

А.Н. Плеханов^{1, 2, 3}, А.И. Товаршинов^{1, 3}**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия³ НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», Улан-Удэ, Россия

Проанализирована и обобщена современная информация по проблеме острой печёночной недостаточности (ОПН), раскрыты проблемные вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза. Отмечено, что прогноз ОПН в каждом случае индивидуален, несмотря на существование достаточного количества шкал и критериев. Представлены общие симптомы ОПН, существующие объективные критерии диагностики и методы консервативного, хирургического и параклинического лечения. Авторами статьи отмечено, что выживаемость больных с данной патологией зависит от способности печени к регенерации.

Ключевые слова: острая печёночная недостаточность, этиология, патогенез, диагностика, лечение, прогноз

CURRENT APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR LIVER FAILURE (LITERATURE REVIEW)A.N. Plekhanov^{1, 2, 3}, A.I. Tovarshinov^{1, 3}¹ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia² Irkutsk Scientific Center Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³ Railways Hospital at the Station of Ulan-Ude, Russia

Currently, the world is marked rise in the number of patients with liver disease. Approximately 100,000 patients hepatitis complicated by acute liver failure, with mortality in this disease reaches 70-90 % despite the use of modern methods of treatment. Currently, there are more than 20 concepts of this disease. In 15-20 % of cases the cause of acute liver failure can not be established. Most clinicians believe that the pathogenesis of liver failure is a strong humoral and hyperimmune response, resulting in massive necrosis of liver cells. Diagnosis of liver failure based on anamnesis, clinical, biochemical and electroencephalographic changes. Traditional conservative therapy of acute liver failure in the first place based on the measures taken to address the etiological factor. Transplantation is an effective measure in acute liver failure. In the world there are a sufficient number of prognostic scales, criteria and risk factors of acute liver failure. Each of them has its own characteristics, but a unified system of prognostic estimation of arrester.

Key words: acute liver failure, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis

В настоящее время во всём мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени. При этом различная печёночная патология в большинстве случаев сопровождается развитием серьёзных осложнений вплоть до появления печёночной недостаточности, одной из наиболее частых причин которой являются вирусные гепатиты [30]. На данный момент на планете гепатитом В инфицировано примерно 2 млрд человек [6]. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируются примерно 50 млн заболевших гепатитом В, из них 2 млн человек умирают, а больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн человек [10]. На втором месте среди причин развития печёночной недостаточности стоит алкогольное поражение печени [9]. Приблизительно у 100 тыс. пациентов гепатит осложняется острой печёночной недостаточностью, при этом летальность при данной патологии достигает 70–90 % несмотря на использование современных методов лечения [6]. По данным ВОЗ, в течение последующих 10–20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [9].

**О ПОНЯТИИ
«ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ»**

Несмотря на свою продолжительную историю, термин «печёночная недостаточность» до настоящего

времени различными исследователями трактуется довольно широко и неоднозначно. Печёночная недостаточность является, по мнению Э.И. Гальперина с соавт. (1978) [2], понятием клинико-биохимическим. Х.Х. Мансуров (1987) [8] под ней понимает нарушение одной или нескольких функций органа. Другие авторы считают, что к печёночной недостаточности следует относить те случаи поражения печени, которые ведут к расстройствам деятельности центральной нервной системы [37]. Об ОПН говорят в случае, если печеночная энцефалопатия (ПЭ) развивается в пределах 8 нед. от появления первых симптомов данного осложнения. Если ПЭ развивается в сроки от 8 до 24 нед. от появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой печёночной недостаточности. Кроме того, целесообразно выделение сверхострой печёночной недостаточности, которая развивается в пределах 7 дней от появления желтухи [4, 35].

В настоящее время существует более 20 понятий данной патологии. В целом клиницисты печёночную недостаточность трактуют как декомпенсацию функций печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печёночной энцефалопатии различной степени выраженности, нередко переходящей в коматозное состояние [10].

В зарубежной литературе в последние годы острая печёночная недостаточность получила название фульминантной печёночной недостаточности. Термин «фульминантная печёночная недостаточность» (ФПН) был впервые использован С. Tray и L. Davidson в 1970 г. применительно к клиническому синдрому, характеризующемуся тяжёлой дисфункцией печени вследствие массивного некроза гепатоцитов при отсутствии исходного поражения органа [43].

В современной литературе встречается два термина, характеризующие молниеносное течение заболеваний печени: «фульминантный гепатит» и «фульминантная печёночная недостаточность». Ряд авторов эти понятия не разделяют [13, 34]. Однако согласно международной статистической классификации болезней (МКБ), в разделе «Болезни органов пищеварения» под кодом K72 выделяют «печёночную недостаточность, не классифицированную в других рубриках», куда включен «гепатит фульминантный, осложнившийся острой печёночной недостаточностью», морфологическим субстратом которого является «некроз печени (клеток) с печёночной недостаточностью», «жёлтая атрофия или дистрофия печени». «Токсическое поражение печени» выделено как отдельная нозологическая единица и в соответствии с МКБ имеет код K71 [12].

Несмотря на предложения пересмотреть определения, касающиеся печёночной недостаточности, единство в данном вопросе до сих пор не достигнуто. Терминологическая путаница является следствием того, что в настоящее время нет ни единого определения «печёночная недостаточность», ни общепринятой классификации данной патологии.

ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К ОПН приводят разнообразные заболевания и состояния, сопровождающиеся массивным некрозом гепатоцитов: фульминантные формы вирусных гепатитов, лекарственная интоксикация, отравление ядами и алкоголем, сепсис, массивные ожоги, шок различной этиологии, надпочечниковая недостаточность, кардиохирургические вмешательства, хирургические заболевания гепатобилиарной системы, метаболические нарушения и др. [13, 14]. Однако в 15–20 % случаев причину острой печёночной недостаточности установить не удаётся. Это могут быть не установленные инфекционные, ядовитые, аутоиммунные и метаболические дисфункции [28, 36].

Большинство клиницистов считают, что в основе патогенеза печёночной недостаточности лежит выраженный гуморальный и гипериммунный ответ, следствием чего является массивный некроз печёночных клеток. Его тяжесть напрямую зависит от того, какой процент гепатоцитов утратил свои функциональные и резервные возможности, а также от продолжительности периода в течение которого произошла их гибель [18].

Проведённые исследования доказали, что в ходе некробиотического процесса клетка претерпевает определённые изменения: появляется цитоплазматическая складчатость, набухают органеллы,

пикнотизируется хроматин, клеточные органеллы концентрируются вокруг ядра и наконец происходят лизис цитоплазматической оболочки и гибель клеточных органелл. В случаях тяжелого цитолитического синдрома процесс дезинтеграции мембран распространяется на внутриклеточные органеллы, нарушается целостность лизосомных мембран, происходит массивный выход протеолитических ферментов – гидролаз, что ведёт к саморазрушению клеток. Процесс экспансивно распространяется, повреждая все больше и больше здоровых гепатоцитов, который может приобрести характер своеобразной цепной реакции с развитием массивного некроза печени [18, 27]. Вышедшие из строя клетки печени за счёт изменения структуры мембранных белков воспринимаются иммунной системой как чужеродные и подвергаются полному уничтожению. Однако следует отметить, что печень обладает исключительно большими компенсаторными возможностями. Развитие печёночной недостаточности, как правило, указывает на то, что из функционирования выключено уже более 75–80 % гепатоцитов [12].

Ещё совсем недавно считалось, что механизм гибели гепатоцитов заключается только в развитии некроза. В настоящее время активно изучается другой механизм гибели клетки – апоптоз (самопрограммируемая клеточная смерть). В процессе апоптоза у клетки появляются цитоплазматические выросты, хроматин распределяется по краям ядра, которое фрагментируется, органеллы распределяются по цитоплазматическим складкам. Затем клетка делится с образованием апоптотических телец, длительно сохраняющих жизнеспособность [1]. Причём при незначительных повреждениях ткани преобладает апоптоз, при более выраженных – некроз [37]. При острой печёночной недостаточности, когда клетки испытывают разные по силе и по длительности воздействия различных токсических агентов, выделить какой-либо из вариантов клеточной смерти как единственный не представляется возможным. Можно говорить лишь о преимущественном характере поражения. Поэтому ещё одним механизмом повреждения гепатоцитов при ОПН является некроапоптоз [25].

Кроме того, в патогенезе ОПН выделяют два основных механизма, ответственных за активацию процесса гибели клеток: внутренний путь, реализуемый через митохондрии и запускаемый специфическими внутриклеточными стимулами (повреждение ДНК, повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и др.), и внешний путь, связанный с активацией рецепторов смерти (Fas, TRAILR2, TNF-R1), расположенных на поверхности клеточных мембран. Оба эти пути нередко тесно взаимосвязаны. В частности, активация рецепторов смерти может приводить не только к апоптозу клеток, но и к их некрозу [20].

При поражении печени и нарушении её детоксикационной функции, при массивном развитии спонтанных портокавальных анастомозов ряд токсических веществ, таких как индол, скатол, фенол, аммиак, жирные кислоты, поступают из воротной вены в полую, а затем, минуя печень, попадают непосредственно в системный кровоток, обуславливая

развитие печёночной энцефалопатии и печёночной комы [5].

Патогенез печёночной энцефалопатии и печёночной комы, к сожалению, изучен не до конца. Среди теорий о причинах ПЭ наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов. Однако каждая из них имеет как своих сторонников, так и противников [29]. В последние годы исследователи особую роль в патогенезе острой печёночной недостаточности придают цитокинам. Так, доказана роль интерлейкинов в патогенезе алкогольных гепатитов [7]. В других исследованиях острая печёночная недостаточность инициировалась резекцией печени. У больных с объёмными образованиями печени в послеоперационном периоде отмечается повышение уровня основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [11, 38].

Основным вкладом исследуемых цитокинов в патогенез острой печёночной недостаточности является индукция синтеза острофазовых белков печени. Ранее была показана корреляция пиковых уровней IL-6 со степенью повреждения ткани печени [16].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОПН

Несмотря на кажущуюся простоту определения ОПН, на практике диагностировать этот синдром непросто из-за зачастую сложной клинической картины, отсутствия явного отягочающего фактора, трудностей в дифференциальной диагностике с терминальной стадией болезни печени и определении необходимости и целесообразности конкретных терапевтических вмешательств. Диагностика ОПН основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и электроэнцефалографических изменениях [4, 12, 21, 33].

К общим симптомам острой печёночной недостаточности относятся:

1. Тошнота, рвота, анорексия, гипертермия, слабость и прогрессирующая утомляемость.
2. Желтуха является отражением степени тяжести печёночной недостаточности. Уровень билирубина может увеличиваться до 900 мкмоль/л. Чем выше уровень билирубина, тем тяжелее ОПН.
3. «Печёночный запах» изо рта – запах тухлого мяса (foether hepaticus).
4. Неврологические нарушения (печеночная энцефалопатия) [17].
5. Асцит и отеки (связаны со снижением уровня альбумина в крови).
6. Дефицит факторов свёртывания вследствие уменьшения их продукции печенью, снижение количества тромбоцитов, сокращение протромбинового времени и снижение содержания V фактора свёртывания крови более чем на 50 % от нормы. Как следствие часто развиваются желудочно-кишечное кровотечение и диapedезные кровотечения из носоглотки, ретроперитонеального пространства, мест инъекций.

7. Метаболические нарушения. Как правило, развивается гипогликемия в результате глюконеогенеза и увеличения уровня инсулина.

8. Сердечно-сосудистые осложнения: гипердинамическая циркуляция (напоминает септический шок) – увеличение сердечного индекса, низкое периферическое сопротивление, артериальная гиповолемиа; увеличение сердца; аритмии (фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы); перикардит, миокардит и брадикардия развиваются при декомпенсации острой печёночной недостаточности; отёк лёгких.

9. Сепсис. Септическое состояние усиливается явлениями иммунологической дисфункции.

10. Почечная недостаточность (гепаторенальный синдром) [15].

До настоящего времени наблюдаются случаи, когда клиническая картина свидетельствует об ОПН, но функциональные тесты дают неопределённые результаты. Подобные диагностические трудности возникают главным образом из-за неполноты обследования больных. Обследование больного с ОПН можно сравнить до известной степени с обследованием больного с острым инфарктом миокарда. Если не проведено комплексного обследования пациента (клинической картины, ЭКГ, лабораторных исследований), то нет оснований для установления диагноза ишемии миокарда. Так же и при ОПН. Прямую диагностическую информацию у подобных больных можно получить только при динамическом исследовании индикаторов гепатодепрессии, цитолиза, холестаза [33].

Таким образом, трактовка печёночной недостаточности зависит от конкретной клинической ситуации, а существующие алгоритмы и стандарты лечения острой печёночной недостаточности должны использоваться применительно к каждому больному строго индивидуально. В известной мере диагноз печёночной недостаточности зависит от опыта врача, оценивающего тяжесть состояния пациента [6].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПН

При выработке тактики терапии ОПН необходимо исходить из целого ряда условий, определяющих развитие патологического процесса в печени. По мнению ряда клиницистов, она должна проводиться по трём основным направлениям: первое – общие положения лечебной тактики определяются этиологией заболевания; второе – у пациентов с благоприятным прогнозом поддержание жизненных функций; третье – у больных с неблагоприятным прогнозом выполнение в ранние сроки трансплантации печени. Традиционная консервативная терапия ОПН в первую очередь основана на мерах по устранению этиологического фактора, вызвавшего декомпенсацию: остановке желудочно-кишечного кровотечения, ликвидации анемии, инфекции, отказе от алкоголя. Особое внимание следует уделить питанию пациента. При ОПН отмечается значительное ухудшение неврологической симптоматики, в частности, степени выраженности энцефалопатии при увеличении белковой нагрузки. Такие пациенты нуждаются в энтеральном или парен-

теральном введении аминокислот с разветвлённой боковой цепью, дозы которых подбираются индивидуально. В то же время энергетическая поддержка обеспечивается в основном за счёт углеводов [23].

Проблемы медикаментозной терапии печёночной недостаточности обусловлены тем, что в организме пациента накапливаются токсические вещества, которые нарушают деятельность органов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Это делает медикаментозную, инфузионную терапию малоэффективной. Имеющиеся к настоящему моменту сведения о патофизиологических механизмах развития ОПН и результаты её лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики лечения данной патологии [42].

В мире постоянно ведётся разработка новых экстракорпоральных методов детоксикации ОПН. При этом на организм преимущественно влияют три группы эффектов: специфические, неспецифические и дополнительные. В основе экстракорпоральных методов лежат четыре основных физико-химических процесса: диффузия, фильтрация (конвекция), сорбция и гравитация (центрифугирование) [39, 41].

До недавнего времени при поражении печени и ОПН традиционно применялись несколько методов экстракорпоральной детоксикации таких как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [19].

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система MARS разработана в Швеции, впервые применена у человека в 1996 г., является модификацией диализа сорбции, используемого для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсических продуктов. 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 [29].

Система NeraWash (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 [29].

Применение MARS позволило снизить летальность среди пациентов с ОПН со 100 до 75 % [29]. В России включение методики MARS в комплексную терапию пациентов с ОПН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые процедуры MARS продемонстрировали уникальные свойства данного метода [3].

В то же время метанализ четырёх рандомизированных и двух нерандомизированных исследований с участием пациентов с ОПН, проведённый Khoroo et al. (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 ОПН по сравнению со стандартной терапией. В исследовании RELIFE 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 %, $p \geq 0,05$), однако анализ подгрупп показал достоверное улучшение выживаемости у пациентов с ОПН ($p = 0,004$) и MELD ($p = 0,02$) [24].

Трансплантация является эффективной мерой при острой печёночной недостаточности, при которой консервативная терапия вряд ли окажется эффективной [26]. Однако нехватка трупных органов и другие нерешённые проблемы, связанные с трансплантацией, обуславливают необходимость применения альтернативных методов поддержки печени, особенно при ОПН.

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ ОСТРОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основными причинами летальности при ОПН являются отёк мозга с последующим вклиниванием ствола головного мозга, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность [32]. У 70–80 % больных с ОПН, находившихся в коматозном состоянии, при аутопсии обнаруживается вклинение ствола мозга или мозжечка [40]. Пациенты с ОПН подвержены как бактериальной, так и грибковой (кандидозной) инфекции. Бактериологически доказанная инфекция отмечается почти у 80 % больных с ОПН, грибковая же инфекция, вызванная преимущественно *Candida albicans*, развивается у 32 % больных [32]. Исход ОПН часто непредсказуем в каждом индивидуальном случае.

Без пересадки печени общий уровень смертности (независимо от причины) составляет 70 %. Если причиной развития молниеносной печёночной недостаточности являются гепатит А или отравление парацетамолом, смертность не превышает 50 % (по данным специализированных клинических центров; в типичных городских больницах смертность у таких пациентов, вероятно, будет выше). У больных, находящихся в коматозном состоянии (с IV стадией энцефалопатии) с выраженным нарушением свертываемости крови или уровнем фактора V < 15 %, выживаемость без пересадки печени не превышает 10 % [32].

В мире на сегодня используются в основном два типа прогностических моделей, оценивающих тяжесть заболевания (APACHE II и III, SAPS II) и количество органных дисфункций (MODS, SOFA). Очевидно, что применяемые в настоящее время шкалы, применяемые в гепатологии (Чайлда-Пью, MELD и др.), 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 %). Кроме того, прогнозирование исходов ОПН также является проблематичным, так как данная патология часто сливается с тяжёлым острым инсультом или сопутствующими заболеваниями.

В мире существует достаточное количество прогностических шкал, критериев и факторов риска ОПН. Все они имеют свои особенности, но единой системы

прогностической оценки ОПН не существует. С целью решения указанных выше проблем в настоящее время проводится европейское многоцентровое проспективное исследование CANONIC-CLIF, в котором изучаются распространённость, факторы риска развития, естественное течение, кратко- и долгосрочная выживаемость и факторы риска смерти при ОПН. В исследование включено 1200 пациентов, госпитализированных по поводу данного осложнения [31].

Выживаемость зависит от способности печени к регенерации, которую предсказать невозможно. Доказана роль гуморальных факторов (идентифицирован фактор роста гепатоцитов) в регуляции этой способности. Уровень фактора роста гепатоцитов в крови больных с ОПН повышен, однако он не является надёжным прогностическим признаком. Однако на сегодняшний день ни один показатель не позволяет с абсолютной точностью прогнозировать исход ОПН.

Таким образом, отсутствие единой терминологической формулировки ОПН, нерешённость некоторых вопросов патогенеза, отсутствие ранних диагностических критериев данной патологии, трудность в дифференциальной диагностике, недостаточная эффективность консервативных и парахирургических методов лечения, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6–11.
- Aruin LI (1998). Apoptosis and liver disease [Апоптоз и патология печени]. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.*, 8 (2), 6-11.
2. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. – М.: Медицина, 1978. – 259 с.
- Galperin EI, Semendiyeva MI, Neklyudova EA (1978). Hepatic failure [Nedostatochnost' pecheni], 259.
3. Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2010. – Т. 22, № 4. – С. 139–149.
- Eremeeva LF, Yampolsky AF (2010). Extracorporeal therapies in patients with hepatocellular insufficiency [Ekstrakorporal'nye metody lecheniya u patsientov s pechenochno-kletochnoy nedostatochnost'yu]. *Aktual. probl. transp. med.*, 22 (4), 139-149.
4. Журавель С.В. Острая печёночная недостаточность // Consil. Med. – 2004. – Vol. 6, № 6. – С. 26–31.
- Zhuravel SV (2004). Acute liver failure [Ostraya pechenochnaya nedostatochnost']. *Consil. Med.*, 6 (6), 26-31.
5. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печёночная энцефалопатия и методы её метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. – 2001. – № 3. – С. 25–27.
- Ivashkin VT, Nadinskaya MY, Bueverov SA (2001). Hepatic encephalopathy and methods of metabolic correction [Pechenochnaya entsefalopatiya i metody ee metabolicheskoy korrektsii]. *Bol. org. pishchevar.*, 3, 25-27.
6. Исраилова В.К., Айткожин Г.К. Современные представления о печёночной недостаточности и

методы их лечения // Вестн. КАЗМНУ. – 2012. – № 1. – С. 36–44.

Israilov VK, Aytkozhin GK (2012). Modern understanding of liver disease and methods of treatment [Sovremennye predstavleniya o pechenochnoy nedostatochnosti i metody ikh lecheniya]. *Vestn. KAZMNU*, 1, 36-34.

7. Маевская М.В., Буеверов М.В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 14–19.

Maevskaya MV, Bueverov MV (2009). Cytokines in the pathogenesis of alcoholic hepatitis and treatment options [Tsitokiny v patogeneze alkogol'nogo gepatita i vozmozhnosti terapii]. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol., koloproktol.*, 19 (2), 14-19.

8. Мансуров Х.Х. Важнейшие проблемы современной гепатологии // Клин. мед. – 1987. – Т. 65, № 11. – С. 59–64.

Mansurov HH (1987). The most important problems of modern hematology [Vazhneyshie problemy sovremennoy gepatologii]. *Klin. med.*, 65 (11), 59-64.

9. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации // Мед. каф. – 2002. – № 2. – С. 18–22.

Onishchenko GG (2002) The situation and measures to combat viral hepatitis in the Russian Federation [Situatsiya i mery bor'by s virusnymi gepatitami v Rossiyskoy Federatsii]. *Med. kaf.*, (2), 18-22.

10. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печёночная недостаточность: современные методы лечения. – М.: Медицина, 2009. – 187 с.

Pasechnik IN, Kutevov DE (2009) Hepatic impairment: modern methods of treatment [Pechenochnaya nedostatochnost': sovremennye metody lecheniya], 187.

11. Плеханов А.Н., Чикотеев С.П., Товаршинов А.И. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печёночной недостаточности после операций на печени // Мед. иммунол. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 61–66.

Plekhanov AN, Chikoteev SP, Tovarshinov AI (2006). Changes in the blood levels of cytokines in the development of liver failure after operations on the liver [Izmenenie urovney tsitokinov v krovi pri razvitii pechenochnoy nedostatochnosti posle operatsiy na pecheni]. *Med. Immunol.*, 8 (1), 61-66.

12. Черний В.И., Тюменцева С.Г., Шраменко Е.К. Фульминантная печёночная недостаточность. – Донецк, 2010. – 197 с.

Cherniy VI, Rummyantsev SG, Shramenko EK (2010). Fulminant hepatic failure [Ful'minantnaya pechenochnaya nedostatochnost'], 197.

13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Медицина, 1999. – 605 с.

Sherlock S, Dooley J (1999). Diseases of the liver and biliary tract [Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey], 605.

14. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharm. Therap.*, 89 (4), 806-815.

15. Angeli P, Morando F, Cavallin M (2011). Hepatorenal syndrome. *Contr. Nephrol.* 7, 46-55.

16. Awad SS, Sawada S, Soldes OS (2009). Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6

be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIO J.*, 45 (1), 47-49.

17. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ (2012) Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*, 55 (9), 1164-1171.

18. Bantel H, Schulze-Osthoff K (2012). Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front. Physiol.*, 79, 56-64.

19. Bikhchandani J, Metcalfe M, Illouz S (2011). Extracorporeal liver perfusion system for artificial liver support across a membrane. *J. Surg. Res.*, 171, 139-147.

20. Berghe TV, Van Loo G, Saelens X (2004) Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD. *J. Biol. Chem.*, 4, 49-53.

21. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A (2010) Acute liver failure. *Lancet*, 376, 190-201.

22. Bramhall SR (2009) Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*, 11 (5), 429-434.

23. Butterworth RF (2012) Reprint of: Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Neurochem. Int.*, 60, 715-722.

24. Canbay A, Tacke F, Hadem J (2011) Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 108 (42), 714-720.

25. Chen J, Lin S, Zhu YY (2016) Liver to abdominal area ratio in prognosis prediction in alcohol-induced acute-on-chronic liver failure // *Zhonghua Yi. Xue Za Zhi.*, 96 (10), 801-806.

26. Frei P, Minder EI, Corti N (2012) Liver Transplantation because of Acute Liver Failure due to Heme Arginate Overdose in a Patient with Acute Intermittent Porphyria. *Case Rep. Gastroenterol.*, 6 (1), 190-196.

27. Hong YS, Sinn DN, Gwak GY (2016). Characteristics and outcomes of chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 22 (14), 3785-3792.

28. Karkhanis J, Lee WM, Brown RS (2008). Steroid use in drug induced and cryptogenic causes of acute liver failure. *AASLD*, 48 (4), 446-447.

29. Kobashi-Margáin RA, Gavilanes-Espinar JG, Gutiérrez-Grobo Y (2011). Albumin dialysis with mo-

lecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann. Hepatol.*, 5, 70-76.

30. Kumarasena RS, Niriella MA, Ranawaka CK (2016). Predicting acute liver failure in denque infection. *Ceylon. Med. J.*, 61 (1), 35-36.

31. Laleman W, Verbeke L (2011) Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Exp. Rev. Gastroenter. Hepatol.*, 5 (4), 523-537.

32. Lefkowitz JH (2016). The pathology of acute liver failure. *Adv. Anat. Pathol.*, 23 (3), 144-158.

33. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N (2011). Diagnostic criteria of acute liver failure. *Hepatology Res.*, 41 (9), 805-812.

34. Moreau R (2016). Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol.*, 22 (1), 1-6.

35. O'Grady JG (2005). Acute liver failure. *Postgrad. Med. J.*, 81, 148-154.

36. Pathikonda M, Munoz S (2010). Acute Liver Failure. *Ann. of Hepatol.*, 9 (1), 7-14.

37. Patel D, McPhail MJ, Cobbold JF (2012). Hepatic encephalopathy. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 73 (2), 79-85.

38. Paugam-Burtz C, Wendon J (2012). Case Scenario: Postoperative Liver Failure after Liver Resection in a Cirrhotic Patient. *Anesthesiol.*, 116, 705-711.

39. Rahimi RS, Rockey DC (2016). Acute on chronic liver failure: definitions, treatments and outcomes. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 32 (3), 172-181.

40. Slack A, Wendon J (2011). Acute liver failure. *Clin. Med.*, 11 (3), 254-258.

41. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ (2011). Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br. J. Surg.*, 98, 623-631.

42. Sundaram V, Shaikh OS (2011). Acute liver failure: current practice and recent advances. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 40 (3), 523-539.

43. Zhang J, Gao S, Duan Z (2016). Overview on acute-on-chronic liver failure. *Front.*, 10 (1), 1-17.

Сведения об авторах Information about the authors

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского института ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (670001, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 1б; тел./факс: 8 (3012) 28-35-03); e-mail: plehanov.a@mail.ru

Plekhonov Alexander Nikolaevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery of Medial Institute of Buryat State University, Leading Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (670001, Ulan-Ude, Komsomolskaya str., 1b; tel./fax: +7 (3012) 28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

Товаршинов Александр Искрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии медицинского института ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел./факс: 8 (3012) 28-24-59; e-mail: tovarschinov.a@mail.ru)

Tovarschinov Aleksandr Iskrovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Faculty Surgery, at the Medical Institute of Buryat State University (670002, Ulan-Ude, Oktyabrskaya str., 36a; tel./fax: +7 (3012) 28-24-59; e-mail: tovarschinov.a@mail.ru)