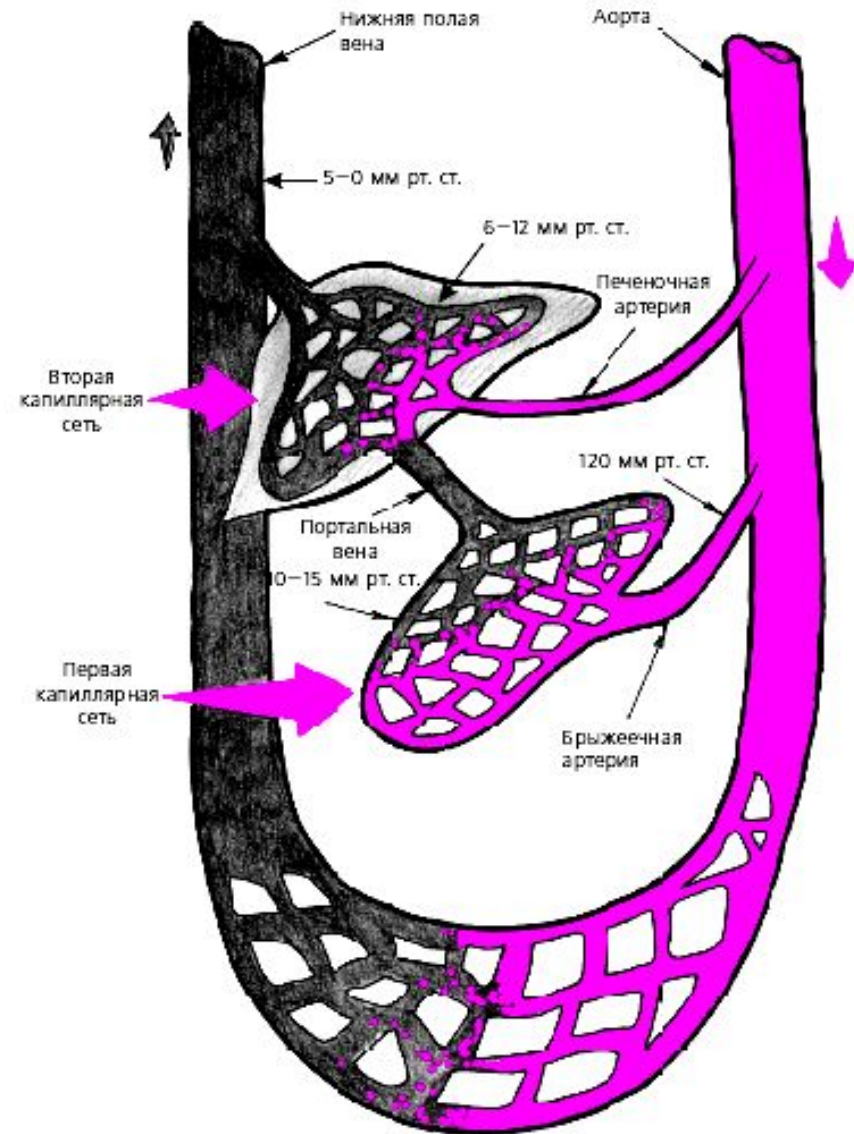


Острая печеночная недостаточность

Кровоснабжение печени

- *воротная вена* - 70% печеночного кровотока и 50% потребности в кислороде
- *печеночная артерия* - 30% печеночного кровотока и 50% потребности в кислороде



Функции печени

- участие в метаболизме (углеводном, белковом и жировом)
- синтетическая (гемостаз, альбумин)
- детоксикационная (в т.ч. разрушение гормонов)
- желчеобразование и желчевыделение

Острая печеночная недостаточность – возникновение печеночной энцефалопатии и коагулопатии (МНО > 1,5) в течении 26 недель после возникновения желтухи у пациентов без предшествующих заболеваний печени.

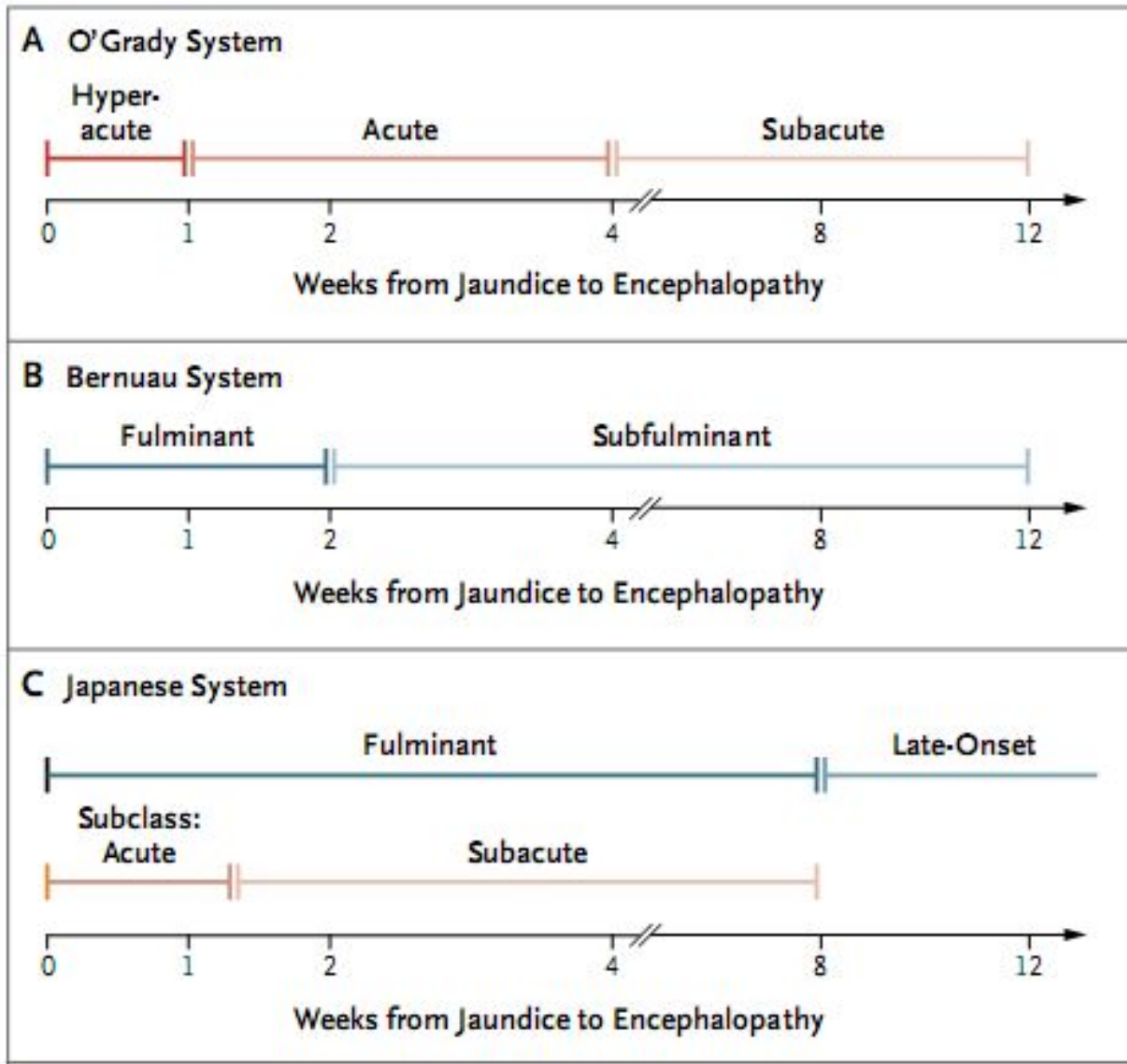
Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group
Crit Care Med 2007 Vol. 35; 2498-2508

Частота возникновения 2000 случаев в год в США
400 случаев в год Великобритании

Острая на хроническую печеночная недостаточность – острое нарушение функции печени у пациентов с предшествующим хроническим заболеванием печени.

Critical Care 2007, 11:215-223

Классификация ОПечН



Острая (фульминантная) печеночная недостаточность:

- сверхострая, молниеносная (< 7 дней) (чаще парацетамол)
- острая (8-28 дней) (чаще вирусный гепатит)
- подострая, субфульминантная (5-26 недель)

Update in anaesthesia №13, 2008

<http://emedicine.medscape.com/>



Hyperacute (0-7 days)
Acute (7-28 days)
Subacute (>28 days)

Transplant free survival 30%
Transplant free survival 33%
Transplant free survival 14%

Причины ОПечН	UK	US	Франция	Индия	Япония
Токсичность парацетамола	54	42	2	-	-
Лекарственные реакции	7	12	15	5	-
Серонегативные гепатиты	17	17	18	24	45
Гепатиты А или В	14	12	49	33	55
Гепатит Е	-	-	-	38	-
Другие причины	8	19	16	-	-

Развивающиеся страны – преобладает гепатит В

O'Grady Postgrad Med J 2005;81:148–154

Другие причины: аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, жировая дистрофия печени у беременных, HELLP синдром, острые отравления

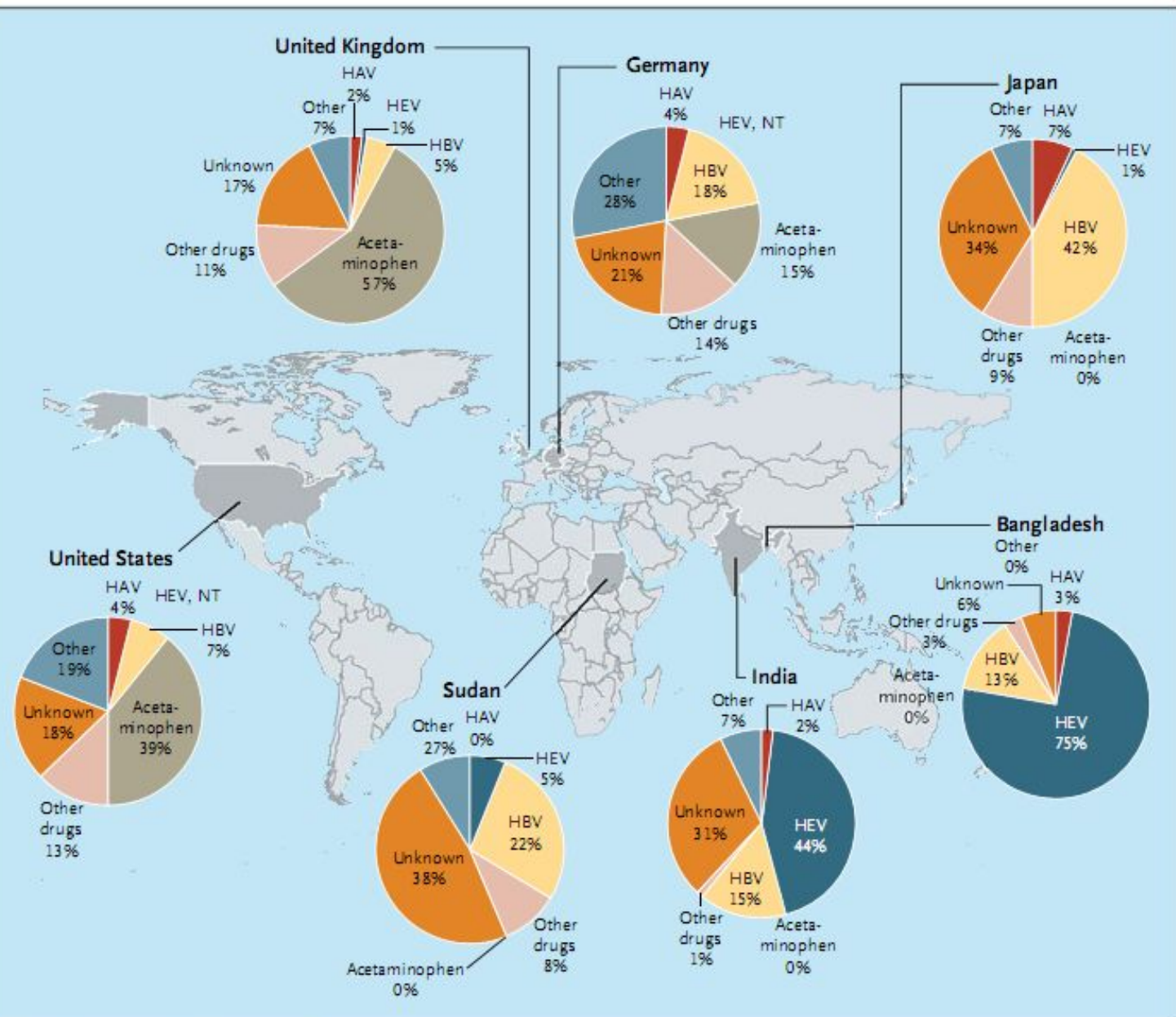
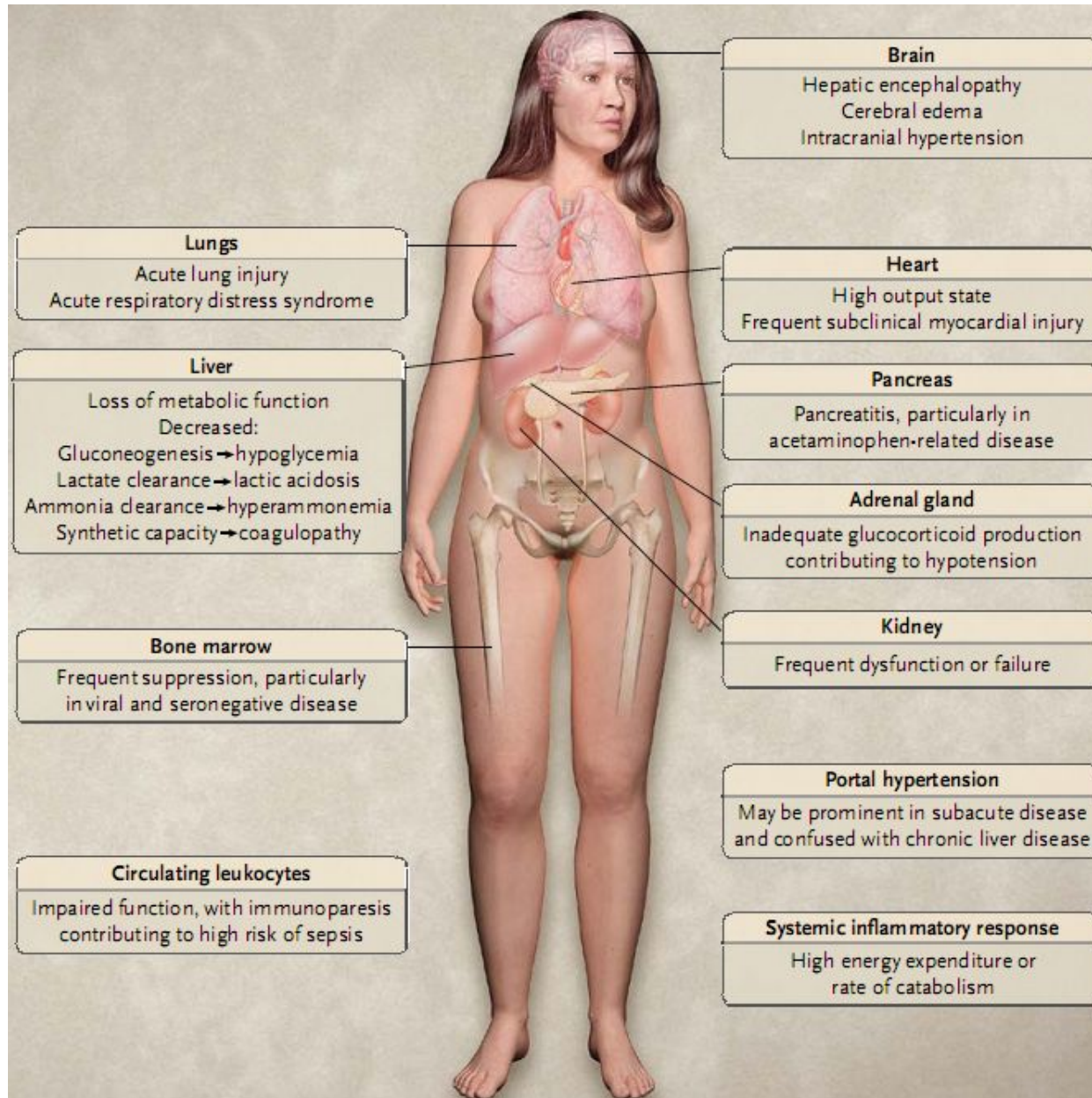


Figure 3. Worldwide Causes of Acute Liver Failure.

HAV denotes hepatitis A virus, HBV hepatitis B virus, HEV hepatitis E virus, and NT not tested.

Клинические проявления ОПечН



Печеночная энцефалопатия

Патогенез не ясен, нарушения функциональные, изменяется содержание нейротрансмиттеров и активность рецепторов.

Вероятные токсины: аммиак, меркаптаны, γ -аминобутировая кислота, эндогенные бензодиазепины, сертонин/триптофан

Гипераммониемия (цитотоксический отек)

- аммиак преимущественно синтезируется микроорганизмами в кишечнике
- аммиак в астроцитах метаболизируется в осмотически активный глутамин, что ведет к отеку мозга

Увеличение мозгового кровотока и внутричерепного объема крови (вазогенный отек)

- нарушение ауторегуляции мозгового кровотока вследствие увеличения концентрации оксида азота и других вазодилататоров

Стадии печеночной энцефалопатии

I	Незначительные изменения в уровне сознания, снижение концентрации внимания
II	Видимая сонливость, но в сознании, дезориентирован, медленная речь, астериксис
III	Сонный, но реагирует на стимуляцию, иногда агрессивен, повышен мышечный тонус, гиперрефлексия
IV	Кома, симптомы внутричерепной гипертензии

Тест связи чисел

“ ” _____ 201_г.

фамилия, имя, отчество

дата рождения _____ время выполнения, сек

образец почерка (имя, отчество)

Время выполнения (сек)	Стадия ПЭ
менее 30	0
31-45	латентная
46-55	1
56-80	2
81-120	3
более 120	4

Проявления ОПечН

Вазодилатация, гипердинамический тип кровообращения.

Гипоксемия (шунтирование, легочная гипертензия (гипоксическая вазоконстрикция), ателектазирование, плеврит)

Нарушение синтеза, связывания с белками и разрушения гормонов (↑ инсулин, тироксин, альдостерон, эстрогены)

Катаболизм, гипопроотеинемия, гипогликемия

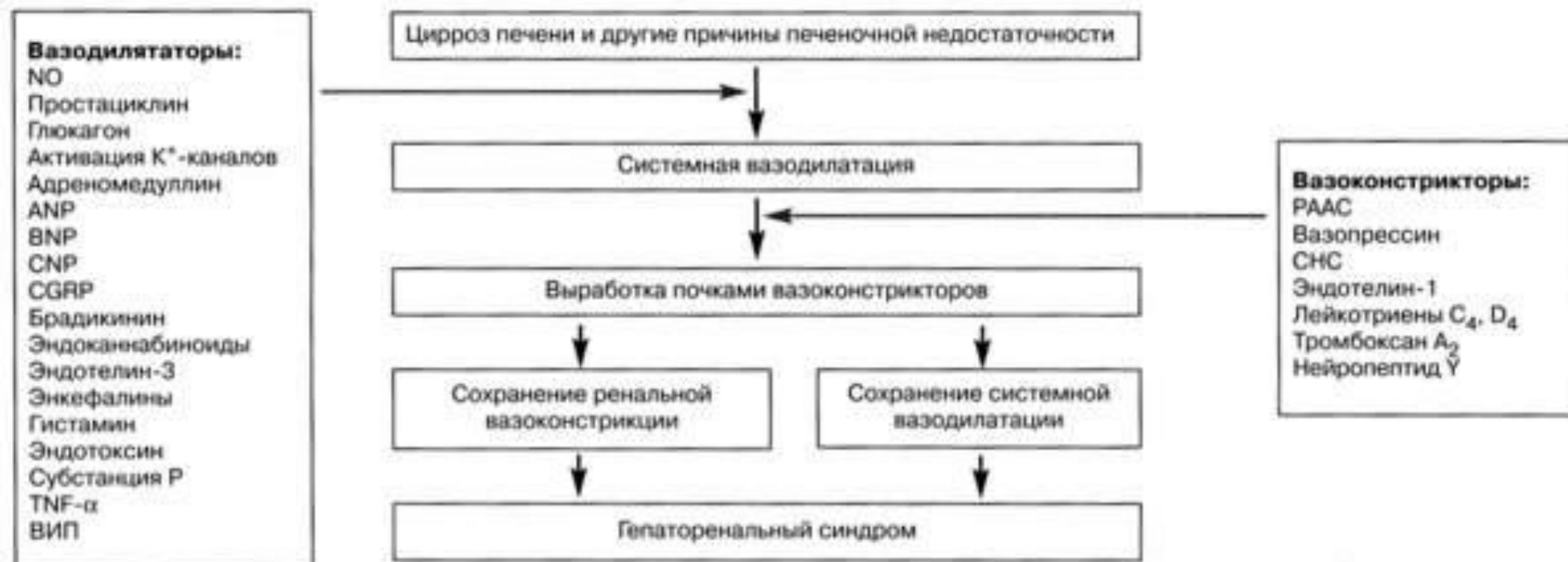
Гиповолемия, отеки, алкалоз, ↓ Na, ↓ P, ↓ K

Нарушение пищеварения и пептические язвы

Иммунодефицит

Почечная недостаточность

- острый канальцевый некроз
- гепаторенальный синдром (функциональная почечная недостаточность) – осложнение тяжелого поражения печени и портальной гипертензии, характеризующееся почечной вазоконстрикцией, резким снижением СКФ, задержкой воды и натрия. Обычно развивается при циррозе печени (тип 1-3), но может осложнять ОПечН (тип 4). Диагноз ставится после исключения других причин ОПН.



Основные причины смерти при ОПечН:

- отек головного мозга и дислокация ствола головного мозга
- вазодилатация и шок, ПОН
- гипогликемия
- коагулопатия
- ОПН
- сепсис

Летальность без трансплантации печени > 80-90%

США трансплантация \approx 28% пациентов (остальные либо слишком тяжелые, либо улучшение без трансплантации)

При трансплантации печени выживаемость 60-70%.

Печеночная недостаточность, связанная с парацетамолом

Парацетамол (ацетамифен) ► метаболизм в печени (цитохромом Р450) ► образование ↑↑↑ токсичных метаболитов – высокоактивных свободных радикалов (способны формировать ковалентные связи с клеточными белками и вызывать гепатотоксичный эффект) ► радикалы обезвреживаются внутрипеченочными запасами глутатиона

Печеночная недостаточность возникает при:

- передозировка парацетамола (>150 мг/кг) - недостаток запасов глутатиона
- истощение запасов глутатиона (употребление алкоголя и др.) - обычно безопасная доза препарата может оказаться гепатотоксичной. Лечение таких больных следует начинать при приеме препарата в дозе > 75 мг/кг.

Клиника: ранние симптомы отравления часто отсутствуют, иногда тошнота и рвота; повреждение печени достигает максимума на 3-4 день от момента отравления

Интенсивная терапия

- промывание желудка, очищение ЖКТ, многократные дозы энтеросорбента
- максимально раннее начало *антидотной терапии* N-ацетилцистеином (АЦЦ увеличивает запасы глутатиона)
- N-АЦЦ рекомендуется применять, даже когда нет уверенности в сроках (до 2-3 суток) и дозе принятого парацетамола. Длительность приема - до появления отчетливых признаков улучшения функции печени (разрешение ПЭ, снижение МНО $<1,5$, снижение трансаминаз).
- гемодиализ, гемосорбция

Обследование больных – этиология, тяжесть поражения, необходимость трансплантации печени

- Общеклиническое обследование (в т.ч. гликемия, ГАК и КЩС, лактат, аммиак)
- Этиология (сывороточная медь, серологические исследования, аутоиммунные маркеры, уровень ацетаминофена и др. токсинов; УЗИ (Доплер), КТ/МРТ, биопсия печени)
- Тяжесть поражения печени:

Оценка функции печени

Статические тесты

Экскреция
- билирубин

Холестаз
- ГГТ
- ЩФ

Цитолиз
- АЛТ
- АСТ
- глутамат дегидрогеназа

Динамические тесты

- оценка функции печени на момент проведения исследования
- сильная корреляция с морфологическими изменениями
- точнее прогноз исхода
- высокая чувствительность
- результаты зависят от печеночного кровотока и функции гепатоцитов

Синтез

- **альбумин** (время полужизни 19-21 день)
- **МНО**, факторы V и VI – время полужизни 4-5 ч)

Клиренс

- **клиренс индоцианина зеленого** (выделяется с желчью без всасывания в кишечнике; ведущий тест, позволяет в течение нескольких минут неинвазивно и точно оценить функцию печени)
- кофеиновый тест
- клиренс бромосульфохталеина

Способность к элиминации

- способность к элиминации галактозы (метаболизируется в печени)

Образование метаболитов

метаболиты в сыворотке крови

- **MEGX тест** (цитохромом P450 лидокаин разрушается в печени с образованием моноэтилглицинксилидида; информативный тест, но требуется спецоборудование и многие препараты влияют на цитохром P450)
- метаболиты мидазолама

$^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе

$^{14}\text{[C]}$ аминопирин

$^{14}\text{[C]}$ эритромицин

$^{14}\text{[C]}$ метацетин

Критерии Королевского колледжа для ортотопической трансплантации печени

ОПечН, вызванная парацетамолом

артериальный рН < 7,3 ИЛИ все перечисленные признаки:

- ПВ > 100 сек (МНО > 6,5)
- креатинин > 0,3 ммоль/л
- энцефалопатия 3-4 степени

ОПечН, не связанная с парацетамолом

ПВ > 100 сек (МНО > 6,5) ИЛИ 3 признака:

- не-А не-В вирусный гепатит/лекарственная /галотановая этиология
- энцефалопатия > 7 дней после желтухи
- возраст < 10 или > 40 лет
- ПВ > 50 сек (МНО > 3,5)
- билирубин > 300 мкмоль/л

Интенсивная терапия ОПечН

- Специфическая этиотропная терапия
- Лечение печеночной энцефалопатии, отека мозга и внутричерепной гипертензии
- Поддержка функции основных органов и систем
- Выделить кандидатов на трансплантацию печени
- Транспортировка в специализированное отделение и трансплантация печени

Table 4. Intensive Care of Acute Liver Failure

Cerebral Edema/Intracranial Hypertension

Grade I/II Encephalopathy

Consider transfer to liver transplant facility and listing for transplantation

Brain CT: rule out other causes of decreased mental status; little utility to identify cerebral edema

Avoid stimulation; avoid sedation if possible

Antibiotics: surveillance and treatment of infection required; prophylaxis possibly helpful

Lactulose, possibly helpful

Grade III/IV Encephalopathy

Continue management strategies listed above

Intubate trachea (may require sedation)

Elevate head of bed

Consider placement of ICP monitoring device

Immediate treatment of seizures required; prophylaxis of unclear value

Mannitol: use for severe elevation of ICP or first clinical signs of herniation

Hypertonic saline to raise serum sodium to 145-155 mmol/L

Hyperventilation: effects short-lived; may use for impending herniation

Infection

Surveillance for and prompt antimicrobial treatment of infection required

Antibiotic prophylaxis possibly helpful but not proven

Coagulopathy

Vitamin K: give at least one dose

FFP: give only for invasive procedures or active bleeding

Platelets: give only for invasive procedures or active bleeding

Recombinant activated factor VII: possibly effective for invasive procedures

Prophylaxis for stress ulceration: give H₂ blocker or PPI

Hemodynamics/Renal Failure

Volume replacement

Pressor support (dopamine, epinephrine, norepinephrine) as needed to maintain adequate mean arterial pressure

Avoid nephrotoxic agents

Continuous modes of hemodialysis if needed

Vasopressin recommended in hypotension refractory to volume resuscitation and no repinephrine

Metabolic Concerns

Follow closely: glucose, potassium, magnesium, phosphate

Consider nutrition: enteral feedings if possible or total parenteral nutrition

Table 1. Common Management Issues and Condition-Specific Elements of Care in Acute Liver Failure.*

Organ System and Common Conditions	Assessment	Specific Elements of Care
Cardiovascular system		
Hypotension	Invasive monitoring for all conditions; echocardiography for low cardiac output and right ventricular failure	
Intravascular volume depletion		Correction of volume depletion
Vasodilatation		Vasopressors
Low cardiac output and right ventricular failure		Inotropic support
Hepatic system		
Evolving hepatic dysfunction	Serial biochemical and coagulation testing	Intravenous acetylcysteine
Respiratory system		
Risk of aspiration pneumonitis	Neurologic observation to monitor level of consciousness	Early tracheal intubation for depressed level of consciousness
Metabolic and renal systems		
Hypoglycemia	Serial biochemical testing	Maintain normoglycemia
Hyponatremia		Active fluid management
Renal dysfunction, lactic acidosis, hyperammonemia		Renal-replacement therapy
Impaired drug metabolism		Review drug administration
Central nervous system		
Progressive encephalopathy	Neurologic observation; monitoring of serum ammonia level; transcranial ultrasonography; consideration of intracranial-pressure monitoring	Treatment of fever and hyponatremia; screening for sepsis High-grade encephalopathy: endotracheal intubation; avoidance of P_{aCO_2} of <30 mm Hg or >45 mm Hg; target for serum sodium, 145–150 mmol/liter; risk assessment for intracranial hypertension
Intracranial hypertension		Interventions for pressure surges: osmotherapy (mannitol, hypertonic saline); temperature control; rescue therapies (indomethacin, thiopentone)
Hematologic system		
Coagulopathy	Laboratory coagulation testing	No routine correction of coagulation abnormalities, only for invasive procedures (including platelets and fibrinogen)
Immunologic system		
High risk of sepsis	Clinical evaluation	Antibiotic prophylaxis

Специфическое лечение

Этиология	Лечение
Парацетамол	N-АЦЦ per os: 140мг/кг нагрузка, затем 70 мг/кг каждые 4 часа N-АЦЦ в/в: 150мг/кг нагрузка, затем 12,5 мг/кг/ч 4 часа, затем 6,25 мг/кг/ч
Ядовитые грибы <i>Amanita</i>	Пенициллин G: от 0,3 до 1 млн ед/кг/сутки в/в и N-АЦЦ (как при отравлении парацетамолом)
Herpes simplex	Ацикловир: 30 мг/кг/сутки в/в
Аутоиммунный гепатит	Метилпреднизолон: 60 мг/сутки в/в
Гепатит В	Ламивудин: 100-150 мг/сутки per os
Острый жировой гепатоз беременных / HELLP	Родоразрешение

Table S1. Therapies for specific etiologies of Acute Liver Failure

Etiology	Intervention (s)	RCT
Hepatitis B	Nucleoside Analogues	No
Herpes Simplex	Acyclovir / Foscarnet	No
Cytomegalovirus	Gancyclovir/ Foscarnet	No
Autoimmune	Immunosuppression	No
Budd Chiari	Anti-coagulation / TIPSS	No
<i>Amantia phalloides</i>	Penicillin G / Silymarin	No
Malignancy	Anti-neoplastics	No
Acetaminophen	N-acetyl Cysteine	Yes
Other DILI	Drug withdrawal	No

Note: RCT; Randomised controlled trial evidence to support use.

DILI; Non-acetaminophen Drug induced Liver Injury

□ Лечение печеночной энцефалопатии, отека мозга и внутричерепной гипертензии

Гипераммониемия:

Лактулоза (дюфалак)

- дисахарид, расщепляется в толстой кишке на молочную и уксусную кислоты
- ↓ рН кишки, ↓ аммониегенные бактерии и ↓ образование аммиака в кишке
- снижает абсорбцию аммиака
- доза 30–120 мл в сутки
- возможен вздутие кишечника (затрудняет трансплантацию)
- эффективность препарат однозначно не доказана

Неабсорбируемые антибиотики (рифаксимин (альфа-нормикс), неомицин):

- подавление аммониегенной флоры в толстой кишке
- эффективность схожа с лактулозой
- недостаточно данных, подтверждающих эффективность

Л-орнитин-Л-аспартат (Гепа Мерц)

- способствует образованию мочевины из аммиака
- не доказано снижение аммониемии и улучшение выживаемости

Судорожный синдром

- профилактическое назначение противосудорожных препаратов не показано
- Лечение судорог фенитоин или «короткие» бензодиазепины
- ЭЭГ показано снимать при:
 1. энцефалопатия 3-4 степени
 2. неожиданное ухудшение в неврологическом статусе
 3. миоклонус
 4. титрование дозы барбитуратов, когда используется барбитуровая кома для лечения отека мозга

Отек мозга и внутричерепная гипертензия

КТ показана:

- энцефалопатия 3-4
- быстрое изменение сознания
- перед установкой монитора ВЧД

Мониторинг ВЧД:

- рекомендуется при ПЭ 3-4, особенно при планировании ОТП
- не показан при ПЭ 1-2 степени или признаках вклинения и неблагоприятном прогнозе
- геморрагические осложнения в 10-20%, но обычно клинически не значимы
- не рекомендуется применять внутрижелудочковые датчики из-за опасности кровотечения

Маннитол

- препарат выбора при внутричерепной гипертензии
- профилактическое введение не рекомендовано
- показан при ВЧД ≥ 25 мм рт.ст. в течении >10 мин
- в/в болюс 0,5–1 г/кг
- контроль осмолярности сыворотки $\times 6$ ч.
- повторные болюсы если ВЧД остается ≥ 25 и осмолярность < 320 мосм/л

При рефрактерной к маннитолу гипертензии могут быть применены:

- **NaCl 7.5%** 2.0 мл/кг $\times 2-3$ ч болюсно или профилактически при ПЭ 3-4 NaCl 30% 5–20 мл/ч для поддержания Na 145-155 ммоль/л
- **гипотермия 32-33 °C** (опасность нарушений гемодинамики и инфекции)
- **барбитуровая кома** тиопенталом 5–10 мг/кг болюс с инфузией 3-5 мг/кг/час (гипотензия, гипотермия, иммуносупрессия, гипокалиемия, длительная кома)

- ограничение внешней стимуляции (в т.ч. массаж грудной клетки и санация ТБД; профилактически перед санацией в/в лидокаин)
- 30° и голова в нейтральном положении
- pCO₂ 30-40 мм рт.ст., плановая интубация трахеи, острая гипервентиляция при признаках вклинения
- нормотермия (36.5–37.5°C), физическое охлаждение при гипертермии, неопиоидные анальгетики не рекомендованы из-за побочных эффектов
- купирование дрожи усилением седации или меперидином
- кортикостероиды не должны использоваться

Седация и обезболивание

Пропофол

- препарат выбора при необходимости седации
- короткое действие
- снижает мозговой кровоток
- при длительной инфузии доза не более 5 мг/кг/ч для уменьшения риска синдрома инфузии пропофола

Анальгетики

- фентанил препарат выбора
- морфин и меперидин не рекомендуются из-за кумуляции

Кровообращение

- устранение гиповолемии, начало лечения - кристаллоидами, рекомендовано строго контролировать и избегать гипонатриемии, ограничивать свободную воду, избегать введения растворов с лактатом
- при необходимости инвазивный мониторинг
- при сохранении АДсист. < 90 или АДср. < 75 или для поддержания ЦПД 60-80 мм рт.ст. показаны вазопрессоры
- препарат выбора – норадреналин, адреналин может ухудшить печеночный кровоток
- вазопрессин и его аналоги только при неэффективности норадреналина (вызывают церебральную вазодилатацию)
- при упорной гипотонии показан гидрокортизон 200–300 мг/сутки (лечение адреналовой недостаточности)

Коагулопатия

- витамин К 5-10 мг эмпирически всем
- коррекция гемостаза рекомендована только при кровотечении и перед инвазивной процедурой.
- целевой уровень МНО 1,5, тромбоциты 50
- СЗП профилактически не рекомендована: не снижает риск кровотечений и потребность в гемотрансфузии, нарушает МНО как ориентир, объемная перегрузка
- криопреципитат при гипофибриногенемии < 1 г/л
- аминокaproновая кислота при клинических и лабораторных признаках активации фибринолиза
- рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) по показаниям
- плазмообмен может быть выполнен при неэффективности СЗП

H₂ блокаторы или ингибиторы протонной помпы для снижения риска ЖКК

- протромбиновое время удлиняется при снижении факторов свертывания $< 30\%$
- кровоточивость возникает при снижении факторов свертывания $< 15\%$
- одна доза СЗП увеличивает содержание факторов свертывания на 5%
- для коррекции дефицита факторов свертывания используют СЗП 15 мл/кг (4 дозы)
- тромбоцитарная масса $6-8$ доз ($1 \text{ доза/}10\text{кг}$) увеличивает количество тромбоцитов на 50
- перелитые тромбоциты живут $3-5$ дней

Кровотечение из варикозных вен при циррозе – фармакологическое лечение

- Неселективные β -блокаторы – профилактика кровотечения
- При эпизоде кровотечения профилактический курс антибиотиков (максимум 7 дней): фторхинолоны per os или цефтриаксон
- Соматостатин 3-5 дней

Инфекция

- бактериальная и грибковая инфекция в 80 и 32%
- рутинное профилактическое назначение антибиотиков не рекомендовано, особенно на ранней стадии печеночной энцефалопатии
- антибиотики показаны при наличии инфекции или высокой вероятности развития сепсиса
- антибактериальные и противогрибковые препараты показаны пациентам, записанным на трансплантацию печени
- противогрибковые препараты при отсутствии быстрой регрессии проявлений инфекции после начала АБТ

Питание

- предпочтительно энтеральное питание
- 35–40 ккал/кг
- белок 1,0-1,5 г/кг/сутки под контролем аммониемии
- ограничение ароматических кислот
- избегать перегрузки жидкостью
- мониторинг уровня гликемии, постоянная инфузия глюкозы (1,5–2,0 г/кг/сутки при склонности к гипогликемии)

Лечение почечной недостаточности

Острый канальцевый некроз:

устранение гиповолемии, гипотонии, гипоксии, отмена нефротоксичных препаратов (коррекция дозы прочих препаратов)

Гепаторенальный синдром:

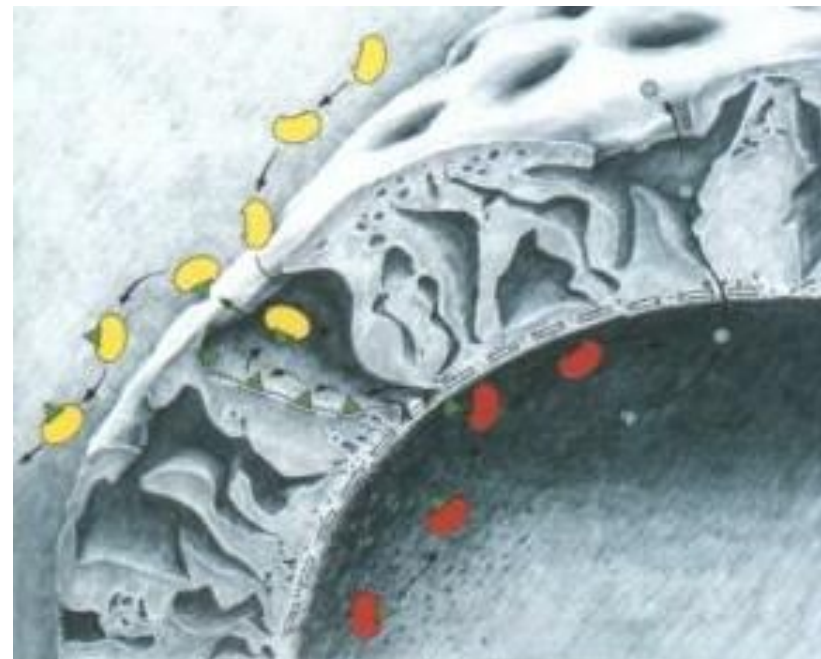
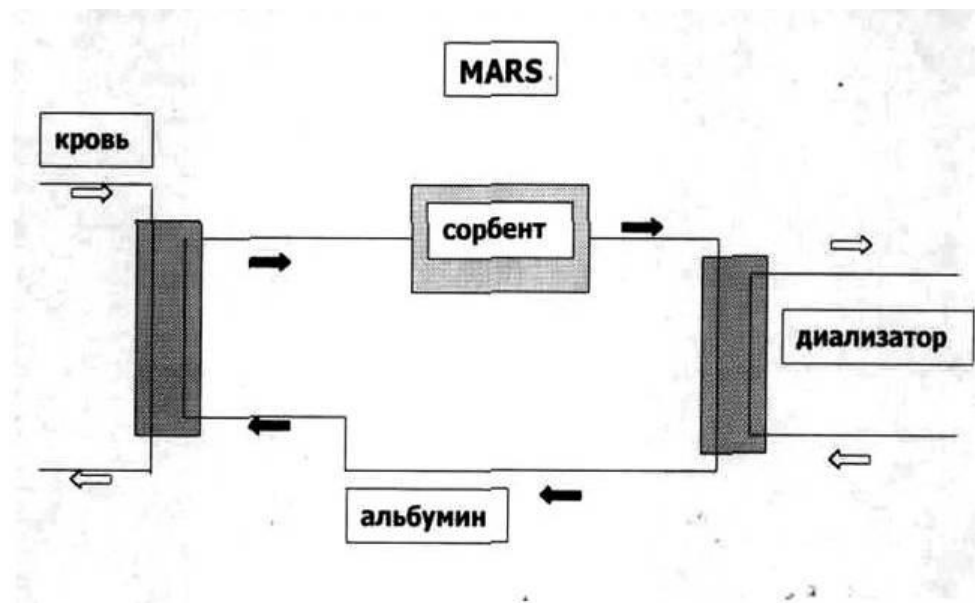
восстановление почечного кровотока объемной нагрузкой (альбумин 1 г/кг в первый день (но не более 100 г/сутки), 20-40 г в последующие дни до нормализации СВ) и вазопрессорами (терлипрессин или норадреналин), спиронолактон

Своевременное начало заместительной почечной терапии:

постоянная вено-венозная гемофильтрация, бикарбонатный буфер, регионарная антикоагуляция

Системы искусственной поддержки печени

- биологические (свиные гепатоциты)
- небиологические (ГД, ГФ, ГС, ПС, ПФ)
- альбуминовый диализ (MARS, Prometheus)



Доказательств эффективности при ОПечН недостаточно

Трансплантация печени в Великобритании выполняется 45-50%
пациентов с ОПечН

Выживаемость после ОТП достигает 75-90%

Выживаемость при энцефалопатии

I ст. 90%

II ст. 77%

III ст. 79%

IV ст. 54%

J.G. O'Grady // Postgrad Med J 2005;81:148–154.

Алкогольное поражение печени

- Стеатоз печени (жировой гепатоз, жировая дистрофия печени)
90% при приеме алкоголя более 60 г/день
- Алкогольный гепатит
у 50% переходит в цирроз
- Хронический гепатит с фиброзом или циррозом
40-60% при приеме алкоголя 40-80 г/день в среднем 25 лет

Алкогольное поражение печени

- Полный отказ от алкоголя
- Активное устранение дефицита белков, витаминов, микроэлементов
- При тяжелом течении заболевания: преднизолон 40 мг/день 4 недели
- При тяжелом течении заболевания может использоваться пентоксифиллин *per os* 400 мг 3 р/день 4 недели
- Трансплантация печени – включение в список рекомендуется при абстиненции минимум 6 месяцев