циррозом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, помимо бактериальных инфекций, может развиваться фунгемия, в частности инвазивный аспергиллез, как правило, с неблагоприятным прогнозом.

Лечение

Ведение ОХПН на современном этапе состоит из купирования отягощающего фактора, поддержки функционирования внутренних органов и лечения осложнений до восстановления функции печени. В случае неэффективности указанных мероприятий единственным методом лечения является трансплантация печени (при отсутствии противопоказаний). Однако нехватка трупных органов и другие нерешенные проблемы, связанные с трансплантацией, обуславливают необходимость в альтернативных методах обеспечения поддержки печени, особенно при ОХПН, при которой ПН по определению является потенциально обратимой.

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

Система MARS (разработана в Швеции, впервые применена у человека в 1996 г.) сочетает эффективность сорбентов для удаления альбуминсвязанных молекул с биосовместимостью диализной мембраны. Работа системы Prometheus (Германия, 1999 г.) основана на фракционированной сепарации и абсорбции плазмы с помощью гемодиализа с высокой скоростью потока для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсинов. Система HeraWash (Германия; исследования у человека продолжаются) во многом похожа на MARS, но отличается значительно более эффективной регенерацией альбумина во вторичном контуре благодаря дополнительным изменениям pH и температуры на уровне фильтра.

Результаты исследований у человека представлены для MARS и Prometheus. Обе системы обеспечивали достоверное улучшение биохимических и неврологических параметров, а система MARS оказывала дополнительный положительный гемодинамический эффект. Два метаанализа относительно влияния небиологических систем поддержки печени предоставили противоречивые результаты. Метаанализ 4 рандомизированных и 2 нерандомизированных исследований с участием пациентов с ОХПН, проведенный Khuroo и соавт. (2004), не выявил какого-либо влияния на смертность. В то же время поисковый анализ (14 исследований, 588 пациентов) Кокрановской базы данных показал значительное снижение смертности у пациентов с ОХПН по сравнению со стандартной терапией. Однако из-за небольшого размера выборки в отдельных исследованиях и значительной неоднородности популяций больных, первичных конечных точек и протоколов терапии полагаться на результаты метаанализов в данном вопросе не правомочно, поэтому большие надежды возлагались на одновременно проводимые многоцентровые рандомизированные клинические исследования RELIEF и HELIOS. Предварительные результаты этих испытаний опубликованы в виде абстрактов. В исследовании RELIEF применение системы MARS не сопровождалось увеличением 28-дневной выживаемости по сравнению со стандартной терапией (59,2 vs 60%). В исследовании HELIOS, в котором изучалась система Prometheus, этот показатель между группами также не различался (66 vs 63%; p>0,05), однако анализ подгрупп показал достоверное улучшение выживаемости у пациентов с ГРС I типа (p=0,004) и MELD >30 (p=0,02).

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Expert Reviews. Gastroenterology & Hepatology. 2011; 5 (4): 523-536

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

КАРСИЛ® –

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

✓ **Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки**

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71