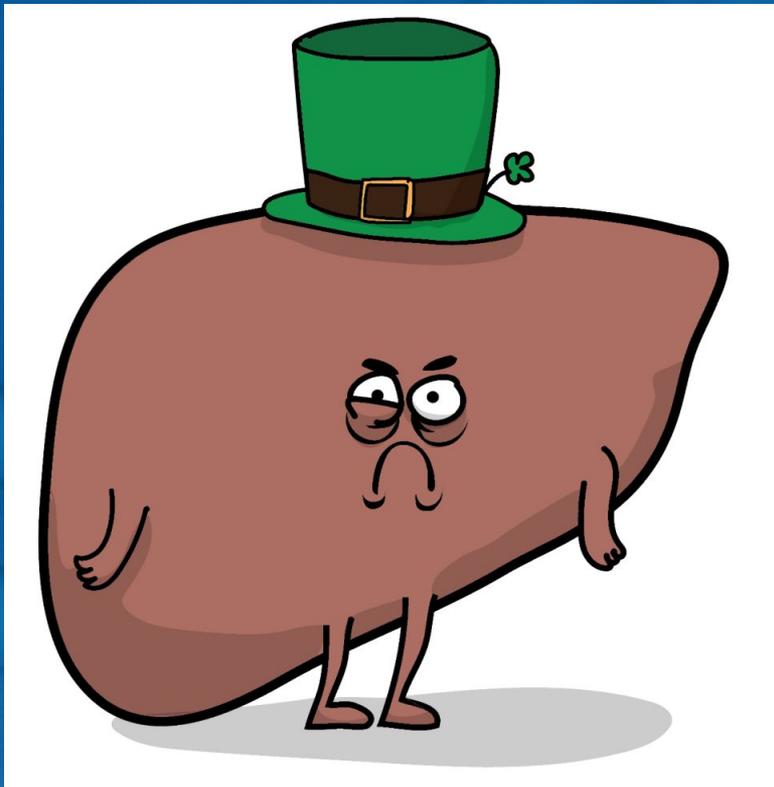


# Печень в ОР



Жерносек А.Н.

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Острая печёночная недостаточность

## Критерии:

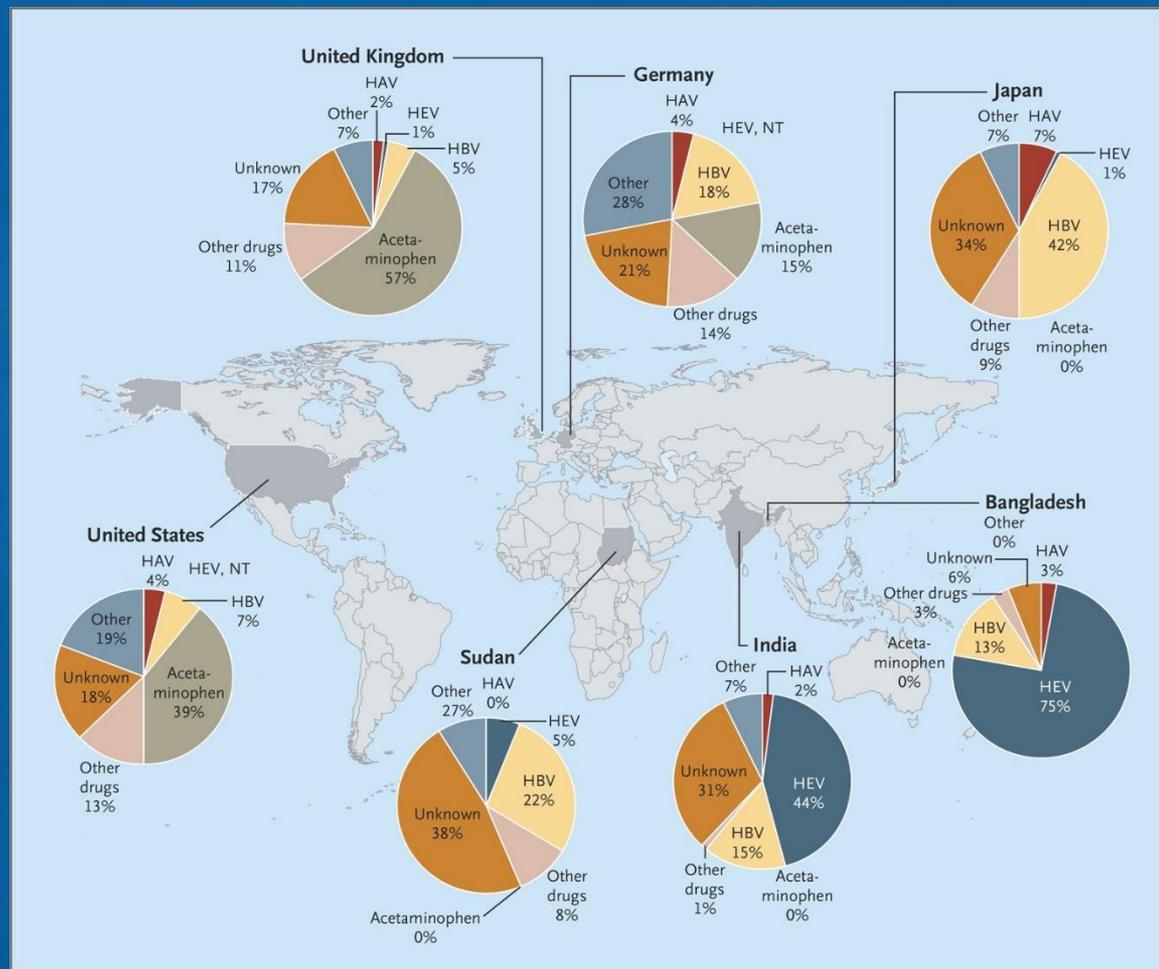
- Печёночная энцефалопатия
- МНО > 1.5
- Продолжительность < 8 (26) недель
- Без предшествующего заболевания печени
  - Нет признаков хронической патологии печени (клинических, портальной гипертензии)
  - Исключения: болезнь Вильсона, реактивация HBV, аутоиммунный гепатит

Наименование	Результат		Ед. измер.	Референтные значения
Билирубин общий	32,8	↑	ммоль/л	5-21 мкмоль/л
Креатинин	95,7		ммоль/л	58-96 мкмоль/л (от 18 лет)
Мочевина	12,4	↑	ммоль/л	2,8-7,2 ммоль/л
Железо	5,6	↓	ммоль/л	10,7-32,2 мкмоль/л (от 17 лет)
АСТ	6171,7	↑	Е/л	5-35 Е/л
АЛТ	6358,7	↑	Е/л	5-35 Е/л
Щелочная фосфатаза	105,1		Е/л	30-120 Е/л (от 18 лет)
ГГТ	40,1	↑	Е/л	0-38 Е/л
ЛДГ	23938	↑	Е/л	0-247 Е/л
КК	3338	↑	Е/л	15-145 Е/л
Калий	4,1		ммоль/л	3,5-5,1 ммоль/л
Натрий	144		ммоль/л	136-146 ммоль/л
Хлор	105		ммоль/л	96-109 ммоль/л
Миоглобин	1578,1	↑	мкг/л	12-76 мкг/л
CRP (HS)	3,62	↑	мг/л	0-1 мг/л

# Причины ОПН

- 1-2 место разделяют вирусные гепатиты и парацетамол

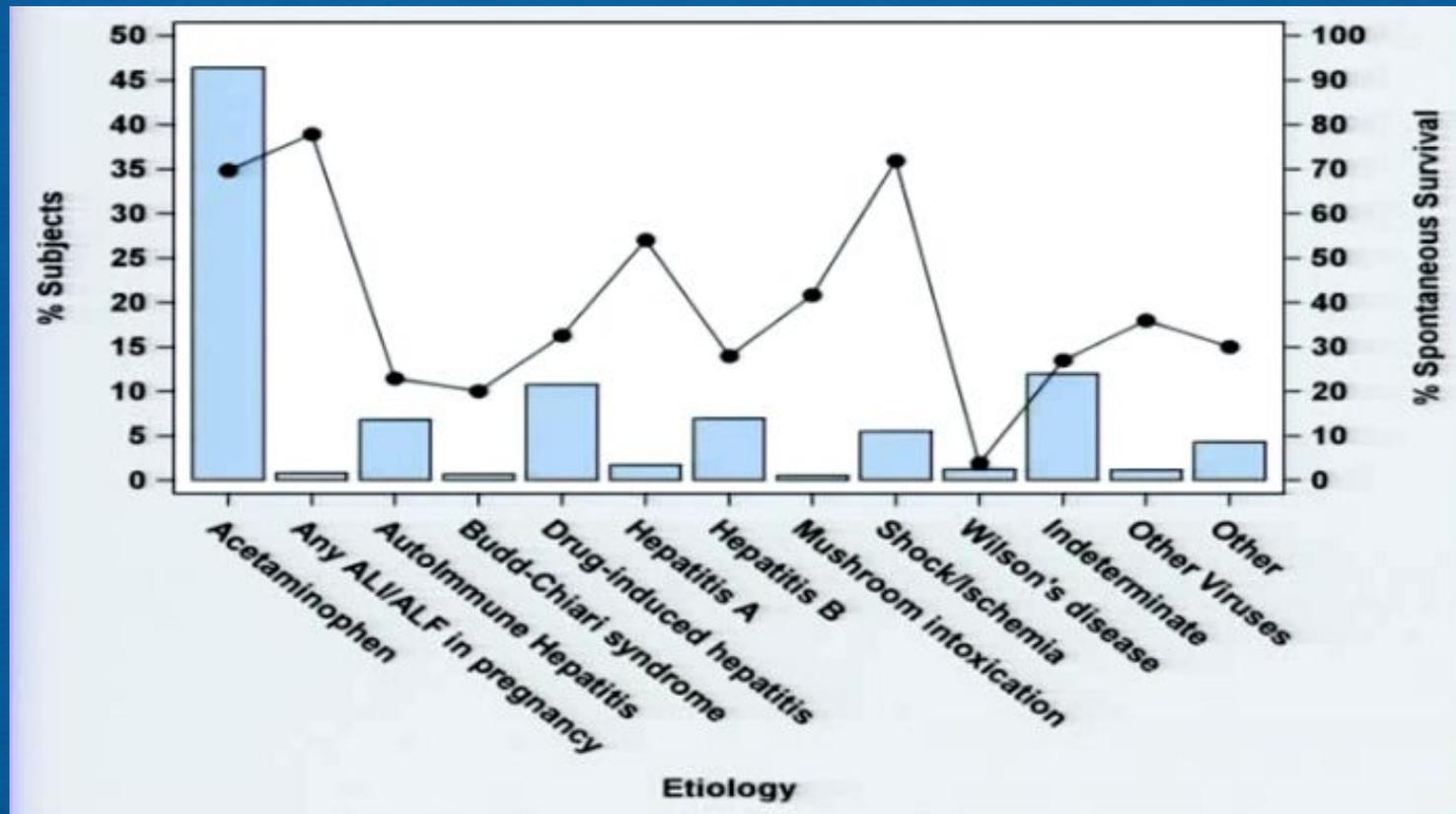
- В ОР другие главные причины ОПН – септическое и ишемическое повреждение печени



# Причины ОПН

	Сверхострая (фульминантная)	Острая (фульминантная)	Подострая (субфульминантная)
Время от начала желтухи до энцефалопатии	0-1 недель	1-4 недели	4-12 недель
Тяжесть коагулопатии	+++	++	+
Тяжесть желтухи	+	++	+++
Тяжесть ВЧГ	+++	++	+/-
Вероятность выжить без ОТП	Хорошая	Умеренная	Плохая
Типичные причины	Парацетамол, HAV, HEV	HBV	Лекарственная токсичность (не парацетамол)

# Причины ОПН



- Столбики – процентное соотношение причин, вызывающих ОПН, чёрная линия – выживаемость пациентов без потребности в трансплантации

# Специфическое лечение: возможности

Причина	Возможности лечения
Парацетамол	Промывание желудка, активированный уголь, ацетилцистеин
Грибы рода Amanita	Промывание желудка, АЦЦ/силибинин/пенициллин G*, диализ
Аутоиммунный гепатит	Глюкокортикостероиды
Синдром Бадда-Киари	Антикоагуляция
HBV	Энтекавир*, ламивудин*, тенофовир*
Вирус простого герпеса	Ацикловир
Беременность	Родоразрешение
Болезнь Вильсона	Гемосорбция*, плазмаферез*

# Специфическое лечение: вирусы

- HAV и HEV не имеют специфической терапии
- Нет доказательств в пользу использования противовирусных препаратов для лечения острой HBV-инфекции. Некоторые исследования наоборот отмечали замедление сероконверсии при использовании противовирусных препаратов

damage, liver failure, requirement for liver transplantation, or liver cancer. There is currently no evidence of benefit of any treatment in acute HBV infection. There is significant uncertainty in the results and high-quality RCTs are required.

# Токсикология: парацетамол

- Для взрослых минимальная токсичная доза колеблется в пределах 6-10 г за однократное применение
- Для детей токсичная доза 150-200 мг/кг
- Номограмма Rumack-Matthew предсказывает риск ОПН в зависимости от плазменной концентрации парацетамола и времени с момента употребления

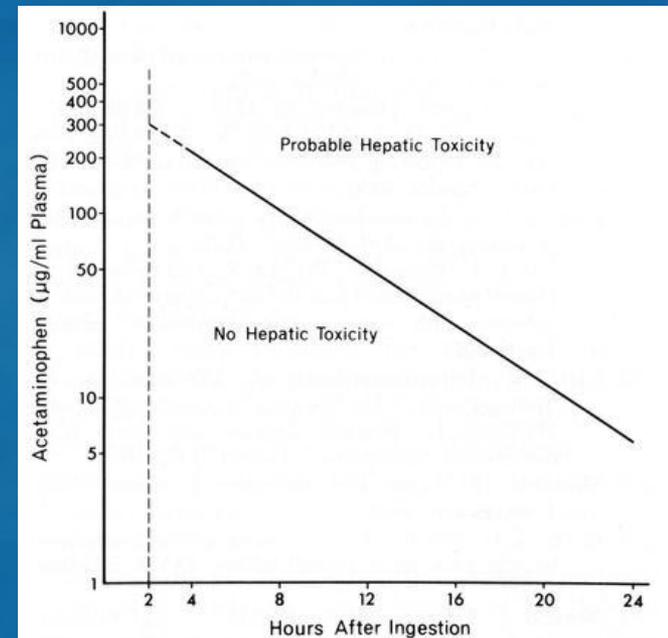


FIG. 1. Semilogarithmic plot of plasma acetaminophen levels vs. time.

# Токсикология: парацетамол

- Симптомы токсичности парацетамола появляются после 24-48 часов от употребления значительной дозы
  - В первые 24 часа могут быть неспецифические симптомы отравления
  - 24-72 часа: появляется болезненность, дискомфорт в области печени, тошнота и рвота, анорексия. Могут быть одышка, гипотензия олигоурия
  - 72-96 часов: появляются симптомы ОПН: желтуха, печёночная энцефалопатия, коагулопатия. Может быть ОПП
  - 4 день – 3 недели: при разрешении симптомов полное восстановление функции печени без последствий

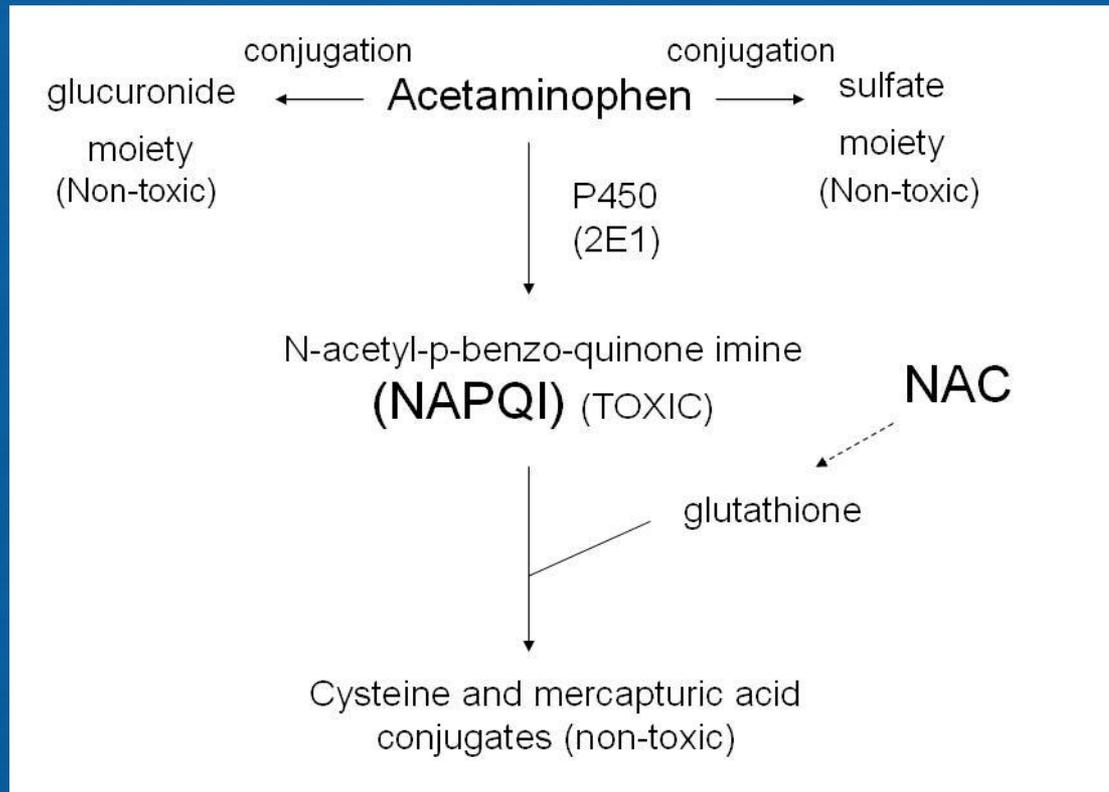
# Парацетамол: диагностика

- Анамнез употребления парацетамола:
  - Однократная доза > 6 г
  - Хроническое употребление\*
  - Употребление вместе с алкоголем\*
- Лабораторно:
  - Высокие уровни АлАТ, АсАТ (>1000 ЕД/л)
  - Не сильно выраженная гипербилирубинемия
- Парацетамол плазмы, интерпретированный с учётом номограммы
  - Некоторые тест-системы часто дают ложно-положительные результаты, лучше выполнять повторно

# Специфическое лечение: парацетамол

- Антагонист парацетамола – ацетилцистеин (АЦЦ)
- Парацетамол в печени превращается в токсический метаболит, после чего связываясь с глутатионом нейтрализуется. АЦЦ является донором для глутатиона и восстанавливает его
- Схемы использования:
  - Перорально – 150 мг/кг в течение 6 часов, затем 150 мг/кг в течение 18 часов и 150 мг/кг в течение 48 часов (суммарно 3 дня или до МНО < 1.5)\*
  - В/венно – 150 мг/кг в течение 15 минут, 50 мг/кг/ч за следующие 4 часа, 6 мг/кг/ч до нормализации МНО\*\*

# Специфическое лечение: парацетамол



- В некоторых лабораториях возможно определение NAPQI, но этот тест не распространён в клинической практике
- Пиковые уровни NAPQI совпадают с пиками повышения ферментов печени

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

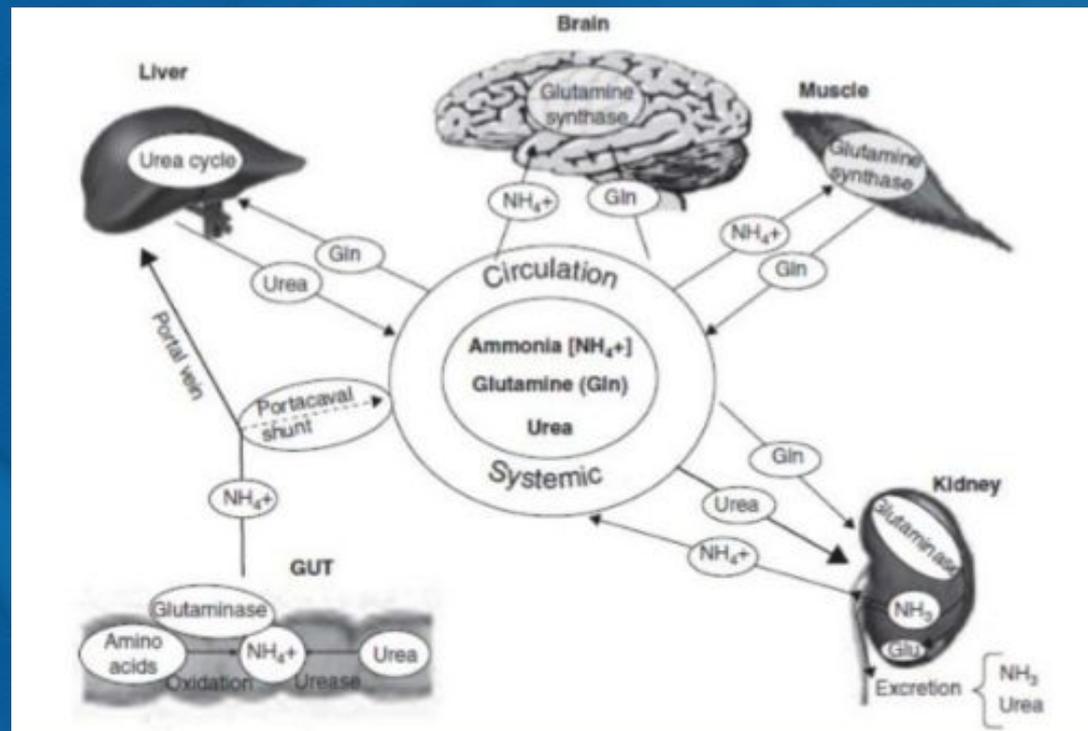
- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Печёночная энцефалопатия (ПЭ)

- Синдром обратимого нарушения нейропсихических функций у пациентов с поражением печени
- Условия, вызывающие и усугубляющие ПЭ
  - Нарушение функции печени (хроническое – за счёт гибели рабочих клеток, острое – за счёт нарушения их дезинтоксикационной функции)
  - Шунтирование крови (портокавальные анастомозы и TIPS)
  - Гипоксия, гиперкапния
  - Инфекция (СБП)
  - Электролитные нарушения (особенно гипокалиемия)
  - Кровотечения

# Печёночная энцефалопатия: патогенез

- Существует много теорий образования ПЭ, наиболее принятой и обоснованной считается теория в нарушении метаболизма  $[\text{NH}_4^+]$ \*
- $[\text{NH}_4^+]$  образуется в кишечнике и почках, метаболизируется в печени, мышцах и ЦНС



# Печёночная энцефалопатия: патогенез

- В ЦНС только астроциты способны к метаболизму  $[\text{NH}_4^+]$  до образования глутамата
- Глутамат не выводится в общий кровоток, а поступает в синапсы или дальше метаболизируется до глутамина в астроцитах
- Это приводит к двум основным проблемам при ОПН:
  - Глутамат является возбуждающим ЦНС медиатором → часто выраженная тревога у пациентов\*
  - Глутамин – осмотически активное вещество, стягивает на себя воду и вызывает отёк мозга
- Есть много других теорий, которые объясняют разные конкретные симптомы, но они за рамками данной презентации

# ПЭ: диагностика

- ПЭ устанавливается на основании клинических данных и психометрических тестов\* (схема West Haven)

Степень ПЭ	Симптоматика
0	Никаких симптомов, нормальные результаты специализированных тестов
1	Никаких симптомов или специфических изменений, абнормальные результаты тестов В случае ОПН часто проявляется возбуждением, тревогой(!)
2	Спутанность, забывчивость, астериксис**, абнормальные результаты тестов
3	Сопор или кома с реакцией на болевые раздражители
4	Кома без реакции на болевые раздражители

# ПЭ: диагностика

- Сывороточный  $[\text{NH}_4^+]$  может определяться у пациентов с ПЭ
- Недостатки:
  - Само по себе повышение  $[\text{NH}_4^+]$  не является индикатором ПЭ
  - Уровни  $[\text{NH}_4^+]$  далеко не у всех пациентов коррелируют со степенью выраженности энцефалопатии
  - Для точности теста нужно выполнять множество условий (забирать кровь без жгута, выполнять анализ в течение 20 минут после забора, доставлять кровь в охлаждающем контейнере, для хранения допускаются только растворы гепарина натрия или лития)

# ПЭ: диагностика

- В цереброспинальной жидкости отмечается повышение глутамин
- Люмбальная пункция не является рутинным диагностическим методом ПЭ и может использоваться с целью исключения менингита, энцефалита или САК
- У пациентов с ОПН люмбальные пункции ассоциируются с повышенным риском вклинения ГМ и кровотечения

# ПЭ: подходы к лечению

- Многие подходы к терапии ПЭ основываются на клиническом опыте и скудных данных рандомизированных исследований
- Точность в терапии ПЭ всегда будет субъективной т.к. за основу определения взята в первую очередь клиническая картина, а не лабораторные критерии

# ПЭ: диета

- Не следует ограничивать белок, как это раньше пропагандировалось!
- Рекомендуется употребление 1.2-1.5 г/кг белка в 4 приёма пищи, лучше если это растительный белок и молочные продукты
- Пациенты с хронической патологией находятся в состоянии гиперкатаболизма и теряют мышечную массу. Мышцы ответственны за переработку  $[\text{NH}_4^+]$  в глутамат, плюс их распад сам по себе является источником  $[\text{NH}_4^+]$
- В результате при ограничении белка наблюдается усиление ПЭ, а при его обильном включении – уменьшение

# ПЭ: препараты

- Невсасывающиеся дисахариды (лактолоза, лактилол)
- Антибиотики (рифаксимин – наиболее предпочтительный; неомицин, метронидазол)
- L-орнитин- $\alpha$ -аспартат (ЛОЛА, Гепамерц)
- Цинк
- Бензоат натрия
- Другие препараты в клинических испытаниях (фенилбутират натрия, фенилацетат натрия, глицерола фенилбутират)

# ПЭ: невсасывающиеся дисахариды

- Лактулоза и лактилол (у последнего реже побочные эффекты) перерабатываются в кишечнике в лактат под действием микроорганизмов
- Уменьшение pH кишечника приводит к усиленному превращению образующегося там  $\text{NH}_3$  в  $[\text{NH}_4^+]$ , который не всасывается в кишечник → уменьшение поступающего из кишечника  $[\text{NH}_4^+]$
- Начальная доза лактулозы – 30 мл в день в 1 или 2 приёма, можно увеличивать дозу до достижения 2-4 мягких стулов в день
- Максимальные дозы – 30 мл каждые 2-4 часа для пациентов в коме
- Возможно ректальное применение у пациентов в коме\*

# ПЭ: рифаксимин

- Суть применения антибиотиков для лечения ПЭ – изменить кишечную микрофлору и подавить ту, которая больше всего продуцирует  $\text{NH}_3$
- Рифаксимин – единственный АБ, который имеет хорошую доказательную базу по уменьшению ПЭ
- Несмотря на безопасность длительной терапии, лечение ПЭ рекомендуется начинать с назначения лактулозы и только при её недостаточной эффективности назначать дополнительно рифаксимин
- Прочие АБ не подходят для длительной терапии\*

# ПЭ: ЛОЛА

- L-орнитин-l-аспартат (Гепа-мерц) – препарат ключевых субстратов в переработке  $[\text{NH}_4^+]$
- Первые клинические исследования показали эффективность у пациентов с ПЭ 1-2, при более выраженной ПЭ эффективность не подтвердилась
- Ввиду низкой эффективности и большей стоимости, ЛОЛА рекомендуется как дополнение к лечению лактулозой с рифаксимином, если их эффективность недостаточна
- Пероральные формы препарата считаются менее эффективными в/в вариантам

# ПЭ: цинк

- Цинк – ко-фермент в некоторых реакциях детоксикации  $[\text{NH}_4^+]$
- Пищевые добавки с цинком показали небольшую эффективность в первых исследованиях, однако не продемонстрировали эффекта в более крупных испытаниях

# ПЭ: бензоат натрия

- Бензоат натрия превращается в организме в гиппурат, который выводится почками и усиливает выведение  $[\text{NH}_4^+]$
- Дозы 5 г/день могут хорошо контролировать ПЭ
- Применение препарата ограничено ввиду возможности развития гипернатриемии и неприятного вкуса, чаще всего используется как резерв при тяжёлой ПЭ

# ПЭ: другие препараты

- В клинических испытаниях находятся и другие препараты (фенилбутират натрия, фенилацетат натрия, глицерола фенилбутират)
- Конечный продукт их метаболизма – фенилацетат, который взаимодействует с глутамином, образуя фенилацетилглутамин (последний выводится почками)
- Препараты используются при наследственных заболеваниях цикла образования мочевины
- Результаты исследований 2-й фазы у пациентов с ПЭ говорят об их безопасности и эффективности в снижении ПЭ и уменьшении плазменных концентраций  $[\text{NH}_4^+]$  при хорошем профиле безопасности

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Отёк мозга

- Неконтролируемый отёк мозга с вклинением – главная причина смерти пациентов от ОГН (>50% случаев)
- Часто сопровождается ПЭ 3-4 степени и может очень быстро нарастать до развития судорог и вклинения
- Усиление отёка мозга может быть тяжело выявить ввиду седации (усложняет оценку неврологического статуса), а также чувства ложной безопасности у клинициста (седативные уменьшают риск судорог – значит всё нормально и проблем нет)



# Отёк мозга: признаки

- Рефлекс Кушинга: гипертензия и брадикардия
- Децеребрационная ригидность
- Нарушения совместного движения глазных яблок
- Потеря зрачковых рефлексов

# Отёк мозга: что делать

- При наличии у пациента симптомов вклинения экстренная помощь – маннитол 0.5-2 г/кг в/в струйно
- Повторные дозы каждые 1-2 часа, если осмолярность плазмы <320 мосмоль/л
- Эффект «на игле» – быстрое снижение ВЧД и устранение симптомов
- Имеет двухфазное действие, сначала стягивает жидкость в сосудистое русло, потом фильтруется почками и выводит жидкость. Как следствие противопоказание – почечное повреждение, иначе препарат только повышает осмолярность плазмы и дегидратирует забарьерные ткани
- Возможность развития rebound-синдрома\*

# Отёк мозга: профилактика

- Вертикализация пациента:
  - Наклон кровати на  $30^\circ$  головным концом вверх
  - Способствует улучшению оттока крови от головы
- Поддержание адекватного АДср
  - Церебральное перфузионное давление (ЦПФ) = АДср - ВЧД
  - Цель – ЦПФ  $>50-60$ , ВЧД  $<20-30$
- Достижение нулевого или небольшого отрицательного водного баланса
  - Уменьшение ОЦК – уменьшение риска отёка мозга
- Минимизировать раздражение пациента, в т.ч. болезненные вмешательства (напр. санация трахеобронхиального дерева)

# Отёк мозга: профилактика

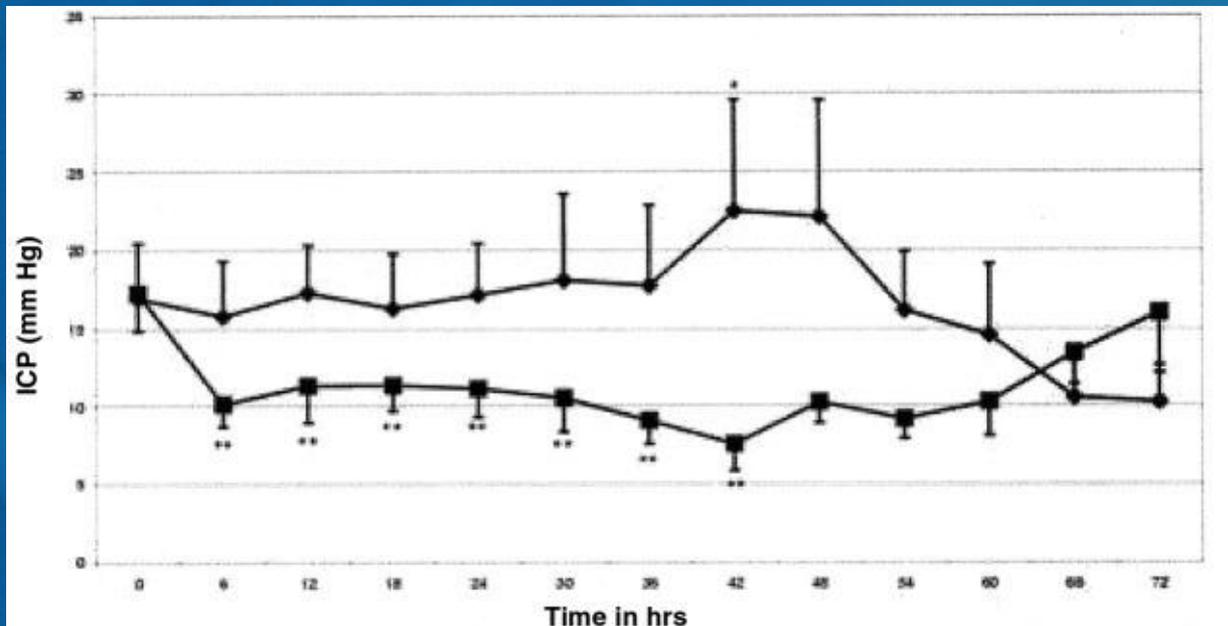
- Небольшая гипервентиляция, гипокапния (25-30 мм.рт.ст.)
  - Вызывает сужение сосудов головного мозга и временно уменьшает приток крови → ↓ВЧД
  - Действует кратковременно т.к. при нормальных значениях  $A_{\text{дср}}$  саморегуляция кровотока восстанавливается\*, т.о. подходит для экстренного снижения ВЧД
- Гипертонический NaCl (Na плазмы 145-160 ммоль/л)
  - Повышение осмолярности плазмы – задержка жидкости в сосудистом русле и уменьшение отёка мозга
  - У пациентов с ОПН типична гипонатриемия (особенно при отравлении парацетамолом)

# Отёк мозга: гипертонический NaCl

- 30 пациентам с ОПН и ПЭ 3-4
- Установлены дВЧД и рандомизированы между
  - обычным уходом
  - инфузией 30% NaCl 5-10 мл/ч, поддерживая Na плазмы 145-155 ммоль/л
- Конечной точкой определялось повышение ВЧД > 25

# Отёк мозга: гипертонический NaCl

- Повышение ВЧД > 25 было у 7/15 в группе контроля, 3/15 в группе NaCl
- В группе NaCl через 6 часов значимое повышение Na плазмы, в группе стандартного ухода больше использование норадреналина при одинаковых значениях АДср



# Отёк мозга: профилактика

- Седация:

- Уменьшение потребности ГМ в кислороде, увеличение порога развития судорог
- «Барбитуратная кома» - препараты группы барбитуратов считаются наиболее эффективными для снижения ВЧД т.к. способны вызывать спазм сосудов ГМ
- Тиопентал: первый болюс 5-10 мг/кг, поддержание 3-5 мг/кг
- Очевидные минусы – затруднение оценки неврологического статуса, риск депрессии миокарда и гипотензии. При продлённой инфузии тиопентала период его полувыведения значительно возрастает\*

# Отёк мозга: профилактика

- Гипотермия:
  - Снижение центральной температуры способствует уменьшению потребности всех тканей в кислороде и уменьшению кровотока в тканях
  - Крайняя мера при неэффективности других вмешательств
  - Требуется глубокой седации пациента и может потребовать лечения дрожи, возникающей от гипотермии\*
  - Риск депрессии миокарда с гипотензией и развития желудочковых форм нарушения ритма
- В противовес, гипертермия ассоциирована с усилением отёка мозга и ухудшением исходов ОПН. Использовать физическое охлаждение при необходимости!

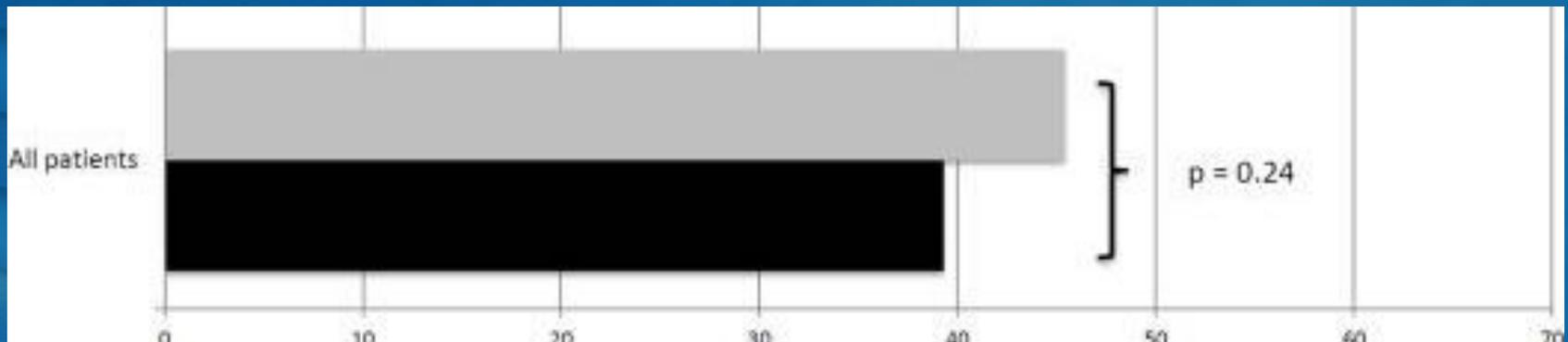
# Отёк мозга: гипотермия

- 14 пациентов с ВЧД >25 несмотря на 2 болюса маннитола
- Гипотермия с помощью физического охлаждения до 32-33°C
- Значимое снижение ВЧД через 4 часа
- Нежелательные эффекты: аритмии, дисфункция клеток крови (лейкоцитов, тромбоцитов), повышение амилазы плазмы. Главным образом связаны с переохлаждением (< 30°C)

	Precooling	4 hours	10–24 hours
ICP (mm Hg)	36.5 ± 2.7	16.3 ± .7 <sup>a</sup>	16.8 ± 1.5 <sup>a</sup>
CBF (mL · 100 g <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	78.2 ± 9.7	46.5 ± 3.8 <sup>a</sup>	44.0 ± 1.9 <sup>a</sup>

# Отёк мозга: гипотермия

- Ретроспективный когортный анализ использования гипотермии у пациентов с ОПН
- У 97/1232 (8%) применялась гипотермия до 32-35°C
- Разницы в выживаемости на 21 день нет
- Возможно положительное влияние гипотермии в группе молодых (<25 лет) пациентов с отравлениями парацетамолом (OR 2.725 95% CI 1.001-7.7467)

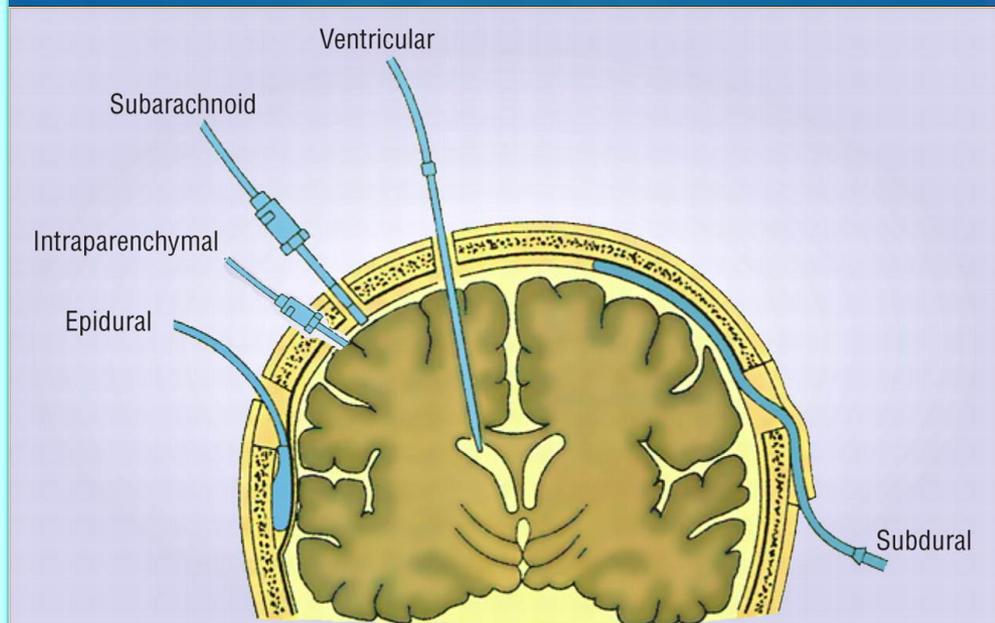
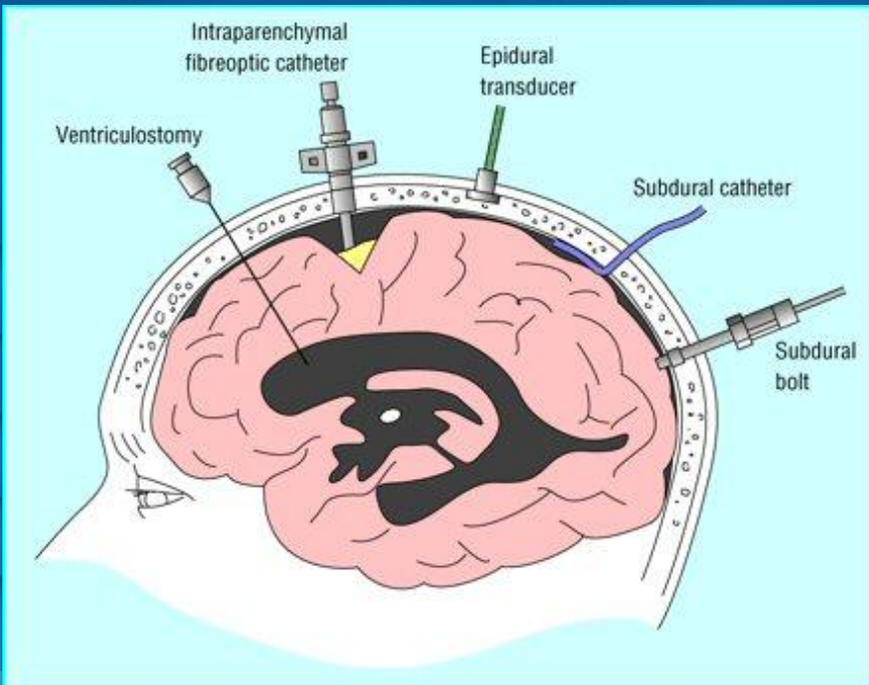


# Отёк мозга: профилактика

- Адекватный контроль гликемии
  - Единственный способ выведения жидкости из головного мозга – активный транспорт, который зависит от поступления энергии
  - У пациентов с ОПН быстро расходуется гликоген и нарушен синтез глюкозы → часто гипогликемические осложнения и усиление отёка мозга
  - С другой стороны, гипергликемия также вызывает задержку жидкости в ГМ и её следует избегать

# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- Рутинный мониторинг ВЧД не рекомендуется
- В общей популяции пациентов с ОПН использование датчиков ВЧД (дВЧД) не приводит к улучшению исходов
- Установка дВЧД является инвазивной процедурой и может сопровождаться значительной кровопотерей у пациентов с ОПН



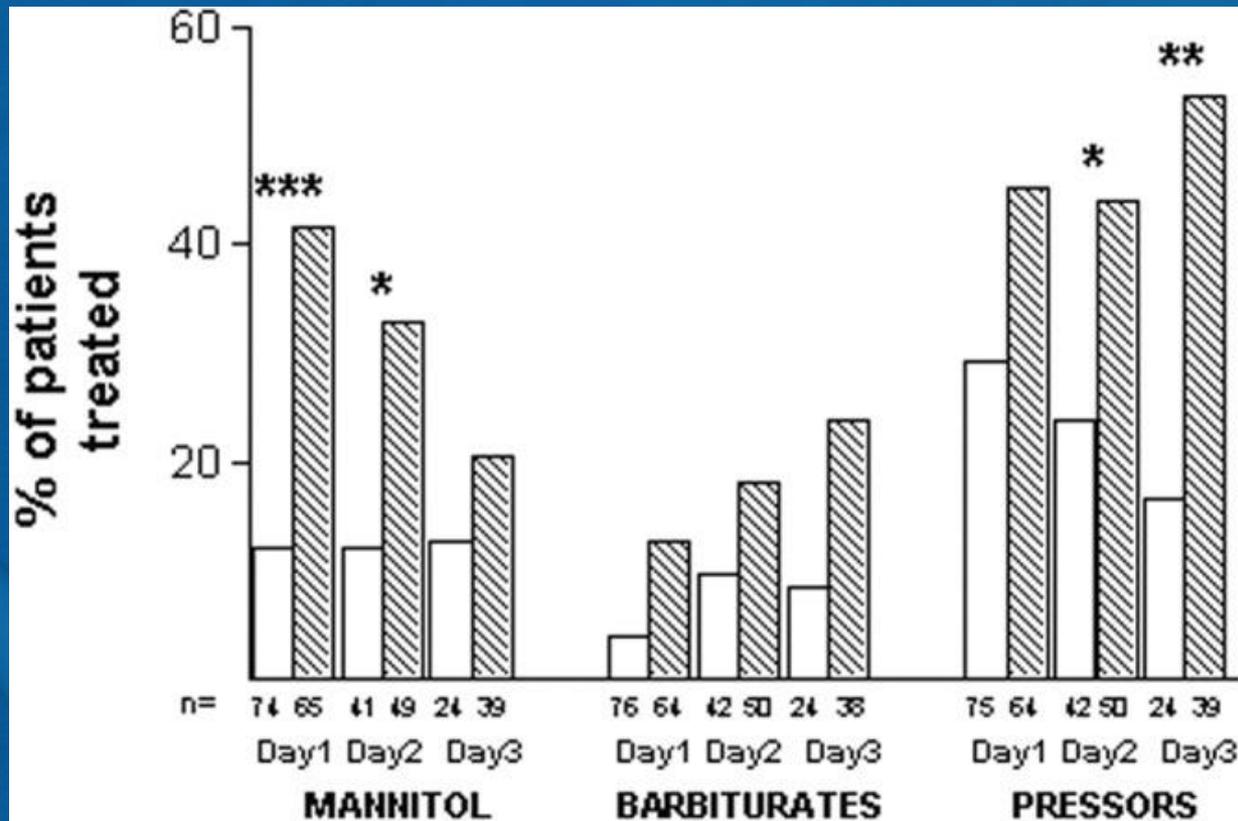
Adapted from Kerr and Crago,<sup>33</sup> with permission from Elsevier.

# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- Ретроспективный анализ 332 пациентов с ОПН и ПЭ 3-4 при поступлении
- 92 пациентам были установлены дВЧД
  - Более молодые (в среднем 36 vs 40 лет)
  - Чаще применялась ПЗТ (31% vs 60%)
  - Больше потребность в ИВЛ (85% vs 100%)
  - Больше внесено в очередь на ОТП (31% vs 74%)

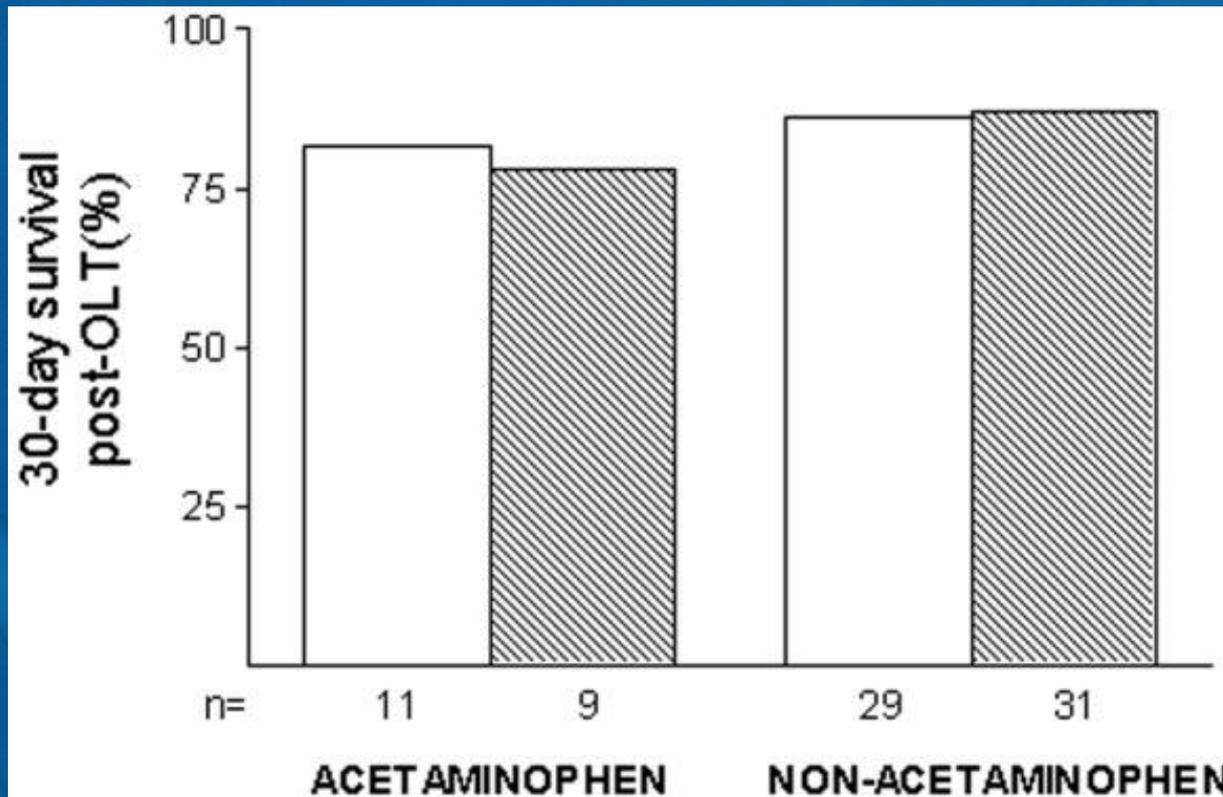
# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- Пациенты с дВЧД получали значительно больше снижающей ВЧД терапии (маннитола, барбитуратов, вазопрессоров)



# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- У пациентов после ОТП значимой разницы в смертности через 30 дней не выявлено,
- У пациентов без ОТП не удалось чётко отследить пользу/вред от дВЧД



# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- Ретроспективный анализ 629 пациентов с ОПН и ПЭ 3-4 при поступлении
- 140 пациентам были установлены дВЧД
  - Более молодые (в среднем 35 vs 43 лет)
  - Чаще применялась ПЗТ (52% vs 38%)
  - Больше процент ОТП (41% vs 18%)
- Пациенты с дВЧД получали значительно больше снижающей ВЧД терапии (маннитола, гипертонического NaCl, барбитуратов, гипотермии)

# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- У пациентов с отравлениями парацетамолом разницы в смертности нет ( $p=0.89$ )
- Среди пациентов с другими причинами ОПН смертность выше в группе дВЧД (OR ~3.04,  $p=0.014$ )
- У 7% пациентов после установки дВЧД были внутричерепные кровоизлияния (из 4/56 доступных наблюдений)
  - 3 пациента умерло из-за кровотечения
- Из пациентов без дВЧД 13% (24/187) умерло от отёка мозга

# Отёк мозга: инвазивный мониторинг

- Рутинное применение дВЧД у пациентов с ОПН и ПЭ 3-4 не рекомендуется
- Установка дВЧД сопровождается повышенным использованием снижающей ВЧД терапии, но не приводит к улучшению исходов
- Установка дВЧД является инвазивной процедурой и следует оценивать пользу/риск из-за наличия у пациентов с ОПН коагулопатии

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Инфекция

- Вторая главная причина смерти пациентов с ОПН
- При поражении печени часто возникает иммунодефицит:
  - Дисфункция Купферовских клеток (самое большое их количество – в печени)
  - Функциональные нарушения нейтрофилов
  - Нарушения образования лимфоцитов

# Инфекция

- Признаки инфекции могут быть атипичными (напр. отсутствие лихорадки, лейкоцитоза, мокроты при пневмонии)
- Любое ухудшение клинического состояния должно наводить на мысль об инфекции (гипотензия, почечное повреждение, усиление ПЭ)
- Рекомендуется агрессивный мониторинг очагов инфекции
- Регулярные посевы (крови, мокроты – каждый день; катетеров, кишечной флоры и прочего – каждые 3 дня\*)
- Клинико-лабораторно-диагностический мониторинг (СРБ, ПКТ, рентгенограммы ОГК)

# Инфекция

- Чаще всего микрофлора отделения реанимации, преобладает Гр+ флора
- Грибковая инфекция может присоединяться спустя 2 недели, является плохим прогностическим признаком
- Не рекомендуется рутинная АБ профилактика, кроме пациентов, назначенных на трансплантацию
- Рекомендуется ограничить количество катетеров (и в принципе инвазивных вмешательств), которые используются у пациента
  - В том числе воздерживаться по возможности от парентерального питания

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Коагулопатия

- Обязательный признак ОПН (МНО $>$ 1.5)
- Имеет сложный генез:
  - Нарушение синтеза факторов свёртывания (особенно факторов VII и V\*)
  - Повышенная активация факторов свёртывания за счёт выброса тканевого фактора
  - Нарушение пропорции между про- и антикоагулянтами (усиленный фибринолиз)
  - Тромбоцитопения и дисфункция тромбоцитов

# Коагулопатия

- Наиболее частые источники кровотечений – стресс-язвы и источники проведения инвазивных вмешательств
  - Рекомендуется рутинно проводить профилактику стресс-язв
  - Рекомендуется ограничить инвазивные вмешательства
- Не рекомендуется корректировать коагулопатию:
  - Если у пациента нет активного кровотечения
  - Если пациенту не предстоят инвазивные вмешательства

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# Острое почечное повреждение (ОПП)

- До 70% пациентов с ОПН имеют также ОПП
- Причины:
  - Гепаторенальный синдром (см. далее)
  - Токсичность парацетамола
  - Гиповолемия
  - Сепсис
- Развитие ОПП является неблагоприятным прогностическим фактором (среди прочих)
- Тем не менее, среди выживших пациентов, ОПП редко приводит к ХБП

# Экстракорпоральная поддержка

- Для лечения пациентов с ПН широко применяются как рутинные методы почечной заместительной терапии (ПЗТ), так и более новые методики экстракорпоральной поддержки печени
- Первые имеют достаточно широкую распространённость в реаниматологии на сегодня и их эффективность хорошо известна
- По поводу последних до сих пор существуют разногласия и однозначного мнения по их применению нет

# ПЗТ при ОПН

- ПЗТ может преследовать несколько целей при ОПН:
  - Борьба с сопутствующим почечным повреждением
  - Удаление жидкости с целью достижения отрицательного водного баланса
  - Удаление токсических веществ (в частности  $[\text{NH}_4^+]$  и билирубина)



# ПЗТ при ОПН

- Ретроспективный анализ регистра ALFSG\* с 1998 по 2016 год (1186 пациентов)
- Более высокие уровни  $[\text{NH}_4^+]$  были ассоциированы с большей выраженностью ПЭ (3-4 степени) и общей смертностью
- У 340 пациентов проводился мониторинг уровней  $[\text{NH}_4^+]$ 
  - 61 (18%) были на продлённой ПЗТ (CRRT)
  - 59 (17%) были на интермиттирующей ПЗТ (IRRT)
  - 220 (65%) не получали ПЗТ

# ПЗТ при ОПН

- Через 3 дня наблюдалось снижение  $[\text{NH}_4^+]$ :
  - CRRT – 38% ( $p=0.007$  к группе без ПЗТ)
  - IRRT – 23% ( $p=0.75$  к группе без ПЗТ)
  - Без ПЗТ – 19%
- 21-дневная смертность от любой причины без трансплантации
  - CRRT OR 0.47 (CI 95% 0.26-0.82)
  - IRRT OR 1.68 (CI 95% 1.04-2.72)

# ПЗТ при ОПН

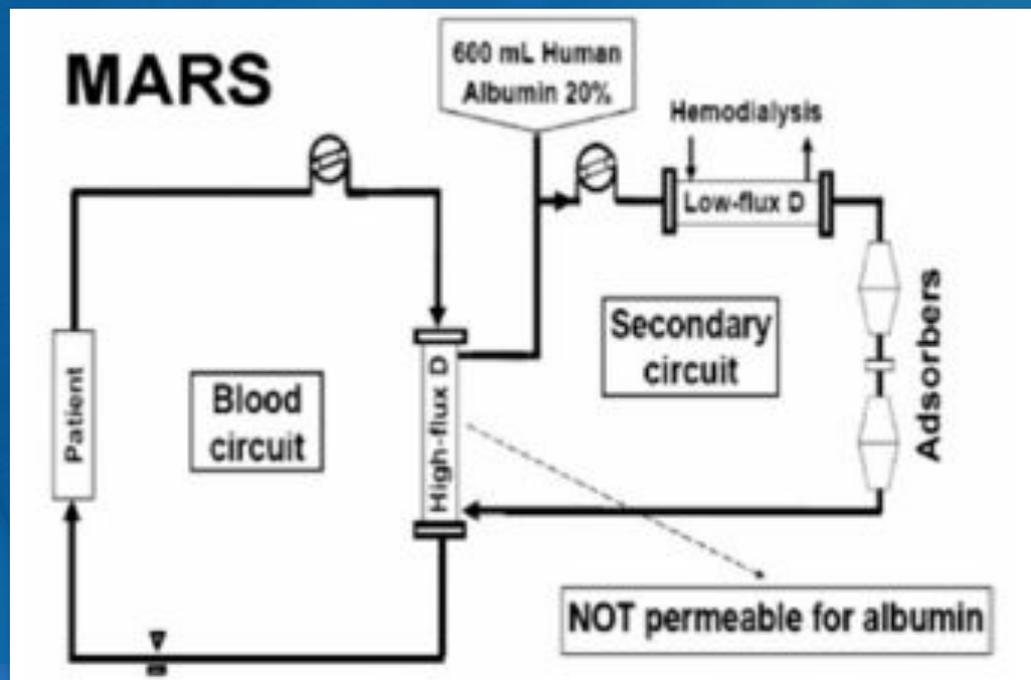
- Использование продлённых методов ПЗТ приводило к значимому снижению уровней  $[\text{NH}_4^+]$  и улучшению в 21-дневной выживаемости без трансплантации
- Использование IRRT не приводило к значимому снижению  $[\text{NH}_4^+]$  и наоборот ассоциировалось с большим риском смерти
- Данный анализ свидетельствует о пользе применения CRRT у пациентов с ОПН (реестр включал любую этиологию ОПН, так что результаты применимы ко всем группам пациентов)

# Экстракорпоральная поддержка печени

- Методы экстракорпоральной поддержки печени активно изучаются и новые способы в разработке
- Наиболее популярные и изученные методы поддержки – это MARS и FPPS (Prometheus), основанные на принципах альбуминового диализа
- К сожалению, имеется мало качественных исследований обоих систем и клиническая польза во многих из них противоречива
- Здесь будут отражены их основные характеристики и общие закономерности

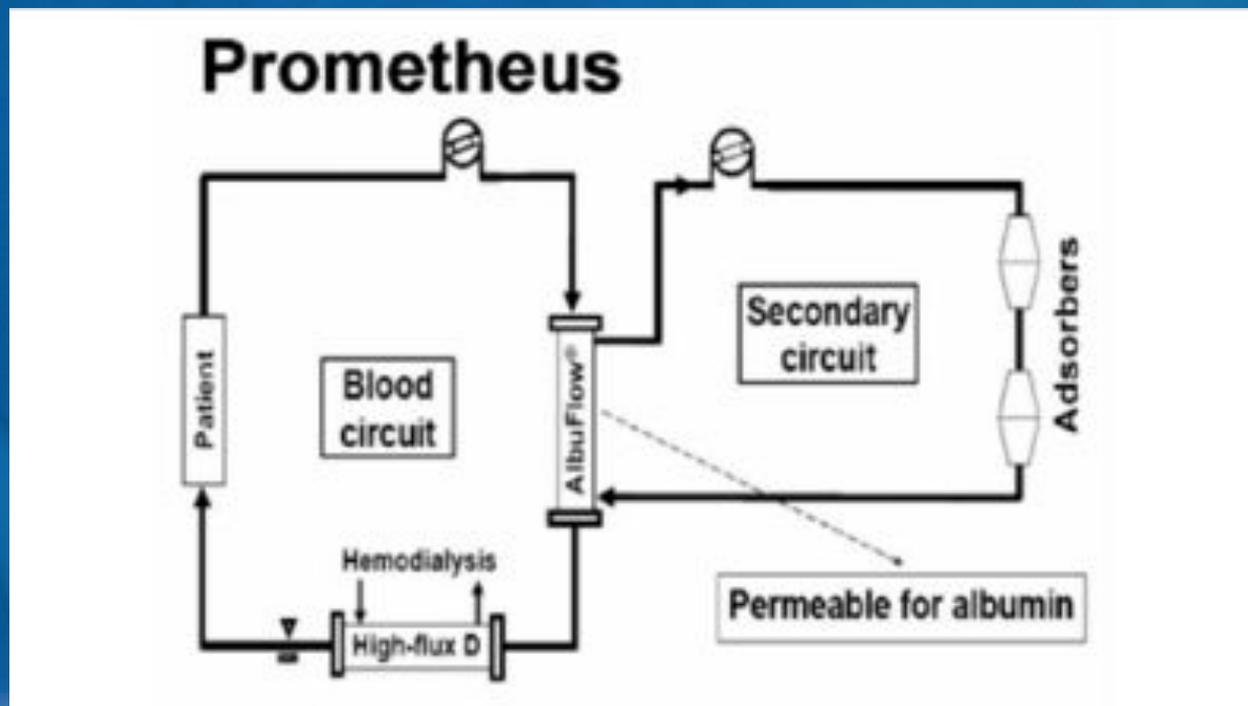
# Molecular Adsorbent Recirculating System

- Суть: кровь пациента пропускается через плазмодифильтер (непроницаем для альбумина) → к фильтрату плазмы добавляется экзогенный альбумин → фильтрат пропускается через диализирующий фильтр и 2 адсорбционные колонки → фильтрат добавляется обратно к крови пациента



# Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus)

- Суть: кровь пациента пропускается через плазмодифильтер (проницаем для альбумина) → фильтрат пропускается через 2 адсорбционные колонки → фильтрат добавляется обратно к крови пациента → кровь проходит диализирующий фильтр

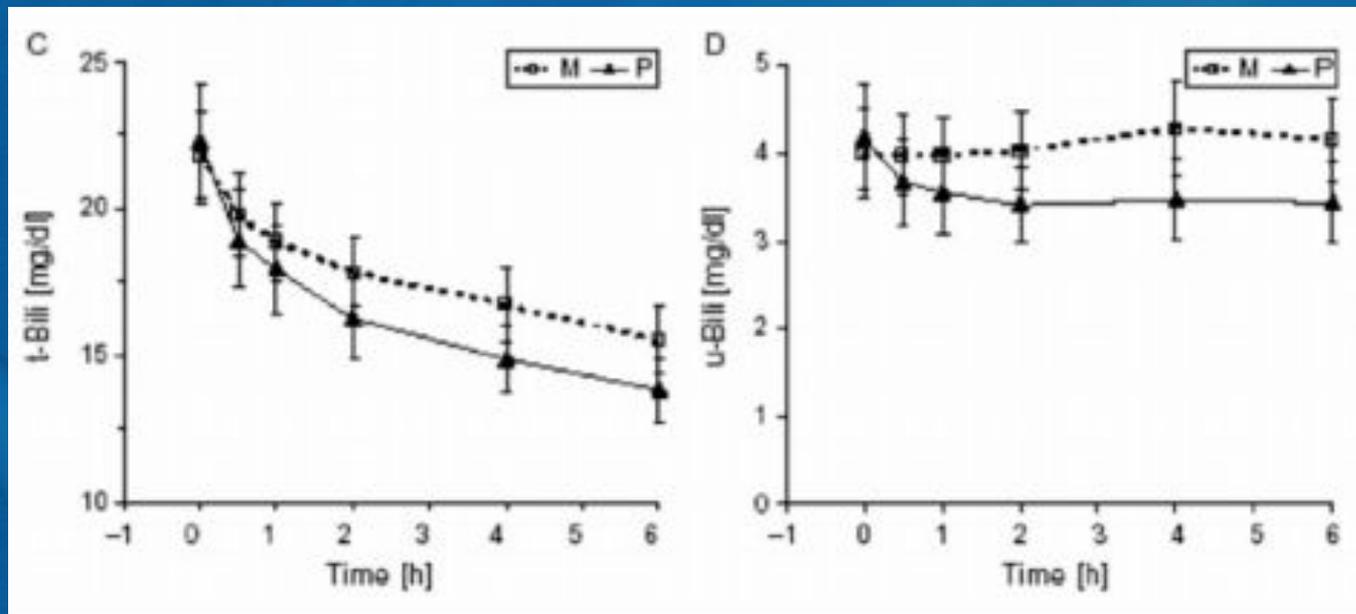


# MARS и FPSA – отличия

MARS	FPSA
Плазмофильтр не фильтрует альбумины	Плазмофильтр фильтрует альбумины
Требует введение экзогенного альбумина	Не требует введение экзогенного альбумина
Безальбуминовый фильтрат* плазмы проходит 2 адсорбционные колонки	Альбуминовый фильтрат плазмы проходит 2 адсорбционные колонки
Безальбуминовый фильтрат проходит диализирующий фильтр	Диализирующий фильтр проходит цельная кровь после возврата к ней альбуминов

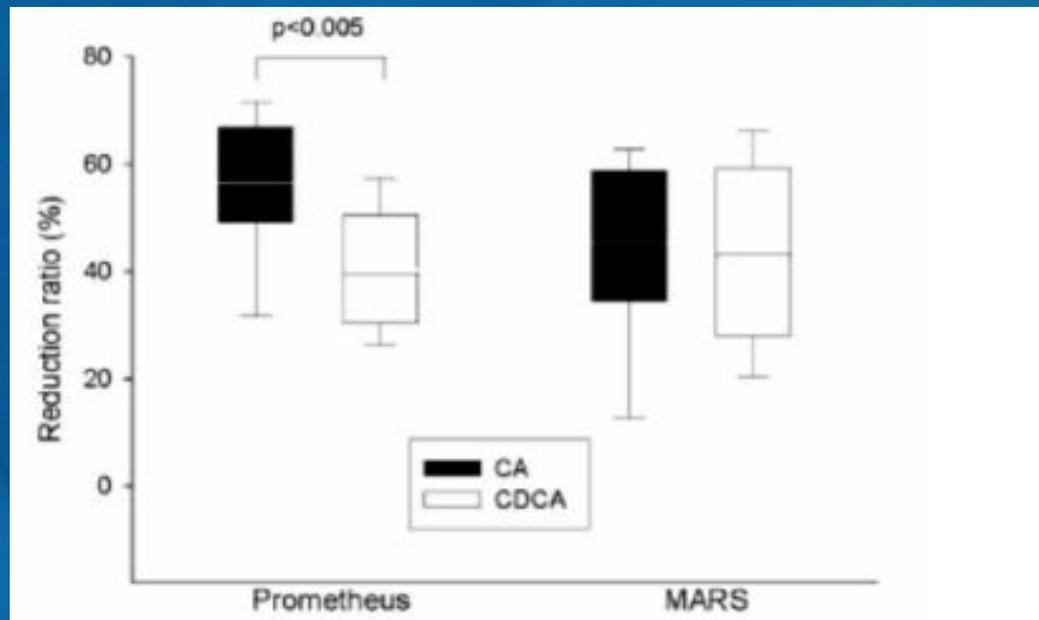
# MARS vs FPSA – биологический эффект

- Более важный вопрос – в чём разница в биологическом/клиническом эффекте между подходами?
- Разница в фильтрации общего билирубина (C) и неконъюгированного билирубина (D) между методиками (статистически не значимая разница)



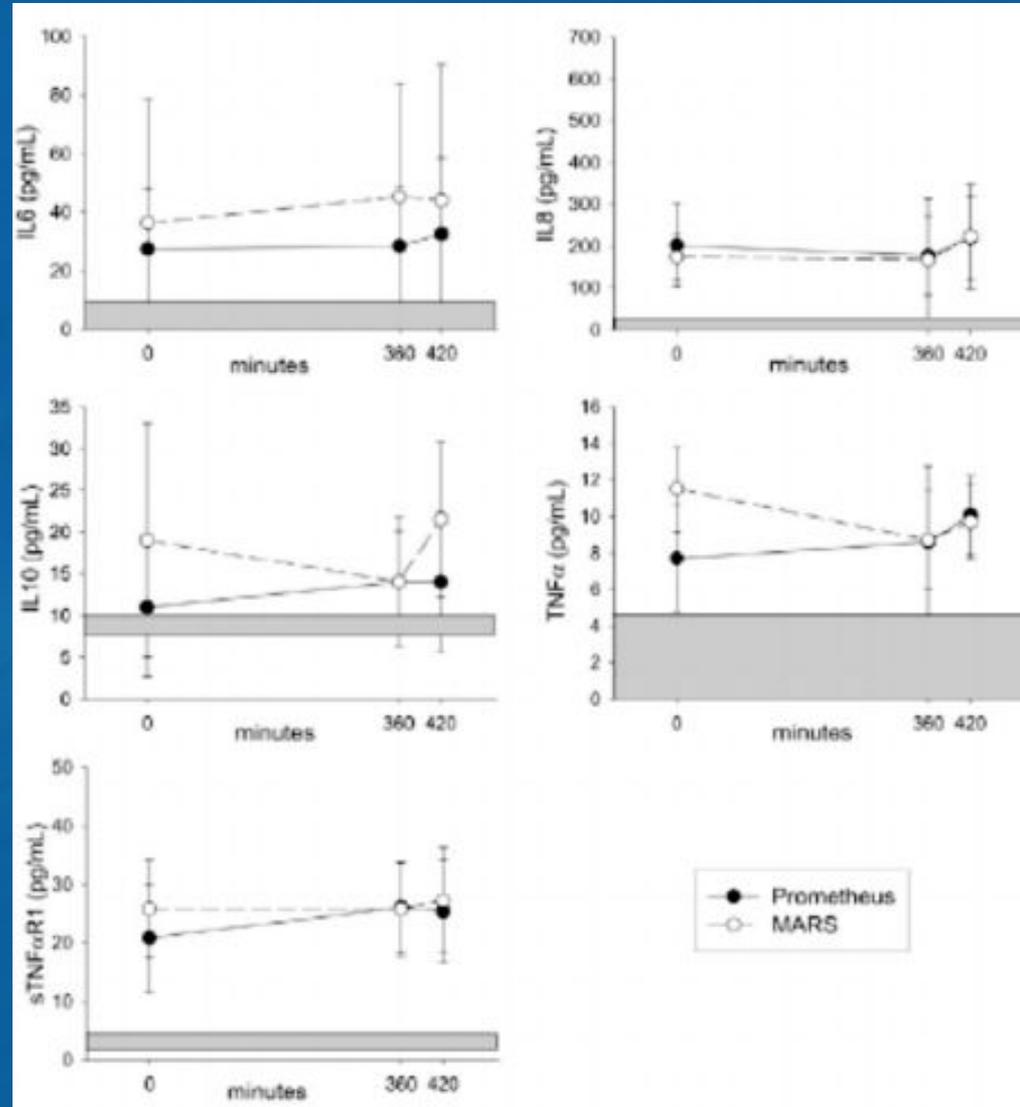
# MARS vs FPSA – биологический эффект

- Разница в фильтрации холевой кислоты (CA) и хенодезоксихолевой кислоты (CDCA) между методиками (значима в пользу Prometheus)



# MARS vs FPSA – биологический эффект

- Обе методики транзиторно уменьшают количество провоспалительных цитокинов в плазме
- Стойкого эффекта не наблюдается, вероятно из-за ответного повышения их продукции



# MARS vs FPSA – биологический эффект

- Не следует забывать, что эти системы также проводят фильтрацию многих лекарств
- MARS активно фильтрует низкосвязанные с белками препараты (меропенем, моксифлоксацин)
- Что касается высокосвязываемых с белками лекарств – их фильтрация может быть минимальна (0.3% такролимуса в описанном случае для MARS)

# MARS – клиническая эффективность

- Две основные группы пациентов, на которых проводились исследования – это пациенты с ОПН и острой на хронической ПН (ОнХПН)
- Первые публикации включали малое количество пациентов и продемонстрировали небольшую клиническую пользу использования MARS (уменьшение ПЭ, улучшенный клиренс билирубина и токсинов)

# MARS – клиническая эффективность

На сегодня есть одно рандомизированное контролируемое исследование применения MARS:

- Рандомизировано 102 пациента между MARS + стандартной терапией и только стандартной терапией
- Нет отличий в смертности через 6 месяцев, смертности без трансплантации через 6 месяцев и через 1 год
- Кроме того, нет разницы в снижении ПЭ
- В подгруппе пациентов с отравлением парацетамолом выживаемость без ОТП была лучше (38% vs 13%,  $p < 0.01$ )

# MARS – клиническая эффективность

Недостатки исследования:

- Крайне высокий процент трансплантаций (64.7%) и короткое время от рандомизации до трансплантации (среднее – 16.2 часов, 75% пациентов в течение 24 часов)
- 14/53 в группе MARS вовсе исключены из-за того, что не получили терапию MARS до исследования или получили её на очень непродолжительный срок
- Все пациенты, не годные к трансплантации, не включались в исследование

# MARS – клиническая эффективность

Проспективное нерандомизированное исследование MARS в сравнении с ретроспективно собранными данными:

- 113 пациентов по отношению к 46 ретроспективным
- Нет разницы в смертности через 28 дней и 6 месяцев
- Восстановление печени лучше в группе MARS (49% vs 17%,  $p < 0.01$ ) и выживаемость без трансплантата лучше (66% vs 40%,  $p < 0.05$ )

# MARS – клиническая эффективность

## Недостатки:

- Все пациенты с токсическим вариантом ОПН
- MARS применялся к пациентам с более низкими значениями MELD
- В группе неустановленной этиологии ОПН выживаемость на MARS была лучше, но это не было статистически значимо

# MARS – клиническая эффективность

Ещё 2 нерандомизированных исследования не показали преимущества MARS:

- В обоих исследованиях MARS подключался по решению лечащего врача (высокий риск предвзятости)
- В первом из них MARS использовался только для самых тяжёлых пациентов (значимо больше значения MELD/PELD и выраженность ПЭ)
- Во втором – наоборот, все пациенты имели слабо выраженную ОПН (без вазопрессоров, ПЭ <1)

# MARS – клиническая эффективность

- Прочие мелкие исследования демонстрировали небольшую пользу MARS (улучшение ПЭ, неврологических исходов, гемодинамические улучшения)
- Мета-анализы использования MARS у пациентов с ОПН и ОнХПН демонстрируют пользу от его применения, однако у них есть свои недостатки: небольшие выборки, широкая вариация критериев включения, отсутствие адекватного наблюдения за исходами

# FPСА – клиническая эффективность

- FPCA в первых клинических данных показал отличный клиренс токсических веществ при печёночной недостаточности, уменьшение ПЭ (эффект был более выражен, чем у MARS)
- Более новые клинические исследования показывают аналогичные закономерности, однако эффект рутинного применения требует адекватного доказательства
- Клинических исследований очень мало и их полезность ограничена

# FPСА – клиническая эффективность

Рандомизированное контролируемое исследование HELIOS:

- 145 пациентов с ОнХПН рандомизированы между стандартной терапией и FPCA
- Вероятность выживания через 90 дней (независимо от трансплантации) немного выше в группе FPCA (47% vs 38%,  $p=0.35$  – не значимо)
- В подгруппе крайне тяжёлых пациентов (MELD >30) применение FPCA показало наибольший эффект (вероятность выживания через 90 дней 48% vs 9%,  $p<0.05$ )
- В других подгруппах разница не значима

# FP5A – клиническая эффективность

Недостатки:

- Относительно малая выборка (предполагалось зачисление >200 пациентов)
- В результате относительно небольшие подгруппы для получения точных данных

# FP5A – клиническая эффективность

- Прочие исследования демонстрировали биохимические улучшения и улучшения гемодинамики от использования FP5A
- Однако они или не оценивали смертность, или не получили значимой разницы в смертности
- Кроме того, они проводились в очень гетерогенных группах
- В исследовании Komradina et al. была очень высокая смертность на 28 сутки (30/39 пациентов – 77%)

# MARS, FPSA – ИТОГИ

- Обе технологии показывают неплохую эффективность удаления токсических веществ при ПН
- К сожалению, высококачественных рандомизированных контролируемых исследований применения данных технологий на сегодня нет
- Эти технологии могут быть полезны у крайне тяжёлых пациентов (MELD >30), особенно ожидающих трансплантацию печени
- Возможно, что эти методики будут более полезными для пациентов с токсическим вариантом ОПН

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

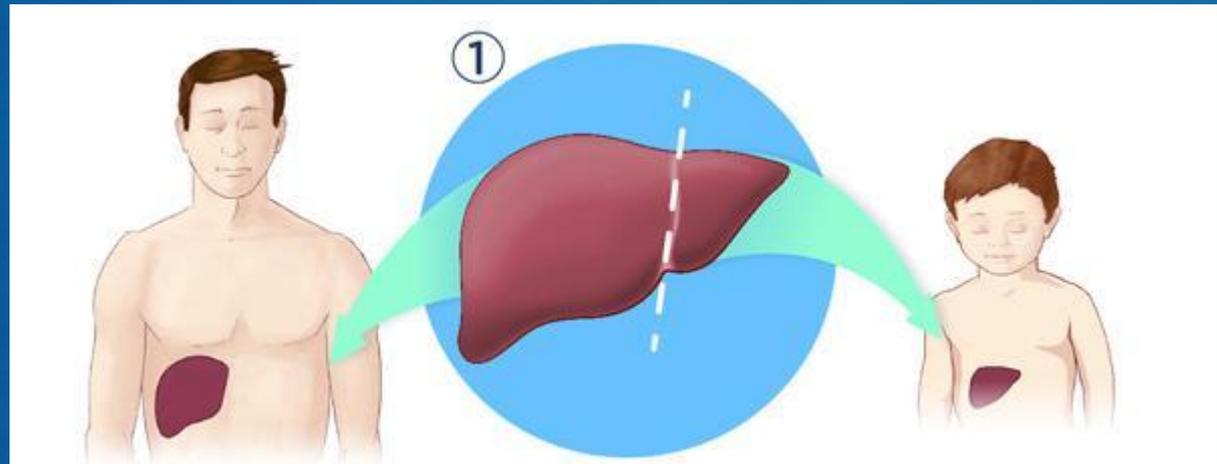
# Трансплантация печени

- Трансплантация – золотой стандарт решения всех проблем отказывающегося органа

# Трансплантация печени: методы

Существует 2 основных метода трансплантации:

- Ортотопическая трансплантация печени (ОТП)
  - Полная замена печени реципиента на печень донора
- Сплит-трансплантация печени
  - Трансплантация части печени донора реципиенту
  - В основном придумана для проведения трансплантации детям (чаще всего пересадка левой доли)\*



# ОТП: заметки

- Кроме пересадки самой печени, требуется соединение других жизненно важных сосудов
  - Нижней поллой вены
  - Затем v. porta
  - Затем печёночной артерии
  - Затем желчевыводящих путей
- Послеоперационные осложнения возможны со стороны всех перечисленных анастомозов\*
  - Тромбозы или закупоривания сосудов
  - Билиарные осложнения в виде стриктур или утечки желчи

# ОТП: критерии отбора

- В разных странах действуют разные системы организации трансплантологии
- В данной презентации отражены общие принципы организации таких систем, применительно к трансплантации печени, в частности принципы формирования листа ожидания реципиентов



# ОТП: отбор доноров

- Единственные доступные доноры для ОТП – мёртвые (точнее приравненные к мёртвым пациенты)
  - Пациенты со смертью мозга
  - В некоторых зарубежных странах есть понятие сердечной смерти
- Констатация смерти осуществляется в соответствии с действующими протоколами при участии соответствующих специалистов (РБ – консилиум в составе анестезиолога-реаниматолога, невролога или нейрохирурга и лечащего врача)

# ОТП: смерть мозга

Общий принцип организации таких тестов констатации смерти мозга включает несколько групп параметров:

- Клинический диагноз или анамнез заболевания (в основном связаны с повреждением ГМ – ТЧМТ, ОНМК и т.д.)
- Отсутствие обратимых причин комы (гипотензия, гиповолемия, гипо/гипертермия, гипо/гипергликемия и т. д.)

# ОТП: смерть мозга

- Полный неврологический осмотр пациента с проведением тестов повреждения/гибели коры (апноэ-тест – неспособность пациента к самостоятельному дыханию без ИВЛ, зрачковый рефлекс – расширенные зрачки и слабый или отсутствующий рефлекс, отсутствие окулоцефальных рефлексов, рефлексов с нервов лица, рефлексов со стороны глотки и трахеи)
- Методы нейровизуализации (КТ, МРТ, церебральная ангиография) и ЭЭГ

# ОТП: сердечная смерть

- Понятие сердечной смерти введено в некоторых странах для расширения пула доноров
- В таких случаях понимается смерть пациента, который не подходит по существующим критериям под состояние смерти мозга (напр. – есть спонтанное неэффективное дыхание, активность на ЭЭГ)
- В данном случае на первое место выносятся прогноз заболевания – если он крайне плохой, то родственникам предлагается возможность «отключить пациента от жизнеобеспечения»

# ОТП: сердечная смерть

- При согласии родственников на «отключение», такому пациенту прекращается вся поддержка жизнедеятельности
- Пациент считается мёртвым после остановки сердца и становится годен для забора органов
- Сердечная смерть – менее предпочтительный вариант получения органов для трансплантологов. В связи с продлённым периодом ишемии органа, намного чаще проявляется первичная дисфункция трансплантата после операции

# ОТП: смерть мозга в РБ

- Постановление МЗ РБ №228 от 2008 г.

Форма

**ПРОТОКОЛ**  
**констатации смерти головного мозга**

Пациент \_\_\_\_\_  
(фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется))

Дата рождения \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ Номер истории болезни \_\_\_\_\_

Диагноз заболевания, приведшего к смерти головного мозга, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Консилиум в составе:

заместителя главного врача  
(ответственный дежурный врач-специалист) \_\_\_\_\_

врача-анестезиолога-реаниматолога \_\_\_\_\_

врача-невролога (врача-нейрохирурга) \_\_\_\_\_

врачей-специалистов \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

констатирует, что:

Дата и время клинического обследования: 1-е: \_\_\_\_\_ 2-е: \_\_\_\_\_

I. Исключены следующие факторы, препятствующие установлению смерти головного мозга (констатация факторов отмечается словом «исключено»):

гипотермия (температура тела более 32,2 градуса Цельсия) \_\_\_\_\_ /

гипотензия (среднее артериальное давление более 55 мм рт. ст.) \_\_\_\_\_ /

действие алкоголя, нейролептиков, наркотических средств и психотропных веществ, их аналогов, мышечных релаксантов \_\_\_\_\_ /

наличие выраженных электролитных и гормональных расстройств \_\_\_\_\_ /

наличие нарушений кислотно-основного состояния \_\_\_\_\_ /

наличие гипогликемии \_\_\_\_\_ /

II. Зарегистрированы следующие признаки, указывающие на прекращение функции больших полушарий и ствола головного мозга:

отсутствие сознания \_\_\_\_\_ /

отсутствие реакции на болевые раздражители \_\_\_\_\_ /

отсутствие реакции зрачков на свет \_\_\_\_\_ /

отсутствие роговичного рефлекса с обеих сторон \_\_\_\_\_ /

отсутствие окулоцефалических и окуловестибулярных рефлексов \_\_\_\_\_ /

отсутствие кашлевого и глоточного рефлексов \_\_\_\_\_ /

III. Тест на апноэ подтверждает отсутствие попыток спонтанного дыхания в течение \_\_\_\_\_ минут.

Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови PaCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

до начала теста: \_\_\_\_\_ в конце теста: \_\_\_\_\_  
(уровень PaCO<sub>2</sub> должен быть не менее 60 мм рт. ст.)

IV. Результаты дополнительного инструментального исследования (подтверждают смерть головного мозга): \_\_\_\_\_

## Заключение

Рассмотрев вышеуказанные результаты и руководствуясь в их трактовке Инструкцией о порядке констатации смерти, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2008 г. № 228 «Об утверждении Инструкции о порядке констатации смерти и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 июля 2002 г. № 47» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2009 г., № 30, 8/20250), свидетельствуем о смерти \_\_\_\_\_

(фамилия, собственное имя,  
\_\_\_\_\_ на основании смерти головного мозга.  
отчество (если таковое имеется)

Дата \_\_\_\_\_ время смерти \_\_\_\_\_ часов \_\_\_\_\_ минут.  
(число, месяц, год)

Подписи врачей-специалистов, входящих в первый консилиум: \_\_\_\_\_

Подписи врачей-специалистов, входящих во второй консилиум: \_\_\_\_\_

# ОТП: листы ожидания

- Т.к. потребность в органах на трансплантацию всегда значительно превышает их доступное количество, формируются листы ожидания реципиентов на трансплантацию
- Пациенты сортируются по этим листам, согласно:
  - Местонахождению центра трансплантации
  - Группе крови
  - Острая или хроническая патология
  - Тяжести состояния
  - Времени ожидания органа

# ОТП: листы ожидания

- Местонахождение центра:
  - Актуальная проблема для крупных стран с большим количеством центров
  - В таких случаях реципиенты разделяются на регионы\* (где забрали орган – в тот лист ожидания он и идёт)
- Группа крови:
  - ОТП производится при совместимости донора и реципиента по АВ0
  - Все реципиенты в листе ожидания разделены по группе крови, cross-match для выполнения ОТП не требуется

# ОТП: листы ожидания

- Острая или хроническая патология:
  - Большая часть пациентов в листах ожидания – пациенты с ХПН ввиду различных причин
  - Пациенты с фульминантной ОПН и тяжёлым течением ОПН получают приоритет в листах ожидания
- Время ожидания:
  - При появлении доступного донора и наличии реципиентов с одинаково выраженной тяжестью патологии печени, предпочтение отдаётся пациентам, которые дольше находятся в листе ожидания

# ОТП: оценка тяжести

- Самый главный критерий в листе ожидания – оценка тяжести состояния пациента
- Чем более выражена патология печени – тем выше приоритет пациента при распределении органов
- В каждой стране приняты свои критерии оценки согласно действующим протоколам, здесь представлена пара часто используемых шкал

# ОТП: оценка тяжести

- Шкала Child-Pugh предназначена для оценки тяжести состояния пациентов с циррозом печени

Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
Общий билирубин, мкмоль/л	< 34	34-50	> 50
Сывороточный альбумин, г/л	> 35	28-35	< 28
МНО	< 1.7	1.71-2.3	> 2.3
Асцит	Нет	Мягкий (или отвечает на терапию диуретиками)	Напряжённый (или рефрактерный к терапии диуретиками)
ПЭ	Нет	1-2	3-4

# ОТП: оценка тяжести

- Шкала изначально была призвана отражать послеоперационную летальность, но была модифицирована с целью установки общей смертности

	Класс А	Класс В	Класс С
Общее количество баллов	5-6	7-9	10-15
Выживаемость в течение года	100%	80%	45%
Выживаемость через 2 года	85%	60%	35%

# ОТП: оценка тяжести

- Подсчёт MELD был изначально разработан для оценки послеоперационной смертности от проведения TIPS
- Впоследствии MELD стал широко использоваться для оценки тяжести состояния пациентов при включении в листы трансплантации печени
- Все клинические исследования, которые пытались сравнивать Child-Pugh и MELD, не нашли значимой разницы:
  - Преимущество С-Р – быстрая прикроватная оценка
  - Преимущества MELD – минимизации субъективной оценки (асцит, ПЭ), учёт почечной патологии, которая является независимым неблагоприятным фактором

# ОТП: оценка тяжести

- Критерии King's College определяют риск неблагоприятного прогноза у пациентов с ОПН

## Парацетамол-индуцированная ОПН

pH артериальной крови  $<7.30$  после инфузионной нагрузки

**ИЛИ** всё из нижеперечисленного:

- ПТВ  $> 100$  сек (МНО  $>6.5$ )
- Сывороточный креатинин  $>3.4$  мг/дл ( $> 300$  мкмоль/л)
- ПЭ 3-4

## Другая этиология ОПН (не парацетамол)

ПТВ  $> 100$  сек (МНО  $>6.5$ )

**ИЛИ** 3 из нижеперечисленного:

- Неблагоприятная этиология\*
- Время от желтухи до энцефалопатии  $> 7$  дней
- Возраст  $<10$  или  $>40$  лет
- ПТВ  $>50$  сек (МНО  $>3.5$ )
- Сывороточный билирубин  $>17.4$  мг/дл ( $>297.5$  мкмоль/л)

# ОТП: послеоперационные проблемы

- Хирургические осложнения
- Иммуносупрессия и ассоциированные с ней проблемы:
  - Инфекции
  - Опухолевые заболевания
  - Побочные реакции препаратов (ОПП, диабет, ↑холестерола, остеопороз)
- Дисфункция трансплантата
- Отторжение трансплантата
- Повреждение новой печени существующей патологией (напр. – повреждение ввиду циркуляции в крови HBV)

# ОТП: выживаемость

- Результаты трансплантации печени на сегодня очень хорошие:
  - Выживаемость в течение года >85%
  - Выживаемость в течение 5 лет >70%
  - Выживаемость через 20 лет >50%
- В отдельных группах выживаемость хуже (напр. у пациентов с алкогольной этиологией ХПН)

# ОТП: противопоказания

- Продолжающееся употребление алкоголя/наркотиков
- Высокий риск повторного употребления алкоголя/наркотиков
- Анамнез неприверженности к терапии (или неспособности)
- Системная инфекция
- Тяжёлое общее заболевание, ограничивающее продолжительность жизни пациента (не печени)
- Опухолевые заболевания с распространением за пределы печени
- Тяжёлая легочная гипертензия (ДЛА<sub>ср</sub> > 50 мм.рт.ст.)

# ОТП: противопоказания

- При наличии данных противопоказаний пациенты не помещаются в листы ожидания
- Список может дополняться и другими противопоказаниями в зависимости от существующих протоколов среди центров (в частности ограничения по возрасту)

# Разделы

Острая печёночная недостаточность:

- Введение
- Печёночная энцефалопатия
- Отёк мозга
- Инфекция
- Коагулопатия
- Острое почечное повреждение и экстракорпоральная поддержка
- Трансплантация печени
- Прочее

# АЦЦ для прочих причин ОПН

- 173 пациента с ОПН рандомизированы между АЦЦ и плацебо на 3 дня
- Общая выживаемость 70% vs 66% ( $p=0.283$ )
- Выживаемость лучше среди пациентов, которые не требовали трансплантации (40% vs 27%,  $p=0.043$ )
  - При этом выживаемость статистически значима в группе ПЭ 1-2 степени
  - Разницы в выживаемости пациентов с ПЭ 3-4 степени не наблюдалось
- В группе АЦЦ значимо чаще наблюдалась рвота (14% vs 4%)

# АЦЦ для прочих причин ОПН

- 80 пациентов рандомизированы между АЦЦ и плацебо
- Смертность в группе АЦЦ ниже (28% vs 53%,  $p=0.023$ )
- Наибольшую пользу АЦЦ показал в группе токсической ОПН

Etiology	NAC group	Control	<i>P</i> *
Undetermined	53.85%	35.29%	0.318
<i>N</i> =30	<i>N</i> =13	<i>N</i> =17	
Drug	100%	60%	0.049
<i>N</i> =15	<i>N</i> =10	<i>N</i> =5	
Viral	68.8%	50%	0.303
<i>N</i> =30	<i>N</i> =16	<i>N</i> =14	
HEV	57.14%	42.86%	0.602
<i>N</i> =14	<i>N</i> =7	<i>N</i> =7	

\*  $P < 0.05$  is considered statistically significant

# АЦЦ для прочих причин ОПН

- 47 пациентов рандомизированы между АЦЦ и плацебо
  - В группе АЦЦ значимо выше уровни билирубина и больше пациентов < 40 лет
- Выживаемость в группе АЦЦ выше (47% vs 27%,  $p=0.05$ )
- Не получение АЦЦ являлось независимым предиктором смертности (OR 10.3, 95% CI 1.6-65.7)

# АЦЦ для прочих причин ОПН

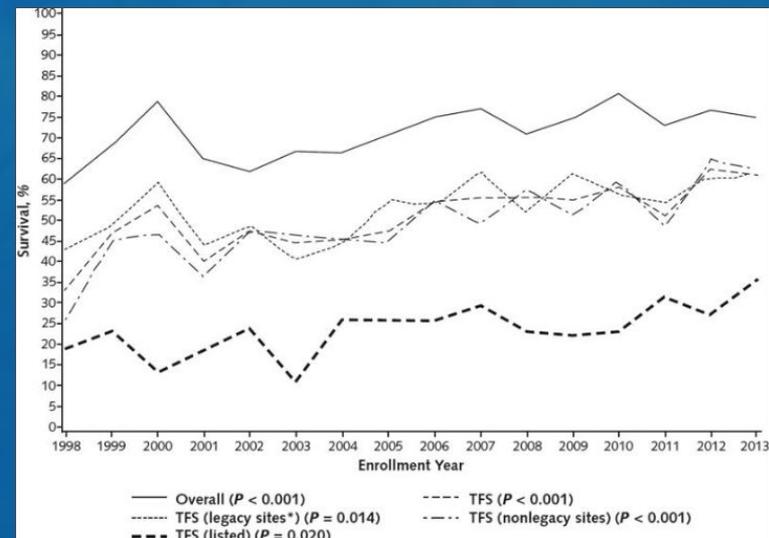
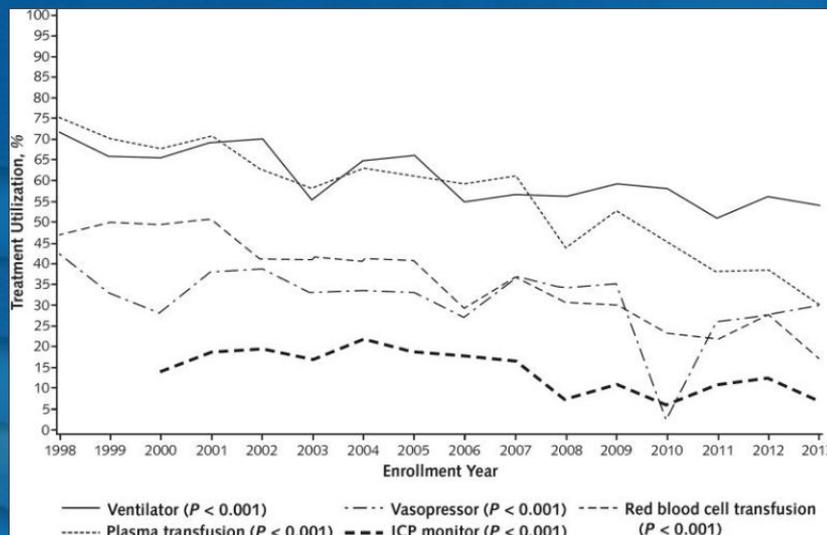
- В целом применение АЦЦ при ОПН демонстрирует хорошие результаты в рандомизированных исследованиях (не только при отравлении парацетамолом!)
- Учитывая, что препарат дешёвый, хорошо переносится, не часто вызывает побочные реакции – имеет смысл его рутинное применение у пациентов с ОПН
- Преимущество АЦЦ может быть более явным:
  - У пациентов с ПЭ 1-2 степени, которые не требуют трансплантации
  - У пациентов с токсической ОПН

# Гипогликемия

- У пациентов с ОПН быстро иссякают резервы гликогена и нарушен синтез нового
- Рекомендуется частый контроль гликемии, постоянная инфузия растворов глюкозы при развитии гипогликемии и по возможности полное энтеральное питание
- ОПН также является состоянием, которое сопровождается гиперкатаболизмом и распад тканей в условиях плохой функции печени будет усиливать ПЭ и отёк мозга

# ОПН: улучшение исходов

- Улучшение качества оказания помощи пациентам с ОПН значительно возросло
  - Общая выживаемость, выживаемость без ОТП и после ОТП лучше
  - Меньше потребности в дВЧД, вазопрессорах, ИВЛ, гемотрансфузиях
  - Больше использование АЦЦ для любых причин



# Разделы

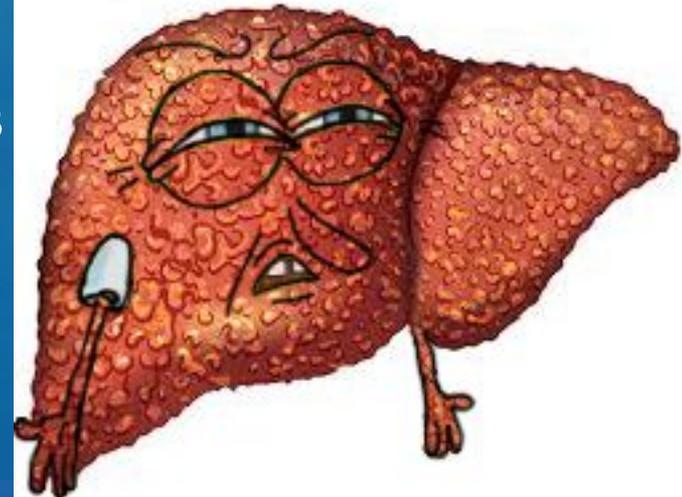
Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Хроническая патология печени

- Повреждение печени, остающееся дольше 6 месяцев (26 недель)
- Поздние стадии имеют 2 клинико-анатомические формы: цирроз и нецирротическая портальная гипертензия
  - Преобладают у подавляющего большинства пациентов т.к. почти вся патология печени приводит к сосудистым осложнениям (ПГ)
  - В основном эти группы пациентов оказываются в отделениях реанимации, поэтому о них и пойдёт речь (из-за осложнений)

**Человек: \*хронически злоупотребляет алкоголем\***



# Хроническая патология печени

- Количество госпитализаций и переводов в отделения реанимации, связанных с патологией печени, возрастает
- Пациенты, которые переводятся в реанимации из-за осложнений ХПН, имеют достаточно высокую смертность
  - Наиболее распространённые цифры – 30-40%, в некоторых публикациях до 80%
- Даже при нормализации состояния, такие пациенты имеют достаточно высокий риск повторного поступления и достаточно высокую долгосрочную смертность

# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Портальная гипертензия

- Увеличение давления в v. porta
- По причинам может разделяться на связанную с циррозом и не связанную с циррозом, а также:
  - Предпечёночные: тромбоз v. porta, селезёночной вены; артериовенозные фистулы
  - Печёночные: цирроз (алкогольный, вирусный, билиарный), склерозирующий холангит, фиброз печени, шистосомоз, хронический панкреатит
  - Постпечёночные: обструкция НПВ, недостаточность правого желудочка, синдром Бадда-Киари

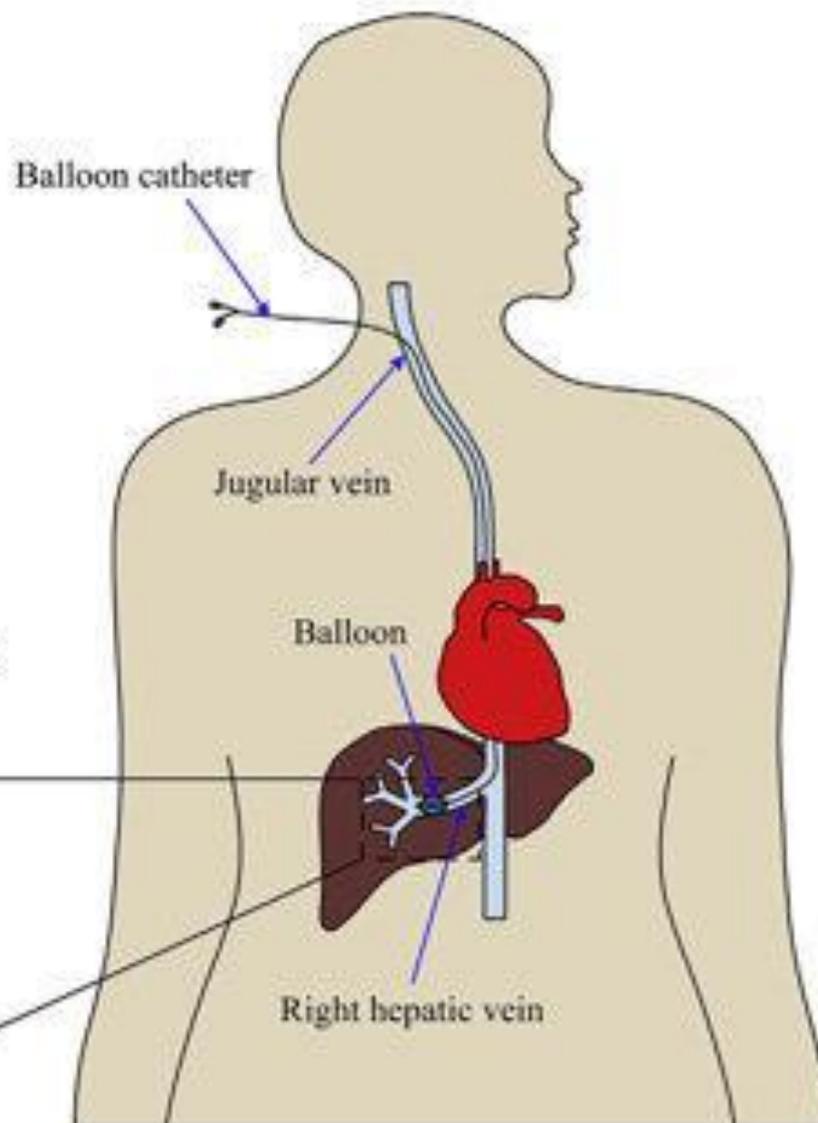
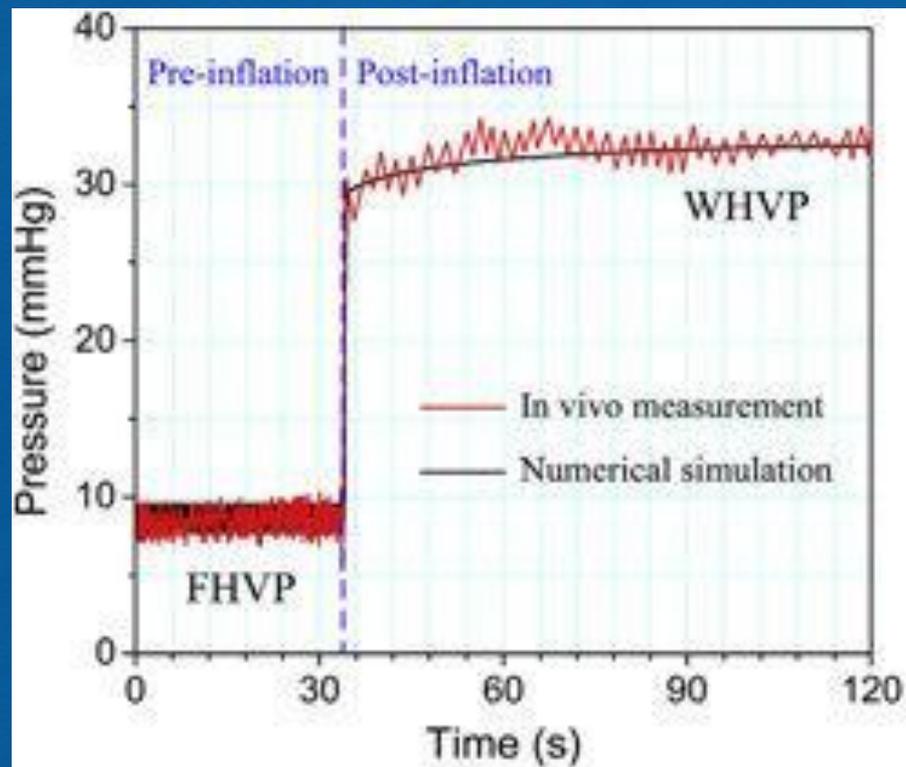
# Портальная гипертензия: диагностика

- Клинически:
  - Асцит, спонтанный бактериальный перитонит (СБП)
  - Спленомегалия и гиперспленизм\*
  - Образование коллатералей венозного оттока (голова медузы)
  - Варикозно расширенные вены (пищевода, желудка, аноректальные вены)
  - Сосудистые звёздочки

# Портальная гипертензия: диагностика

- УЗИ, КТ/МРТ
  - Увеличение диаметра v. porta  $> 13(15)$  мм
  - Снижение скорости кровотока  $< 16$  см/с (УЗ-доплер)
  - Открытие портосистемных коллатералей (параумбиликальные вены, сплено-ренальные коллатерали, расширенные левая и короткие вены желудка)
- Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG)
  - Золотой стандарт оценки наличия и тяжести ПГ
  - ПГ – HVPG  $> 5$  мм.рт.ст., клинически значимая при значениях больше 10 мм.рт.ст.
  - $> 12$  мм.рт.ст. – высокий риск кровотечений из ВРВ
  - Более точно предсказывает развитие осложнений, чем биопсия печени

# Измерение давления в v. porta



Free hepatic venous pressure (FHVP)

Wedged hepatic venous pressure (WHVP)

# Измерение давления в v. porta

Тип ПГ		WHVP*	FHVP*	HVPG**
Предпечёночная (тромбоз v. porta)		Норма	Норма	Норма
Предсинусоидальная (цирроз от холестастической патологии, шистосомоза, идиопатическая ПГ)		Норма	Норма	Норма
Синусоидальная (цирроз, связанный с алкоголем, HCV, неалкогольным стеатогепатитом)		↑	Норма	↑
Постсинусоидальный	Обструкция синусоидов	↑	Норма	↑
	С-м Бадда-Киари	Невозможно катетеризировать печёночные вены		
Постпечёночный	Недостаточность ПЖ	↑	↑	Норма

\* WHVP – Wedged hepatic venous pressure (давление заклинивания печёночных вен),

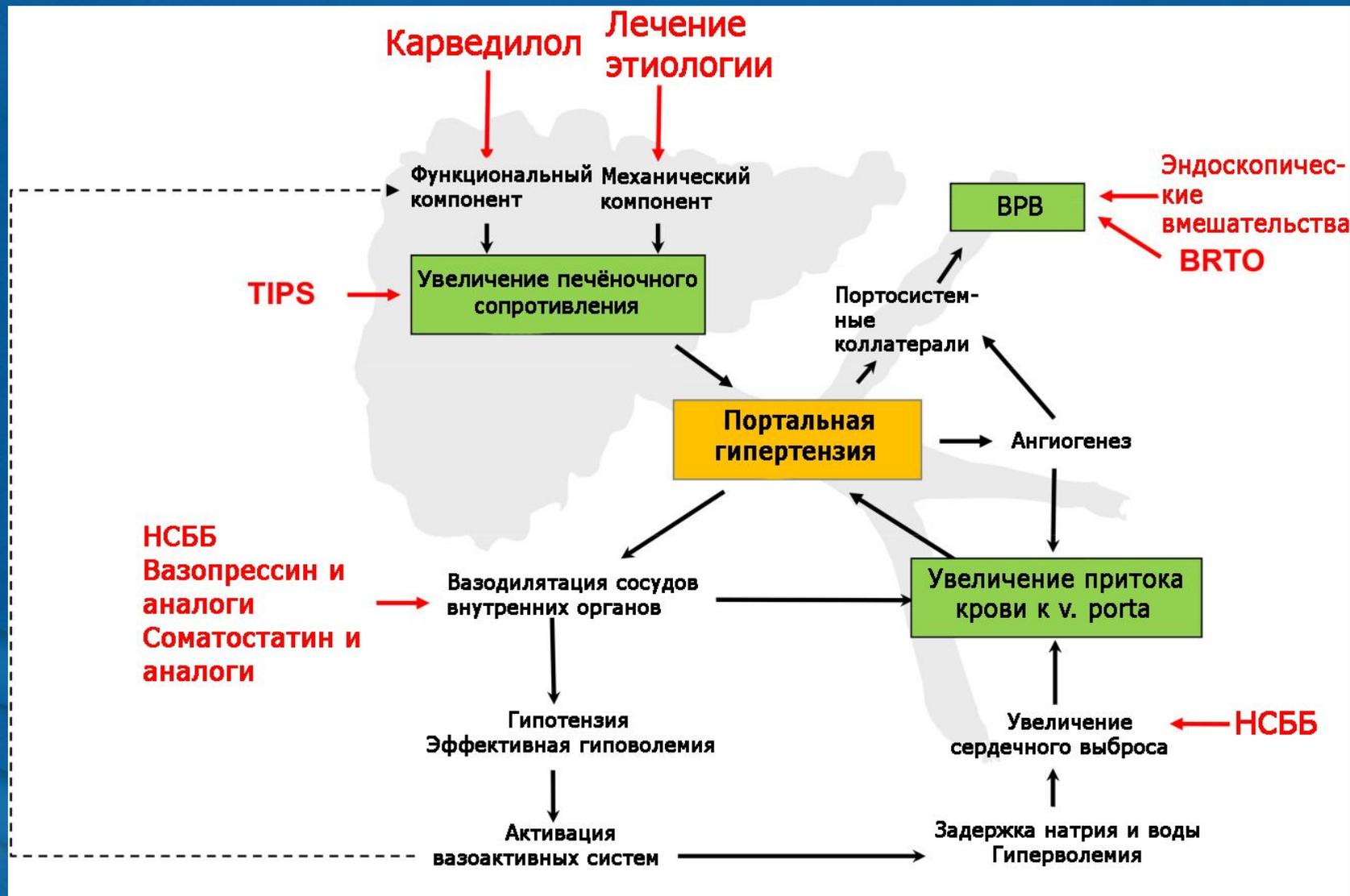
FHVP – Free hepatic venous pressure (свободное давление в печёночных венах),

\*\* HVPG = WHVP - FHVP

# Недостатки метода

- Весьма трудоёмкая и инвазивная процедура
- ПГ как правило очевидна по клиническим признакам и не требует катетеризации вен
- Большинство пациентов реанимационных отделений будут не в состоянии перенести процедуру или быть транспортированными
- Как следствие на сегодня больше имеет исследовательское, чем практическое значение

# Проблемы ПГ



# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# ВРВ при циррозе

- Есть у около 50% всех пациентов с циррозом
  - У 30-40% с компенсированным циррозом
    - У 7-8% в год образуются ВРВ
  - До 85% у пациентов с декомпенсированным циррозом
    - У 10% ВРВ прогрессируют от малых до больших
- Кровотечения из ВРВ встречаются у 10-15% пациентов в год

# Наиболее частые ВРВ

- ВРВ пищевода
- ВРВ желудка (чаще всего в сочетании с ВРВП)
- Аноректальные ВРВ
- Подавляющее большинство – первые 2 вида, имеют также самый высокий риск развития кровотечения

# ВРВ пищевода

- Высокий риск кровотечений:
  - ↑ Тяжести цирроза (Чайлд-Пью С)
  - ↑ Размера ВРВ
  - Эндоскопические признаки
  - HVPG >20 мм.рт.ст.
  - Сопутствующая инфекция
- Больничная летальность 15-20%, у Чайлд-Пью С до 30%
- Риск повторного кровотечения до 60% в первый год, смертность от повторного кровотечения до 33%

# Цели терапии

- Остановить первое кровотечение
  - Как правило хорошо купируется консервативными мерами (гемотрансфузия, эндоскопия)
- Предотвратить раннее повторное кровотечение
- Снизить больничную летальность

# Остановка первого кровотечения (ВРВП)

- Консервативно
  - СЗП, Эритроцитарная масса
  - Криопреципитат, тромбоциты
  - Гемотрансфузии рекомендуется ограничить первичным гемостазом!
- Эндоскопия
  - Лигирование ВРВ
  - Склеротерапия ВРВ
- Тампонада
  - Зонд Блэкмора/Миннесота
  - Металлический стент

# Признаки кровотечения и его риска

- Red wale признак – протяжённые продольные красные участки на ВРВ (по сути – участки истончения ВРВ, где стенка сосуда непосредственно прилегает к слизистой)



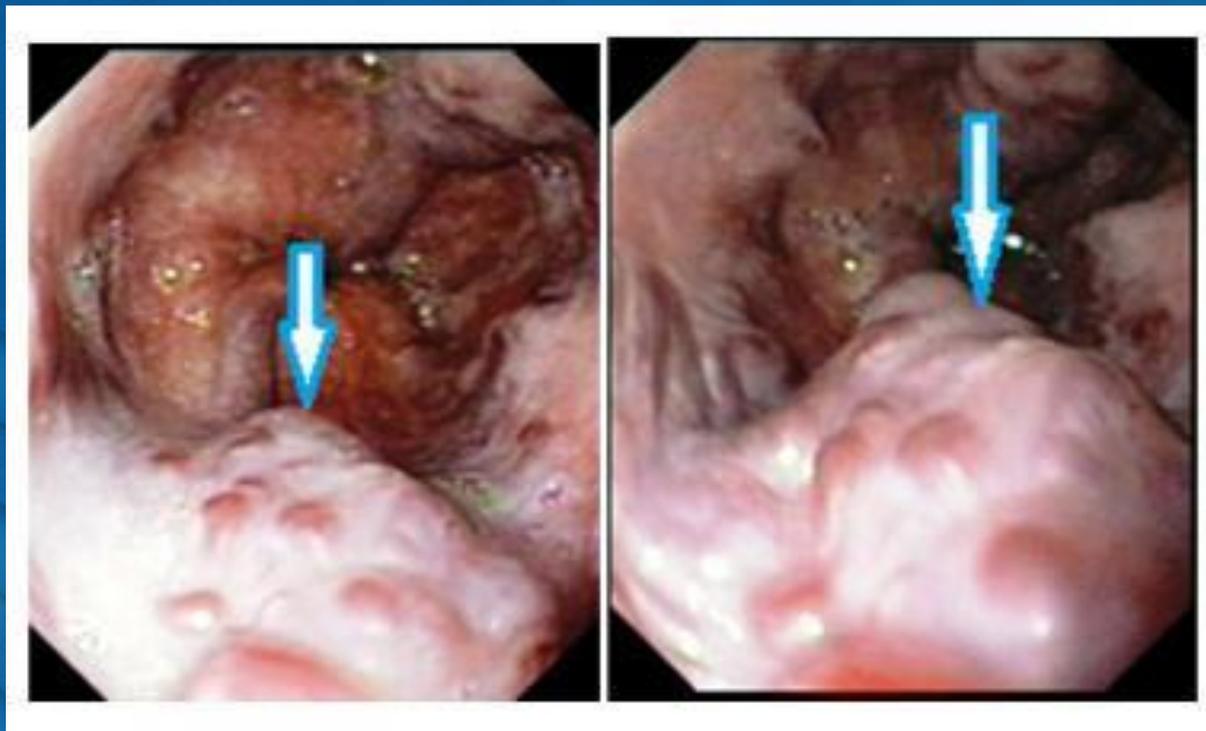
# Признаки кровотечения и его риска

- Признак соска – жёлто-белый сосок на поверхности ВРВ (в основе выпавший фибрин – участок состоявшегося кровотечения, который может лизироваться и кровотечение продолжится)



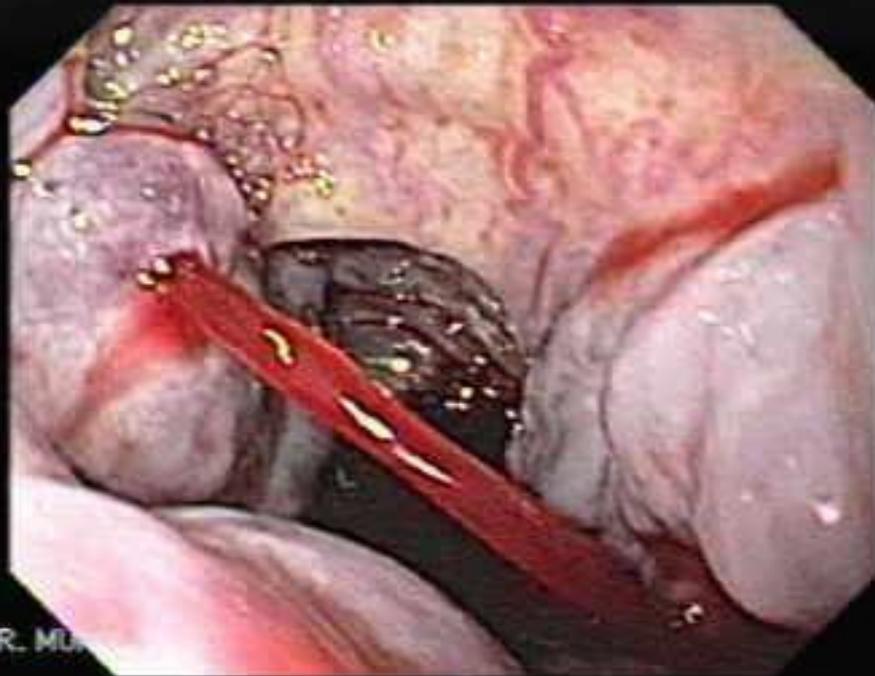
# Признаки кровотечения и его риска

- Вишнёвые точки – красные единичные точки на поверхности ВРВ (как правило обозначают состоявшееся кровотечение)



# Признаки кровотечения и его риска

- Объяснять надо? :>



# Эндоскопические вмешательства

- Эндоскопическое лигирование ВРВ
  - На эндоскоп одевается специальный аппарат, который удерживает резинки и позволяет их одевать на ВРВ
  - ВРВ пережимаются резинками и кровоток по ним останавливается
- Склеротерапия ВРВ
  - В ВРВ с помощью инъектора вводится склерозирующий раствор либо клей для исключения в них кровотока

# Эндоскопические вмешательства

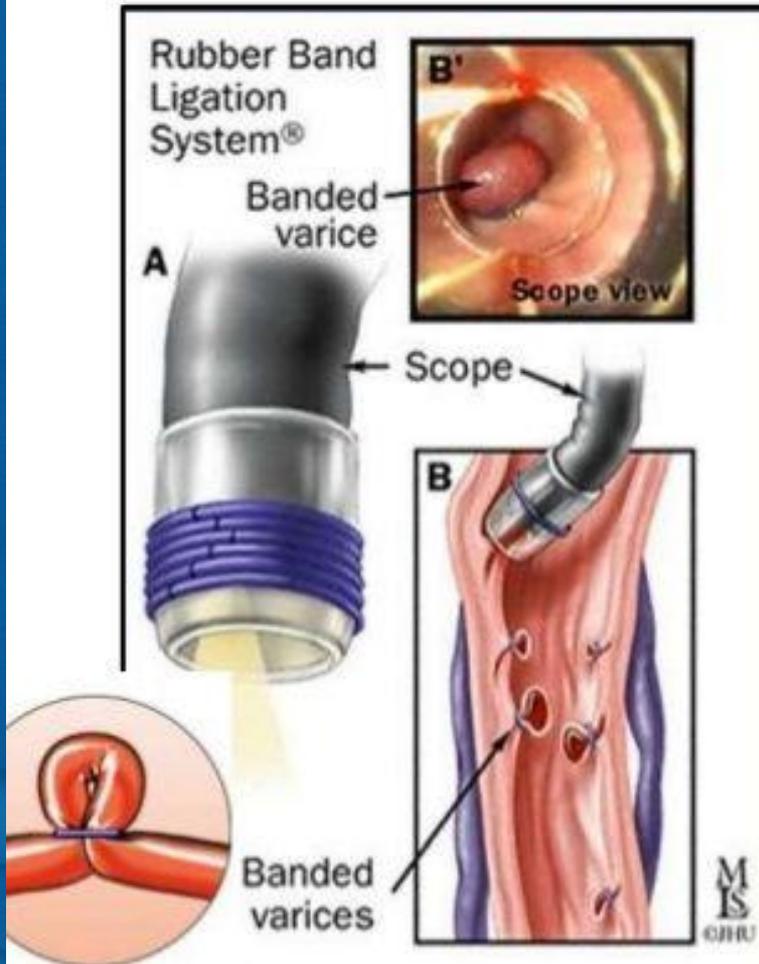


Figure 14. Banding for esophageal varices.

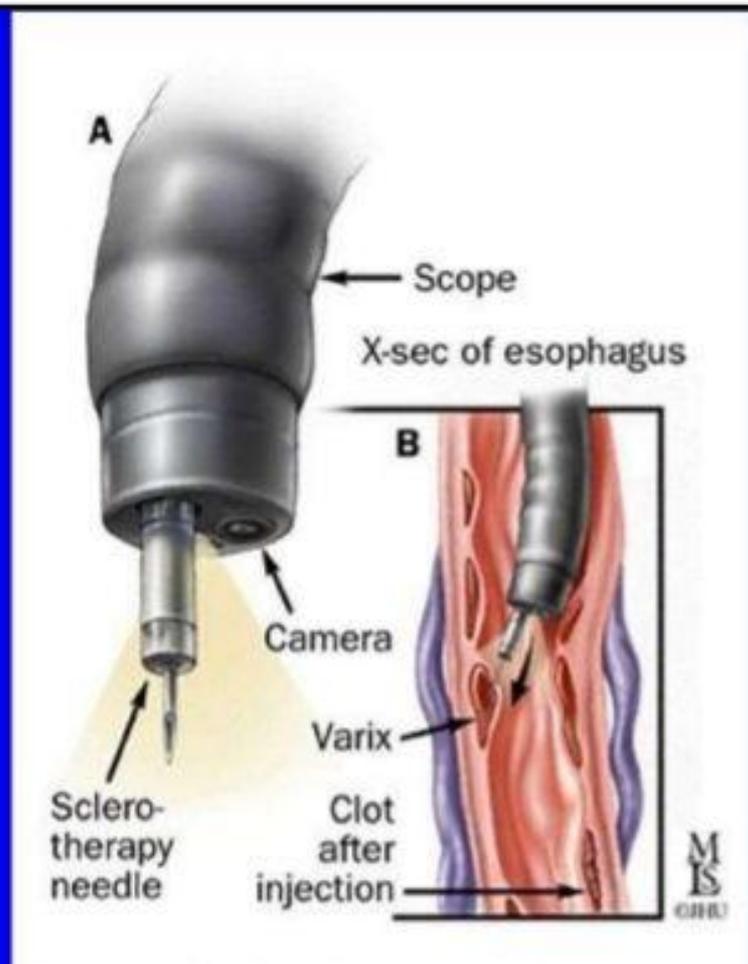


Figure 13. Sclerotherapy for esophageal varices.

# Эндоскопическое лигирование

- Лигирование является более предпочтительным методом контроля гемостаза
- Может использоваться как для контроля кровотечения, так и профилактически пациентам с большими ВРВ
- И лигирование, и склеротерапия вызывают повышение HVPG и усиливают ПГ
- Тем не менее после лигирования HVPG возвращается к норме через 48 часов, после склеротерапии в течение 5 дней ещё остаётся повышен → больше риск образования новых ВРВ после склеротерапии

# Эндоскопическое лигирование

- Лигирование требуется повторять через 7-14 дней до полной облитерации ВРВ, как правило требуется 2-4 процедуры
- У мест приложения резинок часто образуются небольшие язвы, которые могут служить источником кровотечения (рекомендуется проводить их профилактику пантопразолом – не уменьшает риск образования, но может уменьшить их размер и предотвратить кровотечения)
- Др. побочные эффекты – дисфагия и боль в груди
- Частота повторных кровотечений – около 32% после лигирования

# Эндоскопическая склеротерапия

- Является менее предпочтительным методом контроля и профилактики
- Осложнения от склерозирования:
  - Острые язвы на месте склерозированных ВРВ
  - Кровотечения из этих язв часто требуют повторных склерозирований
  - С увеличением частоты повторных склерозирований увеличивается повреждённая поверхность пищевода
  - Формирование протяжённых стриктур пищевода
  - Перфорация пищевода

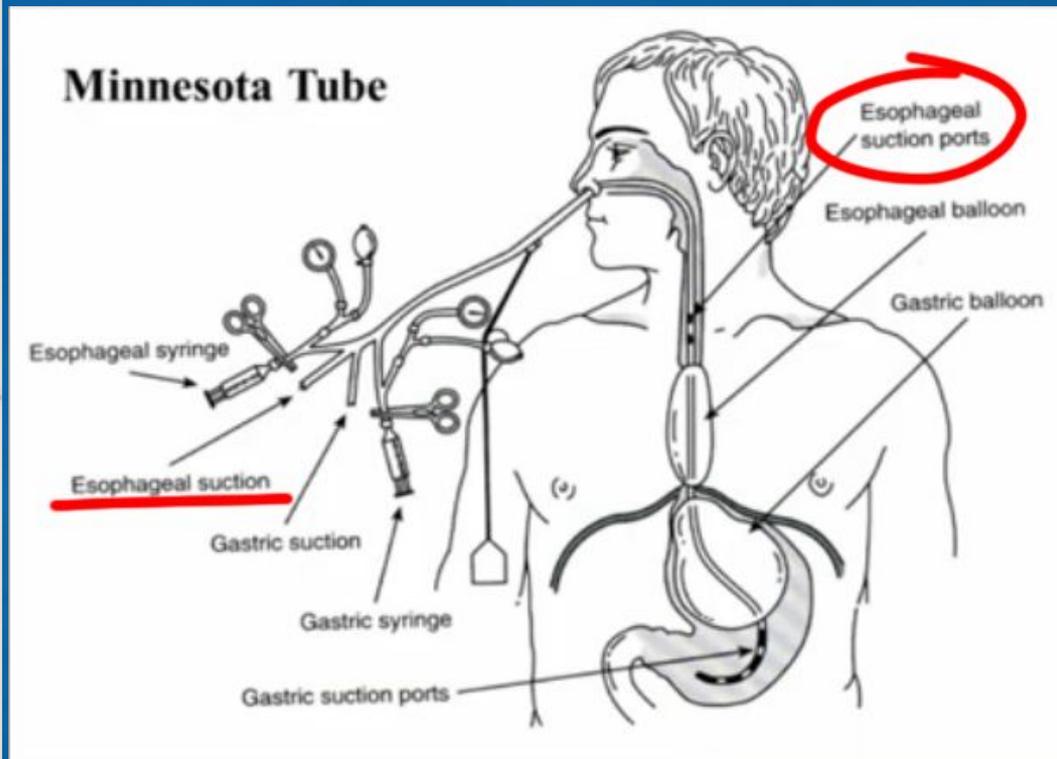
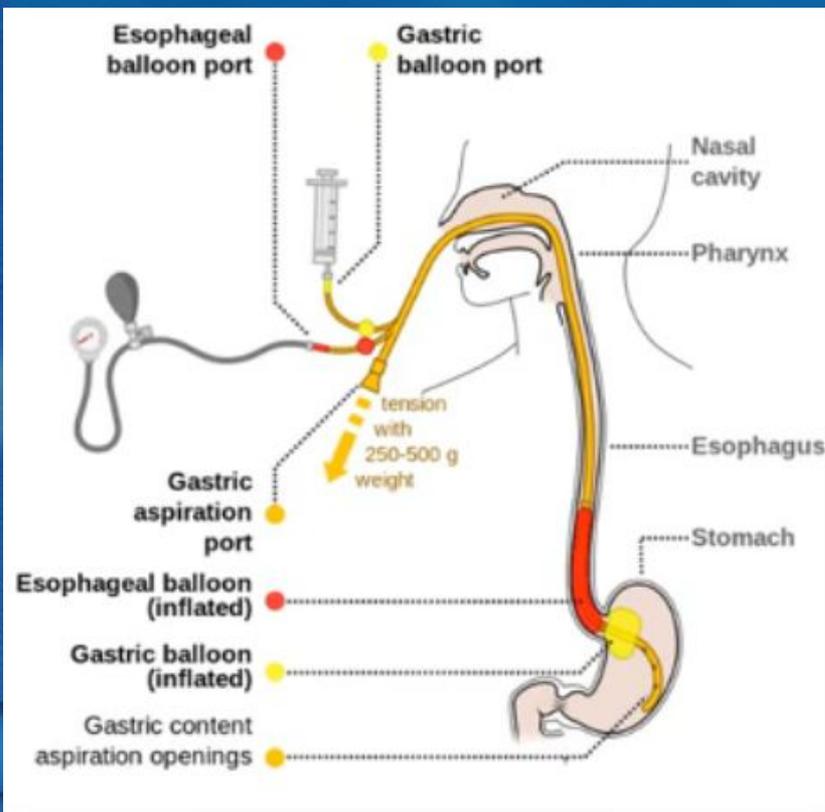
# Эндоскопические вмешательства

- Мета-анализ 14 исследований эндоскопического лигирования против склеротерапии
- Риск повторного кровотечения в группе ЭЛ ниже (RR=0.68, 95% CI 0.57-0.81)
- Эрадикация ВРВ выше в группе ЭЛ (RR=1.06, 95% CI 1.01-1.12)
- Нет значимой разницы в смертности (RR=0.95, 95% CI 0.77-1.17)
- Частота осложнений ниже в группе ЭЛ (RR=0.28, 95% CI 0.13-0.58)
- Лигирование является более предпочтительным методом контроля кровотечения и вторичной профилактики

# Методы тампонады ВРВ

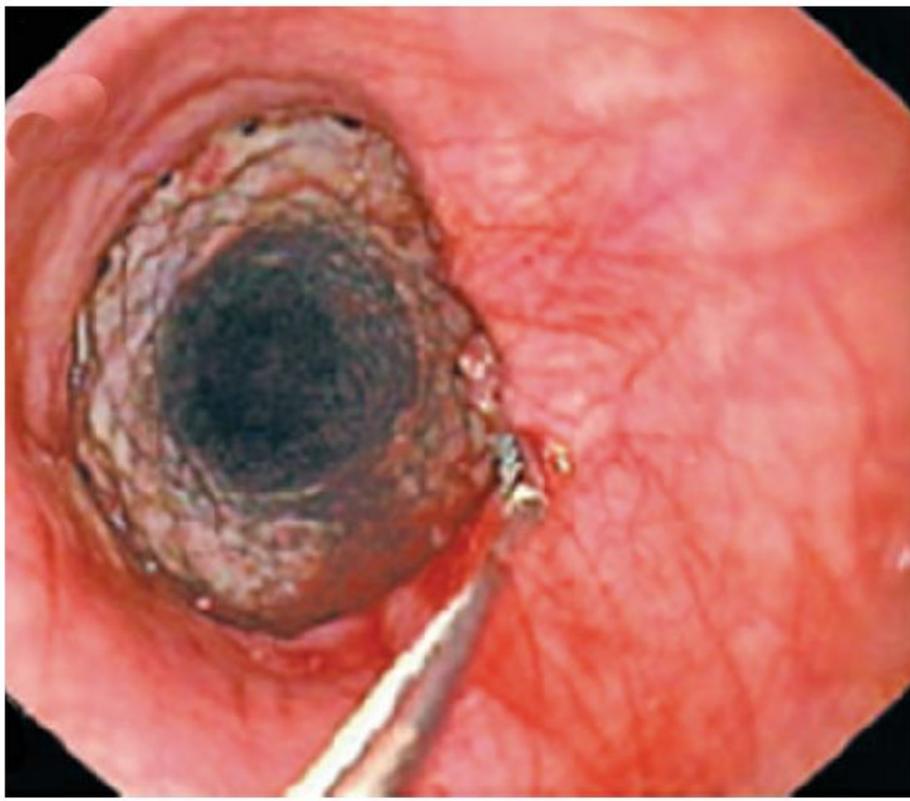
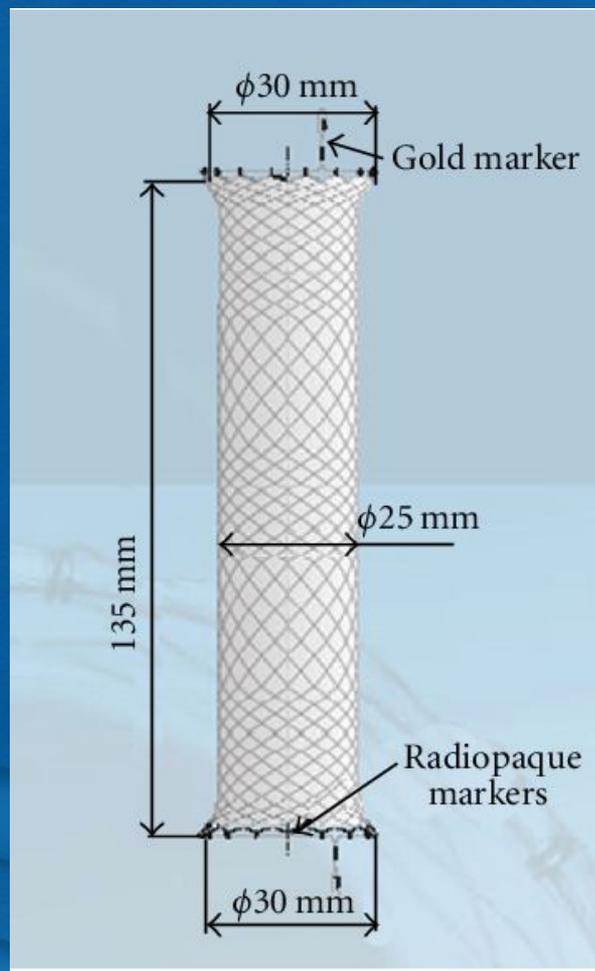
- Тампонада позволяет быстро контролировать кровотечение у более 80% пациентов
- Баллонная тампонада зондом Блэкмора/Миннесота может проводиться на срок до 24 часов
- Временная мера контроля гемостаза, которая предполагает использование более жёстких мер контроля в последующем (в основном TIPS)
- Высокая частота повторных кровотечений при использовании тампонады

# Блэкмор vs Миннесота



- Миннесота имеет дополнительный порт для санации, открывающийся над пищеводным баллоном

# Эндоскопическое стентирование



- В пищевод устанавливается саморасширяющийся стент для сжатия ВРВ и остановки кровотечения

# Эндоскопическое стентирование

- Металлический стент может устанавливаться на срок до 7 дней
- Из осложнений также присутствует риск аспирации, возможность миграции стента с развитием кишечной непроходимости
- Риск развития язв и некроза пищевода меньше, чем при использовании баллонов
- Можно устанавливать повторно и профилактически для устранения ВРВ без кровотечения

# Эндоскопическое стентирование

- Исследование 28 пациентов с неконтролируемым кровотечением из ВРВП (консервативная терапия и эндоскопические вмешательства неэффективны)
- Рандомизированы между использованием зонда Блэкмора и металлического стента
- Выше успех терапии в группе стента (66% vs 20%,  $p=0.025$ )
- Контроль кровотечения лучше (85% vs 47%,  $p=0.037$ )
- Потребности в трансфузии меньше (2 vs 6 гемаконов,  $p=0.08$ )
- Серьёзных побочных эффектов меньше (15% vs 47%,  $p=0.077$ )
- Нет разницы в 6-недельной смертности (54% vs 40%,  $p=0.46$ )

# Гемотрансфузии

N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.

## **Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding.**

Villanueva C<sup>1</sup>, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C.

- 921 пациент с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ и рандомизированы между ограничением гемотрансфузий (при Hgb < 70 г/л) и либеральной стратегией (при Hgb < 90 г/л)
  - Исключались пациенты с ишемией миокарда и смертельными кровотечениями
- Вероятность выживания через 6 недель значимо выше в группе ограничения трансфузий (95% vs 91%, p=0.02)
- Вероятность повторного кровотечения выше в группе либеральной стратегии (10% vs 16%, p=0.01)
- Ограничение гемотрансфузий более выражено снижало смертность пациентам с циррозом печени, особенно класса тяжести А и В

# Гемотрансфузии

- Либеральное переливание эритроцитарной массы – хуже клинические исходы у пациентов с циррозом
- Почему так до конца не понятно, но известно, что либеральная инфузия приводит к ещё большему увеличению давления в *v. porta* (по той же причине не надо назначать большое количество инфузии!)
- Рекомендуется придерживаться консервативной стратегии трансфузии

# Предотвращение повторного кровотечения

- Тампонада/Эндоскопия
- Гемотрансфузии (??)
- Неселективные бета-блокаторы (НСББ)
- Антибиотики
- Увеличение сопротивления сосудов внутренних органов (вазоактивные препараты)
- TIPS

# Гемотрансфузии

- Коррекция коагулопатии без кровотечения не рекомендуется
  - Трансфузии СЗП – риск перегрузки жидкостью и усиления ПГ
  - МНО не является достоверным показателем риска кровотечения у пациентов с циррозом
  - Многие пациенты, несмотря на кровотечение и высокие значения МНО, находятся в прокоагуляционном состоянии и гемостатики могут наоборот привести к тромбозам

# МНО

- Публикация 1981(!) года
- Замерялось время кровотечения у пациентов с циррозом после биопсии печени
- Несмотря на то, что показатели коагулограммы были одинаковы, отмечались выраженные вариации во времени продолжения кровотечения

# МНО

- МНО было клинически валидизировано только для контроля гемостаза у пациентов на антагонистах витамина К!
- При циррозе печени нарушено образование как про-, так и антикоагулянтов, также происходят их качественные изменения
- Разные анализаторы могут давать огромные вариации в показателях коагулограммы (до 26% разницы ПТВ\*)
- Предположительно это связано с использованием анализаторами разных вариаций тканевого фактора
- Использование МНО не является хорошей моделью для определения степени коагулопатии

# МНО

- Ретроспективный анализ 148 пациентов с циррозом печени
- 74 пациента с кровотечениями из ВРВП, 74 без кровотечений, но с ПЭ или асцитом
- МНО в группе пациентов с кровотечениями ниже (1.61 vs 1.74,  $p=0.03$ )
- Пациенты с кровотечениями имели более высокий натрий плазмы, ниже гемоглобин и ниже общий билирубин
- Использование СЗП имело малый эффект на гемостаз

# МНО: выводы

- Показатели коагулограммы (в частности ПТВ и МНО) не являются достоверными для оценки выраженности коагулопатии
- ПТВ и МНО в большей степени отражают нарушения синтетической функции печени, а не коагуляции
- Переливать СЗП сугубо для коррекции показателей коагулограммы нецелесообразно и может быть даже опасно (побочные реакции, перегрузка жидкостью и усиление ПГ)
- Значение МНО не предсказывает риск кровотечения из ВРВП
- Оценка риска кровотечения из ВРВП должна проводиться на основании данных эндоскопии!

# Неселективные бета-блокаторы

- НСББ (пропранолол, надолол) позволяют уменьшить риск повторного кровотечения за счёт снижения сердечного выброса ( $\beta_1$ -эффект) и вазоконстрикции сосудов внутренних органов ( $\beta_2$ -эффект)
- Цель – снижение HVPG  $<12$  мм.рт.ст. или на 20% от исходного значения (эффективно предотвращает повторные кровотечения)
- Дозы НСББ увеличивают до максимально переносимых
- Снижение ЧСС не коррелирует со снижением ПГ
- При отмене НСББ ПГ усиливается и риск кровотечения снова увеличивается – принимаются как постоянная терапия

# Неселективные бета-блокаторы

- Относительные противопоказания: астма, инсулин-зависимый СД, нарушения периферического кровотока
- Самые частые побочные эффекты: общая слабость, усталость, затруднения дыхания
- Как правило проходят при снижении дозы или через несколько месяцев от старта терапии
- В редких случаях требуют отмены и может развиваться синдром отмены
- Считается, что побочные эффекты при приёме надолола случаются реже, чем от пропранолола (~10% vs ~17%)

# Неселективные бета-блокаторы\*

- Около 40% пациентов не отвечают на терапию НСББ
- Использование бета-блокаторов в комбинации с нитратами или спиронолактоном позволяет сильнее уменьшить портальную гипертензию
- Для первичной профилактики кровотечений обе комбинации не показали эффективности
- Для вторичной профилактики использование НСББ и нитратов может уменьшить вероятность повторного кровотечения
- Спиринолактон не показал эффективности в уменьшении риска кровотечений, но позволяет уменьшить задержку жидкости и асцит

# Карведилол\*

- Имеет дополнительно  $\alpha$ -блокирующий эффект → позволяет расширить внутрипечёночные сосуды и улучшить отток крови из v. porta
- Мета-анализ исследований показывает высокую эффективность карведилола в первичной и вторичной профилактике кровотечений из ВРВ, сравнимую с НСББ и эндоскопическим лигированием
- Профиль безопасности не отличается от других вмешательств

# Антибиотики

- Первые исследования с использованием норфлоксацина показали значительное преимущество его применения:
  - Снижается риск бактериальных инфекций
  - Снижается риск раннего повторного кровотечения
  - Снижается больничная летальность
- Преимущество более выражено у пациентов КТ В и С

# Антибиотики

- У пациентов с кровотечениями из ВРВП чаще всего присоединяется Гр- инфекция
- В связи с развитием широкой устойчивости к норфлоксацину, его применение фактически прекратилось
- Рекомендуемый режим АБ профилактики – цефтриаксон 1г/день 7 дней

# Вазоактивные препараты

- ПГ вызывает вазодилатацию артерий внутренних органов
- Вазоактивные препараты предназначены, чтобы вызвать констрикцию сосудов и уменьшить ПГ
- Препараты выбора:
  - Терлипрессин
  - Октреотид
  - Норадреналин

# Вазоактивные препараты: нужны?

- Использование 5-дневных курсов вазоактивных препаратов:
  - Улучшает гемостаз и снижает риск раннего повторного кровотечения при склеротерапии (RR=0.51, 95% CI 0.34-0.78) и лигировании (RR=0.48, 95% CI 0.27-0.83)
  - Снижает риск 7-дневной смертности (RR=0.74, 95% CI 0.57-0.95)
  - Снижает потребность в трансфузии (средняя разница -0.7 гемакона, 95% CI -1.01 - -0.38)

# Терлипрессин

- Синтетический аналог вазопрессина, воздействует на V1 рецепторы и вызывает вазоконстрикцию преимущественно сосудов внутренних органов
- Имеется много исследований низкого качества с использованием терлипрессина
- Общие закономерности:
  - Лучше, чем отсутствие вазоактивных препаратов (OR=2.94,  $p<0.01$ )
  - Снижает больничную летальность (OR=2.44,  $p=0.04$ )
  - Использование без лигирования даёт намного худший гемостаз (OR=14.46,  $p=0.01$ ) и большую потребность в трансфузиях (WMD=1.20,  $p=0.002$ )

# Вазопрессин

- Первый на рынке препарат из группы, раньше более активно использовался, чем терлипессин, но имеет более выраженные побочные эффекты
- Риск осложнений терлипессина меньше (OR=0.15, p=0.02)

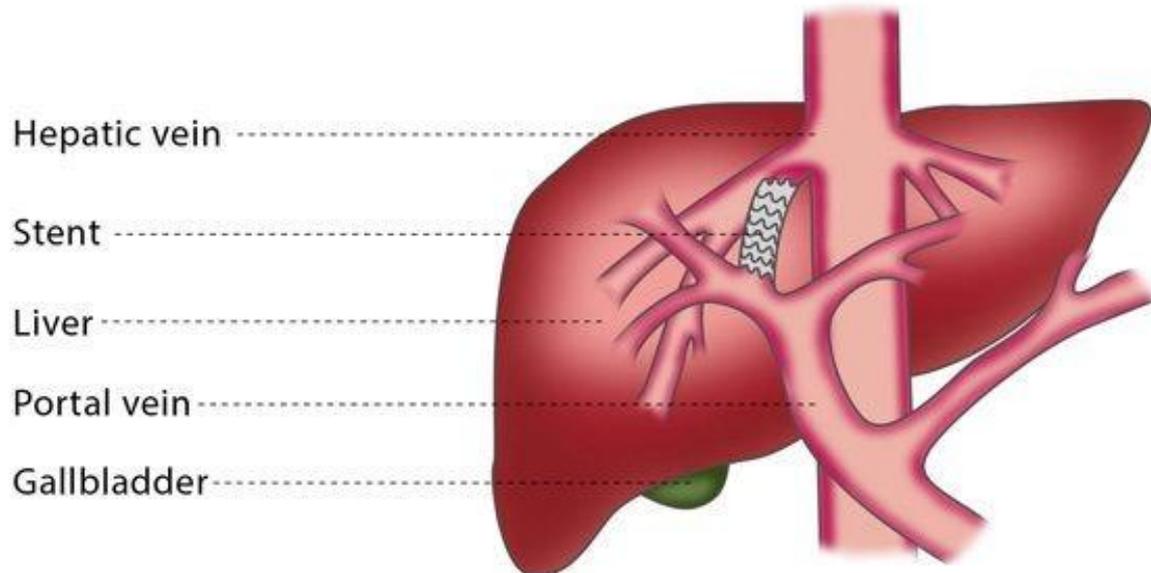
# Октреотид и соматостатин

- Октреотид - синтетический аналог соматостатина
- Период полувыведения соматостатина – 2-3 минуты, октреотида около 90 минут
- В сравнении с вазопрессином и терлипрессином эффективнее первичный гемостаз (OR=0.37, p=0.007)
- Других различий между препаратами не наблюдается (по смертности, повторным кровотечениям, потребности в трансфузиях, продолжительности лечения)

# Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)

- Трансюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование – операция создания шунта между v. porta и печёночными венами

## Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)



# TIPS: показания

- Тяжёлое первичное кровотечение, плохо поддающееся стандартной терапии (лигирование+вазоактивные препараты)
- Тяжёлое повторное кровотечение, несмотря на терапию
- Раннее проведение TIPS имеет смысл у пациентов высокого риска (КТ С или КТ В с активным кровотечением на эндоскопии)
  - Перед TIPS имеет смысл проведения тампонады на 24 часа для контроля кровотечения у таких пациентов (если консервативные методы плохо справляются)

# Раннее TIPS

- 63 пациента с циррозом печени и кровотечением из ВРВ рандомизированы между консервативной терапией и ранним TIPS (первые 72 часа)
- Все пациенты КТ С или КТ В с продолжающимся кровотечением
- Через 16 месяцев:
  - Меньше повторных кровотечений/безуспешности терапии (14 vs 1,  $p=0.001$ ). При этом 7 человек переведены на экстренное TIPS как терапия спасения, 4 из них умерли
  - Ниже смертность (12 vs 4,  $p=0.01$ )
  - Дольше пребывание в ОР
  - Частота побочных реакций сходная

# TIPS без выборки

- 2 исследования использования TIPS с целью предотвращения повторного кровотечения против эндоскопического лигирования+НСББ
- В обоих исследованиях:
  - Ниже риск повторного кровотечения (0% vs 29%, 15% vs 45%)
  - Нет значимой разницы в смертности (32% vs 26%,  $p=0.418$ ; 67% vs 84%,  $p=0.152$ )
- Ранняя печёночная энцефалопатия (в течение 1-го года) в группе TIPS чаще у первого исследования

# TIPS: противопоказания

- Как метод первичного гемостаза
- Тяжёлая сердечная недостаточность
- Тяжёлая легочная гипертензия
- Множественные кисты печени
- Билиарная обструкция
- Гепатома
- Обструкция всех печёночных вен
- Тромбоз v. porta
- Тяжёлая коагулопатия (MHO>5)
- Выраженная печёночная энцефалопатия (TIPS усиливает энцефалопатию!)

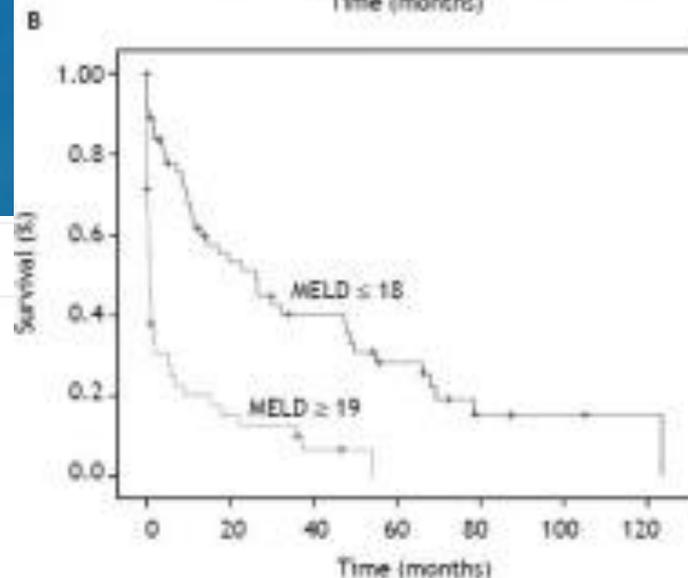
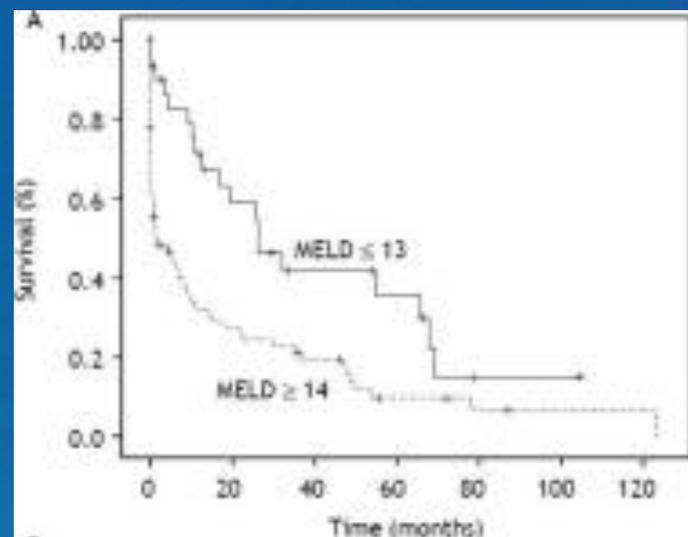
# Шкала MELD

- Учитывает: ПЗТ, креатинин, билирубин, МНО и натрий
- В результате расчёта получается число от 6 до 40
- Изначально шкала разработана для предсказания смертности пациентов после TIPS, впоследствии стала использоваться для оценки потребности в трансплантации
- Наиболее оптимальное использование шкалы – оценка риска TIPS и трансплантации, в каком случае лучше использовать одну тактику или другую

# Шкала MELD

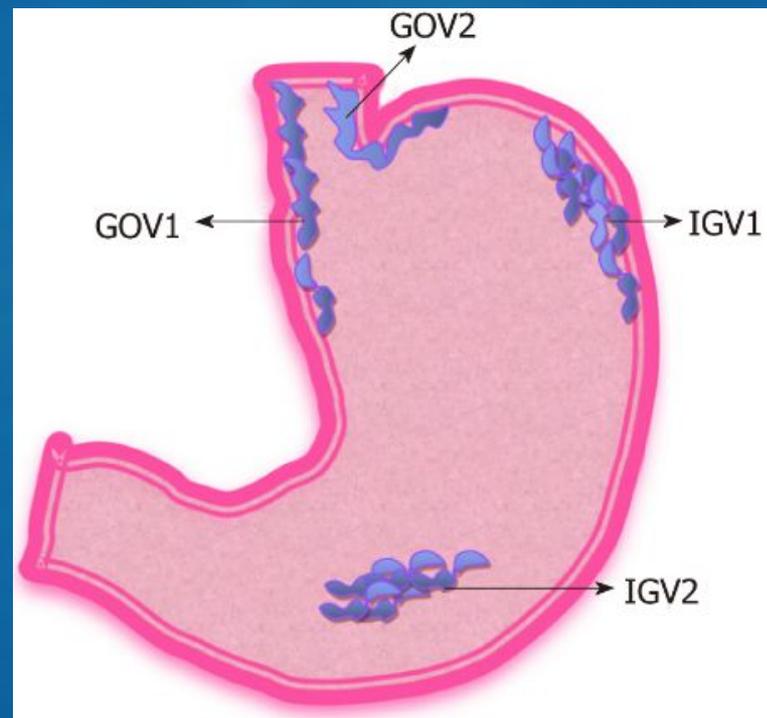
- Значения MELD  $\geq 19$  ассоциированы с высокой летальностью после TIPS
- Для таких пациентов как терапию спасения можно рассматривать трансплантацию печени
- Тем не менее, относитесь к MELD дифференцированно\*

MELD score range	90-day mortality rate
$\leq 10$	9% (1/11)
11-18	13% (6/45)
19-25	36% (8/22)
$\geq 26$	83% (19/23)



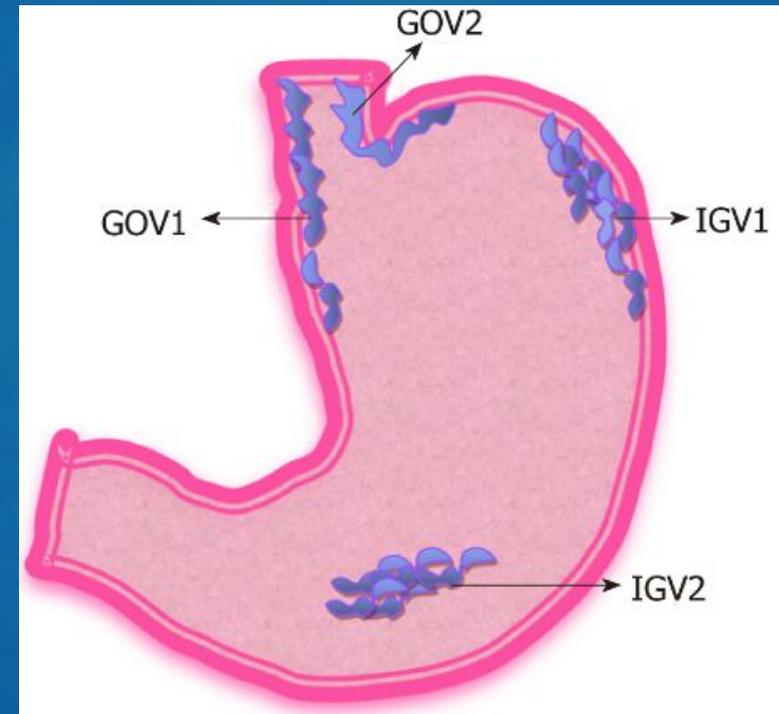
# ВРВ желудка

- До 20% всех пациентов с циррозом печени
- ВРВ желудка разделяются на гастроэзофагеальные (GOV, самые частые GOV1 – до 75% пациентов) и изолированные гастриальные (IGV)



# ВРВ желудка

- Высокий риск кровотечения:
  - $IGV1 > GOV2 > GOV1$
  - Большой размер
  - Класс тяжести цирроза
  - Эндоскопические признаки
- IGV1 и GOV2 могут проявляться у пациентов без цирроза печени. В этом случае следует искать тромбоз v. porta или селезёночной вены
- Проблема IGV1 и GOV2 также в высоком риске повторного кровотечения (90% в первый год)



# ВРВ желудка

- Общие принципы терапии такие же
- Проблема: только маленькие по размеру ВРВ можно лигировать, а также можно захватить противоположную стенку желудка. Если невозможно лигировать ВРВ, то более предпочтительным методом контроля является склеротерапия
- GOV1 – если есть возможность лигирования, то лигировать ВРВ
- Другие случаи:
  - Склеротерапия склерозирующим раствором
  - Склеротерапия тромбином
  - Склеротерапия цианоакрилатовым клеем

# Тромбин

- Быстро вызывает коагуляцию при наличии тромбоцитов и фибриногена
- Исследование безопасности и эффективности раствора тромбина как склерозанта у 37 пациентов с кровотечениями из ВРВ
- У 4/33 (10.8%) пациентов с ВРВЖ были повторные кровотечения
- Использование тромбина являлось отличной альтернативой склерозирующим растворам и продемонстрировало хорошую безопасность

# Цианоакрилатовый клей

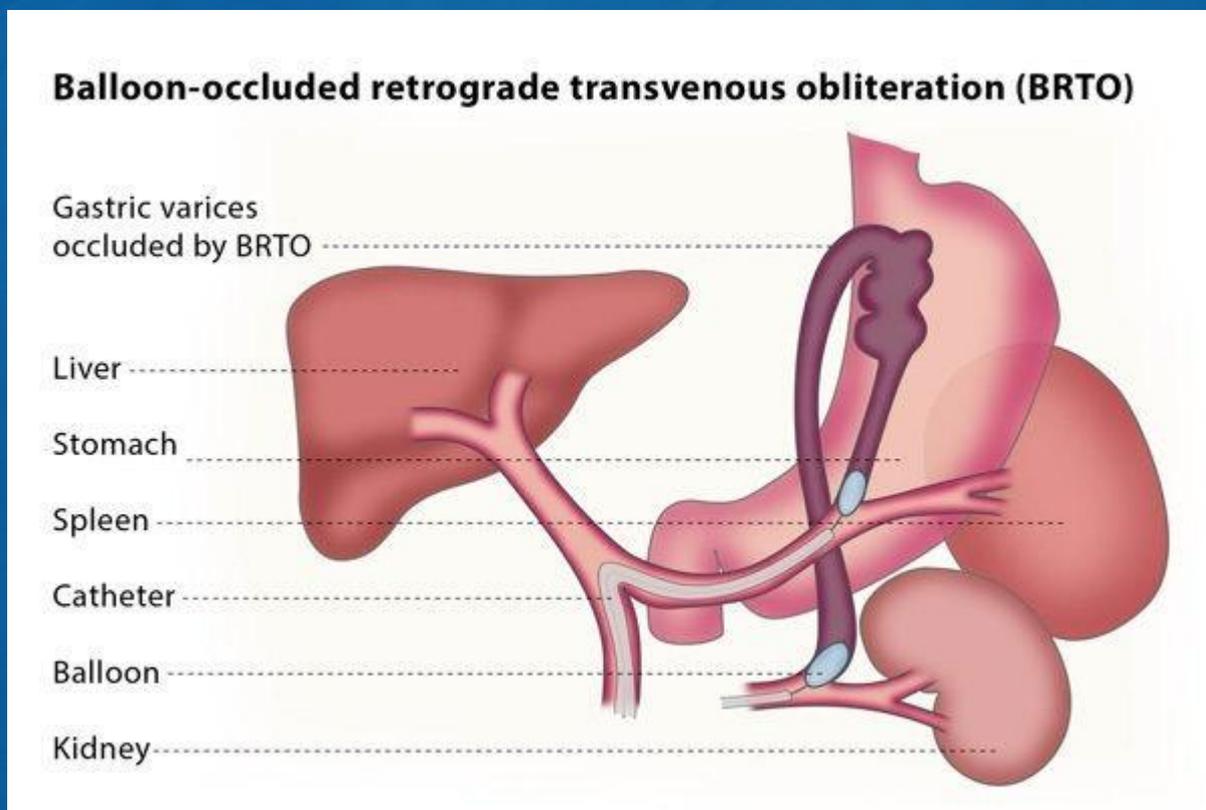
- Получил распространение в некоторых странах как альтернатива склерозирующим растворам
- Существующие исследования включают малые выборки и имеют высокий риск предвзятости
- По имеющимся данным наблюдается равноэффективный существующим склерозантам контроль первичного кровотечения
- Использование клея может уменьшить частоту повторного кровотечения
- Требуются более масштабные исследования для подтверждения эффективности

# TIPS

- Хороший способ контроля первичного кровотечения, особенно из IGV1 и GOV2
  - Даже если такое кровотечение успешно поддастся консервативной/склерозирующей терапии, всё равно рекомендуется TIPS в связи с очень высоким риском повторного кровотечения
- К сожалению нет исследований использования раннего TIPS для ВРВЖ
- Возможна эмболизация кровоточащих сосудов вместе с проведением TIPS

# Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BARTO)

- Эндоваскулярный способ эмболизации ВРВ
- Подходит для ВРВ с большими желудочными и спленоренальными коллатералями



# Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BROTO)

- Плюсы:
  - Нет внутрипечёночного шунта
  - Не влияет на развитие энцефалопатии
- Минусы:
  - Увеличение портального кровотока – усиление ПГ
  - Может потребоваться TIPS

# Вторичная профилактика

- Малое количество исследований посвящено вторичной профилактике ВРВ желудка и других коллатералей (кроме ВРВП)
- Рекомендуется придерживаться тех же стратегий, что и при профилактике ВРВП

# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# АСЦИТ

- Асцит – наличие в брюшной полости свободной жидкости
- Часто сопровождается двумя патогенетически связанными проблемами – гипонатриемией и спонтанным бактериальным перитонитом (СБП)



# Асцит: патогенетические основы



# Асцит: проблемы

- Проблемы, связанные с асцитом:
  - Боль и дискомфорт пациента
  - Трудности дыхания
  - Трудности передвижения
  - Снижение аппетита
  - Гепатогидроторакс
  - Почечное повреждение
  - Задержка натрия с гипонатриемией
  - СБП
  - Гипотензия при гипердинамическом типе кровообращения

# Асцит: диагностическая помощь

- Асцит может быть связан не только с циррозом печени. Для уточнения причины асцита и определения наличия СБП можно провести диагностическую пункцию:
  - ПГ как этиология асцита подтверждается при  $SAAG \geq 1.1$  г/дл\* (т.е. в асцитической жидкости значительное количество альбумина)
  - Количество нейтрофилов  $>250/\text{мм}^3$  достаточно чувствительно для подтверждения СБП
  - Другие исследования асцитической жидкости могут проводиться для уточнения диагноза (посевы\*\*, анализ на атипичные клетки, микобактерии)

# Асцит: лечение

- Ограничение потребления соли (до 2 г в день)
- Диуретики
- Высокообъёмный парацентез
- TIPS
- Трансплантация печени
- Перитонеовенозные шунты

# Асцит: диуретики

- Консервативный способ лечения асцита – уменьшение ОЦК с помощью диуретиков и возвращение жидкости в циркуляторное русло
- Основная цель – достижение небольшого отрицательного водного баланса, нормализация электролитных нарушений
- Однако терапия диуретиками также черевата проблемами: усиление гипонатриемии, гипер- или гипокалиемия, гипотензия, дегидратация, азотемия
- Тем не менее, терапия диуретиками должна всегда предшествовать парацентезу или TIPS, а последние рассматриваться только при её неэффективности

# Доступные диуретики

Диуретик	Доза	Время максимального эффекта	Продолжительность действия
Фуросемид (петлевой диуретик)	40-160 мг	1-2 ч	6-8 часов
Спиронолактон (антагонист альдостерона)	100-400 мг	48 ч	2-3 дня
Эплеренон (антагонист альдостерона)	100-400 мг	1.5 ч	2-3 дня
Амилорид (блокатор Na каналов эпителия)	5-20 мг	6-10 ч	24 часа
Толваптан* (акваретик – антагонист вазопрессина)	15-60 мг	2-4 часа	12 часов

# Диуретики: алгоритм использования



# Диуретики: проблемы

- Наличие почечного повреждения не является само по себе поводом отмены диуретиков, однако лучше в таком случае перейти на петлевые диуретики (предотвращение гиперкалиемии, более мощный эффект)
- При выраженном почечном повреждении рекомендуется назначать диуретики с учётом электролитов мочи
- При слабом ответе на терапию сначала увеличивать дозы петлевых диуретиков, затем прочих

# Диуретики: проблемы

- При развитии гинекомастии сменить спиронолактон на амилорид (эквивалентная доза в 10 раз меньше)
- Развитие тяжёлой гипонатриемии – отменить все диуретики
- При резистентности к диуретикам прибегать к максимально переносимым дозам
- При устойчивости к диуретикам и непереносимости терапии рассмотреть TIPS

# Диуретики: резистентность

- Оценка резистентности к диуретикам проводится по клиническим и лабораторным показателям:
  - Оценка почечной функции
  - Оценка выраженности асцита и вызванных им клинических проявлений
  - Оценка лабораторных показателей

# Лабораторные тесты натрийуреза

Предложено несколько тестов для оценки ответа на терапию диуретиками:

- Суточная экскреция натрия
  - Потери более 78 мэкв натрия\* в день говорят об эффективности проводимой терапии
  - Тест требует суточного сбора мочи – трудоёмок и может быть сложен у пациентов с циррозом
- Натрий в разовой порции мочи
  - Имеет малую точность (ввиду вариабельности плазменных концентраций диуретиков на фоне терапии)
  - Полезны значения, близкие к 0 ммоль/л (резистентность) или >100 ммоль/л (адекватный ответ)

# Лабораторные тесты натрийуреза

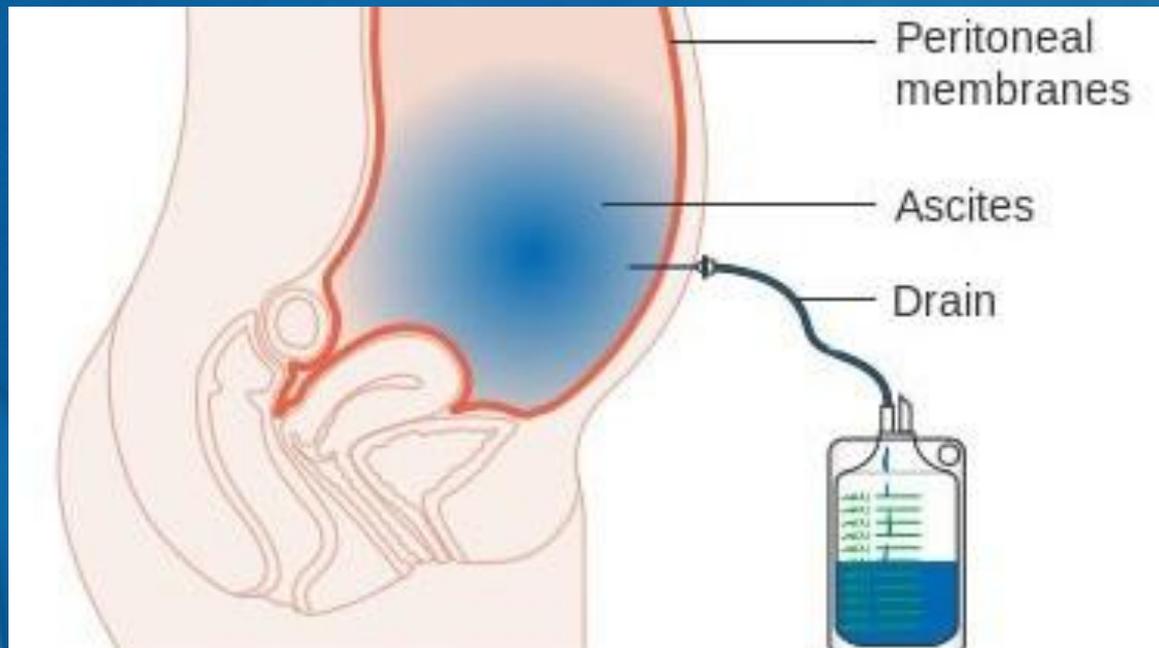
- Соотношение Na/K в моче (однократная порция)
  - Наиболее популярный тест т.к. прост и уже имеет неплохую доказательную базу
  - Соотношение  $>1$  свидетельствует об эффективности диуретической терапии
- Экскреция натрия на фоне фуросемида
  - Пациенту даётся болюс 80 мг фуросемида и собирается моча за следующие 8 часов
  - Экскреция менее 50 мэкв натрия свидетельствует о резистентности

# Оценка резистентности к диуретикам

Диуретики	Клин. ответ	Na/K	Интерпретация	Решение
Не получает	+	Н/д	Ограничения соли достаточно	Не назначать диуретики
Не получает	-	< 1	Ограничения соли недостаточно	Низкие дозы диуретиков
Низкие-средние дозы	+	> 1	Хороший ответ на терапию	Не менять дозы диуретиков
Низкие-средние дозы	+, но ↑азотемия	> 1	Хороший ответ на терапию	Снизить дозы, пока сохраняется ответ
Увеличение дозы	+, но ↑азотемия	> 1	Хороший ответ, но не переносит терапию	Парацентез или TIPS
Получает	-	> 1	Скорее всего не ограничивает соль	Не менять дозы, ограничить соль
Низкие-средние дозы	-	< 1	Не отвечает на терапию	Увеличить дозы
Максимальные дозы	-	< 1	Резистентность	Парацентез или TIPS

# Асцит: парацентез

- Парацентез – пункция брюшной полости и дренирование жидкости оттуда
- Не имеет смысла при низких объёмах жидкости в БП (консервативная терапия с достижением отрицательного водного баланса лучше)



# Парацентез: проблемы

- Дренирование больших объёмов жидкости (4-12 л) приводит к выраженной потере белка
- Сама по себе асцитическая жидкость богата белком (10-20 г/л альбумина) и её удаление приведёт к быстрой повторной секвестрации жидкости в брюшную полость
- В результате до 30% пациентов на фоне высокообъёмного парацентеза имеют клинически значимую гипотензию
- Т.к. гемодинамические компенсаторные способности низкие (и так наблюдается гипердинамическое кровообращение), то такая гипотензия может стать летальной

# Парацентез: проблемы

- Для адекватного предотвращения потери белка и повторной ресеквестрации жидкости пациенты требуют достаточно больших доз альбумина – 10-20 грамм альбумина на 1л дренированной жидкости (такое количество белка они примерно и теряют)
- Второй способ предотвращения гипотензии – увеличение дренирования по времени, чтобы контролировать гемодинамику и параллельно вводить альбумин
- Ещё одна проблема – резкая декомпрессия органов брюшной полости
  - Рутинная практика – накладывать повязку на живот, чтобы создать тот же уровень внутрибрюшного давления и постепенно ослаблять её

# Асцит: TIPS и трансплантация

Диуретики

Непереносимость  
или устойчивость

Хороший ответ

Рассмотреть TIPS

MELD  $\geq$  20

Абсолютное  
противопоказание

MELD < 15

MELD  $\geq$  15

Рассмотреть  
трансплантацию

Оценка других  
противопоказаний

Нет противопоказаний

TIPS

# Асцит: TIPS и трансплантация



# Асцит: СБП

- Спонтанный бактериальный перитонит – разновидность перитонита, развивающаяся вследствие транслокации бактерий из кишечника в брюшную полость
- НЕ требует хирургического лечения
- Консервативная терапия:
  - АБ профилактика при асците без СБП
  - АБ терапия при наличии СБП
  - Потенциально полезны альбумин и октреотид за счёт уменьшения ПГ

# Асцит: СБП

- Самые частые возбудители СБП – *E. Coli* и др. Грамаэробные бактерии
- В последние годы увеличивается частота внутрибольничных штаммов при развитии СБП, в частности *E. faecalis* и *E. faecium*
- Для начала эмпирической терапии рекомендуется использовать цефалоспорины 3-го поколения (предпочтительнее цефотаксим, однако больше исследований с цефтриаксоном)
- Раньше рекомендовались профилактика и лечение СБП норфлоксацином, однако ввиду развития резистентности, от такой практики отказались

# Асцит: СБП

- Ввиду развития устойчивости и возможных осложнений от антибиотиков, рекомендуется проводить АБ профилактику 3-м группам пациентов:
  - Пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями – первичная профилактика
  - Пациенты с низким общим содержанием белка в асцитической жидкости ( $<1$  г/дл) – первичная профилактика
  - Пациенты с СБП в анамнезе – вторичная профилактика

# Асцит: СБП

Причина терапии	Антибиотик	Продолжительность
Первичная профилактика: ЖКК	Цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон) При умеренно выраженной патологии печени возможно норфлоксацин	Первые 5 суток от ЖКК
Первичная профилактика: асцит с общим белком < 1г/дл	Норфлоксацин или ко-тримоксазол	До разрешения асцита, возможно и более длительно
Вторичная профилактика	Норфлоксацин Альтернативно – ципрофлоксацин или ко-тримоксазол	Повторные СБП имеют очень высокую летальность – рекомендуется продолжительная АБТ и решение об ОТП

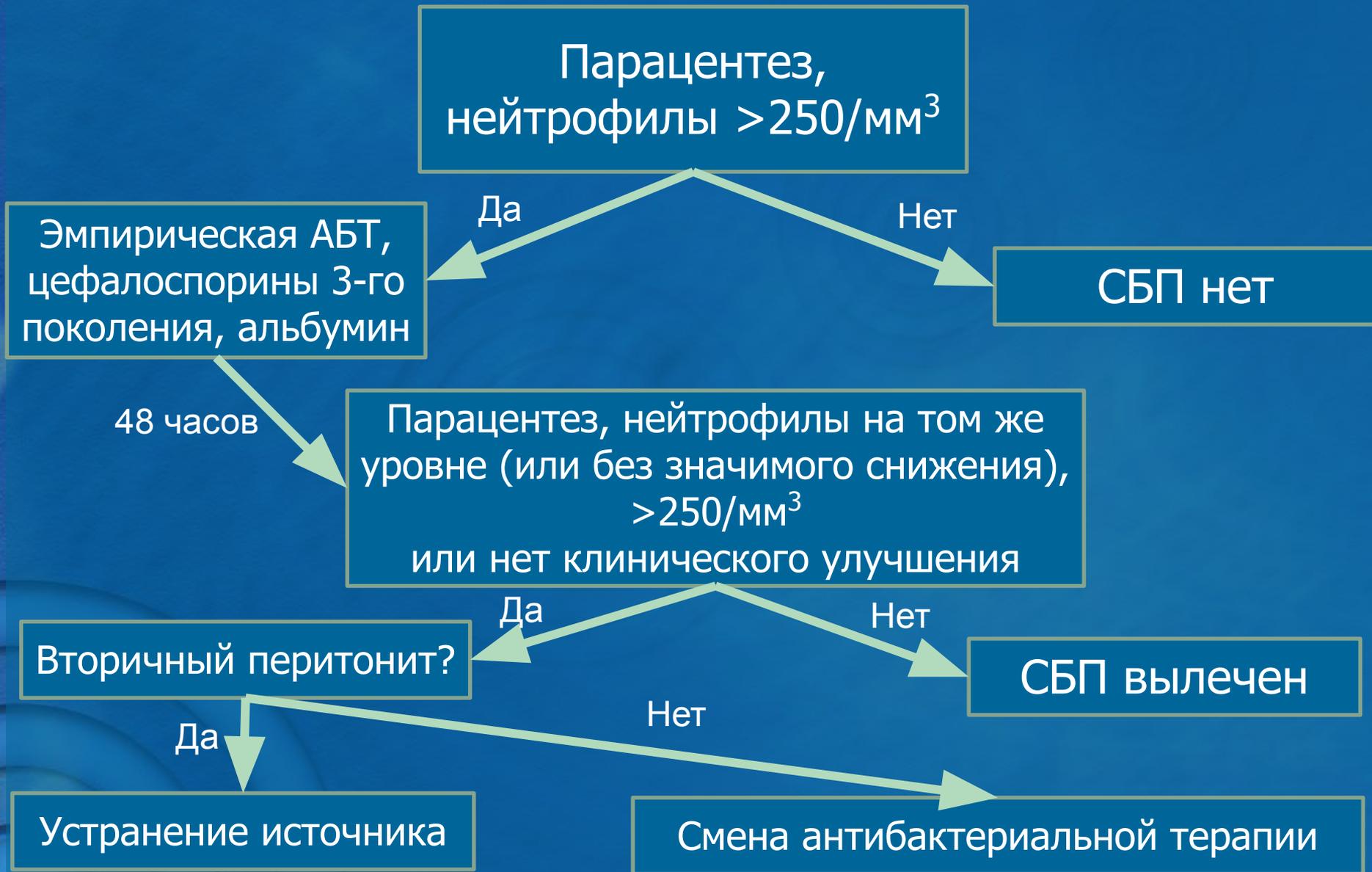
# Асцит: СБП

- У 30% пациентов с СБП развивается гепаторенальный синдром
- Для профилактики развития ГРС рекомендуется введение альбумина:
  - 1.5 г/кг в первые сутки
  - 1 г/кг на 3-е сутки

# Асцит: Альбумин для профилактики ГРС

- Рандомизированное исследование пациентов с СБП
- 126 пациентов разделены на группы цефотаксим и цефотаксим+альбумин
- В группе цефотаксим+альбумин значимо ниже частота развития почечного повреждения (10% vs 33%,  $p=0.002$ )
- Смертность через 3 месяца также значимо ниже (22% vs 41%,  $p=0.03$ )

# Асцит: СБП



# Асцит: гипонатриемия

- У пациентов с циррозом печени происходит активация РААС, а также АДГ
- Происходит значительная задержка жидкости и Na, а ввиду увеличения АДГ – задержка жидкости часто преобладает над Na → гипонатриемия
- Наиболее частый вариант – гиперводемическая гипонатриемия, более редкий – гиповодемическая гипонатриемия

# Асцит: гиповолемич. гипонатриемия

- Обычно является результатом длительного отрицательного баланса натрия и повышенных потерь жидкости
- У таких пациентов часто разрешается асцит и отсутствуют прочие отёки
- Коррекцию гиповолемической гипонатриемии можно проводить инфузионными растворами
- Если проводилась терапия диуретиками – снизить дозы или отменить их

# Асцит: гиперволемич. гипонатриемия

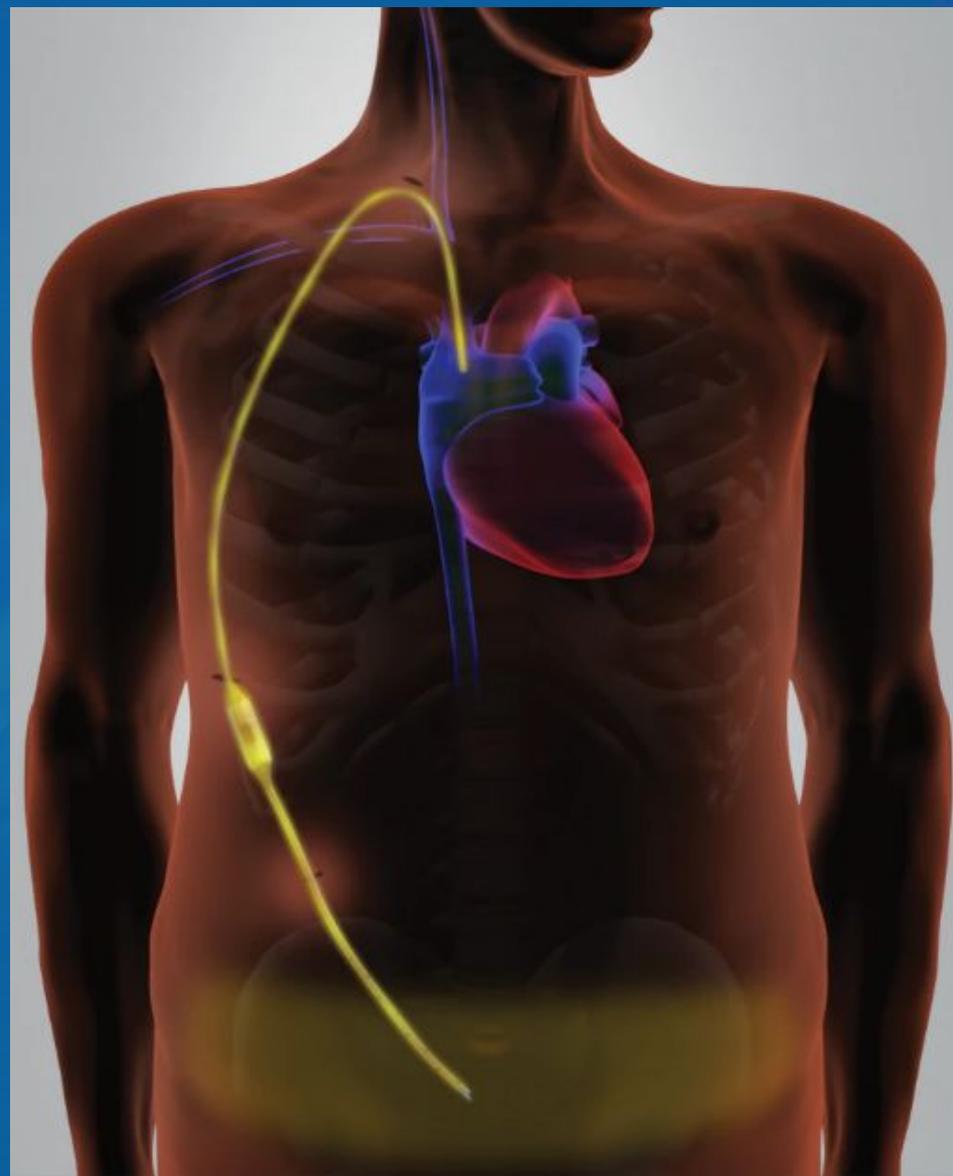
Уровень натрия	Проявления	Подход	Заметки
130-135	Нет или спазмы мышц	Осторожно снизить дозы диуретиков	Самые «популярные» уровни Na плазмы
125-130	AMS* ПЭ	Снизить дозы или отменить диуретики Ограничить потребление воды <1.5л/сутки	Возможно чрезмерное употребление воды Ограничение жидкости может быть проблемным и даёт отсроченный ответ
120-125	Судороги Отёк мозга	Ограничение воды <1.5 л/сутки Акваретик (кониваптан, толваптан)	Осторожно следить за повышением уровня Na (не должны превышать 8-10 ммоль/л за сутки) – риск развития осмотической демиелинизации
<120	Вклинение ГМ Смерть	Акваретик	Безопасность длительной терапии акваретиками остаётся спорной (> 1 месяца)

# Асцит: гиперводемич. гипонатриемия

- Такие пациенты плохо отвечают на коррекцию инфузионными растворами, поэтому введение избыточной жидкости не рекомендуется – может только усилить асцит
- Применение альбумина может улучшить исходы, но пока нет чётких данных, подтверждающих данную точку зрения

# Перитонеовенозные шунты

- Денверовский шунт – шунт, один конец которого вводится в БП для дренирования асцита, а другой в вену на выбор (чаще всего из системы верхней полой вены)
- Имеется небольшой насос, который обеспечивает односторонний поток крови
- Кроме того, насос можно мануально сжимать для проверки работы шунта

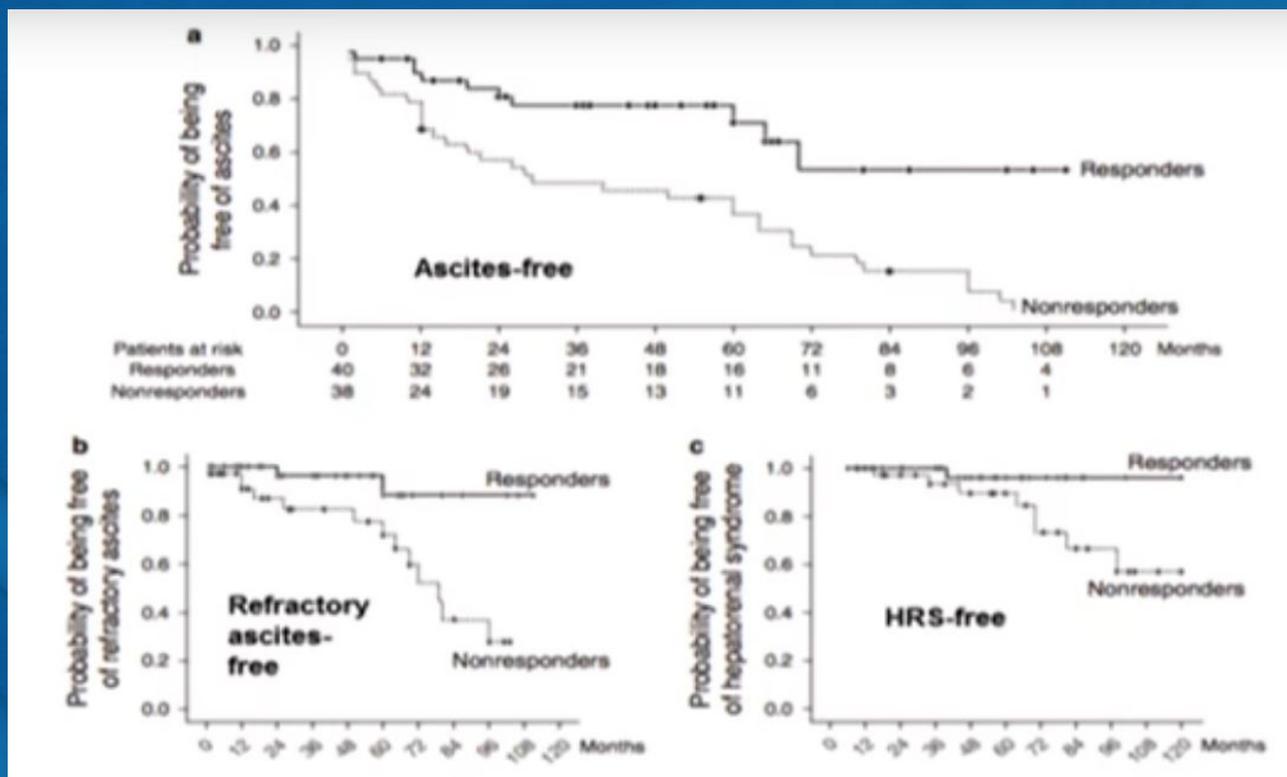


# Перитонеовенозные шунты

- Являются вариантом лечения для пациентов, которые не годны к проведению TIPS и трансплантации
- Может вызывать тяжёлые осложнения в виде сепсиса, ДВС синдрома и декомпенсации ССС в 10% случаев
- У 30% пациентов требует замены из-за того, что забивается клапан
- На сегодня имеет больше паллиативное значение т.к. повторные парацентезы считаются более безопасной альтернативой

# Асцит: бета-блокаторы

- Если бета-блокаторы применяются у пациентов без асцита и происходит снижение HVPG  $\geq 10\%^*$ , клинические исходы улучшаются (меньше риск резистентного асцита, гепаторенального синдрома)

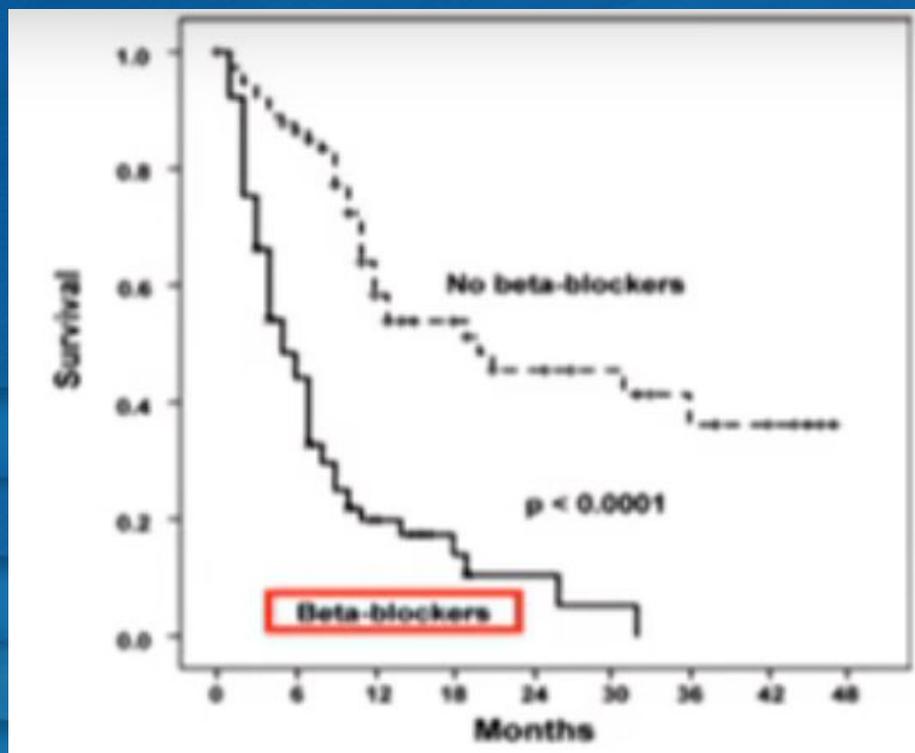


# Асцит: бета-блокаторы

- Использование бета-блокаторов у пациентов с резистентным асцитом увеличивает частоту циркуляторной дисфункции после парацентеза
  - 8/10 пациентов, получавших ББ, имели циркуляторную дисфункцию после парацентеза
  - Только 1 из 10 пациентов, не получавших ББ, имел циркуляторную дисфункцию после парацентеза

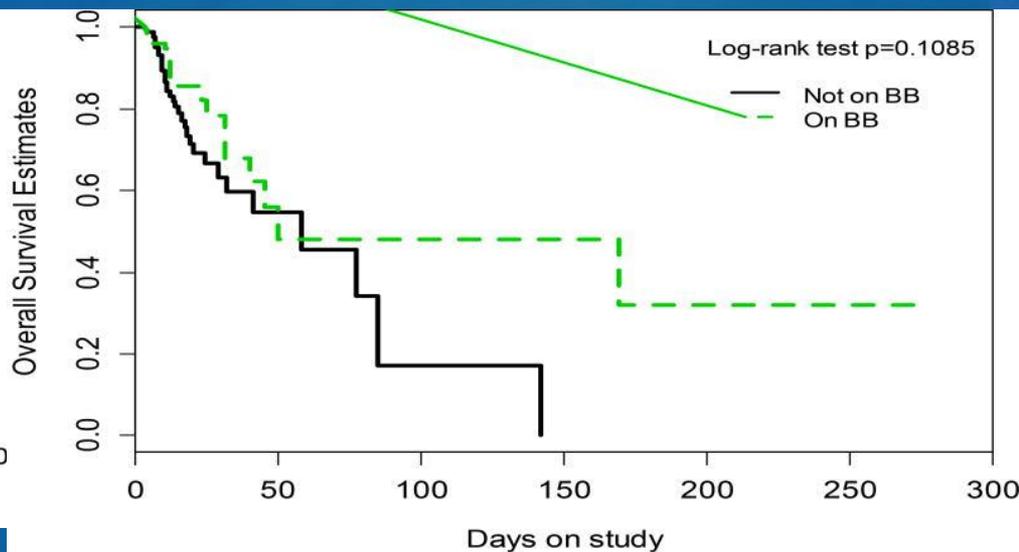
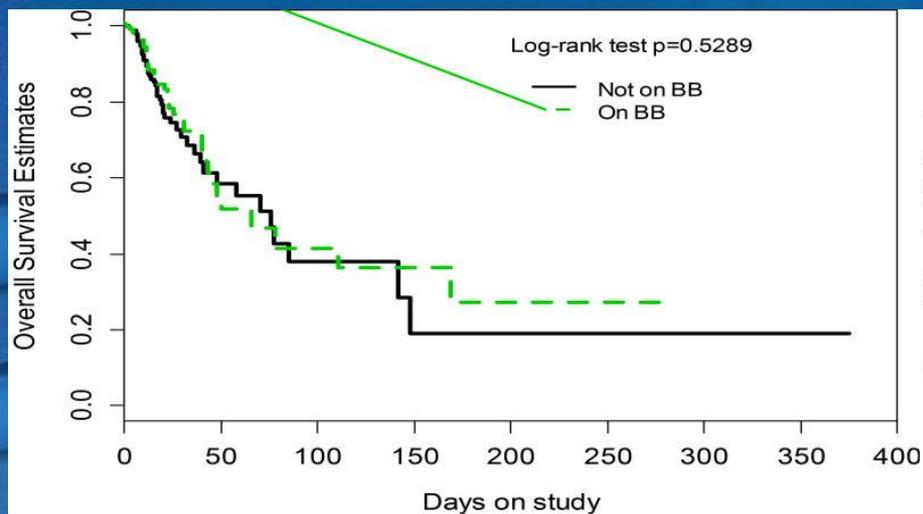
# Асцит: бета-блокаторы

- Использование бета-блокаторов являлось независимым фактором риска смерти у пациентов с асцитом (в частности для данного исследования – использование пропранолола)



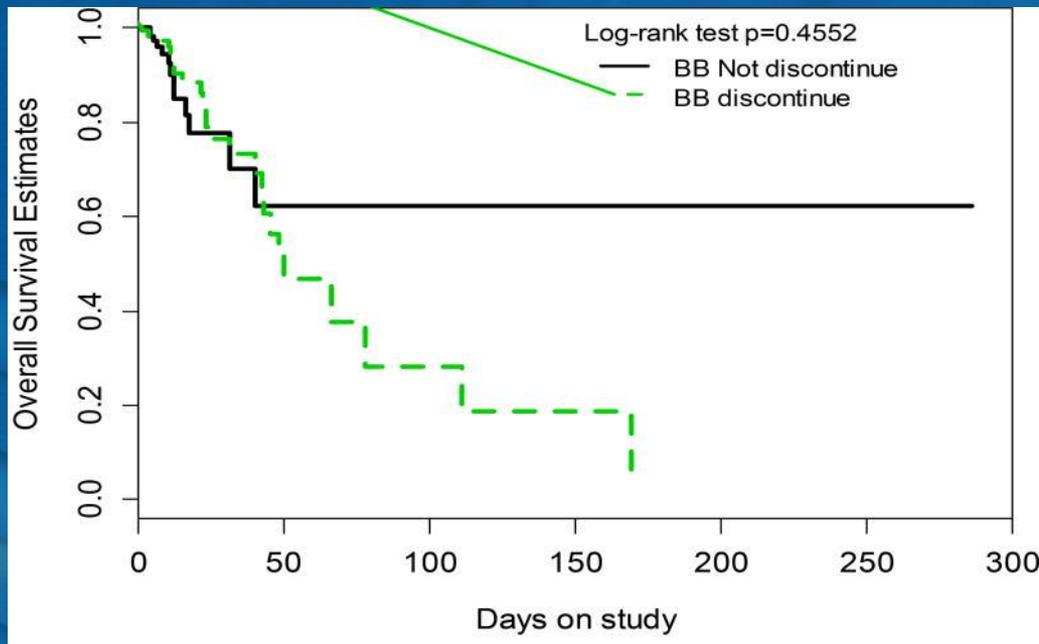
# Асцит: бета-блокаторы

- Более новые данные говорят в пользу безопасности бета-блокаторов при асците (в т.ч. резистентном), если они своевременно отменены (по показаниям!)
- Левый график – все пациенты, правый – пациенты с резистентным асцитом
- Значимой разницы в смертности не наблюдалось



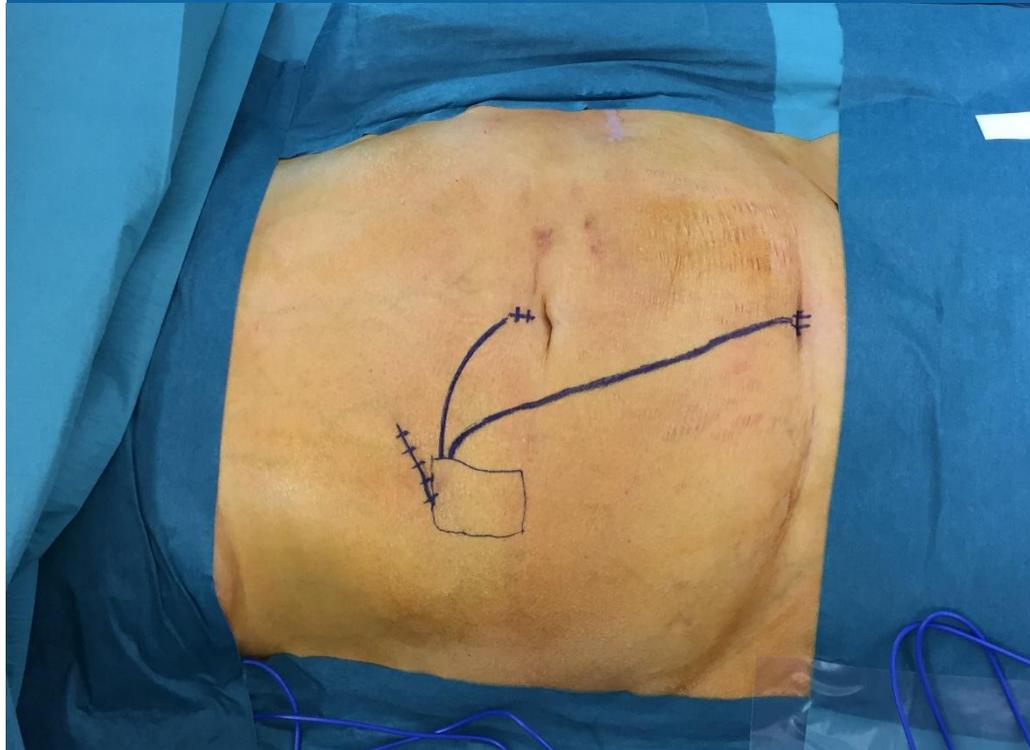
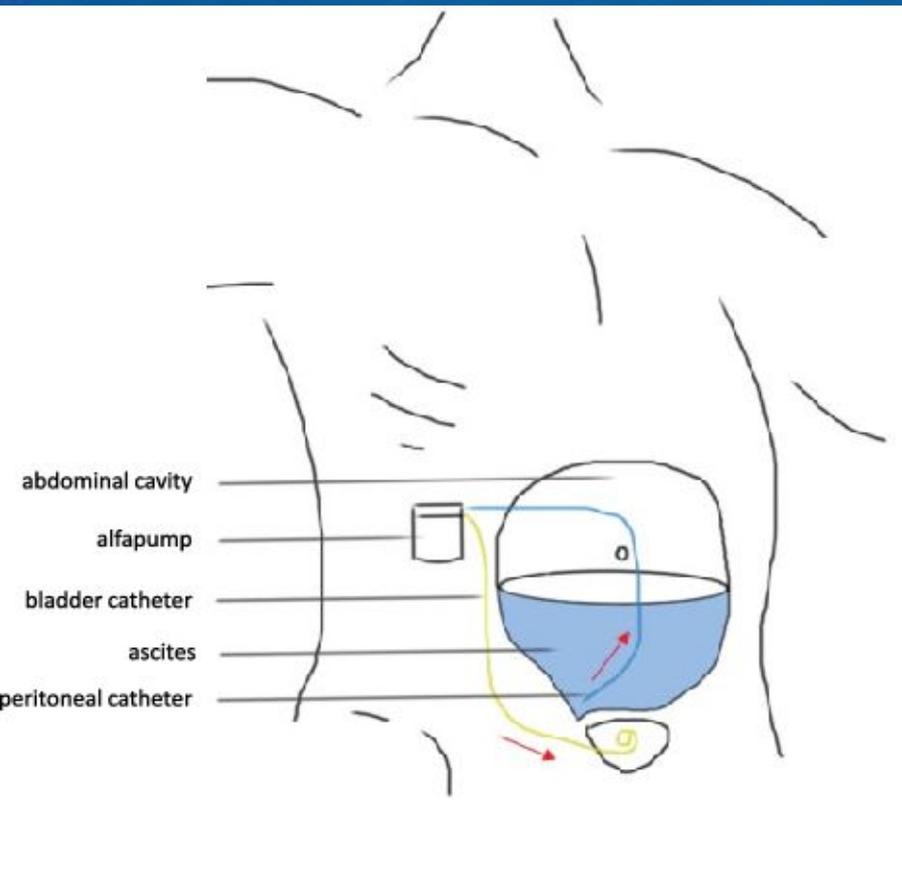
# Асцит: бета-блокаторы

- В данном исследовании 49% пациентов на ББ требовали их отмены (низкое АД, почечное повреждение, инфекция)
- Потребность в отмене ББ значимо не влияла на смертность



# Перитонео-пузырный насос

- В клинических испытаниях ещё один способ лечения асцита – перитонео-пузырный насос
- Жидкость перекачивается из БП в МП



# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Гепаторенальный синдром

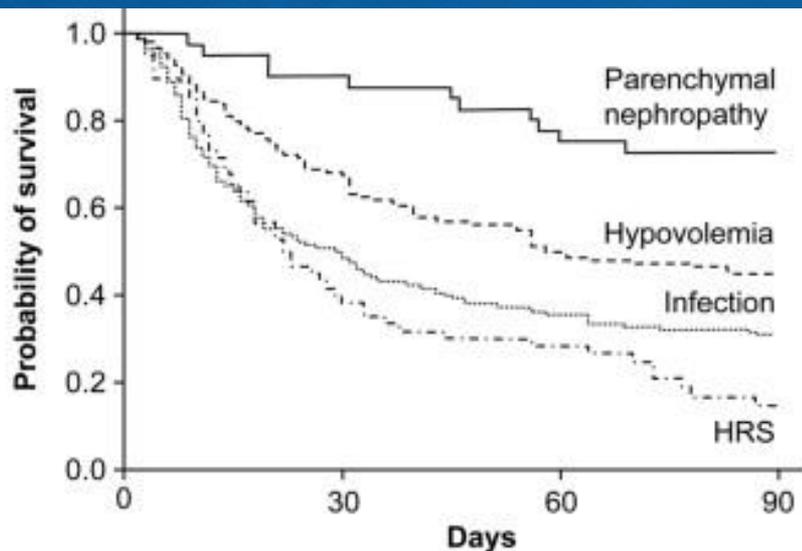
- Гепаторенальный синдром – частный случай почечной патологии у пациентов с хроническим поражением печени
- До 20% пациентов с ХПН, которые поступают в стационары, имеют ОПП
- Тем не менее, не каждый пациент, который имеет ОПП подпадает под марку ГРС
- ГРС – более конкретный вид повреждения, который ассоциируется с высокой смертностью

# Причины ОПП

- Исследование причин и смертности от ОПП у пациентов с циррозом печени
- Все пациенты разделены на 4 группы причин:
  - Инфекция/сепсис. Заболеваемость – 46%, смертность – 69%
  - Гиповолемия. Заболеваемость – 32%, смертность – 54%
  - Гепаторенальный синдром. Заболеваемость – 13%, смертность – 85%
  - Паренхиматозное повреждение. Заболеваемость – 9%, смертность – 27%

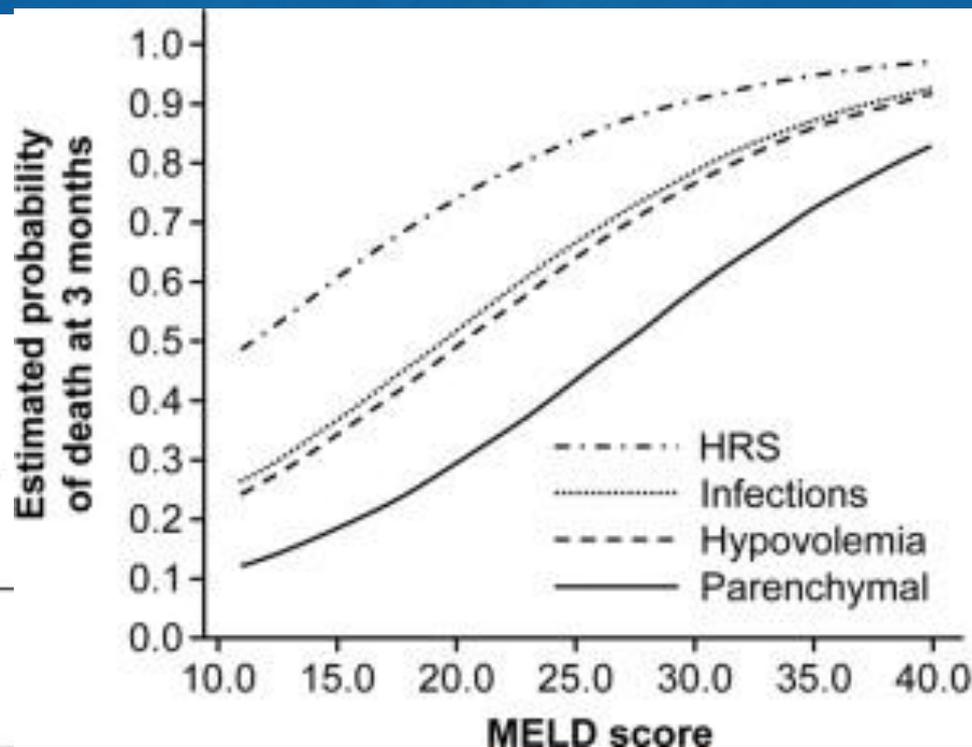
# Причины ОПП

- Среди указанных причин выживаемость при ГРС наименьшая, прогрессия значения MELD наибольшая



Patients at risk

- Parenchymal nephropathy	41	36	31	29
- Hypovolemia	149	98	70	62
- Infection	213	96	65	53
- HRS	60	24	16	7



# ГРС: критерии

- Критерии ГРС\*
  - Цирроз печени с асцитом
  - Нет улучшения почечной функции через 48 часов отстранения от диуретиков и на фоне инфузии альбумина (1 г/кг в день)
  - Отсутствие шока
  - Не получает нефротоксичные лекарства и не получал в ближайшее время
  - Нет других значимых признаков почечного повреждения (протеинурия  $<0.5$  г/сут, отсутствие клеток в моче, почки нормальные при визуализации)

# Креатинин??

- Креатинин не является надёжным отражением почечной функции у пациентов с циррозом печени
  - Выраженная потеря мышечной массы → пониженное образование креатинина
  - Повышенная экскреция креатинина почечными канальцами
  - Разведение креатинина плазмы увеличением объёма распределения (вазодилатация, асцит)
  - Высокие уровни билирубина взаимодействуют с лабораторными анализаторами креатинина
- Результат - нет однозначного консенсуса по постановке диагноза ОПП у пациентов с ХПН, активно рассматривается роль биомаркёров

# ГРС: патофизиология

- Патогенез ГРС полностью не остаётся ясным
- ГРС считается результатом нарушения внутрипочечного кровотока т.к. при циррозе печени с ПГ и асцитом имеется дисбаланс вазоконстрикторов и вазодиллятаторов
  - ПГ стимулирует вазодилляцию сосудов внутренних органов для уменьшения притока крови к v. porta
  - Увеличение сосудистого русла стимулирует повышение сердечного выброса, что стимулирует задержку жидкости и образование вазоконстрикторов
- Трансплантация печени приводит к полному разрешению ГРС

# ГРС: типы

- Различают 2 типа ГРС
  - ГРС 1 типа: быстрое снижение почечной функции, чаще всего вызванное СБП (до 25% пациентов с СБП). Без лечения 50% пациентов умирает через 2 недели, практически 100% летальность через 3 месяца\*
  - ГРС 2 типа: умеренное и стабильное снижение почечной функции. Чаще всего наблюдается у пациентов с диуретик-резистентным асцитом. Средняя выживаемость 3-6 месяцев

# ГРС: отличия от ОПП

- Отличия от прочих причин ОПП:
  - Нет улучшения от инфузионной терапии и диуретиков
  - Нет клеток эпителия в моче
  - Нет визуализируемых изменений почек
  - На мочи  $< 10$  мэкв/л (ниже, чем при преренальном ОПП)

# ГРС: лечение

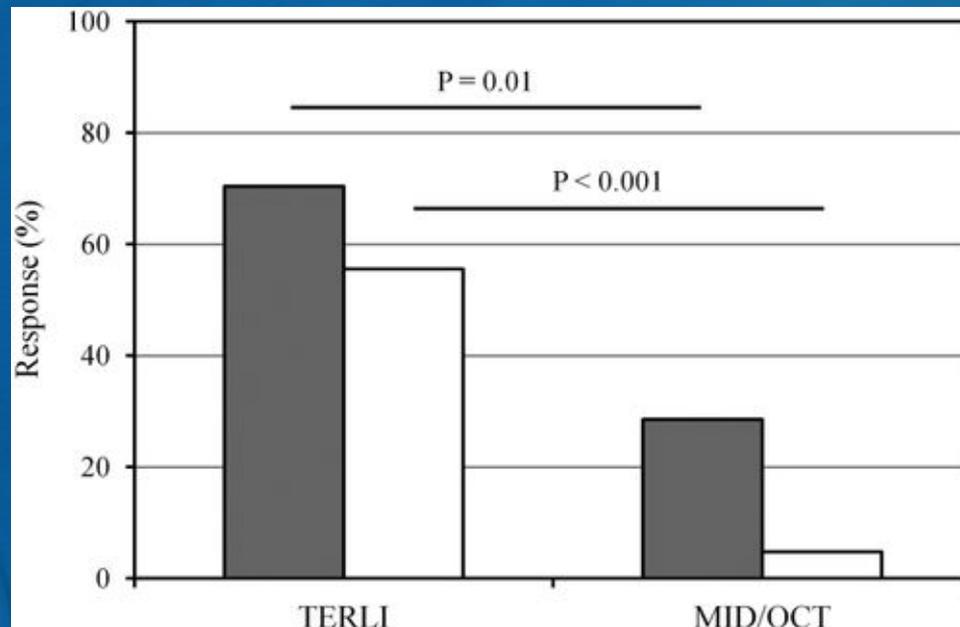
- Медикаментозно:
  - Альбумин (см. раздел СБП)
  - Октреотид + мидодрин
  - Терлипессин
  - Норадrenalин
- Немедикаментозно:
  - ПЗТ (см. ранее)
  - Трансплантация

# ГРС: октреотид + мидодрин

- Проспективное исследование 13 пациентов с ГРС 1-го типа
- Результаты сравнивались с классическим лечением – использованием дофамина в «почечных» дозах
- При использовании комбинации октреотида с мидодрином (а также альбумина) в течение 20 дней улучшалась функция почек (СКФ, экскрекция натрия)

# ГРС: терлипрессин

- Пациенты с ГРС рандомизированы в 2 группы: терлипрессин + альбумин и мидодрин + октреотид + альбумин
- В группе терлипрессина значительно выше ответ на терапию (серая колонка), а также частичный ответ (белая колонка)



# ГРС: норадреналин

- 2 исследования, в которых пациенты с ГРС были рандомизированы между норадреналином и терлипрессинном
- В обоих исследованиях между группами нет значимой разницы в улучшении почечной функции и исходов
- НА показал себя равноэффективным терлипрессину
- Ввиду более низкой стоимости и повсеместной доступности, НА является более предпочтительным препаратом

# ГРС: трансплантация

- Трансплантация печени – единственный гарантированный вариант разрешения ГРС
- После ОТП может наблюдаться почечное повреждение ввиду гипотензии, сепсиса или операционной травмы, однако при сохранной функции печени ГРС не развивается

# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Легочные осложнения заб-й печени

- Гепатогидроторакс (печёночный гидроторакс)
- Спонтанная бактериальная эмпиема
- Гепатопульмональный синдром
- Портальная легочная гипертензия
- Пневмонии
- Эмфизема

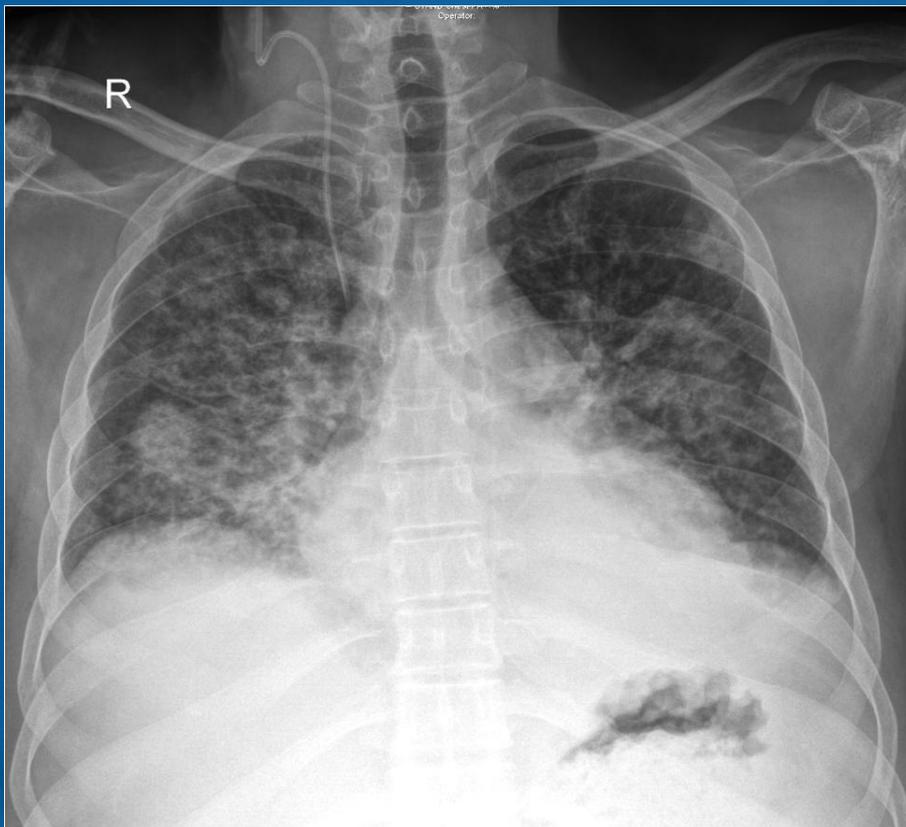


# Пневмонии: риски

- Пациенты с хронической патологией печени часто имеют повышенное внутрибрюшное давление → увеличивается риск желудочного рефлюкса и развития аспирационной пневмонии
- Вторым главным фактором риска аспирационной пневмонии – развитие печёночной энцефалопатии и угнетение сознания
- Кровотечения из ВРВ могут приводить к аспирации крови
- Кроме того, у таких пациентов даже при нормальных анализах крови может быть функциональный иммунодефицит

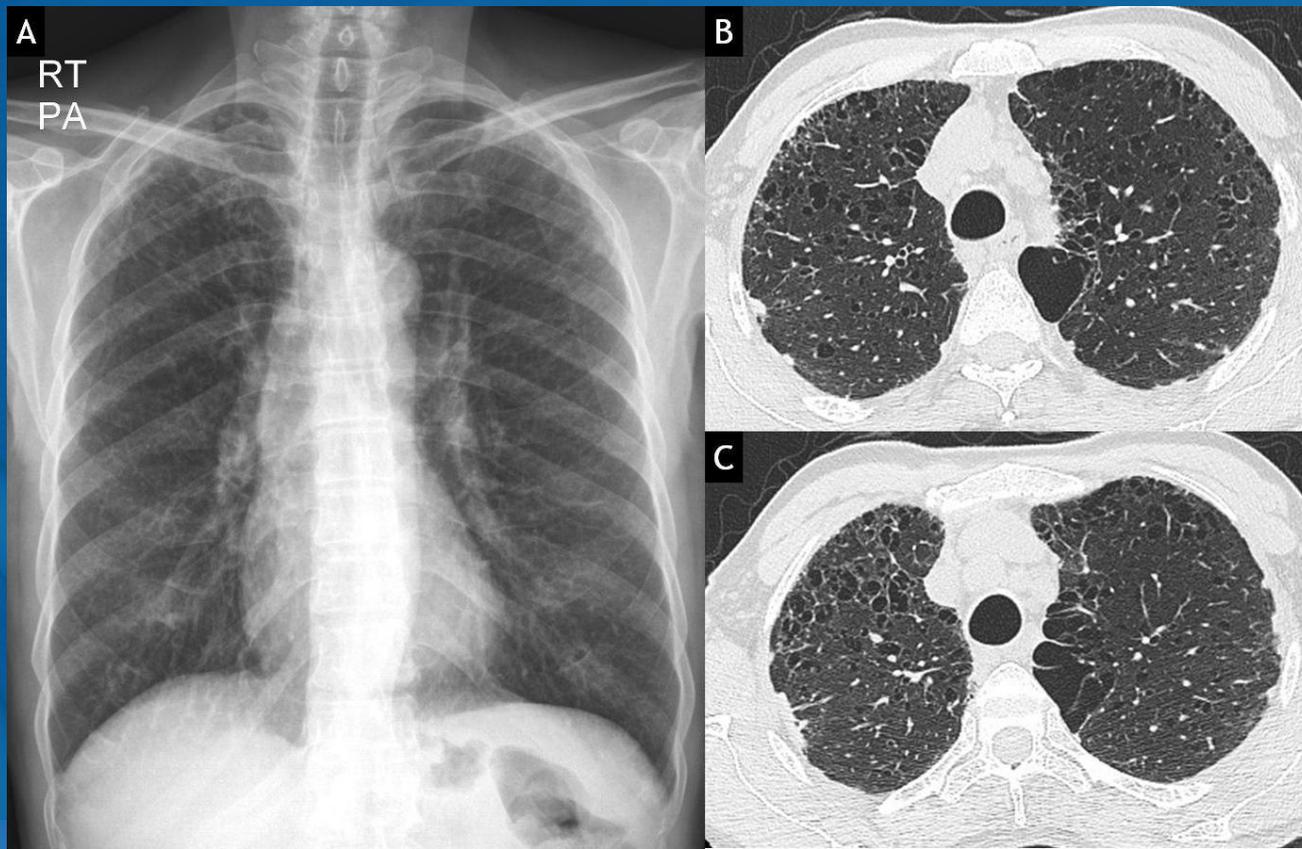
# Пневмонии: риски

- В результате, наиболее тяжёлые пациенты выражено предрасположены к развитию тяжёлых пневмоний
- Обязательная защита ДП при угнетении сознания!



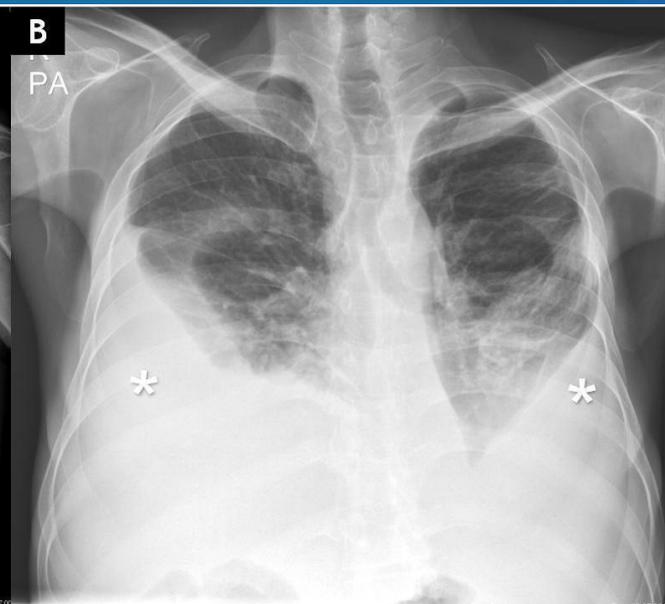
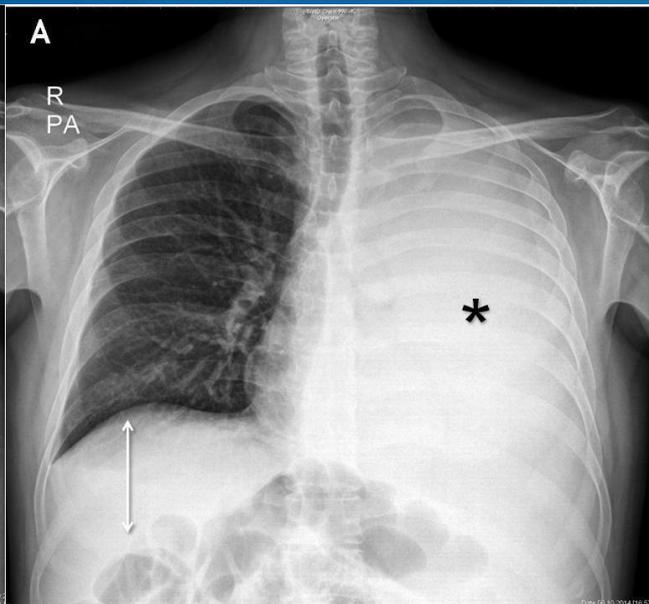
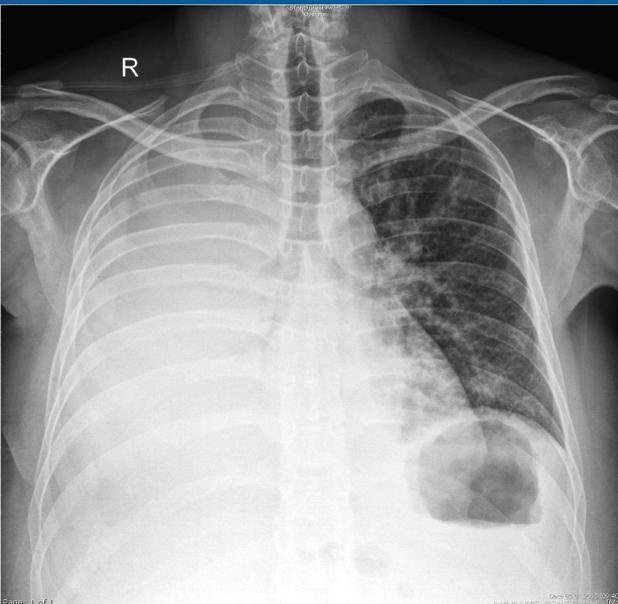
# Эмфизема

- Врождённый дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина является фактором риска развития эмфиземы
- Кроме того, абнормальный  $\alpha_1$ -антитрипсин накапливается в печени и приводит к циррозу



# Гепатогидроторакс

- Печёночный гидроторакс – гидроторакс у пациентов с патологией печени при нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы и отсутствии сопутствующей легочной патологии
- Фактически – диагноз исключения, когда есть гидроторакс, но нет другой его объективной причины

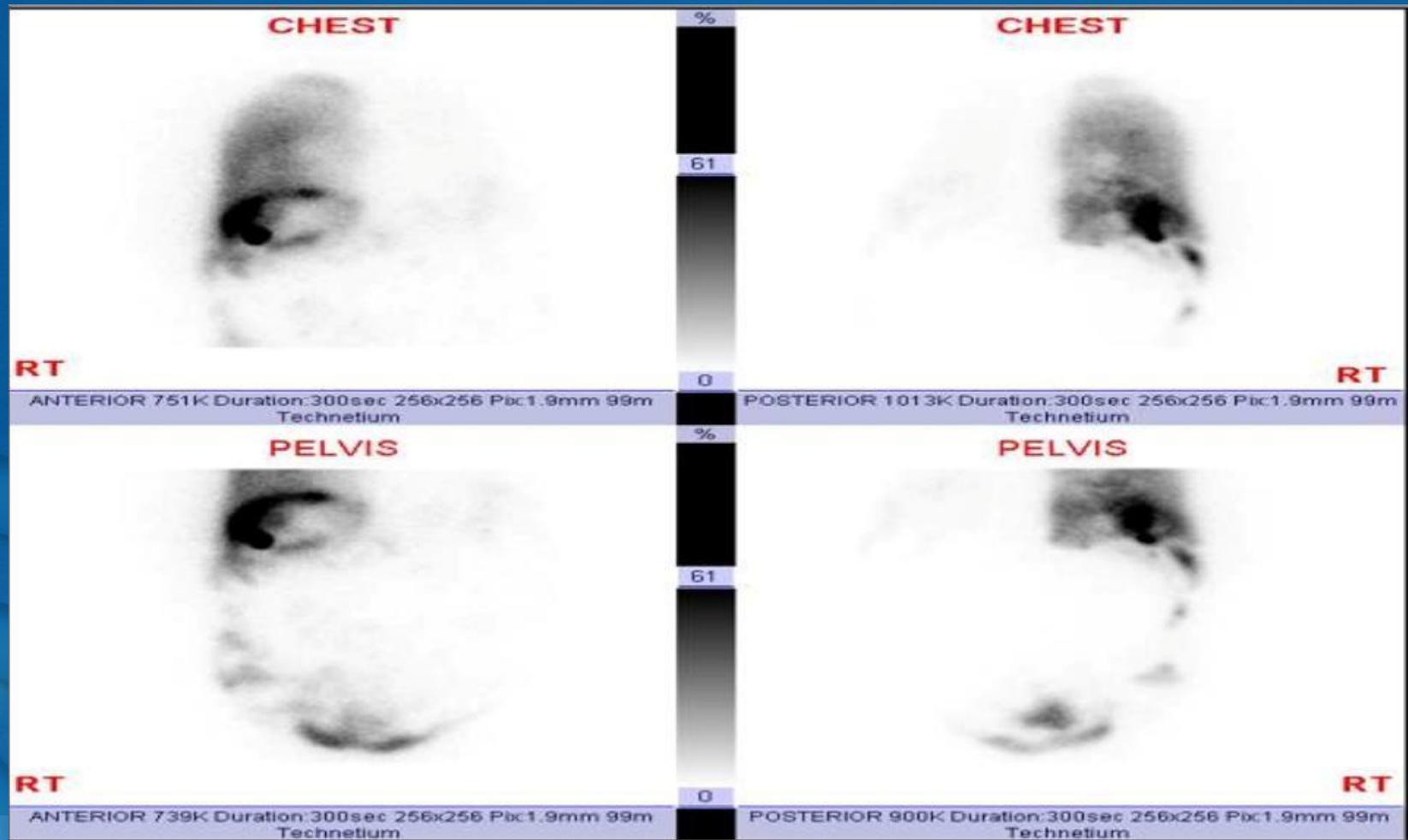


# Гепатогидроторакс: механизм

- Печёночный гидроторакс не может развиваться в отсутствии портальной гипертензии
- В 80% случаев правосторонний, в 2-3% случаев двухсторонний, в остальных – левосторонний
- Предложено 2 механизма развития:
  - Миграция жидкости из БП в ПП через дефекты диафрагмы
  - Гипоальбуминемия, которая приводит к снижению онкотического давления и подтеканию лимфы через грудной проток

# Гепатогидроторакс: механизм

- Исследования с меченым технецием альбумином доказали правомерность первого механизма\*



# Гепатогидроторакс: механизм

- Микроскопические дефекты диафрагмы обнаруживаются у 20% пациентов
- Тем не менее печёночный гидроторакс – достаточно редкое осложнение
- В его формировании также важно увеличение внутрибрюшного давления и формирование отрицательного внутригрудного давления при вдохе («присасывающее» действие на жидкость)
- Кроме того, дефекты диафрагмы могут закрываться спонтанно за счёт выпячивания брюшины между ними (плевроперитонеальные волдыри\*)

# Гепатогидроторакс: клиника

- Чаще всего протекают бессимптомно
- Клинически проявляются усиливающейся дыхательной недостаточностью
- Крайне редко вызывают резкое ухудшение дыхания – предположительно так происходит при разрыве плевроперитонеальных волдырей и быстром проникновении жидкости в плевральную полость

# Спонтанная бактериальная эмпиема

- СБЭМ – вариант печёночного гидроторакса, при котором имеются клинические проявления инфекционного процесса или повышено содержание нейтрофилов в анализе плевральной жидкости
  - $> 250/\text{мм}^3$  и положительный посев
  - $> 500/\text{мм}^3$  без посева

# Гепатогидроторакс и СБЭМ: лечение

- Лечение асцита и ПГ (см. раньше)
- Повторные торакоцентезы
- Плевральные дренажи
- Плевровенозные шунты
- Использование СРАР
- Хирургическая коррекция дефектов диафрагмы
- VATS и плевродез
  - Физический
  - Химический
- TIPS и ОТП (см. другие разделы)

# Торакоцентез

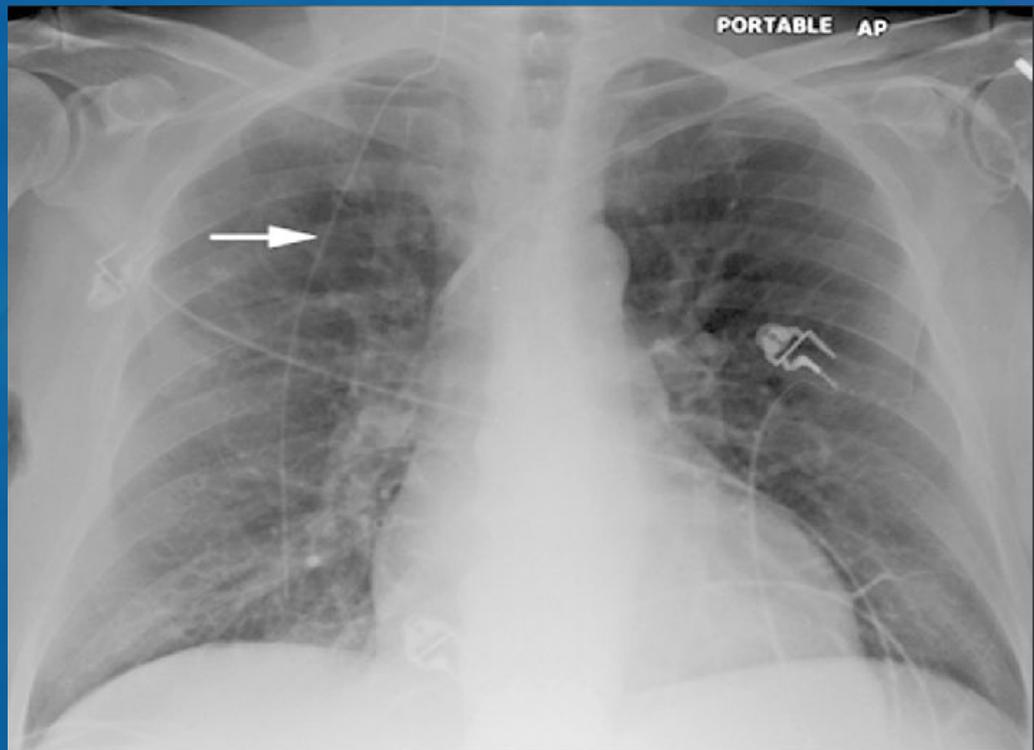
- Таким пациентам как правило требуются частые повторные торакоцентезы
- Возможны осложнения в виде пневмоторакса, гемоторакса и одностороннего отёка лёгкого при расправлении лёгкого

# Плевральные дренажи

- Удобное решение вместо повторных торакоцентезов
- Анализ исходов установки плевральных дренажей у 59 пациентов с циррозом печени
- Средняя продолжительность стояния плеврального дренажа – 5 дней
- Успешно удалены дренажи у 39 (66%) пациентов без потребности в последующих процедурах
- У 80% пациентов осложнения в виде почечной дисфункции, электролитных нарушений и инфекции
- 15 пациентов погибло, у 5 из них не были удалены дренажи (по клиническим показаниям)
- Итог: легко поставить – тяжелее удалить и высокая частота осложнений

# Плевровенозные шунты

- Принцип работы аналогичен перитонеовенозному шунту, только проводится дренирование плевральной полости
- Возможны те же осложнения, что и при перитонеовенозном шунте, плюс риск отёка лёгких и развития ОРДС
- Дисфункция шунта встречается реже (до 10-15%), но значение тоже преимущественно паллиативное\*



# CPAP

- CPAP – положительное давление в дыхательных путях
- Цель применения CPAP у таких пациентов – снижение присасывающего действия грудной клетки (т.к. при такой вентиляции не создаётся отрицательного давления в плевральных полостях)
- Лучше использовать в сочетании с другими методами для повышения их эффективности, собственная значимость в лечении гидроторакса мала

# Хирургическая коррекция

- Хирургическая коррекция дефектов диафрагмы позволяет увеличить эффективность проводимого плевродеза
- К сожалению, это инвазивная процедура и дефекты диафрагмы могут быть слишком маленькими, чтобы быть видимыми хирургу
  - Наибольшая вероятность их визуализировать есть при формировании плевроперитонеального волдыря и его разрыве, когда быстро нарастает гидроторакс и дыхательная недостаточность

# Плевродез

- Плевродез – искусственная облитерация плевральной полости
- Может быть механической (физической) и химической
- На сегодня самый популярный вариант – создание спаечного процесса между листками плевры за счёт введения в плевральную полость талька
- Самый эффективный метод контроля гидроторакса, но может потребовать неоднократного проведения до получения облитерации плевральной полости



# Плевродез

- Проблемы:
  - Потребность в анестезии для проведения VATC\*
  - Возможны инфекционные осложнения
  - Возможно формирование закрытой эмпиемы
  - При физическом плевродезе есть риск кровотечения и формирования гемоторакса
  - Достаточно болезненная процедура – может потребовать длительной анальгезии после облитерации

# TIPS и ОТП

- ОТП – решение проблемы гидроторакса
- TIPS чаще всего выполняется как мост к ОТП
  - Высокая эффективность в разрешении ПГ, асцита и соответственно повторных гидротораксов
  - Показания, противопоказания и осложнения – см. другие разделы

# Гепатопульмональный синдром

- Это нарушение оксигенации у пациентов с хронической патологией печени, обусловленное расширением легочных сосудов

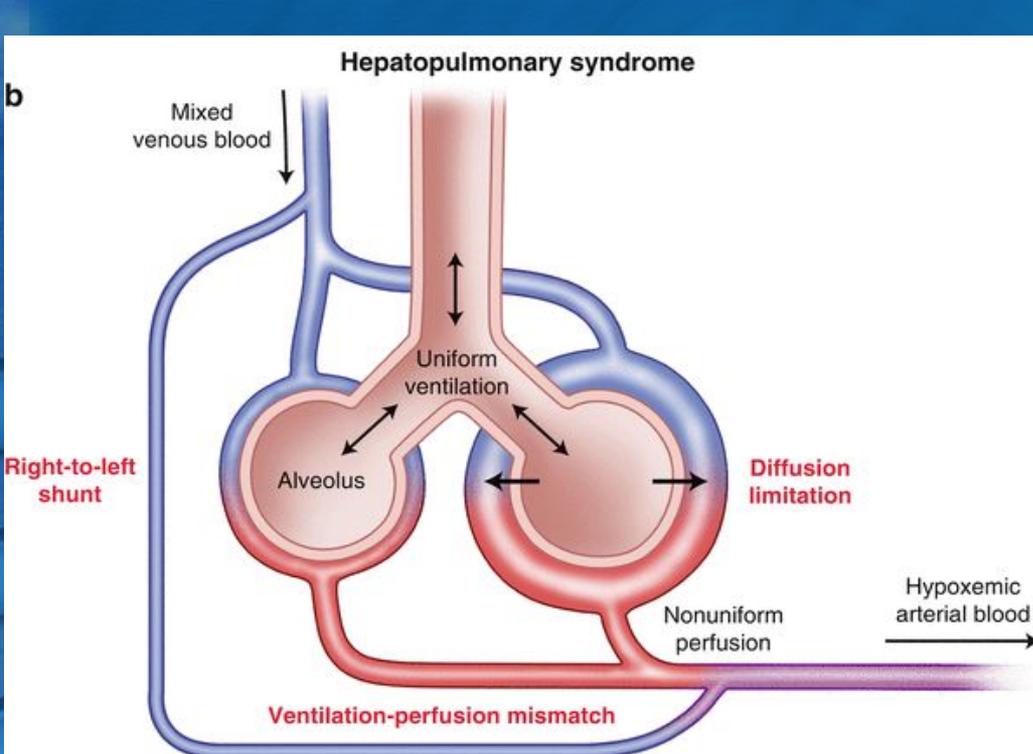


Рис. 4. ГПС у мужчины 61 года. На КТ легких в нижних отделах видны расширенные дистальные артерии.



# Гепатопульмональный синдром

- Точная частота наличия ГПС у пациентов не определена
- В основе синдрома лежит патологическая дилатация легочных прекапилляров и капилляров, а также формирование артериовенозных шунтов\*
- Медиана выживаемости у пациентов с диагнозом ГПС 24 месяца, пятилетняя выживаемость – 23% среди пациентов без ОТП
- В популяции пациентов после ОТП выживаемость не отличается от таковой у других пациентов – 76% через 5 лет наблюдения

# ГПС: клиника

- Нет патогномоничных симптомов
- Проявляется как одышка или повышенная утомляемость у пациентов с хронической патологией печени
- Предикторы наличия ГПС – венозные звёздочки, утолщение пальцев рук, цианоз и тяжёлая гипоксемия ( $p_aO_2 < 60$  мм.рт.ст.)

# ГПС: диагностические критерии

- Основные критерии связаны с доказательством дефекта оксигенации, дилатации сосудов лёгких и наличия шунтов, а также портальной гипертензии

**Table 1. Diagnostic Criteria for the Hepatopulmonary Syndrome.\***

Variable	Criterion
Oxygenation defect	Partial pressure of oxygen <80 mm Hg or alveolar–arterial oxygen gradient $\geq$ 15 mm Hg while breathing ambient air
Pulmonary vascular dilatation	Positive findings on contrast-enhanced echocardiography or abnormal uptake in the brain (>6%) with radioactive lung-perfusion scanning
Liver disease	Portal hypertension (most common) with or without cirrhosis
Degree of severity†	
Mild	Alveolar–arterial oxygen gradient $\geq$ 15 mm Hg, partial pressure of oxygen $\geq$ 80 mm Hg
Moderate	Alveolar–arterial oxygen gradient $\geq$ 15 mm Hg, partial pressure of oxygen $\geq$ 60 to <80 mm Hg
Severe	Alveolar–arterial oxygen gradient $\geq$ 15 mm Hg, partial pressure of oxygen $\geq$ 50 to <60 mm Hg
Very severe	Alveolar–arterial oxygen gradient $\geq$ 15 mm Hg, partial pressure of oxygen <50 mm Hg (<300 mm Hg while the patient is breathing 100% oxygen)

# ГПС: схема скрининга



# ГПС: КОС

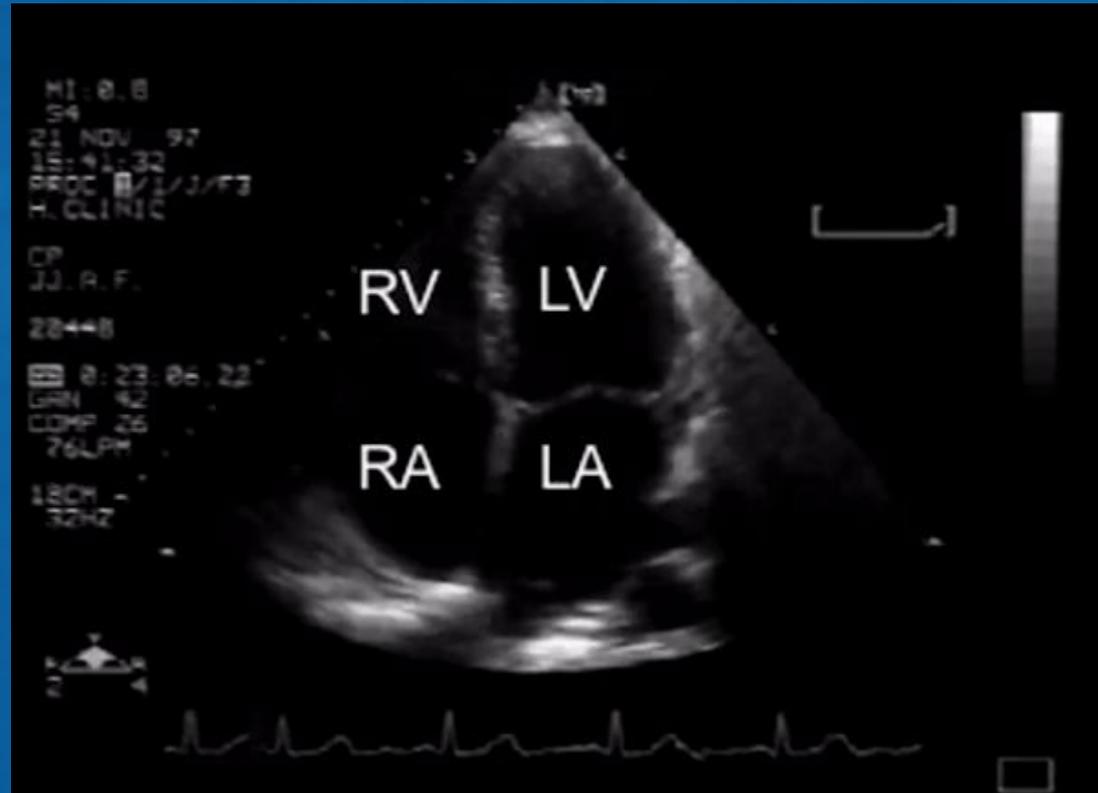
A-a – альвеолярно-артериальный градиент кислорода, рассчитывается как:

$$P_A O_2 - P_a O_2 = F_i O_2 (P_{atm} - P_{H_2O}) - (P_a CO_2 / 0.8) - P_a O_2$$

- $P_A O_2$  – парциальное давление кислорода в альвеолах,  $P_a O_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови,  $F_i O_2$  – вдыхаемое содержание кислорода,  $P_{atm}$  – атмосферное давление,  $P_{H_2O}$  – парциальное давление паров воды при температуре тела,  $P_a CO_2$  – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- В норме этот градиент 4-8 мм.рт.ст.
- Для пациентов старше 64 можно применять критерии  $P_a O_2 < 70$  и  $A-a \geq 20$

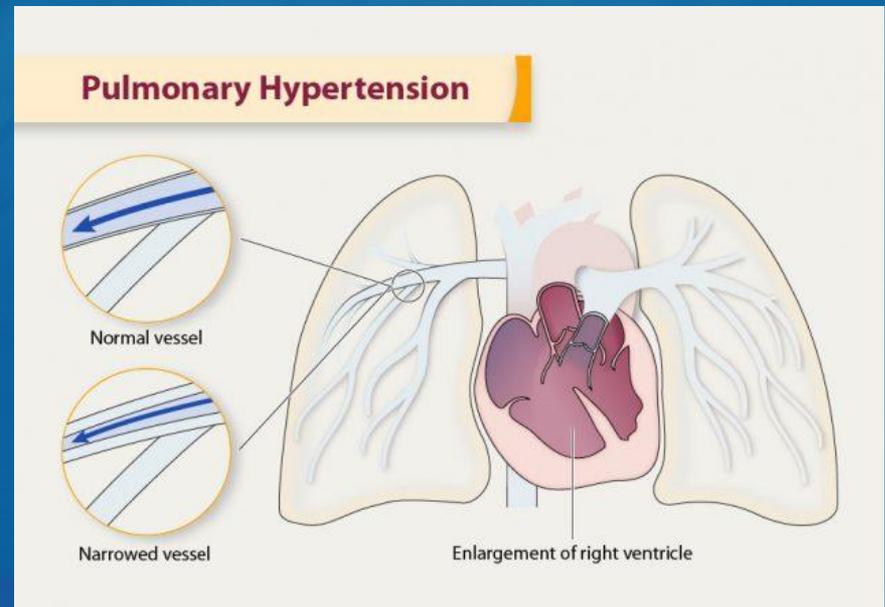
# ГПС: ЭхоКГ с контрастом\*

- Для контрастирования используется взболтанный раствора NaCl (взбалтывание приводит к формированию микропузырьков)
- В норме пузырьки не могут пройти капилляры т.к. последние меньше
- При инъекции раствора он появляется в ПП и ПЖ, а при наличии шунтов или вазодилатации – затем в ЛП и ЛЖ\*\*



# Портальная легочная гипертензия

- Портальная легочная гипертензия – вариант легочной гипертензии, которая развивается на фоне хронических заболеваний печени с ПГ
- Точный механизм развития неизвестен, предполагается, что образуется за счёт недостатка простаглицлина (вазодиллятор) и избытка эндотелина (вазоконстриктор и способствует ремоделированию сосудов с увеличением их сопротивления)



# Портальная легочная гипертензия

- Симптомы не отличаются от классической ЛГ – главным образом нехватка воздуха и сниженная толерантность к нагрузке
- Выраженная ЛГ может стать барьером к трансплантации
- Для вынесения решения о безопасности ОТП при ЛГ проводят тесты вазореактивности сосудов лёгких
- Тестируется легочное сосудистое сопротивление в норме, а затем после применения вазодилататоров (оксид азота, эпопростенол, бозентан, силденафил, милринон или др. препарат в зависимости от практики центра)

# Разделы

Хроническая печёночная недостаточность:

- Введение
- Портальная гипертензия
- Кровотечения из варикозно расширенных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гипонатриемия
- Гепаторенальный синдром
- Легочные осложнения заболеваний печени
- Острая печёночная недостаточность на хронической печёночной недостаточности

# Острая на хронической ПН

- ОнХПН – «новое» выделение ОПН ввиду того, что такие пациенты значительно отличаются как от рутинных пациентов с ОПН, так и с ХПН
- Тяжесть обусловлена:
  - Возможностью всех проблем ОПН (энцефалопатия, отёк мозга, коагулопатия, ОПП, сепсис, гипогликемия)
  - Возможностью всех проблем ХПН (ПГ, ГРС, асцит, ВРВ, легочные осложнения)
- Как результат → значимое возрастание смертности среди таких пациентов

# ОнХПН: причины

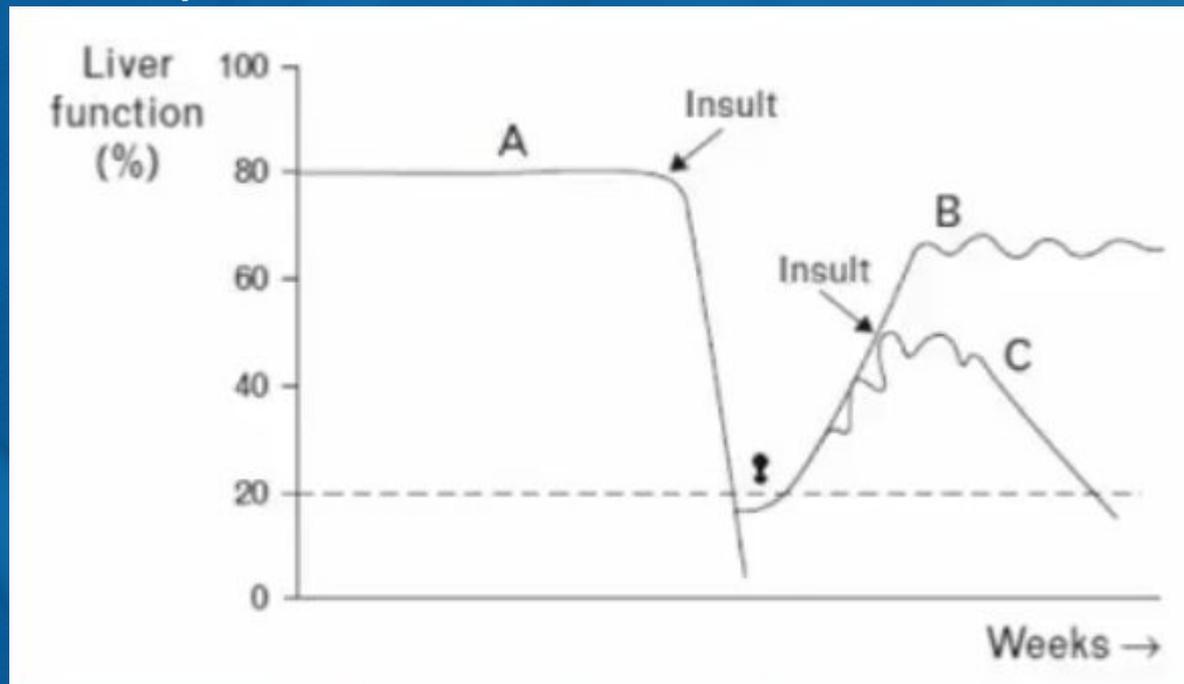
- Основные причины ОПН:
  - Гепатиты А или Е
  - Реактивация хронического гепатита В или С
  - Повреждение от употребления алкоголя
  - Тромбоз печёночных артерий или вен
  - Болезнь Вильсона
  - Инфекции
  - Хирургические вмешательства (как на печени, так и прочие)

# ОнХПН: зачем?

- ОнХПН встречается в 5% всех госпитализаций пациентов с циррозом печени
- Предполагаемая смертность по данным EASL-CLIF\* от 30% до 50%
- Предполагаемая смертность по данным NACSELD\*\* – 27% (недостаточность одного органа), 49% (двух органов), 64% (трёх органов), 77% (четырёх органов)
- 30-дневная повторная госпитализация таких пациентов после выписки около 30%

# ОнХПН: зачем?

- Глобальная проблема – резкое снижение функции УЖЕ плохо работающей печени
- С каждым последующим клиническим ухудшением вероятность смерти резко возрастает, а способности печени отстроиться иссякают



# ОнХПН: проблемы определения

- К сожалению проблема относительно новая и нет до сих пор чёткого определения, что это такое, как это классифицировать и что делать в зависимости от полученных результатов
- Ввиду высокой специфики проблемы и тяжести состояния, таких пациентов рекомендуется госпитализировать в стационары, которые специализируются на патологии печени и где возможно проведение ОТП