

# Остра чернодробна недостатъчност

Д-р Е. Георгиев<sup>2</sup>, д-р Д. Страшимиров<sup>1</sup>, д-р В. Лилянова<sup>1</sup>, проф. д-р Т. Червенякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СБАЛИПБ "Проф. Ив. Киров" ЕАД - гр. София

<sup>2</sup>МБАЛ "Св. Николай Чудотворец" ЕАД - гр. Лом

Острата чернодробна недостатъчност (ОЧН) е състояние, при което внезапното нарушение на чернодробната функция има за резултат срив в хемостазата и промяна в неврологичния статус на здрав до момента човек. Често засяга младите хора и е с много висока смъртност. Терминът остра чернодробна недостатъчност се дефинира като поява на коагулопатия (INR>1.5) и енцефалопатия при пациент без предшестваща цироза и продължителност на заболяването, по-малка от 26 седмици.

Терминът "остра чернодробна недостатъчност" всъщност е по-широк и включва както фулминантната (акутната), така и субфулминантната (субакутна) дистофия на черния дроб. Фулминантната чернодробна недостатъчност представлява развитие на енцефалопатия в рамките на 8 седмици от началото на симптомите на чернодробно заболяване. За субфулминантна дистрофия говорим, когато е налице чернодробно заболяване до 26 седмици преди развитието на хепатална енцефалопатия<sup>[4,6]</sup>.

Факторите, които могат да доведат до ОЧН, са няколко групи. Те биват:

- **Вирусни:** HAV, HBV, HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, HVZ, вируси на хеморагичните трески, аденовируси.
- **Лекарства и токсини:**
  - Дозозависими - парацетамол, тетрахлорметан, жълт фосфор, токсини на *Amanitia falloides*, на *Bacillus coereus*.
  - Дозонезависими - халотан, рифампицин, валпроати, дисулфирам.
- **Съдови:** десностранна сърдечна недостатъчност, синдром на Budd-Chiari, шок черен дроб.
- **Метаболитни:** HELLP синдром, болест на Wilson, синдром на Reye, галактоземия, наследствена фруктозна непоносимост, тирозинемия.
- **Други:** малигнена инфилтрация на черния дроб, аутоимунен хепатит, сепсис.

При някои пациенти с неразпознато до момента чернодробно заболяване в стадий на декомпенсация е налице картината на чернодробна недостатъчност. Тук използването на термина остра чернодробна недостатъчност не е правилно. Въпреки това, при пациенти с болестта на Wilson, аутоимунен хепатит, хепатит В, придобит по време на раждането, въпреки възможността от наличие на развита цироза при тях, можем да говорим за ОЧН при положение,

че продължителността на тяхното заболяване е по-малка от 26 седмици.

Приемът на хепатотоксични медикаменти е най-честата причина за ОЧН по света. Следват инфекциозните причинители, основно вирусните хапатити - HBV, HDV, HAV, HEV. Изходът зависи от етиологията, степента на енцефалопатията, свързаните усложнения. Въпреки лечението, смъртността е висока и преди въвеждането на чернодробната трансплантация е оценявана на около 80%. Около 60% от извършваните чернодробни трансплантации в САЩ са следствие чернодробна недостатъчност. При подобрените интензивни грижи днес прогнозата е по-добра и се отчита преживяемост 60%<sup>[4,7,8]</sup>.

## ■ Патогенеза

Развитието на мозъчен оток е главната причина за смъртта при пациентите с ОЧН. Причината за възникване на повишеното вътречерепно налягане не е напълно изяснена и по всяка вероятност е многофакторно обусловена. Хиперамониемията по всяка вероятност води до развитието на мозъчен оток. Той се предполага, че е едновременно вазогенен и цитотоксичен по произход. Цитотоксичният оток е следствие на нарушената клетъчна осморегулация и едем на астроцитите. Именно отокът на астроцитите е най-честият феномен, който се наблюдава при хистологични изследвания на мозъчната тъкан. В мозъка амоният се детоксикира в глутамин чрез амидиране на глутамата посредством глутамат синтазата.

Друг момент в патогенезата на ОЧН е увеличеният обем на кръвта в мозъка и увеличеният мозъчен кръвоток. Увеличеният кръвоток е следствие на срив в мозъчната авторегулация. Предполага се, че този процес е следствие на увеличената системна концентрация на азотен оксид, който е потенциален вазодилататор. Променени са също нивата на някои цитокини; откривани са повишени нива на TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6.



Съгласно имунологичната теория на Dudley/Блюгер при ОВХ В увреждането на черния дроб настъпва, когато е налице свръхмерна продукция на антитела срещу HBsAg и вследствие се тригерира масивна и бурна хепатоцитоза и вследствие - масивна чернодробна некроза. В полза на тази теория е фактът, че в хода на развиваща се ОЧН HBsAg изчезва от серума и впоследствие отново се появява, ако болният излезе от коматозно състояние.

Друго следствие е полиорганната недостатъчност, често наблюдавана в състояние на хипердинамичен тип циркулация. Този тип циркулация много наподобява сепсис (ниско системно съдово съпротивление) и следователно циркулаторна недостатъчност и органна хипоперфузия.

Както много лекарства, които се метаболизират в черния дроб (в случая посредством цитохром P450), активният метаболит на парацетамола е много по-токсичен от самия медикамент. Този метаболит се нарича N-acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) и медира по-голямата част от увредата на чернодробната тъкан посредством образуване на ковалентни връзки с клетъчните протеини. Следователно присъствието на високоактивни радикали при поглъщане на парацетамол са потенциална заплаха за чернодробния паренхим и обикновено се метаболизират адекватно посредством запасите от глутатион в черния дроб, които ги обезвреждат. Този механизъм се "проваля" в два случая. Първият е при прием на свръхдоза парацетамол, когато чернодробните запаси от глутатион биват изчерпани и вторият, по-рядък случай, е при пациенти, които често консумират алкохол, като не е задължително да бъдат консумирани много големи количества дневно. Това може да доведе до потенциално летално действие на иначе неголяма доза парацетамол<sup>[6,7,8]</sup>.

## ■ Честота

Цялостната честота на възникване на ОЧН е относително ниска (около 2 000 случая в САЩ). Лекарствено индуцираната ОЧН е над 50% от случаите, основно от парацетамол и други лекарствени реакции. Около 15% от случаите остават с неопределена етиология. Други основни причини в САЩ са остър вирусен хепатит В, автоимунен хепатит, болест на Wilson, HELLP синдром. В развиващите се страни острия вирусен хепатит В е честа причина за възникване на ОЧН, както и хепатитният делта вирус (HDV) поради високото разпространение на хроничната HBV инфекция. Хепатитният Е вирус води до ОЧН основно при бременни жени в развиващите се страни в ендемични райони (Мексико, Централна Америка, Индия, Средния Изток).

## ■ Заболяемост и смъртност

Водещите фактори, предопределящи смъртността от

чернодробна недостатъчност са основно етиологичният агент и развитието на усложнения. При развитие на ОЧН, вследствие прием на парацетамол прогнозата е по-добра, отколкото при неустановена причина. При кома 3 или 4 стадий по GCS прогнозата е много лоша. Рискът от летален изход се увеличава при развитие на някои от усложненията на чернодробната недостатъчност, вкл. мозъчен оток, бъбречна недостатъчност, сепсис, респираторен дистрес синдром при възрастни, коагулопатия<sup>[6,8]</sup>.

При пациенти с чернодробна недостатъчност, вследствие ОВХ А, прогнозата е по-добра (смъртност под 40-50%). При ОЧН, вследствие други типове вирусен хепатит, прогнозата е по принцип значително по-лоша.

Различни автори споменават други независими критерии, които вещаят лоша прогноза като протромбиново време над 100 s, ацидоза, серумен креатинин над 300 mcg/ml. Някои школи приемат следните критерии като предиктори за лош изход и се имат предвид при обмисляне на чернодробна трансплантация:

- Възраст под 10 или над 40 години.
- Съпътстващ вирусен хепатит, остро отравяне с халотан, лекарствени реакции.
- Жълтеница над 1 седмица преди началото на енцефалопатията.
- РТ удължено над 100 s.
- Серумен билирубин над 300 mmol/l<sup>[8,9]</sup>.

При ОЧН, вследствие болест на Wilson без чернодробна трансплантация, вероятността за смъртен изход е много голяма.

## ■ Клинична картина

ОЧН може да се развие във всички стадии на острия хепатит, но най-често това става в началото на иктерния период. При ОВХ в този случай говорим за фулминантно протичане на болестта: още при постъпването болният е в увредено състояние, налице е обикновено интензивен иктер, черният дроб е с относително малки размери при палпация, в следващите дни състоянието прогресивно се влошава и пациентът изпада в хепатална кома<sup>[4,9]</sup>.

Обикновено в хода на ОЧН се разграничават следните стадии: стадий на признаци, предвестници на комата, стадий на прекома, стадий на пълна кома.

Характерно за *стадия на признаци, предвестници на комата* са най-ранните прояви на енцефалопатията: промени в поведението с извършване на странни постъпки, инверсия на съня, нарушения в извършването на математически действия: дискалкулция с ранно нарушение на из-



важдането; невъзможност за извършването на фини ръчни движения (диспраксия), често е налице танатофобия. От обективните промени важна е ранната немотивирана тахикардия. Налице са силна адинамия, главоболие, анорексия, повръщане.

*Стадий на прекома:* характеризира се с изразена психомоторна възбуда, мозъчноедемни прояви (оживени рефлексии с разширени рефлексогенни зони, наличие на патологични рефлексии от групата на Бабински), появява се foetore hepaticus, flapping tremor. Започва бързо намаление на размерите на черния дроб, вследствие настъпилата чернодробна некроза, което се установява най-обективно с абдоминална ехография.

*Стадий на пълна кома:* развива се коматозно състояние: от II-IV<sup>та</sup> степен по GCS с арефлексия, мидриаза, липсващо чернодробно притъпление, foetore hepaticus, прояви на хеморагична диатеза, иктерът се засилва, налице са тахикардия, хипотония, олигоанурия и настъпва летален изход. Най-честата непосредствена причина за смъртта е мозъчният оток с вклиняване на малкомозъчните тонзили<sup>[1,2,3]</sup>.

## ■ Диагноза

Тя е клинична и се базира на характерните ранни прояви. В клиничко-лабораторните изследвания са характерни: в урината - изчезва уробилиногенът, в хемограмата - левкоцитоза с "олевяване", срив на хемостазните показатели с понижаване на фибриногена, намаление на протромбиновото време, удължаване на aPTT, понижаване на активатора на плазминогена. Тези промени настъпват около 2-3 дни преди появата на клиничните признаци и имат много важно значение.

Във функционалните чернодробни проби са налице рязко намаление на серумните трансаминази, на бета-липопротеините, на холинестеразата; налице е билирубин-ензимна дисоциация. В КАМ е налице тенденция към развитие на метаболитна алкалоза. При ОВХ В често е налице изчезване на HBsAg от серума<sup>[1,3]</sup>.

## ■ Диференциална диагноза

Тя се прави с портална системна енцефалопатия с комми от друг произход (хипогликемична, диабетна, хиперосмоларна, азотемична), с делириозно състояние при алкохолици.

## ■ Лечение

Лечението се провежда в интензивно отделение (сектор), като пациентът се поставя на мониторен контрол и се

следят хемодинамичните показатели, диуреза, КАМ, хемостазни фактори. Диетата е само от въглехидрати през първите 24-48 часа. Извършват се венозни инфузии на глюкоза или левулоза до 2-3 литра/дневно, оксигенация през назален катетър, корекция на отклоненията в КАМ, инфузии на прясна кръв или кръвни препарати (300 ml/24 часа), борба с мозъчния оток (манитол 1.5 g/kg, хуманабумин 20% - 100-150 ml/24 часа). В стадията на "предвестници на кома" при ОВХ може да се обмисли приложението на глюкокортикоидни препарати (според някои автори до 240 mg/24 часа).

Понастоящем няма единство относно тяхното приложение. Проявите на психомоторна възбуда в стадия на прекома могат да се копират с различни седращи медикаменти (бензодиазепини, фенобарбитал).

Желателно е много внимателното обмисляне на приложението на невролептици поради високата хепатотоксичност на повечето от тях (хлорпромазин).

Прилагат се хемостатици - дицинон, рутин - 1 до 4 ампули/24 часа; РАМВА - 2-4 пъти по 50 mg, при данни за ДИК синдром в зависимост от стойностите на тромбоцитите - хепарин.

Някои автори предлагат приложението на антибиотици през стомашната сонда (паромомицин или гентамицин) или парентерално (ампицилин). Засега се смята, че рационалният лечебен метод е само чернодробната трансплантация<sup>[3,6,7]</sup>. ■

## КНИГОПИС:

1. Бояджиян Х. Хемостазни проучвания при вирусни хепатити. Автореферат на дисертация за получаване на научната степен "доктор на медицинските науки". Плевен 1988; 53-57.
2. Илиева П., Ц. Дойчинова, В. Александрова, М. Атанасова, И. Симова, Хр. Цветанова. Фулминантно протичане на острия вирусни хепатити. Инфектология, 35, 1998; 2: 26-28.
3. Диков И. Чернодробна кома. Инфекциозни болести 1998: 189-192.
4. Trey C., Davidson . The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Shaffner F, eds. Progress in Liver Disease. New York: Grune & Stratton; 1970:282.
5. Osaza, A., Y. Tanaka, E. Orito. et al. Influence of genotype and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. Hepatology. 2006; 44:326-334.
6. Rolando N, Wade JJ, Stangou A, Gimson AE, Wendon J, Philpott-Howard J, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. Liver. Transpl Surg 1996; 2:8-13.
7. Thomas, H et al. Viral Hepatitis. 2005; 242-62.
8. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32:1195-1211.
9. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. J Hepatol 1997; 26:62-68.