

УДК 616.36-008.64-036.1

Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы

А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.И. Павлов, П.Н. Семенцов, Р.Д. Штерн, С.Г. Пехташев, С.Е. Хорошилов, С.Л. Пономарев

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Various forms of major liver failure: clinical features and outcomes

A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, A.P. Vasilyev, A.I. Pavlov, P.N. Sementsov, R.D. Shtern, S.G. Pekhtashev, S.Ye. Khoroshilov, S.L. Ponomarev

Цель. По данным ретроспективного исследования дать характеристику печеночной недостаточности у больных многопрофильного стационара.

Материал исследования. Изучено 357 стационарных больных с большой печеночной недостаточностью (БПН).

Результаты. Наиболее часто БПН развивалась на фоне циррозов печени (235 человек, 65,8%) и острых гепатитов (91 человек, 25,5%). По клинко-патогенетическим особенностям выделены четыре типа БПН: острая/хроническая регистрировалась у 46,1% пациентов, смешанная – у 20,2%, в том числе печеночно-почечная – у 12,0%, молниеносная – у 18,3% и хроническая – у 15,4%, в том числе портосистемная энцефалопатия – у 8,1%. Кроме того, описан, видимо прежде неизвестный, вариант БПН – затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия (5 человек), для которой характерна «тихая» рецидивирующая кома значительной продолжительности.

У 28 пациентов применен альбуминовый диализ на аппарате MARS. Он оказался эффективным у 9 из 13 больных при молниеносной форме БПН и менее эффективным у 5 из 15 – при острой/хронической БПН. У одного больного проводился хронический альбуминовый диализ в течение года. Без использования трансплантации печени летальность составила при острой/хронической форме 92,7%, при смешанной – 81,9%, при молниеносной – 69,9%, при хронической – 65,5%.

Заключение. Большая печеночная недостаточность остается в целом очень тяжелым осложнением заболеваний печени с высокой летальностью. Требуется дальнейшие исследования по повышению эффективности лечения таких больных.

Ключевые слова: большая печеночная недостаточность, классификация, молниеносные гепатиты, циррозы печени, гепатогенная гипнаргия, альбуминовый диализ.

The aim. To give the characteristic of liver failure in patients of multipurpose hospital according to the data of retrospective investigation.

Methods of investigation. 357 inpatients with major liver failure (MLF) were investigated.

Results. Most frequently MLF developed on background of liver cirrhoses (235 person, 65,8%) and acute hepatitis (91 person, 25,5 %). By clinical and pathogenetic features four MLF types were defined: acute/chronic it was recorded in 46,1 % of patients, mixed – at 20,2 %, including hepatorenal – in 12,0 %, fulminant – in 18,3 % and chronic – in 15,4 %, including portosystemic encephalopathy – in 8,1 %. Besides, probably previously unknown MLF variant was described – persistent relapsing hepatogenic hypnargy (5 patients) which was characterized by "quiet" relapsing coma of substantial duration.

At 28 patients albumin dialysis on MARS device was applied. It appeared effective in 9 of 13 patients with fulminant MLF and less effective in 5 of 15 - with acute/chronic MLF. At one patient chronic albumin dialysis was carried out for one year. Without liver transplantation mortality was at acute/chronic MLF 92,7 %, mixed – 81,9%, at fulminant – 69,9%, at chronic – 65,5%.

Conclusion. The major liver failure in general is a very severe complication of liver diseases with high mortality. The further studies devoted to increase of treatment efficacy of such patients are required.

Key words: major liver failure, classification, fulminant hepatitis, liver cirrhoses, hepatogenic hypnargy, albumin dialysis.

Большая печеночная недостаточность (БПН) представляет собой важную проблему клинической гепатологии [4–8, 12, 18, 23, 24, 28]. Она играет главную роль в развитии одной трети летальных исходов заболеваний печени. Еще у одной трети БПН играет существенную, но не основную роль в развитии летальных исходов гепатологических заболеваний. Но и в этой группе в случае успешного лечения можно было бы сохранить жизнь многим больным. Количество пациентов с БПН в последние 15 лет остается стабильным [14].

Развитие БПН представляется в следующем виде: повреждающий агент (большие дозы алкоголя и других токсинов, а также вирусов) резко и ущербно активизируют стелатную систему печени. В результате быстро растет поток провоспалительных цитокинов (TNF и др.) — развивается оксидативный стресс. Под влиянием этих нарушений возникают вторичные повреждения печени и головного мозга [1, 3, 4, 8, 13, 14, 23]. В части случаев при БПН доминируют последствия интоксикации и оксидативного стресса, в других эти повреждающие факторы как бы дополняют давние снижения функции печени из-за ее хронических заболеваний (цирроз и др.).

Длительное время лечение большинства форм этого осложнения заболеваний печени было малоуспешным. В последнее десятилетие намечаются некоторые благоприятные перемены. Все шире применяется ортотопическая трансплантация печени, при которой летальность снижается до 15–25% [15, 18, 24]. Интенсивно изучаются подходы к созданию «искусственной» печени и в этом направлении достигнуты первые успехи [10–12, 17, 19, 21, 22, 25, 27]. Это лечебное пособие используется при подготовке к трансплантации печени, а также как самостоятельный вид терапии.

Пока в литературе мы не встретили материалов по структуре и особенностям БПН, полученных в крупном многопрофильном стационаре. В частности, недостаточно освещены клинические проблемы границ острой печеночной недостаточности, а также портосистемной энцефалопатии. Мы поставили **цель** в определенной мере устранить этот пробел.

Для БПН характерны энцефалопатия (прекома, кома) и выраженная гепатодепрессия (снижение функции печени), протекающая обычно с падением уровня прокоагулянтов, нередко с геморрагическим синдромом, значительной гипербилирубинемией — в основном внутрипеченочного происхождения [9, 16, 26]. В терминальном периоде БПН у большинства пациентов, особенно при коме II–III, развивается также сосудистая недостаточность.

Глубина комы оценивается по-разному. Мы пользовались таким делением.

1-я стадия — сознание отсутствует не постоянно,

но, в период «бодрствования» восстанавливается речь, можно войти в контакт с больным.

2-я стадия — сознание отсутствует постоянно, рефлексы сохранены, может появляться артериальная гипотония.

3-я стадия — сознание отсутствует постоянно, рефлексов нет, нередко наблюдаются нарушения глубины и ритма дыхания, артериальная гипотония регистрируется почти постоянно.

Итогом многолетних наблюдений и исследований в этой области, проведенных в крупном многопрофильном стационаре, является настоящее сообщение.

Материал исследования

Изучено 357 больных с большой печеночной недостаточностью, 290 из них прослежены до летального исхода.

Результаты исследования

Наиболее часто БПН развивалась на фоне циррозов печени (235 человек — 65,8%) и острых гепатитов (91 человек — 25,5%). У всех пациентов регистрировались различные стадии комы.

Частота различных форм БПН представлена в табл. 1.

Приведенные данные показывают, что в крупном многопрофильном стационаре БПН по частоте располагается в таком порядке: острая/хроническая (46,1%), смешанная (20,2%), молниеносная (18,3%) и хроническая (15,4%).

Особенности общеклинических признаков и биохимических параметров представлены в табл. 2.

Можно видеть, что выраженный геморрагический синдром наблюдался у 59,3% больных, но выполненные исследования проконвертина дали патологический результат в 97,2% случаев.

О частоте различных степеней коматозных состояний можно судить по данным табл. 3.

Материалы табл. 3 дают основание говорить о тяжести одного из проявлений БПН: у 69,2% отмечалась кома II и III. Наиболее тяжелая клиническая форма БПН (кома III) наблюдалась от 7,3% при ее хроническом варианте до 44,9% — при остром/хроническом.

Острая форма большой печеночной недостаточности

К ней относили энцефалопатии, возникшие в пределах 8 нед от момента появления явной желтухи. Этому условию соответствовали все 65 больных с молниеносной и 57 (34,5%) с острой/хронической формой БПН. Объединяет обе формы относительно быстрое развитие процесса от желтухи до энцефалопатии. В других случаях острой/хронической формы БПН — 108 (65,5%) человек — это положение часто выглядело нечетко.

Таблица 1

Частота отдельных клинико-патогенетических форм большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Больные	
	n	%
1. Молниеносная	65	18,3
2. Острая/хроническая	165	46,1
3. Хроническая	55	15,4
3.1. Портосистемная энцефалопатия	29	8,1
4. Смешанная	72	20,2
4.1. Печеночно-почечная	43	12,0
Всего ...	357	100,0

Молниеносная фульминантная печеночная недостаточность (65 человек – 18,3%)

Пока значительная часть заболеваний, отнесенных в начальном диагностическом периоде к «молниеносной печеночной недостаточности», охватывает также и часть больных с острой/хронической формой БПН. Особенности морфологических изменений печени при *острых вирусных гепатитах* (ОВГ), первоначально расцененных как «молниеносные», показаны в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что больные 1-й и 4-й групп по морфологическим признакам действительно соответствуют критериям «молниеносной формы» ОВГ. У больных 2-й группы по морфологическим признакам выявляется картина формирующегося (F3), а в 3-й группе – сформировавшегося (F4) цирроза печени. Патологические изменения печени, зарегистрированные в 3-й группе, отнесены к острым/хроническим формам печеночной недостаточности, близки к ним и нарушения, обнаруженные во 2-й группе. По этиологии заболевания 1, 2 и 4-й группы относятся к вирусным, 3-й группы – к вирусно-алкогольным.

Этиологическая структура заболеваний печени, на фоне которых развилась БПН, расцененная первоначально как молниеносная форма, представлена в табл. 5.

Таблица 2

Общеклинические признаки и биохимические параметры большой печеночной недостаточности (n = 357)

Показатели	Больные	
	n	%
Общеклинические признаки:		
период возбуждения	86	24,2
нарушение дыхания	183	51,3
печеночный запах изо рта	98	27,4
выраженный геморрагический синдром	211	59,3
Биохимические параметры:		
билирубин (трехкратное и более повышение)	303	85,1
холестерин (снижение)	217	61,0
аммиак (повышение, n=166)	145	87,3

Примечание. Снижение проконвертина (n=71) выявлено у 69 (97,2%) человек, задержка выделения бромсульфалена (n=54) – у 53 (98,1%), гипогликемия – у 34 (9,6%).

По данным табл. 5, из 122 больных, отнесенных первоначально к молниеносному гепатиту или молниеносной печеночной недостаточности, предварительный диагноз был подтвержден лишь у 65 (53,3%). Остальные отнесены к острой/хронической БПН, в большинстве случаев развивавшейся в результате острой (гепатитоподобной) декомпенсации цирроза печени.

Острая/хроническая печеночная недостаточность (165 человек – 46,1%)

Среди всех видов БПН острая/хроническая форма встречалась наиболее часто. По большинству клинических признаков начального периода она близка к молниеносной, и поэтому отнесена к острым формам. У 57 из 165 человек (34,5%) энцефалопатия возникла в пределах 8 нед от момента появления явной желтухи. У остальных 108 (65,5%) она развилась по отношению к желтухе в более поздние сроки. Обычно, по сравнению с молниеносной формой, наблюдалось несколько

Таблица 3

Степень тяжести комы у больных с различными формами большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Степень тяжести комы						Итого	
	I		II		III			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1. Молниеносная	18	27,6	21	32,3	26	40,1	65	100,0
2. Острая/хроническая	37	22,4	54	32,7	74	44,9	165	100,0
3. Хроническая	34	61,8	17	30,9	4	7,3	55	100,0
3.1. Портосистемная энцефалопатия	23	79,3	6	20,7	—	—	29	100,0
4. Смешанная	21	29,2	28	38,9	23	31,9	72	100,0
4.1. Печеночно-почечная	14	32,5	14	32,5	15	34,9	43	100,0
Всего ...	110	30,8	120	33,6	127	35,6	357	100,0

Таблица 4

Морфологическая характеристика изменений печени при «молниеносном» вирусном гепатите

Группа	Морфологические изменения печени	Больные	
		<i>n</i>	%
1	Массивные и субмассивные некрозы	26	47,2
2	Некровоспалительные процессы с избыточным фиброзом, близкие к формирующимся подострым циррозам (F3)	15	27,4
3	Некровоспалительные процессы на фоне выраженного давнего, преимущественно алкогольного, цирроза	12	21,8
4	Выраженная белковая дистрофия с нечастыми мелкофокусными некрозами (парез паренхимы)	2	3,6
Всего ...		55	100,0

более медленное прогрессирование коматозного состояния, нередко приобретавшее волнообразный характер. Чаще, чем при молниеносных видах БПН, наблюдался асцит. Существенно отличался также анамнез (более длительный) и более часто отмечались признаки давнего поражения печени (телеангиэктазии кожи, большая плотность печени по данным пальпации). Нередко выяснялось, что уже за несколько лет до комы у больного находили симптомы заболевания печени. При дальнейшем детальном обследовании у большинства этих больных выявлялся цирроз печени.

Хроническая форма большой печеночной недостаточности (55 человек – 15,4%)

У многих протекала по типу печеночно-клеточной недостаточности, в частности за счет уменьшения массы печени до 1000–1200 г. Одновременно

возрастала роль шунтирования печени на фоне портальной гипертензии. У большей части больных (49 человек – 89,0%) был повышен уровень аммиака сыворотки крови, у 53 (96,3%) наблюдался асцит. К хронической печеночной недостаточности отнесена также портосистемная энцефалопатия, основные клинические проявления которой связаны с операцией шунтирования.

Хроническая форма БПН развивалась на фоне давнего тяжелого заболевания печени – цирроза. Чаще симптоматика печеночной недостаточности нарастала постепенно, без периода возбуждения, но нередко волнообразно с желтухой, асцитом и прогрессирующей энцефалопатией. Иногда видимой желтухи или нарастания бывшей прежде желтухи при развитии комы не было, но небольшая гипербилирубинемия, как правило, имела. Прогрессирование заболевания происходило под

Таблица 5

Этиология заболеваний, приведших к острой печеночной недостаточности, первоначально расцененной как «молниеносная» форма

Этиология и характер заболевания	Острая печеночная недостаточность					
	молниеносная		острая/хроническая		Итого	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Острый вирусный гепатит В	32 (1)*	49,2	10 (2)	17,5	42 (3)	34,4
Острый вирусный гепатит ни А, ни В	13	20,0	3	5,3	16	13,1
Суммарно	45 [◇]	69,2	13 [#]	22,8	58	47,5
Острый алкогольный гепатит	—	—	29 (2)	50,8	29 (2)	23,8
Острый лекарственный гепатит	3	4,6	—	—	3	2,5
Первичные и метастатические опухоли печени (вслед за радикальной операцией) [♦]	8 (8)	12,3	3 (3)	5,3	11 (11)	9,0
Полиорганный (включая печеночную) недостаточность при сепсисе	3 (3)	4,6	2 (2)	3,5	5 (5)	4,1
Болезнь Вильсона–Коновалова	—	—	3 (3)	5,3	3 (3)	2,5
Другие заболевания	2 (1)	3,1	4 (3)	7,0	6 (4)	4,9
Криптогенные	4	6,2	3	5,3	7	5,7
Всего ...	65 (13)	100,0	57 (15)	100,0	122 (28)	100,0

* Везде в скобках указано число больных подвергнутых альбуминовому диализу.

[◇] У 15 больных (12 HBV и 3 ни А, ни В) обнаружен формирующийся цирроз печени (F3). Предположение о моноэтиологичности вирусного заболевания в этих случаях не бесспорно.

[#] У 13 больных (10 HBV и 3 ни А, ни В) острый патологический процесс развивался на фоне алкогольного цирроза.

[♦] Так называемые послеоперационные гепатиты

влиянием алкогольных излишеств, обострения инфекционного процесса, кишечного кровотечения, острого нарушения кровообращения печени. Хроническая печеночная недостаточность встречалась в 2,9 раза реже, чем острая/хроническая. Таким образом, развитие БПН в терминальном периоде цирроза чаще протекало подостро с «гепатитоподобной» клинической картиной по сравнению с преимущественно «тихой комой», наблюдаемой при хронической форме БПН. Это обстоятельство дает основание предполагать, что относительно внезапно наступающее бурное обострение цирроза с развитием острой/хронической БПН скорее всего вызывается добавочным повреждением печени (алкоголь, вирус, лекарства и др.). Защита от этих добавочных повреждений, по-видимому, может продлевать жизнь больным циррозом печени.

Портосистемная энцефалопатия или портально-печеночная недостаточность (29 человек – 8,1%)

В клинической картине у таких пациентов доминировали нарастающие проявления портосистемной энцефалопатии, а проявления печеночно-клеточной недостаточности были стабильны, без тенденции нарастания в момент комы.

Большинство больных госпитализировались повторно. 7 человек при первичной госпитализации поступали в неврологическое отделение с подозрением на острое расстройство мозгового кровообращения – нарушение сознания у этих больных наступало достаточно быстро. Но у большинства (22 человека – 75,9%) энцефалопатия до потери сознания прогрессировала более медленно, в течение 2–5 сут и более. Суммарно наблюдалось 66 обострений патологического процесса с достаточно четкими проявлениями энцефалопатии, причем в части наблюдений в роли провоцирующих факторов выступали различные причины. Недостаточность развивалась вслед за пищеводно-желудочным кровотечением (18 случаев), эвакуацией большого количества асцитической жидкости (16 случаев), употреблением значительных количеств алкоголя (14 случаев), лихорадочным заболеванием (11 случаев), нарушением диеты – одновременным введением большого количества белка или употреблением несвежих продуктов (7 случаев).

Однократно или повторно возникали сопорозные состояния, не достигавшие обычно глубокой комы: кома I стадия наблюдалась у 22 (75,9%) человек, кома II – у 6, чаще регистрировались потеря ориентации, оглушенность, неправильное поведение. Отчетливого усиления желтухи, как правило, не отмечалось. Лишь у единичных больных наблюдались сравнительно кратковременные периоды малоинтенсивного возбуждения и «печеночный» запах изо рта. Также редко регистрировались

нарушения дыхания и геморрагический синдром. Большинство функциональных проб печени оказывались стабильно нарушенными. В период развития энцефалопатии эти нарушения не возрастали. Исключение составлял аммиак. Ни у одного пациента не было проявлений портально-печеночной недостаточности при уровне аммиака ниже 140 мкг/100 мл. Особенно часто мозговые нарушения возникали при увеличении содержания аммиака выше 200 мкг/100 мл. Приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 41 года, страдал активным алкогольным циррозом. Повторно возникавшие у него приступы портосистемной энцефалопатии обычно наблюдались в ближайшие часы после приема значительных доз алкоголя и обильного количества мясной пищи. Он относительно быстро терял сознание. В этот период не отмечалось резкого усиления желтухи, не было печеночного запаха изо рта. Результаты функциональных проб печени, как обычно, мало изменялись при развитии комы – концентрация билирубина сыворотки не возрастала, холестерина не снижалась, активность ферментов держалась на одном уровне, нарушения сознания коррелировали с повышением уровня аммиака. Кома не отличалась постоянством и глубиной и сравнительно легко поддавалась терапии, включавшей неомидин или канамидин, а также препараты группы орницидила (см. рисунок).

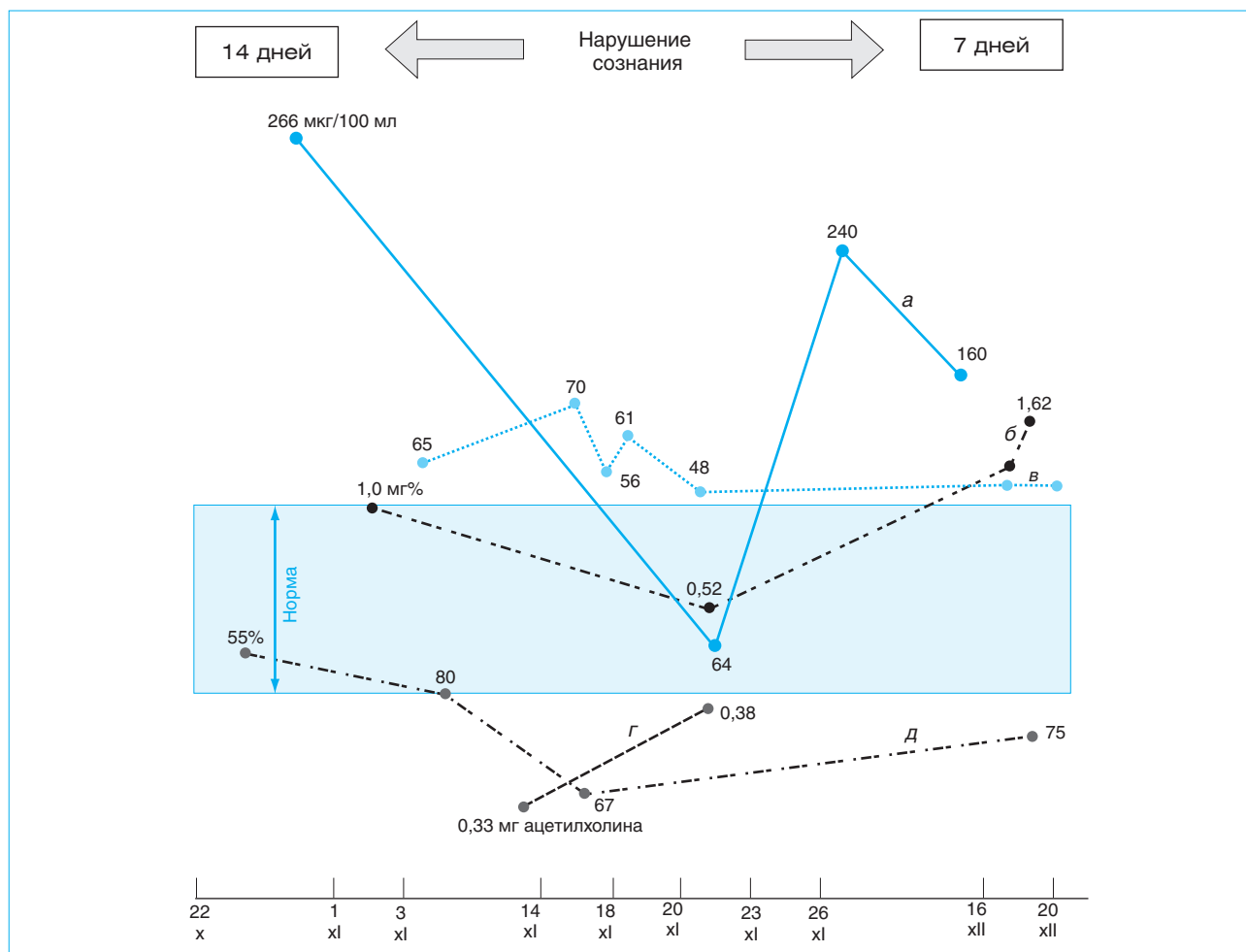
Таким образом, для портосистемной энцефалопатии (портально-печеночной недостаточности) характерна триада:

- неглубокая кома (у большинства I стадии);
- высокий уровень аммиака сыворотки крови;
- в момент начала энцефалопатии отсутствие выраженного нарастания желтухи и патологических сдвигов в функциональных пробах печени (за исключением аммиака).

Смешанная печеночная недостаточность (72 человека – 20,5%)

Представляла собой различные сочетания острой/хронической и хронической (включая портосистемную энцефалопатию) печеночной недостаточности. Сюда же включались виды БПН со значительным внепеченочным компонентом, в частности печеночно-почечная недостаточность (43 человека), а также варианты печеночно-почечно-панкреатической недостаточности.

У 5 больных развилась своеобразная гепатогенная энцефалопатия, ранее не описанная в доступной нам литературе. Все они страдали алкогольным циррозом с грубыми нарушениями функции печени. В период наблюдения у них развился сахарный диабет, протекавший без кетоацидоза. В последующем многократно на протяжении 1–5 лет возникали коматозные состояния большой продолжительности. Клинико-биохимическая



Изменения результатов функциональных проб печени при портосистемной энцефалопатии у больного П. а — аммиак; б — пировиноградная кислота; в — аспартатаминотрансфераза; г — холинэстераза (норма — 0,4 мг ацетилхолина и выше); д — протромбиновый индекс

характеристика этих больных частично представлена в табл. 6.

Во время комы больные напоминали глубоко спящих людей — лежали в постели спокойно, возбуждение и мышечные подергивания отсутствовали. На вопросы не отвечали, простейшие задания временами выполняли, временами не выполняли, болевая чувствительность была снижена. Мочеиспускание непроизвольное. Иногда их удавалось кормить через рот, иногда — через зонд или парентерально. Дыхание правильное, ритмичное. Артериальное давление в пределах нормы. У всех небольшой асцит. У 2 больных в течение короткого периода наблюдалась умеренная гипербилирубинемия (до 2,78 мг/100 мл общего и 1,7 мг/100 мл конъюгированного билирубина). У 3 остальных общий билирубин не превышал норму, но у 2 из них в сыворотке крови периодически появлялось до 50% конъюгированного билирубина. В коматозный период нарастания гипергликемии и глюкозурии не отмечалось.

Наблюдение за больными продолжалось от 5 до 20 лет. Все пятеро умерли: четверо — от

прогрессирующей печеночной недостаточности (в одном случае на фоне цирроз-рака), один — от перфорации язвы желудка. Масса печени 910—1120 г. При гистологическом исследовании у всех подтверждена картина вялотекущего цирроза при отсутствии сколько-нибудь значительных некрозов. У 3 из 4 пациентов на вскрытии обнаружены лишь умеренные атеросклеротические изменения артерий головного мозга. У 3 был резко выражен атеросклероз брюшной аорты.

Как уже указывалось, в период комы больные напоминали глубоко и спокойно спящих людей. Это послужило основанием обозначить их состояние как затяжную, рецидивирующую гепатогенную гипнаргию (от *греч.*: гипн — сон, аргус — бессилие).

Печеночно-почечная недостаточность (43 человека — 12,0%)

Почечная недостаточность при тяжелых заболеваниях печени, особенно при циррозах с асцитом, а также при молниеносной печеночной недостаточности регистрируется достаточно часто.

Таблица 6

Клинико-биохимическая характеристика 5 больных циррозом печени со своеобразной смешанной печеночной комой (затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия)

Показатели	Больные				
	К—н	К—в	П—в	Ш—в	Я—ий
Максимальная глубина (стадия) комы	I—II	II—III	I—II	II—III	II—III
Максимальная продолжительность отдельного коматозного периода	22 дня	4 мес	14 дней	15 дней	16 дней
Продолжительность периода рецидивирования комы, лет	5	4	4	1	3
Нарушение собственной функции печени по данным лабораторных тестов	БСФ 37%	—	БСФ 31%	ХЭ 0,08	БСФ 37%
Концентрация аммиака в сыворотке крови, мкг/100 мл	156	170	300	204	196
Концентрация калия, мг/100 мл	15,3	14,1	13,7	13,5	14,1
Течение сахарного диабета	Тяжелое	Средней тяжести	Средней тяжести	Легкое	Легкое

Примечание. БСФ — бромсульфалениновая проба, ХЭ — холинэстераза (норма — 0,4 мг ацетилхолина и выше).

Но мы к «самостоятельной» печеночно-почечной недостаточности относили только те случаи, где недостаточность функции почек наблюдалась с начала энцефалопатии.

Печеночно-почечная недостаточность возникала у больных с декомпенсированным циррозом печени. У всех пациентов выявлены олигоурия, гиперкреатининемия и различные изменения со стороны мочевого осадка, 37 из них умерли. У 29 (78,4%) при аутопсии обнаружены четкие морфологические изменения почек, у 8 (21,6%) грубых морфологических изменений не найдено, вероятно, наблюдалось развитие гепаторенального синдрома.

Исходы большой печеночной недостаточности

28 больным проведен *альбуминовый диализ* (АД) на аппарате MARS [10–12] — этиология и характер заболеваний рассмотрены выше (см. табл. 5). У 25 больных к окончанию диализа восстанавливалось сознание, существенно снижались гипербилирубинемия (в 2,37 раза) и гипераммониемия (в 2,38 раза), а также повышалось среднее артериальное давление (с 64 до 87 мм рт. ст.). У одних достигнутый результат отличался стабильностью (благоприятный исход), у других патологические симптомы возвращались довольно быстро, чаще за 24–36 ч (неблагоприятный исход). У одного больного диализ выполнялся многократно в течение года и может быть отнесен к разряду хронического.

В табл. 7 проведено сравнение традиционной терапии больных с БПН, отнесенной первоначально к молниеносной форме.

Небольшое число больных, подвергнутых АД, дает основание рассматривать полученные результаты как предварительные. И все же у пациентов с молниеносной формой БПН диализ по сравнению с традиционным лечением оказался эффек-

тивнее в 3,3 раза, а при острой/хронической — в 6,9 раза. У больных с молниеносным вариантом недостаточности он оказался эффективнее в 2,1 раза, чем при острой/хронической форме. Если эти закономерности подтверждаются на большем числе наблюдений, то можно будет говорить о серьезном прогрессе в лечении БПН, особенно молниеносных форм.

Летальность при различных формах БПН представлена в табл. 8.

Без использования трансплантации печени летальность была очень высокой — общая 82,1%, при отдельных формах БПН колебалась от 48,3% (при портосистемной энцефалопатии) до 92,7% (при самой распространенной форме — острой/хронической).

Обсуждение результатов исследования

Изучено 357 стационарных больных с большой печеночной недостаточностью. К ним относили пациентов с выраженной энцефалопатией (комой). Отмечались также значительная гепатодепрессия (снижение функции печени), протекавшая нередко с падением уровня прокоагулянтов, геморрагическим синдромом, и существенная гипербилирубинемия внутривенного происхождения. В терминальном периоде БПН у большинства пациентов, особенно при коме II—III, развивалась сосудистая недостаточность. Наиболее часто БПН возникала на фоне циррозов печени (235 человек — 65,8%) и острых гепатитов (91 человек — 25,5%).

По клинко-патогенетическим особенностям выделены четыре типа БПН. Два из них отнесены к острым формам: молниеносная — 65 человек (18,3%) и острая/хроническая — 165 человек (46,1%). По патогенезу они близки к печеноч-

Таблица 7

Результаты традиционной терапии и альбуминового диализа у больных с молниеносной и острой/хронической формами БПН ($n = 122$)

Форма БПН	Лечение				Итого	
	традиционное		альбуминовый диализ			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Молниеносная	52	100,0	13	100,0	65	100,0
В том числе с успехом	11	21,2	9	69,2	20	30,1
Острая/хроническая	42	100,0	15	100,0	57	100,0
В том числе с успехом	2	4,8	5	33,3	7	8,1
Всего ...	94	77,0	28	23,0	122	100,0

Таблица 8

Исходы различных клинко-патогентических форм большой печеночной недостаточности

Форма БПН	Больные					
	с благоприятными исходами БПН		с неблагоприятными исходами БПН		Итого	
	n	%	n	%	n	%
1. Молниеносная	20	30,1	45	69,9	65	100,0
2. Острая/хроническая	12	7,3	153	92,7	165	100,0
3. Хроническая	19	34,5	36	65,5	55	100,0
3.1. Портосистемная энцефалопатия	15	51,7	14	48,3	29	100,0
4. Смешанная	13	18,1	59	81,9	72	100,0
4.1. Печеночно-почечная	6	13,9	37	86,1	43	100,0
Всего ...	64	17,9	293	82,1	357	100,0

но-клеточным формам БПН. По клиническим характеристикам обе формы приближаются к традиционным представлениям о тяжелых формах острого гепатита.

В этиологической структуре заболеваний, протекающих с острой печеночной недостаточностью, наряду с циррозом и острым гепатитом в последние годы учащаются случаи БПН в результате последствий повреждения печени во время операций на этом органе — так называемые послеоперационные гепатиты (13 человек — 10,7%) [2] и повреждения печени при сепсисе (5 человек — 4,1%). Остаются достаточно редкими острые лекарственные гепатиты (3 человека — 2,5%).

Заметно меняется структура БПН, расценивавшейся первоначально как молниеносная форма. Из 122 пациентов подобный диагноз подтвержден только у 65 (53,3%), недостаточность у них развивалась на прежде неповрежденной печени. У 57 (46,7%) больных при обследовании констатирована острая/хроническая форма БПН, развившаяся в большинстве случаев в результате быстрой и выраженной декомпенсации цирроза. В частности, при молниеносной форме острого вирусного гепатита с летальным исходом (55 человек) морфологические изменения печени соответствовали представлениям о молниеносной форме ОВГ у 28 (50,9%) человек, у остальных 27 больных — острой/хронической

форме БПН. У всех 29 больных острым алкогольным гепатитом с летальным исходом БПН развивалась на фоне давних поражений печени, в том числе у 25 (86,2%) на фоне цирроза печени. У всех этих больных большая печеночная недостаточность отнесена к острой/хронической форме.

По тяжести комы оба вида острой печеночной недостаточности достоверно не различались. Но по исходам разница оказалась значительной: при молниеносной форме благоприятный исход наблюдался в 30,1%, при острой/хронической — в 7,3%.

Две другие формы БПН отнесены к хроническим: собственно хроническая диагностирована у 55 (15,4%) человек, смешанная — у 72 (20,2%). Для хронической формы характерны частое (61,8%) развитие комы I, а также несколько большее число благоприятных исходов (34,5%). Указанные особенности наиболее заметны у больных портосистемной энцефалопатией: кома I выявлялась у 79,3%, а число благоприятных исходов коматозных состояний составило 51,7%. Для этой формы БПН характерна триада: неглубокая кома (у большинства I стадии), высокий уровень аммиака сыворотки крови, а также отсутствие нарастания желтухи и патологических сдвигов в функциональных пробах печени (за исключением аммиака) в начале энцефалопатии.

Таблица 9

Структура печеночной недостаточности

Вид нарушений и прогностические характеристики	Печеночная недостаточность		
	малая (I степень)	умеренная (II степень)	большая* (III степень)
Гепатогенная энцефалопатия	Обычно не регистрируется, иногда латентная форма	Латентная форма или прекома	Коматозное состояние
Гипокоагуляция — протромбиновый индекс ниже 80%	Снижение до 60%	Стабильное снижение до 55–35%	Стабильное снижение — менее 35%
Внутрипеченочная гипербилирубинемия	Отсутствует или чаще повышена кратковременно	Чаще повышена в 1,5–2,5 раза	Стабильно повышена в 3 раза и более
Непосредственная опасность	Возникает при операциях и повреждающих манипуляциях [◇]	Летальность до 5–30% [#]	Летальность до 75–85% [#]

* Своеобразием отличается портосистемная энцефалопатия: наиболее четко прослеживается коматозное состояние и значительная гипергаммониемия.

[◇] Возможны тяжелые кровотечения.

[#] Показатели летальности у лиц без использования ортотопической трансплантации печени и/или «искусственной печени».

При смешанной форме тяжесть комы (I стадия — 29,2%) приближалась к таковой при острых формах БПН, а частота благоприятных исходов (18,1%) занимала как бы промежуточное положение между молниеносной и острой/хронической формами. У 5 больных со смешанной формой БПН имелся, видимо, прежде неизвестный вариант — затяжная рецидивирующая гепатогенная гипнаргия, для которой характерна «тихая» рецидивирующая кома значительной продолжительности.

28 больным выполнен альбуминовый диализ на аппарате MARS. При молниеносной форме БПН положительный стабильный результат отмечался у 9 (69,2%) из 13 пациентов, а при острой/хронической форме — только у 5 (33,3%) из 15.

Таким образом, там, где в развитии БПН доминируют последствия интоксикации и оксидативного стресса, а часть паренхимы печени сохранена, альбуминовый диализ оказывается эффективным. Такая картина наблюдается преимущественно при молниеносных формах БПН. В других случаях те же повреждающие факторы лишь дополняют давнее снижение функции печени из-за ее хронических заболеваний, прежде всего цирроза. Указанные изменения в первую очередь характерны для острых/хронических форм БПН, при которых альбуминовый диализ оказывается несколько менее эффективным.

Альбуминовым диализом было охвачено пока 28 (7,8%) больных, и эти результаты существенно не повлияли на общую летальность при БПН, равную 82,1%.

Сегодня понятие «большая печеночная недостаточность» очерчено не совсем четко. В части случаев сюда относят больных без комы (в отдельных работах таких оказывается до 30–40%), а также пациентов со значительной, но не постоянной гипопротромбинемией и непостоянной гипербилирубинемией.

Этот некоторый разноречивый приносит определенные клинические сложности. В частности, у лиц, не подвергавшихся трансплантации и/или воздействию «искусственной печени», летальность, по данным разных исследователей, колеблется в очень больших пределах — от 17 до 85% [13, 14, 18, 23, 24]. Поэтому представилось целесообразным разделить печеночную недостаточность на три степени (табл. 9).

Заключение

Большая печеночная недостаточность остается в целом очень тяжелым осложнением заболеваний печени с высокой летальностью. Более раннее выявление и более четкое выделение ее разновидностей позволяет у ряда пациентов несколько расширить терапию. В первую очередь, это касается больных с молниеносным типом БПН. Для молниеносных форм БПН альбуминовый диализ у значительной части пациентов, по-видимому, может оказаться эффективным. Для остальных форм наиболее эффективным методом лечения остается трансплантация печени. Пока этим необходимым методом терапии охвачено крайне малое число больных.

Список литературы

1. Александрова И.В., Первакова В.И., Васина И.В., Рей С.И. Острая печеночная недостаточность, комплексная коррекция // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1 (прил. 27). — С. 4.
2. Жетинкаримова А.Д., Стикаева Р.К., Каюпова Б.А., Кушенова С.Ж. Биологически активные медиаторы

- фетальных органопрепаратов в стресспротекции послеоперационной печеночной недостаточности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1 (прил. 29). — С. 4.
3. *Конн Г.С., Либерталь М.М.* Синдромы печеночной комы и лактулеза: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983.
 4. *Маевская М.В.* Острая печеночная недостаточность // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 85–94.
 5. *Надинская М.Ю.* Печеночная энцефалопатия // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 278–290.
 6. *Хазанов А.И.* Большая печеночная недостаточность // Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. — М.: Медицина, 1968. — С. 340–372.
 7. *Хазанов А.И.* Большая печеночная недостаточность // Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — С. 264–284.
 8. *Хазанов А.И.* Печеночная недостаточность // Руководство по гастроэнтерологии. — Т. 2 / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребнева, А.И. Хазанова. — М.: Медицина, 1995. — С. 84–107.
 9. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А.* Исходы острого вирусного гепатита, цирроза печени и цирроз-рака // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 10–15.
 10. *Хорошилов С.Е., Гранкин В.И., Мороз В.В. и др.* Альбуминовый диализ в лечении фульминантной печеночной недостаточности // Клин. гепатол. — 2006. — № 4. — С. 14–18.
 11. *Хорошилов С.Е., Гранкин В.И., Скворцов С.В. и др.* Лечение острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности с применением альбуминового диализа на аппарате MARS // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 49–54.
 12. *Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Астахов В.Л. и др.* Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 57–62.
 13. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность // Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — С. 86–138.
 14. *Bates C.M., Davidson S.S., Simpson K.J.* Acute liver failure in Scotland — thirteen year observational study // J. Hepatol. — 2006. Vol. 44, N 2 (suppl.). — P. 57.
 15. *Bernal W., Wendon S.* Liver transplantation in adults with acute liver failure // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 44. — P. 192–197.
 16. *Bihari D., Gimson A.E., Williams R.* Disturbances in cardiovascular and pulmonary function in fulminant hepatic failure // Liver failure / Ed. R. Williams. — 1986. — P. 47–71.
 17. *Evenepoel P., Laleman W., Wilver A. et al.* Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices // Artif. Organs. — 2006. — Vol. 30. — P. 276–284.
 18. *Faria L.C., Ychai P., Saliba F. et al.* Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): A 20 year single-center experience // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, N 2 (suppl.). — P. 61.
 19. *Jalan R., Sen S., Williams R.* Prospect for extracorporeal liver support // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 890–898.
 20. *Khuroo M.S., Khuroo S.M., Farahat K.L.* Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis // Liver Transpl. — 2004. — Vol. 10. — P. 1099–1106.
 21. *Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. et al.* Review article: non — biological liver support in liver failure // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 351–363.
 22. *Noveli G., Rossi M., Pretagostin M. et al.* One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with Mars // Transplant. Proc. — 2005. — Vol. 37. — P. 2557–2559.
 23. *O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R.* Acute liver failure redefining the syndromes // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 273–275.
 24. *Ostapowicz G., Fontana R.S., Schiodt F.V. et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Ann. Int. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 947–954.
 25. *Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al.* Prometheus — a new exocorporeal system for the treatment of liver failure // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39. — P. 984–990.
 26. *Sherlock Sh., Summerskill W., White L., Phear E.* Portal — systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease // Lancet. — 1954. — Vol. 2. — P. 453–457.
 27. *Singhal A., Neuberger J.* Acute liver failure: Briding to transplant or recovery — are we there yet? // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46, N 4. — P. 557–564.
 28. *Williams R.* Edit Liver failure. — Livingston, 1986.