

ŪMINIO KEPENŲ FUNKCIJOS NEPAKANKAMUMO YPATUMAI VAIKŲ AMŽIUJE

Rūta Kvederienė, Virginija Žilinskaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų
ligų klinika

Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas vaikų amžiuje

retas daugiasisteminis sutrikimas, kurio metu pasireiškia **sunkus kepenų funkcijos pažeidimas** su **encefalopatija arba be jos**, kuris įvyksta dėl hepatoceliularinės nekrozės, pacientams, **nesergantiems lėtine kepenų liga.**

Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo bruožai

- greita pradžia;
- nėra lėtinės kepenų ligos;
- klinika priklauso nuo kepenų pažeidimo sunkumo;
- hepatinė encefalopatija nėra privalomas ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo diagnostinis kriterijus vaikams;*
- didelis mirštamumas.

KLASIFIKACIJA

- Ūminis: hepatinė encefalopatija išryškėja po 4 sav. nuo simptomų pradžios
 - Hiperūminis: per 10 dienų
 - Žaibinis: per 10-30 dienų
- Poūmis: ascitas ir/arba hepatinė encefalopatija pasireiškia po 5-24 sav. nuo simptomų pradžios

Recomendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14:403-404

ETIOLOGIJA

- **Infekcinės priežastys**
- **Vaistų sukeltas**
- **Metabolinės priežastys**
- **Autoimuninės priežastys**
- **Kraujagyslinės/ išeminės priežastys**
- **Infiltracinės priežastys**

ETIOLOGIJA

- **Infekcinės priežastys**
 - Vaistų sukeltas
 - Metabolinės priežastys
 - Autoimuninės priežastys
 - Kraujagyslinės/ išeminės priežastys
 - Infiltracinės priežastys
- *Virusai*
 - Virusinis hepatitas A, B, C, D, E
 - Ne A-E hepatitas (seroneigiamas hepatitas)
 - Adenovirusai, *Epstein-Barr* virusas, citomegalovirusai
 - Echovirusai, vėjaraupiai, tymai
 - Kiti
 - *Bakterijos*
 - Salmoneliozė
 - Tuberkuliozė
 - Septicemija
 - *Kiti*
 - Maliarija, *Bartonella*, leptospirozė

ETIOLOGIJA

- Infekcinės priežastys
 - **Vaistų sukeltas**
 - Metabolinės priežastys
 - Autoimuninės priežastys
 - Kraujagyslinės/ išeminės priežastys
 - Infiltracinės priežastys
- *Antibiotikai:*
 - penicilinas, amoksicilinas+klavulaninė rūgštis, eritromicinas, tetraciklinai, sulfonamidai, chinolonai
 - *Prieštraukuliniai:*
 - fenitoinas, natrio valproatas, karbamazepinas, fenobarbitonas
 - *Prieštuberkulioziniai vaistai:*
 - izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas
 - *Nesteroidiniai prieš uždegiminiai vaistai:*
 - paracetamolis, ibuprofenas, kt.
 - *Anestetikai:*
 - halotanas
 - *Kiti:*
 - ekstazis, amiodaronas, ketokonazolis

ETIOLOGIJA

- Infekcinės priežastys
- Vaistų sukeltas
- **Metabolinės priežastys**
- Autoimuninės priežastys
- Kraujagyslinės/ išeminės priežastys
- Infiltracinės priežastys
- Naujagimių hemochromatozė
- Galaktozemija
- Tirozinemija
- Paveldimas fruktozės netoleravimas
- *Niemann- Pick* ligos C tipas
- Vilsono liga
- Mitochondrinės citopatijos
- Įgimti glikozilinimo sutrikimai

ETIOLOGIJA

- Infekcinės priežastys
 - Vaistų sukeltas
 - Metabolinės priežastys
 - **Autoimuninės priežastys**
 - Kraujagyslinės/ išeminės priežastys
 - Infiltracinės priežastys
- 1 tipo autoimuninis hepatitas
 - 2 tipo autoimuninis hepatitas
 - Gigantinių ląstelių hepatitas su hemolizine anemija, esant teigiamai Kumbso reakcijai

ETIOLOGIJA

- Infekcinės priežastys
 - Vaistų sukeltas
 - Metabolinės priežastys
 - Autoimuninės priežastys
 - **Kraujagyslinės/ išeminės priežastys**
 - Infiltracinės priežastys
- *Budd-Chiari* sindromas
 - Ūmus kraujotakos nepakankamumas
 - Šilumos smūgis
 - Kardiomiopatijos

ETIOLOGIJA

- Infekcinės priežastys
 - Vaistų sukeltas
 - Metabolinės priežastys
 - Autoimuninės priežastys
 - Kraujagyslinės/ išeminės priežastys
 - **Infiltracinės priežastys**
- Leukemija
 - Limfoma
 - Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Etiologija	Perinatalinis laikotarpis	Kūdikystė	Vaikystė
Virusinis hepatitas	Hepatitas B	Hepatitas A	Hepatitas A, B, D
Sisteminės virusinės infekcijos	Herpesvirusai, echovirusai, adenovirusai	<i>Epstein Barr</i> virusas, CMV, enterovirusai	<i>Epstein Barr</i> virusas, CMV, enterovirusai
Toksinai		Vaistai, toksinai	Vaistai, toksinai
Hipoksija, išemija		Kardiogeninis ar sepsinis šokas	Kardiogeninis ar sepsinis šokas, šilumos smūgis
Metabolinės ligos	Tirozinemija, galaktozemija, naujagimių hemochromatozė	Tirozinemija, paveldimas fruktozės netoleravimas, riebiųjų rūgščių oksidacijos defektai	Vilsono liga
Neoplazijos		Metastazės kepenyse, eritrofagocitinis sindromas	Metastazės kepenyse, eritrofagocitinis sindromas
Kitos	Hemangioma, hemangio-endotelioma	<i>Budd-Chiari</i> sindromas	<i>Budd-Chiari</i> sindromas

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Kepenų ekskrecinės, detoksikacinės ir sintetinės funkcijos sutrikimas
 - Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, gelta, ascitas, edemos
 - Kepenų fermentų padidėjimas (↑ ALT, AST)
 - Hiperbilirubinemija, hiperamonemija
 - Hipoglikemija, hipoalbuminemija

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Neurologinės komplikacijos
 - Smegenų edema
 - Intrakranijinė hipertenzija
 - Hepatinė encefalopatija

Hepatinė encefalopatija

	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija
Požymiai	<i>Prodromas</i>	<i>Stuporas</i>	<i>Koma</i>	<i>Gili koma</i>
Psichikos būklė	sąmonė nesutrikusi, lėtas mąstymas, euforija, depresijos epizodai, sumišimas, sutrikęs miegas	miegantis, tačiau pažadinamas, sutrikusi sąmonė	nepažadinama, atsakas tik į skausmą	nepažadinamas
Elgesys	nerimas, dirglumas sutrikusi kalba	mieguistumas, nesuprantama kalba		
Spontaninis motorinis aktyvumas	nekoordinuotas su tremoru	sumažėjęs spontaninis motorinis aktyvumas, stiprus tremoras		
Refleksai	normalūs	hiperaktyvūs + Babinskio refleksas	hiperaktyvūs + Babinskio refleksas	arefleksija
Kvėpavimas	reguliarus arba hiperventiliacija	hiperventiliacija	nereguliarus	apnėja
EEG	nepakitusi	generalizuotas sulėtėjimas	ženkliai pakitusi su teta aktyvumu ir trifazėmis bangomis	ženkliai pakitusi, laipsniškai lėtėjantis aktyvumas, delta bangos
GKS	15	11-13	5-9	3-4

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Koaguliopatija
 - ↑ protrombino laikas (↑ INR)
 - Trombocitopenija
 - Kraujavimas iš virškinamojo trakto, nosiaryklės, plaučių ir į retroperitoninį tarpą. Intrakranijinės hemoragijos nebūdingos*

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Kvėpavimo sutrikimas
 - Hiperventiliacija, nereguliarus kvėpavimas
- Hemodinamikos pokyčiai
 - Sumažėjęs sisteminis periferinių kraujagyslių rezistentiškumas
 - Padidėjęs minutinis širdies tūris

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Inkstų nepakankamumas
 - Oligurija, ↑ kreatinino kiekis
 - Pasireiškia vėlyvoje ligos stadijoje
 - Vaikams rečiau (10-15%) negu suaugusiems (70-80%)*

* Rajiv Jalan. *Acute Liver failure: current management and future prospects. Journal of Hepatology* 42 (2005) S115-S123

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Homeostazės sutrikimai
 - Metabolinė acidozė - 30% atvejų, esant apsinuodijimui paracetamoliu ir 5% atvejų, esant kitai etiologijai*
 - Hipoglikemija - 40% pacientų*
 - Hiponatremija, hipokalemija,
 - Hiperlaktatemija

* *Sanjay Bansal, Anil Dhawan. Acute liver failure. Current Pediatrics (2006) 16, 36-42*

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

- Imunosupresija
 - Bakteriologiškai patvirtinta infekcija pasireiškia iki 80% atvejų
 - 20% atvejų sepsis yra mirties priežastis

GYDYMAS

- Pastovus monitoringas, savalaikė ir adekvati pagalba.
- Vaikai, kuriems yra encefalopatija arba INR >4 (nesant encefalopatijos) privalo būti stebimi ir gydomi specializuoto centro intensyviosios terapijos skyriuje.*
- Kepenų transplantacija, nelaukiant, kol įvyks negrįžtamas smegenų pažeidimas.

* *Sanjay Bansal, Anil Dhawan. Acute liver failure. Current Pediatrics (2006) 16, 36-42*

KVĖPAVIMO SUTRIKIMŲ GYDYMAS

- Intubacija, esant III/IV stadijos encefalopatijai.
- Indikacija intubacijai ne hipoksemija, o CO_2 kontrolė ir kvėpavimo takų apsauga.
- Taikyti hiperventiliaciją iki PaCO_2 35 mmHg, jei yra $\text{SjO}_2 > 80\%$ (smegenų hiperemijos požymis)

HEMODINAMIKOS IR HOMEOSTAZĖS KOREKCIJA

- Skysčiai (kristaloidų, gliukozės tirpalai)
- Vazopresoriai
- Inotropikai
- Kraujospūdis turi būti palaikomas siaurose ribose, siekiant užtikrinti smegenų perfuzinį spaudimą $>50\text{mmHg}$, bet $<65\text{mmHg}$, kad būtų išvengta tiek smegenų hipoperfuzijos, tiek smegenų hiperemijos

INKSTŲ NEPAKANKAMUMO GYDYMAS

- Ekstarkorporinė detoksikacija
- Pastovi filtracija ar dializė susijusi su mažesniu hemodinamikos nestabilumu ir encefalopatijos paryškėjimu negu intermituojanti hemodializė *

* *Sanjay Bansal, Anil Dhawan. Acute liver failure. Current Pediatrics (2006) 16, 36-42*

NEUROLOGINIŲ KOMPLIKACIJŲ GYDYMAS

- Pakelti galvūgalį apie 20 laipsnių
- Palaikyti IKS < 20-25 mmHg ir smegenų perfuzinį spaudimą >50 mmHg
 - IKS monitoringas
- Smegenų oksigenacijos vertinimas
 - retrogradinė jungo venos kateterizacija

NEUROLOGINIŲ KOMPLIKACIJŲ GYDYMAS

- 20% manitolis
- 30% hipertoniinio druskinio tirpalo boliusas
- Hipotermija (kūno temperatūra 32-34°C)
- Tiopentalio boliusas, kai smegenų edema rezistentiška manitoliui
- Fenitoino infuzija, esant subklinikiniam traukuliniam aktyvumui

KOAGULOPATIJOS KOREKCIJA

- Vitaminas K i/v
- Šviežiai šaldyta plazma
- Trombocitų masės transfuzija, palaikant trombocitų skaičių $\geq 50 \times 10^9/l$
- H2 receptorių blokatoriai arba protonų siurblio inhibitoriai skiriami profilaktiškai

KOAGULOPATIJOS KOREKCIJA

- Koaguliopatijos korekcija indikuotina tik ruošiant pacientą kepenų transplantacijai arba prieš invazines procedūras (centrinės venos kateterizacija, IKS monitoriaus daviklio įvedimas).

INFEKCIJOS GYDYMAS

- Karščiavimas ir leukocitozė yra nepatikimi požymiai, kadangi 1/3 pacientų jie nestebimi.
- Profilaktinis antibiotikų skyrimas i/v sumažina bakterinės infekcijos pasireiškimą nuo 61.3% iki 32.1%.*

* *Rajiv Jalan. Acute Liver failure: current management and future prospects. Journal of Hepatology 42 (2005) S115-S123*

Ligai specifinis gydymas

- **Apsinuodijimas acetaminofenu**
- **Naujagimių hemochromatozė**
- **Apsinuodijimas grybais**
- **Autoimuninis hepatitas**

Ligai specifinis gydymas

- **Apsinuodijimas acetaminofenu**
- Naujagimių hemochromatozė
- Apsinuodijimas grybais
- Autoimuninis hepatitas
- N-acetilcisteino infuzija i/v, kol gaunamas INR<1.5

Ligai specifinis gydymas

- Apsinuodijimas acetaminofenu
 - Naujagimių hemochromatozė
 - Apsinuodijimas grybais
 - Autoimuninis hepatitas
- Geležies surišėjai ir antioksidantai
 - N-acetilcisteino i/v infuzija
 - Selenas i/v
 - Desferoksaminas i/v
 - Prostaglandinas E1 i/v
 - Vitaminas E i/v ar p/o

Ligai specifinis gydymas

- Apsinuodijimas acetaminofenu
- Naujagimių hemochromatozė
- **Apsinuodijimas grybais**
- Autoimuninis hepatitas
- Benzilpenicilinas (1 000 000 U/kg/parai)

Ligai specifinis gydymas

- Apsinuodijimas acetaminofenu
- Naujagimių hemochromatozė
- Apsinuodijimas grybais
- **Autoimuninis hepatitas**
- Didelės dozės steroidų

GYDYMAS

- Kepenų transplantacija
- Dalinė kepenų transplantacija, hepatocitų transplantacija
- Ekstrakorporinė detoksikacija

GYDYMAS

- Kepenų transplantacija
 - Geri rezultatai: išgyvenamumas virš 70%
 - Kontraindikuotina esant pažengusioms/ negrįžtamoms komplikacijoms ir būklėms, kurios negydomos kepenų transplantacija
 - Imunosupresantų poreikis visą gyvenimą
- Dalinė kepenų transplantacija, hepatocitų transplantacija
- Ekstrakorporinė detoksikacija

Londono Karališkojo Koledžo ligoninės prognostiniai kriterijai

- Apsinuodijimas paracetamoliu
 - Arterinio kraujo pH < 7.30 (7.25, jei gauna N-acetilcisteiną)
 - arba
 - Atitinka visus šiuos tris kriterijus:
 - Protrombino laikas >100 s
 - Kreatininas >300 μmol/l
 - III laipsnio encefalopatija

Londono Karališkojo Koledžo ligoninės prognostiniai kriterijai

- Kitos ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys
 - Protrombino laikas >100 s
arba
 - Atitinka bet kuriuos tris iš šių kriterijų:
 - Nepalanki etiologija (seroneigiamas ar su vaistais susijęs žaibinis kepenų funkcijos nepakankamumas)
 - Gelta prieš >7 dienas iki encefalopatijos pasireiškimo
 - Amžius <10 m.
 - Protrombino laikas >50 s
 - Serumo bilirubinas >300 $\mu\text{mol/l}$

GYDYMAS

- Kepenų transplantacija
- Dalinė kepenų transplantacija, hepatocitų transplantacija
 - Donoro kepenų skiltis ar segmentas užtikrina kepenų funkciją, kol atsistato paties paciento kepenų funkcija
 - Esant pakankamai paciento kepenų funkcijai, palaipsniui nutraukiamas imunosupresantų skyrimas
- Ekstrakorporinė detoksikacija

GYDYMAS

- Kepenų transplantacija
- Dalinė kepenų transplantacija, hepatocitų transplantacija
- **Ekstrakorporinė detoksikacija**
 - Ruošiantis kepenų transplantacijai ar kol atsistatys paties paciento kepenų funkcija
 - Atlieka tik detoksikacinę funkciją

IŠVADOS

- *Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas retai pasireiškia vaikų amžiuje, tačiau pasižymi dideliu mirštamumu.*
- *Metabolinės ir virusinės ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys yra būdingiausios kūdikiams.*
- *Vyresniems vaikams ir paaugliams dažniausios priežastys yra įvairios etiologijos hepatitai ir Vilsono liga.*
- *Hepatinė encefalopatija nėra būtina diagnozės patvirtinimui vaikams, tačiau jeigu ji pasireiškia, tai yra blogos prognozės rodiklis.*
- *Vaikai, kuriems yra encefalopatija arba INR >4 (nesant encefalopatijos) turi būti stebimi ir gydomi intensyviosios terapijos skyriuje.*

Ačiū

