

## AKŪTA AKNU MAZSPĒJA

Ieva Tolmane

*Dr.med.*, docente, infektoloģe, hepatoloģe

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

RAKUS stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs” Aknu slimību nodaļas vadītāja

Inga Krupnova

Ārste reanimatoloģe

RAKUS stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs” Intensīvās terapijas nodaļa

Marina Šuvalova

Ārste reanimatoloģe

RAKUS stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs” Intensīvās terapijas nodaļas vadītāja

Akūta aknu mazspēja ir akūts aknu bojājums, kas norit ar aknu encefalopātiju un samazinātu aknu sintēzes funkciju.

To dažkārt sauc arī par fulminantu aknu mazspēju, akūtu aknu šūnu nekrozi, fulminantu aknu šūnu nekrozi vai fulminantu hepatītu. Ja pacients ar akūtu aknu mazspēju netiek ārstēts, prognoze ir slikta, tāpēc ļoti svarīgi šādu pacientu ārstēt intensīvās terapijas nodaļā, stacionārā, kur ir aknu transplantācijas iespējas.

### Definīcija

Akūtai aknu mazspējai (AAM) raksturīgs:

- 1) akūts, nopietns aknu bojājums,
- 2) aknu encefalopātija,
- 3) samazināta sintēzes funkcija,  $INR \geq 1,5$

pacientam ar hronisku aknu slimību vai bez iepriekšējas aknu slimības. Šī klīniskā stāvokļa ilgums pēc dažādiem literatūras avotiem atšķiras, tomēr biežāk lietotais laika intervāls, kas nošķir akūtu no hroniskas aknu mazspējas ir 26 nedēļas.

Akūta aknu mazspēja var attīstīties arī uz iepriekš nediagnosticētas hroniskas slimības fona, piemēram, Vilsona slimība, autoimūns hepatīts, hronisks B hepatīts, pat ar iespējamu aknu cirozi. Tomēr pacientus, kuriem attīstās akūts alkohola hepatīts mazāk kā 26 nedēļu laikā, pieņemts klasificēt kā *akūta mazspēja uz hroniska fona*, jo viņiem ir ilgstoša alkohola lietošanas anamnēze. Šādos gadījumos atšķiras arī novērošanas un terapijas taktika.

Saistībā ar slimības ilgumu AAM iedala: hiperakūta (līdz 7 dienām), akūta (7 – 21 diena) un subakūta (21 diena – 26 nedēļas). Pacienti ar hiperakūtu un akūtu formu parasti novēro arī smadzeņu tūskas simptomātiku, kas ir daudz retāk pie subakūtām formām. Savukārt nieru mazspēja un portāla hipertensija biežāk pievienojas subakūtas formas gadījumā. Šāds iedalījums palīdz spriest par iespējamo AAM iemeslu un prognozi. Piemēram, hiperakūta aknu mazspēja biežāk attīstās acetaminofēna toksicitātes dēļ, taču pie adekvātas un agrīnas terapijas prognoze var būt ļoti labvēlīga, taču pacientiem ar subakūtu aknu mazspēju dēļ Vilsona slimības prognoze ir slikta, ja netiek veikta aknu transplantācija.

## Iemesli

Biežākie AAM iemesli pieaugušajiem ir vīrusu un medikamentu izraisīti hepatīti. ASV, Lielbritānijā, Austrālijā, Dānijā un Lielbritānijā acetaminofēns ir biežākais AAM iemesls, Āzijā un Eiropā, tajā skaitā, Latvijā – akūtie vīrushepatīti un, galvenokārt, akūts B vīrushepatīts.

2014.gadā Latvijā reģistrēti 70 akūta B vīrushepatīta gadījumi, no kuriem 39 ārstējās RAKUS stacionārā “Latvijas Infektioloģijas centrs”. 4 pacientiem attīstījās akūta aknu mazspēja, no kuriem 3 nomira, viens – atveseļojās.

Iespējamie AAM iemesli apkopoti 1.tabulā.

1.tabula

	Iemesli
A	Acetaminofens, A hepatīts, AIH, <i>Amanita phalloides</i> (sēnes), adenovīruss
B	B hepatīts, <i>Budd-Chiary</i> sindroms
C	Kriptogēns, C hepatīts, CMV
D	D hepatīts, medikamenti un toksīni
E	E hepatīts, EBV
F	Taukainā infiltrācija, akūta grūtnieču taukainā infiltrācija, <i>Rey</i> sindroms
G	Ģenētiskās slimības – <i>Vilsona</i> slimība
H	Hipoperfūzija (išēmisks hepatīts, VOD, sepse), HELLP, pārkaršana, HSV, hepatektomija, hemofagocītiskā limfohistiocitoze
I	Audzēja infiltrācija

AIH – autoimūns hepatīts

CMV – citomegalovīrusu hepatīts

EBV – Epšteina-Barra vīrusu hepatīts

VOD – venookluzīvā slimība

HELLP – hemolīze, paaugstinātas aknu transferāzes, trombocitopēnija

HSV – *herpes simplex* vīrusu hepatīts

Vīrushepatīti Eiropā ir biežākais AAM iemesls. Tie var būt gan klasiskie hepatotropie vīrusi – A, B, C, D, E, gan citi vīrusi – CMV, EBV, herpes zoster (VZV), herpes simplex (HSV), adenovīruss. A vīrushepatīta gadījumā AAM attīstās ļoti reti. Akūta B vīrushepatīta (VHB) gadījumā – visbiežāk, līdz 0,3 – 0,5% gadījumu. Varētu būt pat biežāk, jo mutantos B hepatīta vīrusus, kas izraisa infekciju, bet neproducē HBe un HBs antigēnus, ir grūti diagnosticēt, šajos gadījumos hepatīts tiek traktēts kā kriptogēns. Turklāt AAM var attīstīties arī pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu vai ķīmijterapiju, kā iepriekš neaktīvas infekcijas (pārslimots B hepatīts vai HBs ag nēsātājs) reaktivācija. C hepatīta vīruss viens pats parasti neizraisa AAM, vienīgi koinfekcijas gadījumā ar VHB. D hepatīta vīruss kopā ar VHB var izraisīt AAM, pacients var inficēties vienlaicīgi ar abiem vīrusiem – koinfekcija, vai iegūt akūtu D hepatītu pie jau esoša hroniska VHB – superinfekcija. Augstāks AAM risks ir koinfekcijas gadījumā. E hepatīta endēmiskajos rajonos (Krievija, Pakistāna, Meksika, Indija) AAM attīstās 0,5

– 3% gadījumu, taču sievietēm grūtniecības laikā mirstības rīks ir ievērojami augstāks – 15 – 25%.

Ievērojami retāk AAM attīstās HSV hepatīta gadījumā, augstāks risks ir jaundzimušajiem, pacientiem, kuri lieto steroīdus, HIV inficētajiem, audzēju, mielodisplastiskā sindroma gadījumā un grūtniecēm. Ir ziņojumi par HSV hepatītu pacientiem agrīni pēc aknu transplantācijas. Imūnupresētiem pacientiem – HIV inficētiem, pēc transplantācijām, ir paaugstināts risks AAM dēļ VZV hepatīta, turklāt nopietns aknu bojājums var būt bez tipiskajiem herpētiskajiem izsitumiem. Ir aprakstīti arī EBV izraisīti fatāli akūti hepatīti, taču tie ir reti. Adenovīrusu gastroenterīti ir salīdzinoši bieži, imūnkompromitētiem pacientiem var attīstīties akūts hepatīts ar AAM.

Medikamenti un citi toksīni, skat.2.tabulu.

2.tabula.

Abakavirs	Kava Kava
Acetaminofens (paracetamols)	Ketokonazols
Alkohols	Labetalols
Allopurinols	LipoKinetix®
Amiodarons	Ma Huang
Amoksicilīns	MDMA (Ecstasy)
Aspirīns	Metamfetamīns
Karbamazepīns	MOMA inhibītori
Tetrahlorgleklis	Metildopa
Ciprofloksacīns	Nikotīnskābe
Kokaīns	Nitrofurantoinis
Dapsons	Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
Didanosīns	Feprokoumons
Dideoksinosīns	Fenitoīns
Disulfīrāms	Sēnes ( <i>Amanita phalloides</i> )
Doksiciklīns	Propiltiouracils
Efavirenz	Pirazīnamīds
Gemtuzumabs	Rifampīns
Halotāns	Senecio
He Shon Wu	Statīns
Herbalife®	Sulfonamīdi
Hydroxycut®	Terbinafīns
Izoflurāns	Tetraciklīni
Izoniazīds	Tolkapons
Itrakonazols	Tricikliskie antidepresanti
Zelta prep.	Valproiskābe

Acetaminofēns ir biežākais toksīns, kas izraisa AAM. Hepatotoksicitāte ir devas atkarīga un reti attīstās, ja medikamentu lieto terapeitiskās devās (līdz 4g diennaktī) un ja pacientam nav hroniska aknu slimība. Tomēr, AAM risks pieaug hronisku aknu slimību pacientiem, pat nepārsniedzot terapeitiskās devas (alkohola aknu slimības, hroniska C hepatīta gadījumā). Visbiežāk AAM veidojas, pārdozējot acetaminofēnu suicidālos nolūkos. Dažkārt pacienti lieto vairākus prettemperatūras un pretsāpju līdzekļus, nenojaušot, ka tie satur vienu un to pašu aktīvo vielu.

Saindēšanās ar tetrahloroglekli vai sēnēm arī var būt iespējamie AAM iemesli, Latvijā šādi gadījumi ir bijuši.

Idiosinkrātiskās reakcijas attīstās vairāku nedēļu līdz pat 6 mēnešu laikā pēc medikamenta vai citas aktīvas vielas lietošanas, tās ir neprognozējamas un grūtāk saistāmas ar kādu konkrētu aktīvo vielu, atšķirībā no acetaminofēna hepatotoksicitātes, kas ir devas atkarīga un strauja. Idiosinkrātiskās reakcijas var izpausties kā autoimūns hepatīts, holestātisks hepatīts vai akūta aknu šūnu nekroze, lietojot dažādus medikamentus – antibiotikas, nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, pretkrampju medikamentus, kā arī augu valsts preparātus un uztura bagātinātājus.

2014. gada novembrī *Medscape* publicētajā kopsavilkumā eksperti norāda uz pieaugošu risku nopietniem aknu bojājumiem pēdējo 10 gadu laikā dēļ nekontrolētas augu valsts preparātu un uztura bagātinātāju lietošanas. Biežākie uztura bagātinātāji, kas izraisījuši nopietnus aknu bojājumus, ir muskuļu masas palielinātāji, svaru mazinošie līdzekļi, multivitamīni, kalcija preparāti un pat zivju eļļa.

Hipoperfūzija aknās ar AAM attīstās išēmiska hepatīta gadījumā pie kardiālas disfunkcijas, sepses, medikamentu toksicitātes. Iespējams, arī aknu vēnu trombozes, venookluzīvās slimības gadījumā, vai, lietojot vazokonstriktīvas vielas – kokaīns, metamfetamīns.

## **Klīniskā aina un diagnostika**

Anamnēzes noskaidrošana ir īpaši svarīga, lai spriestu par iespējamo AAM iemeslu. Ja pacientam ir izteikta encefalopātija, anamnēzi var ievākt no radniekiem:

- slimības sākums, simptomu attīstība
- alkohola lietošana
- iepriekšējas dzeltes epizodes
- medikamentu, augu valsts preparātu vai uztura bagātinātāju lietošana
- intravenoza narkomānija un citu toksisku vielu lietošana
- sēņu lietošana uzturā (sezonāls raksturs)
- suīcīdi anamnēzē
- ceļojumi
- aknu slimības ģimenē
- sirds slimības

Saskaņā ar definīciju AAM gadījumā ir akūts nopietns aknu bojājums, ko raksturo paaugstināta aminotransferāžu aktivitāte, aknu encefalopātija un samazināta aknu sintēzes funkcija, INR  $\geq 1,5$ .

Var būt arī citi simptomi – dzelte, hepatomegālija, diskomforts labā parībā. Daudzi akūtas aknu mazspējas sākotnējie simptomi ir nespecifiski – nogurums, miegainība, slikta ēstgriba, slikta dūša, vemšana, diskomforts vai sāpes labajā parībā, nieze, dzelte, vēdera apjoma pieaugums ascīta dēļ, izsitumi, paaugstināta temperatūra.

Slimībai progresējot, parādās vai pieaug dzelte, progresē encefalopātija līdz pat aknu komai.

Neiroloģiskā simptomātika. Izšķir 4 encefalopātijas pakāpes (3.tabula), atsevišķi izdalot minimālu hepatisku encefalopātiju (MHE), ko bieži ir grūti pamanīt gan pašam pacientam, gan apkārtējiem.

3.tabula

Pakāpe	Apziņa un uzvedība	<i>Flapping tremor</i>	EEG	Smadzeņu tūska
MHE	Koncentrēšanās grūtības	-	Norma	-
I	Eiforija/ depresija	-	Parasti norma	reti
	Viegls apjukums			
	Neskaidra runa			
	Miega traucējumi			
II	Apātija, miegainība	+	Izmainīta	reti
	Vidējas pakāpes apjukums			
III	Izteikts apjukums	+	Izmainīta	25-35%
	Nesakarīgs			
	Guļ, bet pamodināms			
IV	Koma	-	Izmainīta	75%

Smadzeņu tūska liecina par intrakraniālā spiediena pieaugumu, tā ir reti novērojama pie I un II pakāpes encefalopātijas, biežāk – pie III un IV pakāpes encefalopātijas. Viena no intrakraniālā spiediena paaugstināšanās pazīmēm ir zīlīšu refleksu izmaiņas. Pie I pakāpes encefalopātijas zīlīšu refleksi ir normas robežās, pie II un III pakāpes – hiperrefleksi, pie IV pakāpes zemāki refleksi, līdz pat nomāktiem refleksiem un zīlīšu dilatācijai. Hipertensija, bradikardija, elpošanas nomākums, krampji un paralīze arī liecina par intrakraniālā spiediena pieaugumu.

**Laboratoriskie izmeklējumi**, kas parasti ir izmainīti pie akūtas aknu mazspējas:

- INR  $\geq 1,5$
- Ievērojami paaugstināti ALAT, ASAT
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (ne vienmēr)
- Pazemināts trombocītu skaits ( $\leq 150000/\text{mm}^3$ )

ALAT un ASAT pazemināšanās var liecināt par atveseļošanos, tomēr tā var būt arī AAM pasliktināšanās pazīme, kad izzūd hepatocīti. Atveseļošanās gadījumā mazināsies bilirubīns un INR, bet pasliktināšanās gadījumā – tie turpinās pieaugt.

Citi laboratoriskie rādītāji, kas var būt izmainīti pie AAM – anēmija, paaugstināti urīnviela, kreatinīns, lipāze, amilāze, amonjaks, LDH, pazemināta glikoze, fosfors, magnijs, kālijs, acidoze vai alkaloze.

Akūta nieru mazspēja pie AAM pievienojas 30 – 70% gadījumu, atkarībā no etimoloģiskā faktora. Nieru mazspējas patoģenēze nav pilnībā noskaidrota, bet tā varētu būt saistīta ar hemodinamikas izmaiņām līdzīgi kā pie hepatorenāla sindroma.

Ir daži rādītāji, kas var liecināt par iespējamo AAM iemeslu:

- Acetaminofēns – ALAT >3500V/l, zems bilirubīns, augsts INR
- Išēmisks hepatīts – ALAT, ASAT 25 – 250 reizes virs normas, augsts LDH
- B hepatīts – ALAT 1000 – 2000V/l, ALAT > ASAT
- Vilsona slimība – Kumsa negatīva hemolītiska anēmija, ALAT, ASAT < 2000V/l, ASAT/ALAT>2, SF/bilirubīns(mg/dl)<4, zema urīnskābe, progresējoša nieru mazspēja
- Akūta grūtnieču taukainā hepatoze/ HELLP sindroma – ALAT<1000V/l, paaugstināts bilirubīns, zemi trombocīti
- HSV hepatīts – augsta ALAT, leikopēnija, zems bilirubīns
- Vīrushepatītu seroloģiskie marķieri – anti-HAV IgM, HBs ag, anti-HBc IgM, HBV-DNS, Anti-HCV, HCV-RNS, HDV-RNS, anti-HDV IgM, anti-HEV IgM, HEV-RNS.

Noteikt iespējamo AAM iemeslu ir iespējams 60 – 80% gadījumu, tas ļauj adekvāti nozīmēt ārstēšanu un prognozēt slimības gaitu un iznākumu.

Saistībā ar slimības klīniskām izpausmēm un iespējamo iemeslu papildus asinīs var noteikt albumīnu, ceruloplazmīnu, varu, kalciju, SF, GGT, acetaminofēna līmeni, asins gāzu sastāvu, amonjaku, autoantivielas, toksisko vielu skrīningu, urīna analīzi, grūtniecības testu.

## **Instrumentālās metodes**

Acu apskate ar spraugas lampu – Kaizera-Fleišnera gredzeni pie Vilsona slimības.

## **Attēldiagnostika**

Vēdera CT izmeklējumā pacientiem ar AAM var redzēt pazeminātu aknu densitāti, nehomogēnu parenhīmu, hepatomegāliju, ascītu, audzēja infiltrāciju aknās, cirozes pazīmes, aknu vēnu trombozi, tomēr šis izmeklējums nav ieteicams kontrastvielas dēļ, kas var veicināt nieru mazspējas attīstību. Priekšroka dodama US doplerogrāfijai.

Galvas CT vai MR var redzēt raksturīgās smadzeņu tūskas pazīmes, EEG – krampju aktivitāti.

Krūšu kurvja radioloģiskajos izmeklējumos var redzēt plaušu tūskas vai infekcijas pazīmes, kas pievienojas 30% gadījumu pie AAM.

## **Aknu biopsija**

Ja citādi neizdodas noteikt AAM iemeslu, var veikt aknu biopsiju, parasti transjugulāri paaugstināta asiņošanas riska dēļ. Tomēr, ja pacientam ir indicēta neatliekama aknu transplantācija, tad morfoloģisko izmeklēšanu veic izņemtajai aknai pēc operācijas.

Aknu audu morfoloģiskajā izmeklēšanā var redzēt ļaundabīgu infiltrāciju, autoimūna hepatīta, Vilsona slimības pazīmes, herpētisku hepatītu vai akūtu grūtnieču taukaino hepatozi. Tā kā tā ir invazīva manipulācija, grūtniecēm indikācijas jāizvērtē ļoti rūpīgi – tikai pie neskaidras diagnozes un, ja adekvāta terapija (dzemdības) ir novēlota.

## **Pacienta uzraudzība un ārstēšana**

### **1. Ārstēšanas vieta**

Pacienti ar AAM jānosūta uz stacionāru, kur ir iespēja veikt aknu transplantāciju un kur ir pieredze šādu pacientu ārstēšanā. Mazāk kā 40% ar AAM atveseļojas spontāni, pārējiem nepieciešama neatliekama aknu transplantācija. Tie, kuri atveseļojas spontāni, tāpat ir smagi, nopietni slimi ar multiorgānu bojājumu. Tāpēc, ja pacients atrodas slimnīcā bez iespējas veikt aknu transplantāciju, viņš nekavējoties jāpārved uz transplantāciju centru, pretējā gadījumā transportēšana var būt bīstama hipokoagulācijas un paaugstinātā intrakraniālā spiediena dēļ. Tas attiecas arī uz pacientiem ar minimālu vai pirmās pakāpes encefalopātiju, kuriem vēl nav attīstījusies smaga encefalopātija. Ja pacientam ir kāda nopietna blakusslimība, kas nepieļauj aknu transplantāciju, tad pārvešana uz citu centru jāizvērtē individuāli.

Pacienti ar I pakāpes encefalopātiju var tikt ārstēti parastā nodaļā, nodrošinot mieru un klusumu un kontrolējot neiroloģisko stāvokli ik 2 stundas. Ja encefalopātija progresē vai, ja pacients iestājas ar II, III vai IV pakāpes encefalopātiju, indicēta ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā. Telpai jābūt klusai, ar nelielu apgaismojumu, jo jebkurš kairinājums var veicināt intrakraniālā spiediena pieaugumu.

### **2. Laboratorisko izmeklējumu monitorings**

- Bilirubīns, aminotransferāzes 1 x dienā
- Koagulogramma, asinsaina, metabolie rādītāji, asins gāzu sastāvs 3-4 x dienā
- Kālijs, magnijs, fosfors jāmonitorē un jākorrigē pēc nepieciešamības
- Glikozes līmenis 4 x dienā

Kā jau iepriekš minēts, ALAT pazemināšanās var liecināt par atveseļošanos, tomēr tā var būt arī AAM pasliktināšanās pazīme, kad izzūd hepatocīti. Atveseļošanās gadījumā mazināsies bilirubīns un INR, bet pasliktināšanās gadījumā – tie turpinās pieaugt. Tā kā protrombīna laiks/ INR ir prognostiski svarīgi rādītāji, svaigi saldēta plazma indicēta tikai pie asiņošanas vai paredzētas invazīvas manipulācijas.

**3. Hemodinamika.** Pacientiem ar AAM bieži ir hemodinamikas traucējumi pazeminātas asinsvadu sistēmas rezistences dēļ. Turklāt, parasti viņi nepietiekami uzņem šķidrumu un notiek esošā šķidruma iziešana ekstravazāli. Tāpēc šiem pacientiem nepieciešama šķidruma aizvietošana. Pie hipotensijas jānozīmē fizioloģiskais nātrija hlorīda šķidrums, acidozes gadījumā var pievienot nātrija bikarbonāta šķidrumu, hipoglikēmijas gadījumā – dekstrozi un kristaloīdus. Svarīgi

nepieļaut pārmērīgu šķidrums ievadi, kas var veicināt intrakraniālā spiediena pieaugumu. Dažkārt nepieciešama terapija ar vazopresoriem, lai uzturētu vidējo arteriālo spiedienu vismaz 75 mm Hg vai intrakraniālo spiedienu 50-60 mm Hg. Izvēles preparāts ir norepinefrīns, kas vislabāk nodrošina perifēro perfūziju, iekšējo orgānu asinsriti un neizraisa izteiktu tahikardiju. Ja nepieciešams, var pievienot vazopresīnu.

Pacientiem ar septisku šoku un AAM var pievienoties virsnieru mazspēja, šādos gadījumos indicēta terapija ar hidrokortizonu. Tomēr kortikosteroīdu loma nav līdz galam skaidra. Septiskā šoka gadījumā, kad tiek pielietotas nelielas kortikosteroīdu devas, tie var neietekmēt mirstību, un pretēji AAM gadījumā tie spēj izraisīt nelabvēlīgus efektus. To saista ar absolūtu vai relatīvu virsnieru mazspēju, kas attīstās AAM gadījumā, ar potenciālu mērķa orgānu rezistenci pret kortizolu, līdz ar to kortikosteroīdu ievadei nav specifiskas lomas šajos gadījumos.

4. **N-acetilcisteīns** indicēts acetaminofēna toksiskās iedarbības gadījumā, tomēr tas var palīdzēt arī citos AAM gadījumos – N-acetilcisteīnu var nozīmēt, ja aknu transplantācija kontrindicēta, pie akūta fulminanta B hepatīta, ja pacients lietojis acetaminofēnu dēļ sāpēm labajā paribē, vai, ja nav zināms AAM iemesls.

5. **Asiņošanas profilakse** – AAM gadījumā pieaug asiņošanas risks hipokoagulācijas dēļ (aknas nesintezē nepieciešamos koagulācijas faktoros). Biežākā asiņošanas vieta ir kuņģa zarnu trakts, tāpēc ir piemēroti nozīmēt H2 blokatorus (piemēram, ranitidīns) vai protona sūkņu inhibitorus (piemēram, omeprazols, pantoprozols) stresa čūlas profilaksei.

Neskatoties uz to, ka pacientiem ar AAM ir izteikti pagarināts protrombīna laiks, nozīmīgas hipofibrinogēmijas un smagas trombocitopēnijas ar masīvām spontānām asiņošanām ir retas. Tomēr šo asiņošanu sekas ir ļoti nopietnas, dzīvību apdraudošas, īpaši spontāno intrakraniālo hemorāģiju gadījumā. Grūti apturamas asiņošanas sarežģī vēnu kateterizāciju, invazīvo ierīču ievietošanu. Pacientiem ar AAM asociēto koagulopātiju ieteicams parenterāli ievadīt K vitamīnu. Tomēr, neskatoties uz nopietniem traucējumiem asinsreces faktoru produkcijā, var attīstīties hiperkoagulācijas fāze un daudzi pacienti ir tendēti uz pro-trombotiskām komplikācijām, piemēram, pirkstu išēmija, portālās vēnas tromboze, apakšējo ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze. Šādiem pacientiem asinsreces faktoru saturošo preparātu ievadei jābūt ļoti pamatotai. Asinsreces faktoru saturošo preparātu ievade ir indicēta asiņošanas gadījumā vai pirms invazīvām manipulācijām. Svaigi saldētas plazmas (SSP) nozīmēšana asiņošanas profilaksei nav pamatota (efektivitāte pie šādas indikācijas nav pierādīta), turklāt tas palielina šķidrums daudzumu. (SSP indikācija ir asiņošana vai paredzēta invazīva manipulācija). Ja nav asiņošana, tad koagulogrammas rādītāju mērķis ir INR<6, trombocīti > 20/mm<sup>3</sup>, fibrinogēns >1,0 g/l. Asinsreces faktoru atbalstā ietilpst SSP, trombocitārā masa, krioprecipitāts. Nelielos pētījumos ir novērots koagulācijas parametru uzlabojums, lietojot rekombinanto VIIa cilvēka faktoru, tomēr šī terapija pagaidām vēl uzskatāma par eksperimentālu.

6. **Infekcijas ārstēšana un profilakse** – pacientiem ar AAM un poliorģānu disfunkciju ir augsts infekciju un to komplikāciju risks, pārsvarā Gr negatīvās mikrofloras un sēņu izraisītā sepse. Risks pieaug pacientiem, kas nonāk ITN. Par patogēnās mikrofloras avotu var kalpot gan paša pacienta organisms, gan arī intrahospitalālā mikroflora. Ir svarīgi īpaši rūpīgi diagnosticēt un agrīni ārstēt infekciju.

Biežākās infekcijas lokalizācijas ir apakšējie elpceļi, urīnceļi un asinis (katetra sepse). Klasiskās klīniskās izpausmes – krēpas, paaugstināta temperatūra un dizūriskas sūdzības var nebūt, tāpēc vienīgās infekcijas pievienošanās klīniskās izpausmes var būt encefalopātijas vai nieru funkcijas pasliktināšanās.

Amerikas aknu slimību speciālistu asociācijas (AASLD) rekomendācijas nosaka veikt asiņu, krēpu un urīna uzsējumus un krūšu kurvja rentgenizmeklēšanu katru dienu, lai atklātu bakteriālu vai sēnīšu infekciju. Tomēr jāatceras par iespējamiem viltus pozitīviem rezultātiem mikroorganismu iespējamās kolonizācijas vai kontaminācijas dēļ. Ja pacientam ir ascīts, jāveic paracentēze un sacīta šķidrums izmeklēšanai.

Profilaktiska antibiotiku lietošana ir pretrunīga. AASLD rekomendē nozīmēt antibakteriālu terapiju tikai pie pozitīva uzsējumu rezultāta vai klīniskas encefalopātijas vai nieru funkcijas pasliktināšanās, vai SIRS, kas varētu liecināt par infekcijas pievienošanos. Sēnīšu infekcijas iespēja jāapsver pacientiem ar ilgstošu hospitalizāciju, hemodialīzi un, ja saņem antibakteriālu vai kortikosteroīdu terapiju. Nozīmējot empīrisku antibakteriālu terapiju, jāizvairās no hepatotoksiskiem un nefrotoksiskiem medikamentiem. Izvēles antibiotikas varētu būt piperacilīns/ tazobaktāms vai fluorhinolonu grupas medikamenti.

7. **Barošana** ir īpaši svarīga ārstēšanas sastāvdaļa pacientiem ar AAM un tā jāuzsāk agrīni, lai novērstu organisma proteīnu katabolismu un samazinātu gastrointestinālas asiņošanas risku stresa čūlu dēļ. Vismaz 60g olbaltumvielu dienā nepieciešams nodrošināt arī pacientiem smagā stāvoklī. Pacientiem ar I vai II pakāpes encefalopātiju barošana ororāla vai enterāla, II un IV pakāpes encefalopātijas gadījumā jānodrošina enterāla barošana, taču nazogastrālas zondes ievietošana var paaugstināt intrakraniālo spiedienu, tāpēc to var darīt, ja pacients ir intubēts un sedēts, ja nav iespējama enterāla barošana, uzsāk parenterālu barības vielu ievadi. Formulas, kas bagātinātas ar sazarotu-ķēžu aminoskābēm (branch-chain amino acid), ir dārgākas, tomēr var būt lietderīgākas salīdzinot ar standartmaisījumiem, ko pielieto ITN.

8. **Medikamenti, no kuriem jāizvairās.** Pamatprincips ir izvairīties no sedatīviem medikamentiem, kas var maskēt encefalopātijas pasliktināšanos, tomēr pie izteikta uzbudinājuma ir pieļaujama īsas darbības benzodiazepīnu lietošana zemās devās. Pacientiem, kuriem nepieciešama sedācija, pieļaujama benzodiazepīnu, barbiturātu un propafola lietošana. Opioīdi lietošana var palielināt krampju risku. Svarīgi nelietot nefrotoksiskus medikamentus, intravenozi kontrastvielu nozīmē piesardzīgi.

Bezjēdzīgi ir lietot tādus medikamentus, kā

- glikokortikoīdi, kas palielina sepSES iespēju, izņemot pie autoimūna hepatīta,
- aknu reģenerāciju stimulējošus līdzekļus – insulīnu un glukagonu,
- ogles filtru hemoperfūziju
- prostaglandīnu E, kas ir bijis pētīts, tomēr rezultāti nav pierādīti.

9. **Pamatslimības ārstēšana** dažkārt ļauj izvairīties no aknu transplantācijas nepieciešamības, tāpēc īpaši svarīgi ir pēc iespējas ātrāk noskaidrot iespējamo AAM iemeslu.

• Acetaminofena toksisks aknu bojājums – agrīna N-acetilcisteīna nozīmēšana (pirmo 8 stundu laikā pēc acetaminofēna lietošanas) ievērojami uzlabo prognozi,

samazina mirstību un uzlabo aknu mikrocirkulāciju. Turklāt, ne vienmēr jābūt acetaminofēna pārdozēšanai, pacientiem ar hronisku aknu slimību – hronisku C hepatītu, alkohola aknu bojājumu u.c. paracetamola toksicitāte var veidoties arī terapeitisku devu lietošanas gadījumā.

- Akūta B hepatīta gadījumā ir vērts nozīmēt pretvīrusu līdzekļus – nukleoz(t)īdu analogus, jo pat pie nepieciešamas aknu transplantācijas, šāda terapija var samazināt pēctransplantācijas recidīva iespēju.

- Saindēšanās ar sēnēm (*Amanita phalloides*) – agrīni jānozīmē aktivētā ogle, kas saistās ar amatoksīnu un uzlabo izdzīvošanas iespēju. Papildus var nozīmēt arī silibinīnu un penicilīnu G.

- *Budd-Chiari* sindroms – lai atjaunotu asins plūsmu no aknām pie akūtas aknu vēnu trombozes, indicēta transjugulāra portosistēmiska šunta ievietošana, ķirurģiska dekompresija vai trombolīze.

- *Herpes simplex* vīrusa infekcijas gadījumā terapijā lieto aciklovīru (5-10mg/kg ik pēc 8 stundām) vismaz 7 dienas.

- Vilsona slimības gadījumā pie AAM parasti nepieciešama aknu transplantācija, kā papildus terapiju līdz transplantācijai var izmantot plazmas apmaiņas procedūras, lai izvairītu varu. Varu izvadoša terapija ar medikamentiem šajā gadījumā nav mērķtiecīga un efektu nedod.

- Autoimūns hepatīts – nav pietiekamu pierādījumu, ka glikokortikoīdu (GK) terapija pie AAM pasargā no nepieciešamības pēc aknu transplantācijas, iespējams, tas pat palielina infekciju un septisku komplikāciju risku. Nelielas GK devas – 40-60mg dienā varētu dot 2 nedēļu laikā, monitorējot pacienta klīnisko stāvokli un MELD rādītāju. Ja nav uzlabošanās, indicēta aknu transplantācija.

- Akūtas grūtnieču taukainās hepatozes gadījumā nav efektīvas medikamentozas terapijas. Ja ir iespējams stabilizēt sievietes stāvokli, nepieciešams inducēt dzemdības.

- Nezināms AAM iemesls – var tikt nozīmēts N-acetilcisteīns.

## 10. Komplikāciju ārstēšana

- Metabolās izmaiņas nozīmē skābju-sārmu un elektrolītu līdzsvara nodrošināšana. Terapijas pamatā ir pamatslimības, infekcijas ārstēšana, hemodinamikas nodrošināšana. Agrīnā slimības stadijā biežāk attīstās jaukta tipa (respiratora un metabola) alkaloze. Metabola alkaloze veicina encefalopātijas progresēšanu, jo stimulē NH<sub>4</sub><sup>+</sup> pārveidi par NH<sub>3</sub>, kas vieglāk nokļūst smadzenēs. Slimībai progresējot, veidojas metabola acidoze ar respiratoru alkalozu. Biežākās elektrolītu izmaiņas ir hipokaliēmija, hiponātriēmija un hipofosfatēmija. Hipokaliēmiju veicina diurētiku lietošana un simpātiskās nervu sistēmas aktivācija. Hipokaliēmija palielina amonjaka sintēzi nierēs, tāpēc tā laicīgi jākorģē. Hiponātriēmija veidojas hipoperfūzijas dēļ, kas stimulē antidiurētiskā hormona sintēzi. Hiponātriēmija jākorģē pakāpeniski, lai izvairītos no osmotiskā demielinizācijas sindroma. Hipofosfatēmiju biežāk novēro pacientiem ar acetaminofēna izraisītu AAM, tā prognostiski ir laba pazīme, kas var liecināt par fosfora pastiprinātu iekļuvi šūnās, lai nodrošinātu aknu šūnu reģenerāciju un sintēzes funkciju. Hipofosfatēmija parasti klīniski neizpaužas, un tā nav jākorģē.

Hipoglikēmiju novēro >40% AAM pacientu dēļ pazeminātas glikoneoģenēzes un samazināta glikoģēna krājuma, hipoglikēmija saistāma ar augstāku mirstību. Glikozes līmenis rūpīgi jāmonitorē un jākorģē, lai to noturētu virs 3,6 mmol/l. Smagas AAM gadījumā bieži novēro hipoglikēmiju, kas ir nekavējoši jākorģē. Pacientiem ar zemu glikozes līmeni serumā bieži ir nepieciešama nepārtraukta glikozes pievade caur CVK

(10 – 20% glikozes šķīdums), glikēmijas līmeni uzturot 6 - 10 mmol/l. Līdz atsākās aknu reģenerācija, daudzi pacienti paliek tendēti uz hiperglikēmiju. Šādos gadījumos pacientiem ir nepieciešama īsās darbības insulīna nepartraukta ievade.

- Aknu encefalopātija ir viena no svarīgākajām AAM klīniskajām izpausmēm, tās mehānisms pilnībā nav noskaidrots. Vadošā teorija atbalsta slāpekļa produktu paaugstinātu veidošanos zarnu traktā, tomēr ir zināma nozīme arī citu endogēno toksīnu pastiprinātai produkcijai un iedarbībai – merkaptāna, fenolu, triptofāna u.c. Pagaidām nav atklāta specifiska encefalopātijas terapija, kas jūtami uzlabotu slimības iznākumu, tomēr ir zināms, ka strikta olbaltumvielu ierobežošana nav rekomendējama.

Pacientiem ar hronisku aknu slimību un encefalopātiju plaši terapijā lieto laktulozi, taču akūtas aknu mazspējas gadījumā tās lietošana ir apšaubāma – nav pietiekamu datu par tās efektivitāti, turklāt laktuloze veicina zarnu uzpūšanos, kas var sarežģīt transplantācijas operāciju. Pacientiem ar III vai IV pakāpes encefalopātiju laktulozi var lietot tikai, ja veikta intubācija.

Neomicīns ir nefrotoksisks, tāpēc tā lietošana pie AAM nav piemērota. Rifaksimīna efektivitāte nav pētīta pacientiem ar AAM.

- Smadzeņu tūska reti novērojama pie I un II pakāpes encefalopātijas. Pie III pakāpes encefalopātijas smadzeņu tūska pievienojas 25-30% gadījumu, IV pakāpes – 75%. Smadzeņu tūskas gadījumā pieaug intrakraniālais spiediens, smadzeņu išēmija un hipoksija, un var būt smadzeņu stumbra ieķīlēšanās, kas ir biežākais nāves iemesls pacientiem ar AAM. Smadzeņu tūskas gadījumā ir indicēta aknu transplantācija, bet nekontrolējams intrakraniālā spiediena pieaugums ir kontrindikācija transplantācijai. Klīniski intrakraniālā spiediena pieaugums manifestējas ar hipertensiju, bradikardiju un nevienmērīgu elpošanu. Neiroloģiskā simptomātika – paaugstināts muskuļu tonuss, hiperrefleksija, nomākti zīlīšu refleksi.

- Intrakraniālā spiediena mērīšana. Tā kā paaugstināts intrakraniālais spiediens ir bīstama slimības pazīme un klīniski to grūti noteikt agrīnā stadijā, tad dažkārt var apsvērt tā monitorēšanu, tomēr šai manipulācijai ir augsts infekcijas un asiņošanas risks, tāpēc stingri jāizvērtē indikācijas – pacientiem ar augstu smadzeņu tūskas attīstības risku – IV pakāpes encefalopātija, vai strauji progresējoša III pakāpes encefalopātija. Pirms tam jāveic galvas smadzeņu CT izmeklējums, lai izslēgtu citus iespējamus encefalopātijas iemeslus, piemēram, intrakraniāla hemorāģija.

- Transkraniāla Dopler US izmeklēšana ir jaunāka, neinvazīva metode, lai noteiktu intrakraniālā spiediena paaugstināšanos.

- Intrakraniālā spiediena paaugstināšanās profilakse un ārstēšana – smazināt jebkuru ārēju kairinājumu (aptumšot telpu, nodrošināt mieru un klusumu), nodrošināt optimālu šķīduma balansu, profilaktiska hipertensiskā šķīduma lietošana, pacelt gultas galvgali 30 grādu leņķī, tomēr tas var samazināt smadzeņu perfūziju. Pārmērīga šķīduma ievade var paaugstināt intrakraniālo spiedienu, bet hipotensija to pazemina, tāpēc svarīgi pacientiem ar AAM rūpīgi kontrolēt šķīduma ievadi.

Inducēta hipernātriēmija samazina šķīduma iekļuvi smadzenēs, smadzeņu tūska un intrakraniālo spiedienu. Pacientiem, kuriem ir augsts smadzeņu tūskas attīstības risks, rekomendē 3% hipertensiskā šķīduma ievadi (lēni), lai uzturētu nātrija līmeni no 145-155 mEq/l. Augsta riska pacienti ir tie, kuriem ir IV pakāpes encefalopātija, augsts amonjaka līmenis (>150 μmol/l), akūta nieru mazspēja vai nepieciešamība pēc vazopresoru terapijas.

Pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu terapijā rekomendē hiperosmotiskus līdzekļus – mannitolu (0,5-1 g/kg bolus, ko var atkārtot) un hiperventilāciju, lai sasniegtu intrakraniālo spiedienu zem 20-25 mmHg. Tomēr abas šīs metodes ir tikai daļēji efektīvas un ne visos gadījumos.

Hipertoniskā Na šķīduma ievade caur CVK ir efektīva pieeja, lai paaugstinātu seruma toniskumu un inducētu smadzeņu parenhīmas dehidratāciju. Na līmenis jāuztur 145-155 mmol/l. Papildus tam, citi labumi ir – pretiekaisuma efekts, samazinās cerebrāla hiperēmija un tiek nodrošināta sistēmiskā cirkulatorā apjoma uzturēšana. Hipertoniskiem Na šķīdumiem tiek dota priekšroka. Mannitolu arī pielieto intrakraniālās hipertensijas gadījumā, tomēr atkārtotas devas var pasliktināt smadzeņu tūsku, jo tas iekļūst smadzeņu šūnās caur bojāto HEB un inducē “atgriezenisku” osmotisko gradientu.

Ja iepriekš lietotā terapija nav efektīva, intrakraniālā spiediena mazināšanai rekomendē izraisīt barbiturātu komu ar fenobritālu vai tiopentālu.

Glikokortikoīdu terapija pacientiem ar AAM nav indicēta, jo nav pierādījusies to efektivitāte.

Inducēta hipotermija samazina smadzeņu tūsku, tomēr tā var paaugstināt infekciju risku, izraisīt sirds ritma traucējumus un asiņošanas. Šo metodi izmanto, ja iepriekšējās nav bijušas efektīvas un nepieciešams laiks līdz transplantācijai.

Terapeitiska ķermeņa temperatūras mazināšana samazina gan amonija produkciju, gan tā nonākšanu CNS. Pie sub-normāliem temperatūras rādītājiem mazinās arī CNS iekaisums un toksisks astrocītu bojājums. Terapeitisku hipotermiju var nodrošināt RITN apstākļos, un daudzi pētījumi iesaka ķermeņa temperatūru uzturēt 32-33°C, tomēr par drošu un efektīvu temperatūru uzskata arī 35°C. Tomēr zemām temperatūrām ir savas teoretiskas komplikācijas – asiņošana, imunosupresija, sepses attīstības risks. Extrēma hipotermija ir pieļaujama tikai smagas smadzeņu tūskas un ekstrēmas transplantācijas gadījumā.

Indometacīns (25 mg i/v 1 minūtes laikā) ir lietots pacientiem, kuriem cita terapija nav līdzējusi, tas izraisa smadzeņu asinsvadu sašaurināšanos un strauju intrakraniālā spiediena pazemināšanos, tomēr dati nav pietiekami, lai to lietotu rutīnā pacientiem ar AAM.

Intubētiem un sedētiem pacientiem krampju aktivitāti klīniski ir grūti noteikt, rekomendē veikt EEG katru dienu. Krampju aktivitāte paaugstina intrakraniālo spiedienu, tāpēc terapijā jānozīmē nekavējoties ar fenitoīnu vai īsas darbības benzodiazepīniem.

- Akūta nieru mazspēja (ANM) kā komplikācija pie AAM pievienojas 30-50% gadījumu. Biežāk ANM pievienojas paracetamola intoksikācijas gadījumā. Ja ANM attīstās, tā parasti progresē un, neveicot aknu transplantāciju, prognoze ir slikta. ANM profilaksei svarīgi nodrošināt stabīlu asinsspiedienu, agrīni ārstēt infekciju un nelietot nefrotoksiskus medikamentus. Ja tomēr attīstās ANM, rekomendē nieru aizstājterapiju.

Agrīna nepārtrauktas nieru aizstājterapijas (NNAT) uzsākšana ir uzskatāma par vienu no CNS aizsardzības stratēģijām, kā arī ļauj kontrolēt amonija līmeni asinīs. Nav ieteicams vilcināties ar NNAT uzsākšanu, līdz ir konstatētas problēmas, kas tieši saistītas ar nieru disfunkciju (akūta nieru mazspēja, urēmija) Pacientiem RITN apstākļos jānodrošina dialīzes katetra ievietošana (izvēles vieta – v.femoralis). Pacientiem var būt nepieciešama SSP pārliešana. Priekšroka tiek dota hemodiafiltrācijai.

NNAT sistēmas darbības ilgumu norošina adekvāta vaskulārā pieeja, augstas asinsplūsmas uzturēšana (>250 ml/min), predilūcijas hemofiltrācijas apmaiņas šķīdumu izmantošana. Antikoagulantu lietošana praktiski nav nepieciešama, īpaši līdz ir sasniegta laba asinsplūsma. Drīzāk, pacientiem ar smagu AAM asociētu koagulopātiju, ir jāizvairās no antikoagulantu lietošanas. Lai sasniegtu adekvātu amonija klīrensu, hemofiltrācijas šķīdumu apmaiņas ātrumam jābūt 40 – 50 ml/kg/st.

Pielietojot augstas plūsmas NNAT režīmus, cītīgi jāseko elektrolītu, īpaši kālija, fosfora un magnija līmenim. Fosfora līmeņa noteikšana NNAT laikā jāveic vismaz 1 reizi dienā, kā arī iesaka agrīni uzsākt fosfora pievadi (pirmajās 24 st no NNAT sākuma), jo augstu plūsmu NNAT izvada apmēram 1 mmol/l fosfora, un aknas reģenerācijai patērē lielu fosfora daudzumu. Bieži ir nepieciešama arī citu elektrolītu, kā arī ūdenī šķīstošo vitamīnu papildus pievade.

Labumi, ko iegūst no agrīnās NNAT ir: izlīdzinās šķidrums diennakts bilance, tiek koriģēts elektrolītu disbalanss, uzlabo skābju-sārņu līdzsvara traucējumus, temperatūras un drudža profilakse.

Nav ieteicami bieži NNAT pārtraukumi, un tiem ir jābūt pamatotiem. Intermitējošai dialīzei ir mazāka priekšroka AAM gadījumā, sakarā ar nevēlamu ietekmi uz nestabīlu hemodinamiku, kā arī “rikošeta efektu”, kas saistīts ar atvienošanu – atgriezeniska hiperamonēmija.

- Elpošanas sistēmas komplikācijas pievienojas 30% gadījumu pie AAM. Biežākās ir plaušu tūska un elpceļu infekcijas. Lai nodrošinātu adekvātu oksigenāciju, var būt nepieciešama mehāniskā plaušu ventilācija.

Pacientiem ar progresējošu aknu encefalopātiju (III un IV pakāpe, GKS<8 balles) ir nepieciešama intubācija un MPV uzsākšana, lai samazinātu elpceļu obstrukcijas un aspirācijas riskus. Riska momenti ir intubācijas procedūra pati pa sevi, MPV uzsākšana un pacienta transportēšana (piem. starp stacionāriem, izmeklēšana radioloģijas nodaļā). Jānodrošina pietiekoša minūtes ventilācija, lai optimizētu PaCO<sub>2</sub> (zemāks rādītājs par to, ko konstatēja pacientam pirms intubācijas, vai zemāko normas robežu), kas ir neiroprotekcijas svarīga sastāvdaļa. Pacientiem ir jāizvairās no hipoventilācijas. Viegla hiperventilācija mazina cerebrālo vazodilatāciju un ar to saistīto hiperēmiju, tai ir viegli izsekot veicot arteriālo asiņu gāzu analīzi un monitorējot EtCO<sub>2</sub> (*end-tidal exhaled CO<sub>2</sub>*). Hiperventilācijai, kuras gadījumā PaCO<sub>2</sub> krasi krīt zem zemākās normas robežas, ir neliels labums un pēc īsa laika perioda, tā kļūst neefektīva, un var provocēt atkārtotu intrakraniālā spiediena pieaugumu. Agresīva hiperventilācija ir pieļaujama kā “izmisuma terapija” tikai gadījumos, kad pacientam konstatē smagu cerebrālo hipertensiju un ir plānota neatliekama transplantācija.

**11. Aknu transplantācija.** Lēmums par aknu transplantāciju balstās uz izvērtējumu – cik liela ir iespēja pacientam atveseļoties spontāni, tādējādi iespējams pasargāt pacientu no imūnsupresīvu medikamentu lietošanas visu atlikušo mūžu. Tomēr, ja aknu transplantācija nepieciešama pacientam ar AAM, tad viņam ir prioritāte attiecībā pret pārējiem, kuri gaida rindā. 1 gada dzīvildze pēc transplantācijas ir virs 80%. Jāizvērtē arī kontraindikācijas aknu transplantācijai – smaga kardiopulmonāla patoloģija, ārpusaknu malignitāte, psiholoģiskais stāvoklis pacientiem, kuri lietojuši hepatotoksiskus medikamentus suicidālos nolūkos.

Lai izvērtētu iespēju spontāni atveseļoties, jāņem vērā encefalopātijas pakāpe, pacienta vecums un AAM iemesls. Spontānas atveseļošanās iespēja saistībā ar encefalopātiju:

- I-II pak. 65-70%
- II pak. 40-50%
- IV pak. <20%

Pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem un vecāki par 40 gadiem, spontānas atveseļošanās iespēja ir zemāka, salīdzinot ar pārējiem.

Pēc AAM etioloģiskā faktora vērtējot, augstāka atveseļošanās iespēja ir paracetamola toksicitātes, A hepatīta, išēmijas un ar grūtniecību saistītas AAM gadījumos, salīdzinot ar B hepatīta, autoimūna hepatīta, *Budd-Chiari* sindroma, audzēja, Vilsona slimības vai nezināma iemesla izraisītu AAM.

Protrombīna laiks/ INR vai amonjaka līmenis nav pietiekami labi prognostiski rādītāji AAM gadījumā. Arī aknu histoloģiskais stāvoklis neparāda prognozi.

**Prognozes modeļi** ir izstrādāti, lai paredzētu akūtas aknu mazspējas iznākumu un identificētu pacientus, kuriem nepieciešama aknu transplantācija. Pacientu atlasei aknu transplantācijai biežāk lietotais ir *King's College* kritēriju modelis. MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) modelis parasti tiek lietots pacientiem ar hronisku aknu slimību mirstības prognozēšanai, tomēr to var izmantot arī AAM gadījumā. Vēl ir arī citi paredzēti mirstības prognozes modeļi pie AAM – SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), *Clichy* kritēriji un ALFSG (*Acute Liver Failure Study Group*) indekss.

- *King's College* kritēriju modelis ietver dažādus rādītājus atkarībā no AAM iemesla.

Acetaminofēna izraisītas AAM gadījumā ir 2 galvenās indikācijas nosūtīšanai uz transplantāciju:

- ✓ Arteriālais pH < 7,3 neatkarīgi no encefalopātijas pakāpes vai
- ✓ III vai IV pak. encefalopātija plus protrombīna laiks > 100 sek. Un seruma kreatinīns > 3,4 mg/dl (301 μmol/l).

Citu iemeslu izraisītas AAM gadījumā:

- ✓ APTL > 100 sek. neatkarīgi no encefalopātijas pakāpes vai
- ✓ Jebkuri 3 no zemāk minētajiem rādītājiem:
  - Vecums zem 10 g. vai virs 40 g.
  - Nelabvēlīgs AAM iemesls (ne-A, ne-B hepatīts, idiosinkrātiska medikamentoza reakcija, Vilsona slimība)
  - Dzeltes ilgums pirms encefalopātijas vairāk kā 7 dienas
  - Protrombīna laiks > 50 sek.
  - Bilirubīns > 18 mg/dl (308 μmol/l)
- MELD modelis prognozei izmanto bilirubīna līmeni, INR un kreatinīna līmeni. Internetā dažādās vietnēs pieejams kalkulators.

**12. Eksperimentālas un alternatīvas metodes** ir mēģināts pielietot pacientiem ar AAM, piemēram, mākslīgās aknas aparāts, palīgaknas (auksilārā) transplantācija, aknu dialīze, ksenotransplantācija.

- Mākslīgās aknas aparāts un hepatocītu transplantācija. Šis aparāts veidots ar mērķi nodrošināt aknu funkcijas līdzīgi kā pie nieru aizstājterapijas. Tomēr saprotams, ka izveidot ierīci, kas nodrošina svarīgākās aknu sintēzes funkcijas ir daudzkārt grūtāk (vai pat neiespējami) nekā aparātu, kas nodrošina ekskretoro funkciju. Tāpēc šo aparātu cerības neattaisnojās un šobrīd mākslīgās aknas ierīces tiek lietotas ļoti reti. Citas metodes, kas tiek lietotas pie akūtas aknu mazspējas, var iedalīt 2 grupās: bezšūnu – plazmafāreze, plazmas apmaiņa, albumīnu dialīze, oglekļa hemadsorbēcija, un sistēmas, kur izmanto hepatocītus – bioartificiālā akna. Hepatocītu transplantācija ir izpētes stadijā.

- Palīgaknas transplantācija nozīmē neliela aknu gabala pārstādīšana blakus pacienta aknai tā nodrošinot aknu funkciju uz laiku, kamēr atjaunojas pacienta paša aknu darbība. Pēc tam pārstādīto fragmentu var izņemt un nav nepieciešama imūnsupresīva terapija mūža garumā.

- Ksenotransplantācija (ne-cilvēka aknas pārstādīšana) tika plašāk veikta līdz 1992.gadam, taču ilgākais laiks, cik pārstādītais orgāns funkcionēja bija 9 mēneši. Neskatoties uz iepriekšējiem rezultātiem, šobrīd šī metode tiek atkārtoti pētīta un izvērtēta.

- Granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) ievade pētīta pacientiem, kuriem attīstās akūta aknu mazspēja uz hroniska bojājuma fona. Princips – mobilizētās šūnas no kaulu smadzenēm stimulē hepatocītu reģenerāciju.

## **Prognoze**

AAM gadījumā pie adekvātas terapijas izdzīvo 60% pacientu, 40% iztiek bez aknu transplantācijas.

Pēc aknu transplantācijas 1 gada dzīvildze ir aptuveni 80%. Biežākie nāves iemesli pēc transplantācijas ir neiroloģiskās komplikācijas un sepse, kas attīstās pirmo 3 mēnešu laikā pēc transplantācijas.

## Atsauces

1. SPKC dati, [www.spkc.gov.lv](http://www.spkc.gov.lv)
2. RAKUS stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" dati
3. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401.
4. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> (Accessed on August 08, 2012).
5. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55:965.
6. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
7. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:191.
8. Wright G, Wilmore S, Makanyanga J, et al. Liver transplant for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and literature review. *Exp Clin Transplant* 2012; 10:508.
9. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28:142.
10. O'Grady JG, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.
11. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1:65.
12. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:605.
13. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240.
14. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339:952.
15. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613.
16. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862.
17. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13:395.
18. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000; 32:536.
19. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:334.
20. Schiødt FV, Balko J, Schilsky M, et al. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology* 2003; 37:558.
21. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012; 56:129.
22. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57:780.
23. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345:163.
24. O'Grady JG, Williams R. Acute liver failure. In: *Gastrointestinal emergencies*, Gilmore IT, Shields R (Eds), WB Saunders, Eastbourne 1992. p.104.
25. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:352.

26. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349:1081.
27. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, et al. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45:334.
28. Poff JA, Coakley FV, Qayyum A, et al. Frequency and histopathologic basis of hepatic surface nodularity in patients with fulminant hepatic failure. *Radiology* 2008; 249:518.
29. Chavarria L, Alonso J, Rovira A, Córdoba J. Neuroimaging in acute liver failure. *Neurochem Int* 2011; 59:1175.
30. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16:4905.
31. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41:805.
32. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:542.
33. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003; 23:71.
34. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36:395.
35. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137:856.
36. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975; 16:617.
37. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009; 13:95.
38. Shami VM, Hespeneide EE, Macik BG, et al. Recombinant activated factor VII in fulminant liver failure: Complete but transient correction of the coagulopathy (abstract). *Hepatology* 2000; 32:397A.
39. Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1:S101.
40. Négrier C, Lienhart A. Overall experience with NovoSeven. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1:S19.
41. Kaliciński P, Kamiński A, Drewniak T, et al. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplant Proc* 1999; 31:378.
42. Kositchaiwat C, Chuansumrit A. Experiences with recombinant factor VIIa for the prevention of bleeding in patients with chronic liver disease undergoing percutaneous liver biopsies and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Thromb Haemost* 2001; 86:1125.
43. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9:138.
44. Shami VM, Macik BG, Hespeneide EE, et al. Recombinant activated factor VII is superior to plasma alone in correcting the coagulopathy of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology* 2001; 34:237A.

45. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349:1081.
46. Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17:196.
47. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1942.
48. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12:1.
49. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997; 23:313.
50. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59:612.
51. Woolf GM, Redeker AG. Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36:92.
52. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94:1186.
53. Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36:791.
54. Sheiner P, Sinclair S, Greig P, et al. A randomized control trial of prostaglandin E2 in the treatment of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology* 1992; 16:88A.
55. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1058.
56. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557.
57. Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981; 141:386.
58. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767.
59. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. *NIH Consens State Sci Statements* 2008; 25:1.
60. Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71:30.
61. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008; 47:1293.
62. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1349.
63. O'Grady JG, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1993.
64. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345:163.
65. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus and an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003; 75:2007.
66. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341:157.
67. Kaur S, Kumar P, Kumar V, et al. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatr* 2013; 50:677.

68. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337:473.
69. Alba L, Hay JE, Lee WM. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol* 2002; 36:33A.
70. Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36:820.
71. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61:877.
72. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134:1092.
73. McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16:427.
74. Keays RT, Alexander GJ, Williams R. The safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1993; 18:205.
75. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11:1581.
76. Manno EM. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 1997; 13:79.
77. Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, et al. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br J Anaesth* 2005; 94:216.
78. Abdo A, López O, Fernández A, et al. Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2003; 35:1859.
79. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008; 14:1048.
80. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983; 59:938.
81. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39:464.
82. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240.
83. Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23:625.
84. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986; 65:41.
85. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 19:1407.
86. Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996; 16:379.
87. Ede RJ, Gimson AE, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986; 2:43.
88. Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, et al. Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Gut* 1980; 21:866.

89. Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1223.
90. Traber P, DalCanto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology* 1989; 96:885.
91. Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010; 36:210.
92. Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999; 354:1164.
93. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004; 127:1338.
94. Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 2015; 21:4.
95. Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009; 37:S258.
96. Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology* 1997; 26:1423.
97. Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:798.
98. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000; 32:536.
99. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004; 41:89.
100. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439.
101. Jain S, Pendyala P, Varma S, et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000; 21:118.
102. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21:328.
103. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
104. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947.
105. Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, et al. New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2005; 80:930.
106. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36:659.

107. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29:648.
108. Kumar R, Sharma H, Prakash S, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:925.
109. Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41:26.
110. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21:345.
111. Dhiman RK, Seth AK, Jain S, et al. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1311.
112. Huo TI, Wu JC, Sheng WY, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11:560.
113. Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, et al. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19:1065.
114. Lake JR, Sussman NL. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer. *Hepatology* 1995; 21:879.
115. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007; 13:814.
116. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007; 13:822.
117. Craig DG, Zafar S, Reid TW, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1408.
118. Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:705.
119. Kumar R, Sharma H, Goyal R, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012; 61:1068.
120. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Lévy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993; 17:124.
121. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6:648.
122. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012; 143:1237.
123. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1064.
124. 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.

125. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53:492.
126. Parkash O, Mumtaz K, Hamid S, et al. MELD score: utility and comparison with King's College criteria in non-acetaminophen acute liver failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22:492.
127. Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int* 2007; 27:329.
128. Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38:2097.
129. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007; 45:789.
130. Nyberg SL, Misra SP. Hepatocyte liver-assist systems--a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:765.
131. Stockmann HB, Hiemstra CA, Marquet RL, IJzermans JN. Extracorporeal perfusion for the treatment of acute liver failure. *Ann Surg* 2000; 231:460.
132. Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status. *Transplant Proc* 2005; 37:3893.
133. Xu X, Liu X, Ling Q, et al. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013; 8:e58738.
134. Qin G, Shao JG, Wang B, et al. Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e338.
135. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:217.
136. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003628.
137. Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 2008; 247:238.
138. Ringers J, Dubbeld J, Baranski AG, et al. Reuse of auxiliary liver grafts in second recipients with chronic liver disease. *Am J Transplant* 2007; 7:2615.
139. Starzl TE, Murase N, Thomson AW, et al. Regulation of immune reactivity and tolerance by antigen migration and localization: with particular reference to allo- and xenotransplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:1806.
140. Hara H, Gridelli B, Lin YJ, et al. Liver xenografts for the treatment of acute liver failure: clinical and experimental experience and remaining immunologic barriers. *Liver Transpl* 2008; 14:425.
141. Bonavita AG, Quaresma K, Cotta-de-Almeida V, et al. Hepatocyte xenotransplantation for treating liver disease. *Xenotransplantation* 2010; 17:181.
142. Kim K, Schuetz C, Elias N, et al. Up to 9-day survival and control of thrombocytopenia following alpha1,3-galactosyl transferase knockout swine liver xenotransplantation in baboons. *Xenotransplantation* 2012; 19:256.
143. Ekser B, Lin CC, Long C, et al. Potential factors influencing the development of thrombocytopenia and consumptive coagulopathy after genetically modified pig liver xenotransplantation. *Transpl Int* 2012; 25:882.

144. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142:505.
145. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348:818.
146. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222:109.
147. Warrilow S, Bellomo R. Intensive care management of severe acute liver failure. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2015, Springer.