

Печеночная недостаточность в акушерстве
и не только.
Взгляд врача интенсивной терапии.

К.Н; Золотухин, Уфа.

Что это такое?

Печёночная недостаточность — комплекс симптомов, характеризующийся нарушением одной или нескольких функций печени, появляющийся вследствие повреждения её паренхимы.

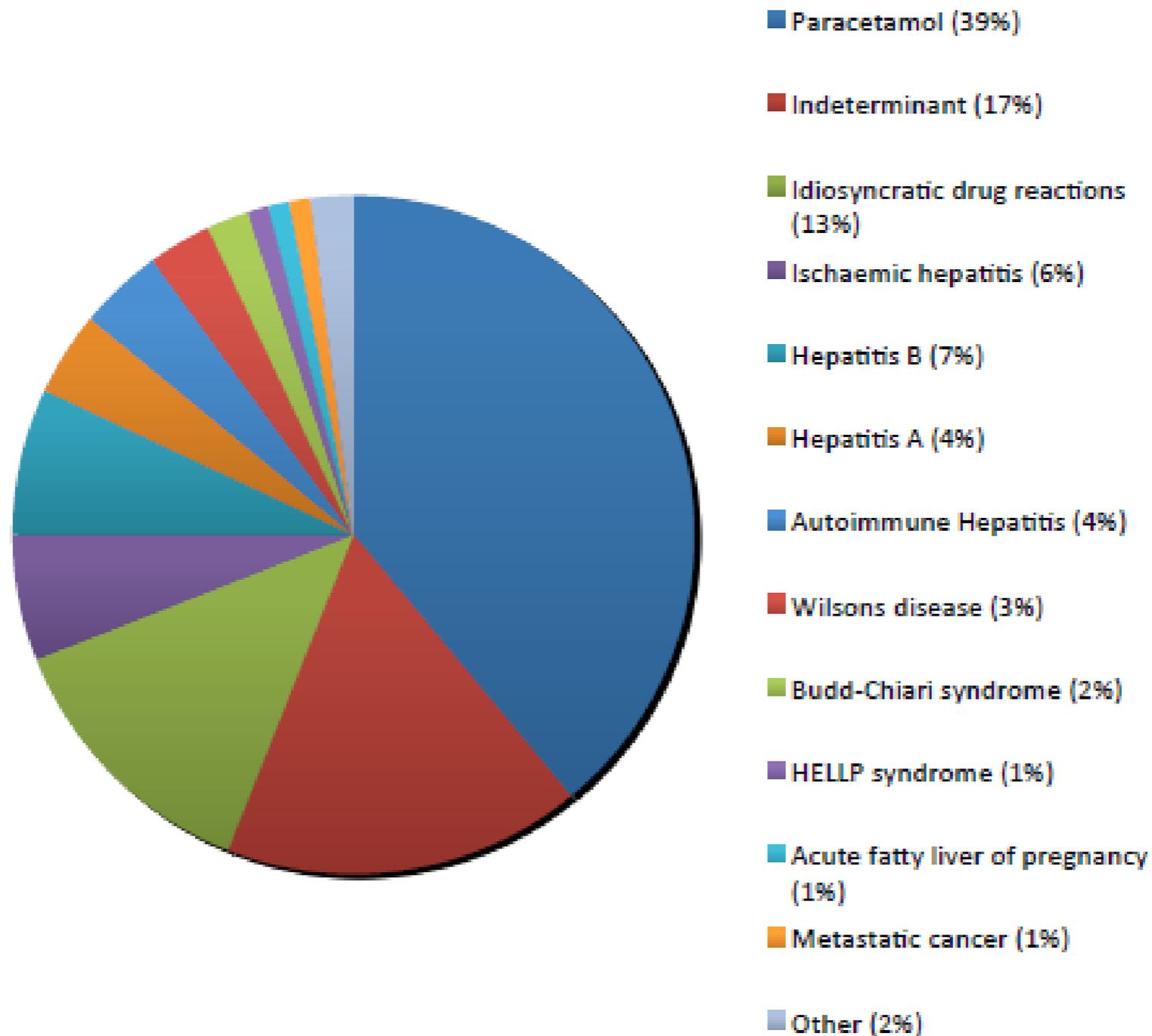
Портосистемная или **печёночная энцефалопатия** — это симптомокомплекс нарушений ЦНС, возникающий при **печеночной недостаточности**.

О чем говорят intensivисты....

- Пациенты с установленным заболеванием печени (циррозом) в терминальной стадии.....
- Острая на фоне хронической - печеночная недостаточность:
 - Кровотечение из ВРВ пищевода,
 - Септический шок,
 - Почечная недостаточность,
 - Тяжелая энцефалопатия,
 - Все вышеперечисленное.
- Пациенты с острой печеночной недостаточностью.
- Пациенты после трансплантации печени.

Причины острой печеночной недостаточности

Common causes of acute liver failure



В этой жизни все как прежде

- Госпитальная летальность пациентов с циррозом печени не изменилась за последние 20 лет.
- Наличие двух органных дисфункций увеличивает летальность до 55%,
- Тогда как три и/или более органных дисфункций летальность повышают почти до 100%.

Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival*

Critical Care Medicine. 38(11):2108-2116, NOV 2010

Vincent Das; Pierre-Yves Boelle; and 6 more

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9

Оценка выживаемости пациентов:

- ICU – 59% и 20%
- Госпитальная – 46% и 33%.
- Полугодовая – 38% и 31%.

Независимые предикторы летальности на 1 сутки:

- возраст,
- альбуминемия,
- международное нормализованное соотношение,
- SOFA.

Независимые предикторы летальности на 3 сутки:

- SOFA!!!

The outcome of critical illness in decompensated alcoholic liver cirrhosis

M. KAVLI, T. STRØM, M. CARLSSON, B. DAHLER-ERIKSEN and P. TOFT
Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

- Только ВИВЛ - 90-дневная летальность составляла 76%.
- При ВИВЛ + инотропная терапия - 90-дневная летальность увеличилась до 89%.
- При ВИВЛ + инотропная терапия + ПЗТ - 90-дневная летальность увеличилась до 93%.
- Предикторы:
APACHE II > 30,
SAPS II > 60,
SOFA at day 1 > 12.

RESEARCH

Open Access



Long-term outcome of patients with liver cirrhosis admitted to a general intensive care unit

Alex Warren¹, Charlotte R. Soulsby¹, Alex Puxty², Joseph Campbell¹, Martin Shaw³, Tara Quasim^{1,2}, John Kinsella¹ and Joanne McPeake^{1,2*}

Age (mean ± SD, range) ^a	50.2 ± 11.2	47.4 ± 10.1	53.1 ± 11.8	0.020
Male gender (n)	59 (70.2%)	32 (74.4%)	27 (65.9%)	0.391
SIMD quintile	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.755
Social deprivation ^a (n)	56 (66.7%)	31 (72.1%)	25 (61.0%)	0.356
Alcohol-related disease (n)	70 (83.3%)	36 (83.7%)	34 (82.9%)	0.922
Ventilated on admission (n)	58 (69.0%)	30 (69.8%)	28 (68.3%)	0.884
Readmission during same hospital stay ^a	16 (19.0%)	13 (30.2%)	3 (7.3%)	0.008
ICU admission reason				0.114
Pneumonia	19 (22.6%)	12 (27.9%)	7 (17.1%)	
GI haemorrhage	11 (13.1%)	6 (14.0%)	5 (12.2%)	
ARDS	8 (9.5%)	4 (9.3%)	4 (9.8%)	
Sepsis	7 (8.3%)	2 (4.7%)	5 (12.2%)	
Encephalopathy	5 (6.0%)	3 (7.0%)	2 (4.9%)	
GI perforation	5 (6.0%)	0 (0.0%)	5 (12.2%)	
Trauma/burns	5 (6.0%)	3 (7.0%)	2 (4.9%)	
Decompensated cirrhosis	4 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (9.8%)	
Seizures	4 (4.8%)	3 (7.0%)	1 (2.4%)	
Other ^b	10 (11.9%)	5 (6%)	5 (6%)	
Drug related	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0 (0%)	
Pancreatitis	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	
Length of ICU stay	5 (1–12.8)	7 (2–13)	5 (1–12.5)	0.243
Sodium (mEq L ⁻¹)	136.0 (132.0–140.8)	138.0 (135.0–142.0)	133 (131–140)	0.066
Potassium (mEq L ⁻¹)	3.9 (3.6–4.5)	3.9 (3.6–4.3)	3.9 (3.5–4.8)	0.809
Urea (mmol L ⁻¹)	8.1 (4.1–12.8)	7.1 (4.1–11.6)	9.2 (4.9–14.7)	0.123
Lactate ^a (mmol L ⁻¹)	1.9 (1.3–2.9)	1.5 (1.1–2.1)	2.4 (1.7–5.4)	<0.001
Bilirubin ^a (μmol L ⁻¹)	45.5 (20.8–108.3)	28 (14–70)	71 (41–198)	<0.001
Creatinine ^a (μmol L ⁻¹)	81.5 (57.3–162.3)	71 (57–114)	131 (63.5–197)	0.029
White cell count (× 10 ⁹ L ⁻¹)	12.4 (7.9–17)	13.3 (8.4–17.4)	7.45 (10.6–18.6)	0.466
Albumin ^a (g L ⁻¹)	20 (17–26)	23 (19–28)	18 (15.5–22)	0.002
PT ratio ^a	1.5 (1.2–2.0)	1.4 (1.1–1.7)	1.7 (1.5–2.5)	<0.001
Platelet count ^a (× 10 ⁹ L ⁻¹)	109.5 (81.5–180.8)	133 (88–215)	94 (59.5–144)	0.005
PaO ₂ /FIO ₂ ratio (kPa)	21.7 (12.4–36.1)	28.3 (14.5–38.9)	18.2 (11.8–32.6)	0.070
Glasgow coma score	10.5 (3–15)	10 (5–14)	11 (3–15)	0.873
Ascites (n)	35 (41.7%)	14 (32.6%)	21 (51.2%)	0.083
Encephalopathy (n)	29 (34.5%)	13 (30.2%)	16 (39.0%)	0.397

Предикторы:
 1. Lactat,
 2. Child-Pugh.
 3. ABC

Наиболее частые причины госпитализации в ОРИТ:

- Кровотечение из ВРВ пищевода,
- Септический шок,
- Почечная недостаточность,
- Тяжелая энцефалопатия,
- Все вышеперечисленное.

Наиболее частые вопросы:

- Должен ли я интубировать этого пациента? Нужно ли его забирать в ОРИТ?
- Какие целевые значения гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией?
- К какому значению Hb нужно стремиться?
- Что означает МНО у пациентов с ПН? Как исправить коагулопатию?
- Когда уже придет смена?

Активные компоненты Ремаксола

ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

активирует сукцинатдегидрогенное/сукцинатоксидазное окисление, стимулирует и поддерживает синтез АТФ. Описанный феномен является наиболее энергетически выгодным клетке в условиях гипоксии и соответствует стадиям ее адаптации.

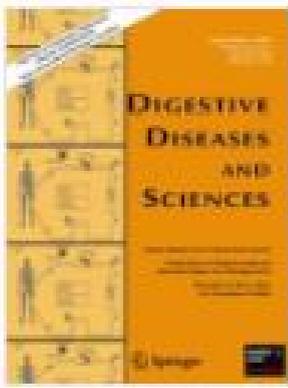
МЕТИОНИН

«печеночный вектор препарата», 70% его метаболизируется в печени.

Из метионина под действием фермента S-аденозил-метионин-синтетазы образуется его активная форма, S-аденозилметионин (SAM), который активно участвует во внутриклеточных биохимических реакциях:

- синтез фосфолипидов, улучшение соотношения фосфолипиды/холестерин
- уменьшение отложения нейтрального жира в печени
- синтез глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта, дефицит которого ведет к перекисному окислению липидов (ПОЛ), и к гибели гепатоцитов и холангиоцитов.
- синтез и оборот таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности
- детоксикация желчных кислот и ксенобиотиков
- процессы регенерации печени

Основное преимущество экзогенного метионина над экзогенным S-аденозил-L-метионином (адеметионином): метионин способен к индивидуальным путям метаболизма и при избытке легко выводится с мочой, вследствие этого не повышается образование гомоцистеина, известного своим разрушающим влиянием на стенки сосудов.



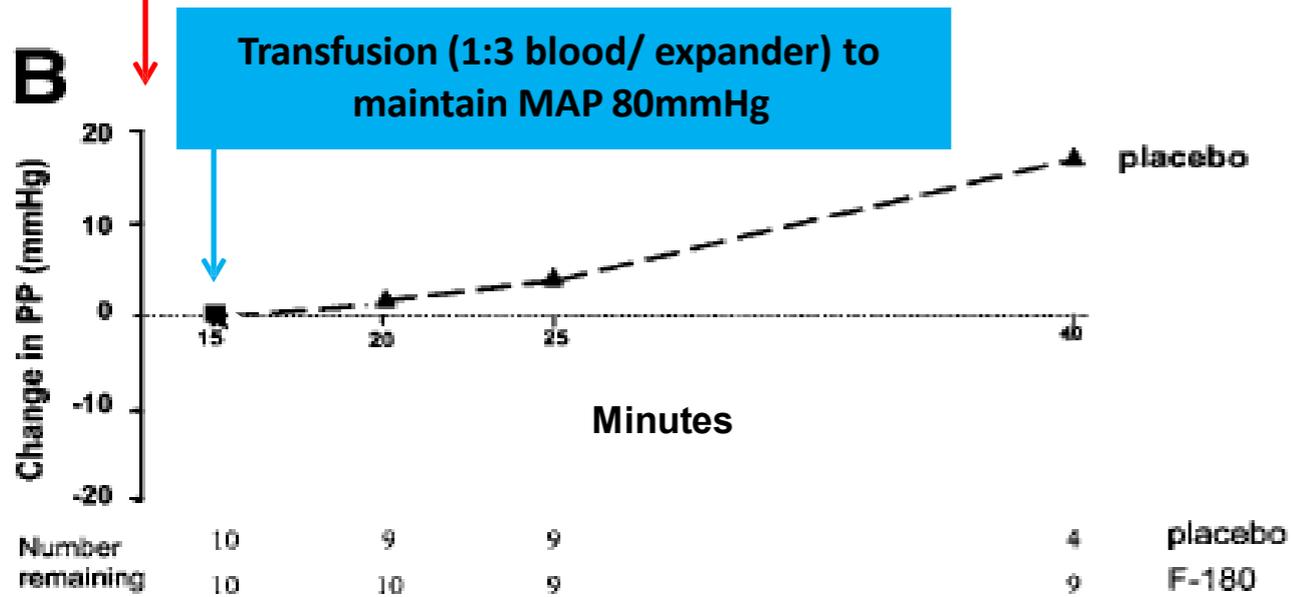
Risk of Aspiration Pneumonia in Suspected Variceal Hemorrhage: The Value of Prophylactic Endotracheal Intubation Prior to Endoscopy

- Риск аспирации у пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода составляет 2.4-3.3% для пациентов с ПЭ <II. А интубация трахеи «на всякий случай, вдруг аспиринет» сопряжена с существенным риском развития аспирационной пневмонии.

Variable	Intubated		Nonintubated		P value
	42 patients	47 episodes	20 patients	22 episodes	
Aspiration, <i>n</i> (%)	7 (17%)	9 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0.01
Mortality, <i>n</i> (%)	9 (21%)	N/A	1 (5%)	N/A	NS
Length of stay (days; mean ±	N/A	8.2 ± 6	N/A	6.9 ± 7	NS

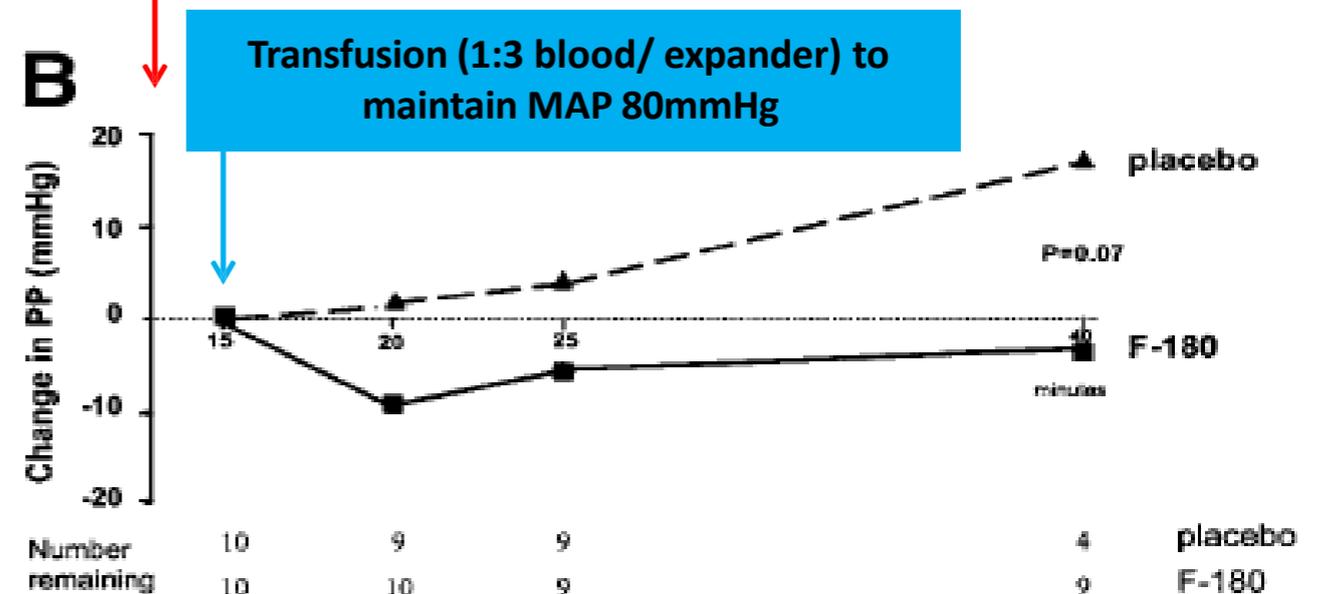
Инфузионная терапия.....

Bleeding in hypovolaemic conditions



+ инотропная поддержка

Bleeding in hypovolaemic conditions

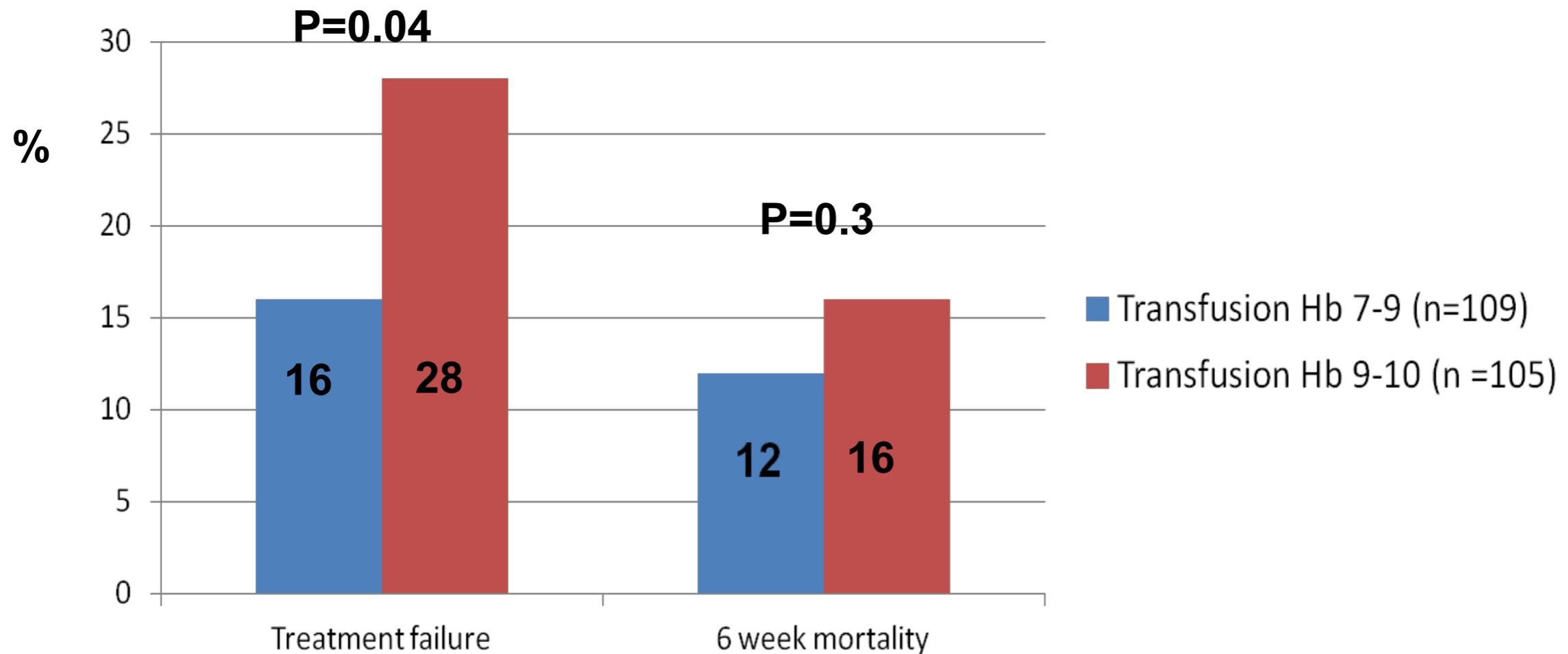


Трансфузионная терапия.....

214 пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода

Ограниченная трансфузия Hb 70-90 г/л (n=109)

Свободная трансфузия Hb 90-100 г/л (n=105)



Целевые значения

Гемодинамика:

- СисАД 90-100 mmHg
- ЧСС <100 в мин.

Гемотрансфузия:

- Hb ~ 80 г/л (Hct 24%) – в зависимости от клинической картины!!!

Раннее назначение вазоактивных препаратов

Коагулопатия



Mechanisms of Disease

The Coagulopathy of Chronic Liver Disease

Armando Tripodi, Ph.D., and Pier Mannuccio Mannucci, M.D.

1. Тромбоциты

Тромбоцитопения:

- сниженное образование тромбоцитов в костном мозге (↓ тромбопоэтин),
- повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке и
- ускоренное разрушение,
- vWF в норме или ↑.

2. Коагуляционный компонент гемостаза

1. *Снижение уровней II, VII, IX, X, V и XI факторов → ПВ и МНО.*
2. *Снижение уровня протеина С и S, АТIII в сочетании с повышенным уровнем «эндотелиального» фактора VIII.*
3. *Длительная элиминация активированных факторов.*

3. Эндотелий

1. *Не физиологический кровоток.*
2. *Воспаление.*
3. *Снижение уровня тромбомодулина.*

Кровотечение или тромбоз?

1. *Клиническая оценка,*
2. *Лабораторная диагностика,*
3. *Целесообразность....*



Лабораторная диагностика

Стандартный скрининг:

- ОАК,
 - Тромбоцитопения: <150 в 84% и <75 в 51%,
- Коагулограмма:
 - АПТВ в норме,
 - МНО $\geq 1,5$
 - Фибриноген снижен.
- ПВ и МНО,
- АПТВ,
- Фибриноген,
- Время свертывания крови.

Giannini, E. G., et al. (2010). "Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease." Clin Gastroenterol Hepatol **8**(10): 899-902; quiz e109

МНО или не МНО....

- МНО >1.5 не является предиктором кровотечения ДАЖЕ при инвазивных вмешательствах.
- Трансфузия 2 доз СЗП не имеет никакого эффекта при МНО 1,5-1,7.

Giannini, E. G., et al. (2010). "Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease." Clin Gastroenterol Hepatol 8(10): 899-902; quiz e109.

- Коррекция МНО с 3,0 до 1,5 требует в среднем 2000 мл (10 доз СЗП).
- Только 50% пациентов с МНО 1,7 реагируют нормализацией МНО.
- 40% факторов свертывания разрушаются в процессе замораживания, размораживания и хранения.

Holland, L. L. and J. P. Brooks (2006). "Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results." Am J Clin Pathol 126(1): 133-139.

Тромбоэластометр и тромбоэластограф



Rotem Delta, (TEM Innovations, Германия)



TEG[®]

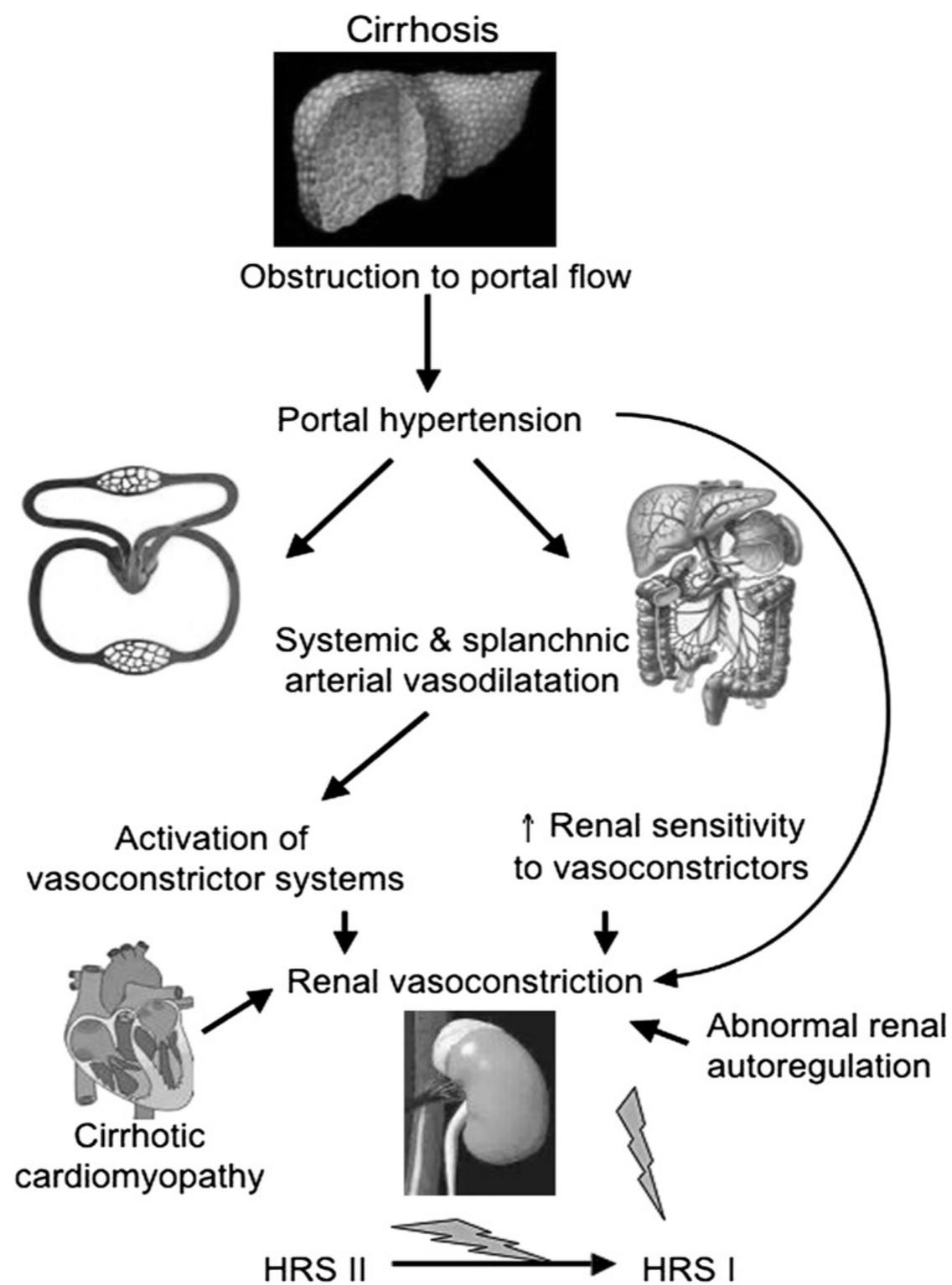
TEG 5000, (Haemonetics, США)

Почечная недостаточность

Основные причины почечной недостаточности у пациентов с печеночной недостаточностью (сывороточный креатинин > 1,5 мг/дл (133 мг/л) на 2 измерения подряд в течение 48 часов):

- Инфекции - 46%,
- Гиповолемия (диуретики, кровотечение и т.д.) – 32%,
- Гепаторенальный синдром – 13%,
- Паренхиматозная нефропатия - 41,9%.
- Остальные пациенты имели комбинацию причин или разных состояний
- Martin-LLahi et al, Gastroenterology 2011:140; 488-496

HRS - pathophysiology/natural history



Wong et al, Gut
2011;60:702-709

Тяжелая энцефалопатия

HE Grade	Clinical Assessments	Neuropsychological Assessments	HE Grade Determination
IV	<ul style="list-style-type: none"> <i>E</i> No eyes open <i>E</i> No motor response <i>E</i> No verbal response 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Not applicable 	All 3 tests impaired
III	<ul style="list-style-type: none"> <i>E</i> Somnolence <i>E</i> Confusion <i>E</i> Disoriented to place <i>E</i> Bizarre behavior/ anger/rage <i>E</i> Clonus/rigidity/ nystagmus/Babinsky 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mental control = 0²⁶ 	At least 3 tests impaired: clinical or neuropsychological
II	<ul style="list-style-type: none"> <i>E</i> Lethargy <i>E</i> Loss of time <i>E</i> Slurred speech <i>E</i> Hyperactive reflexes <i>E</i> Inappropriate behavior 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Slow responses²⁶ <input type="checkbox"/> Anxiety²⁷ <input type="checkbox"/> Amnesia of recent events²⁸ <input type="checkbox"/> Simple computations²⁹ 	At least 2 clinical and 3 neuropsychological Impaired
I	<ul style="list-style-type: none"> <i>E</i> Sleep disorder <i>E</i> Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Complex computations²⁹ <input type="checkbox"/> Construction ability³⁰ <input type="checkbox"/> Shortened attention span³¹ <input type="checkbox"/> Depression²⁷ 	At least 4 tests impaired: clinical or neuropsychological

Hepatic Encephalopathy as a Predictor of Survival in Patients With End-Stage Liver Disease

Charmaine A. Stewart,¹ Michael Malinchoc,² W. Ray Kim,¹ and Patrick S. Kamath¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine and ²Division of Biostatistics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN

LIVER TRANSPLANTATION 13:1366-1371, 2007

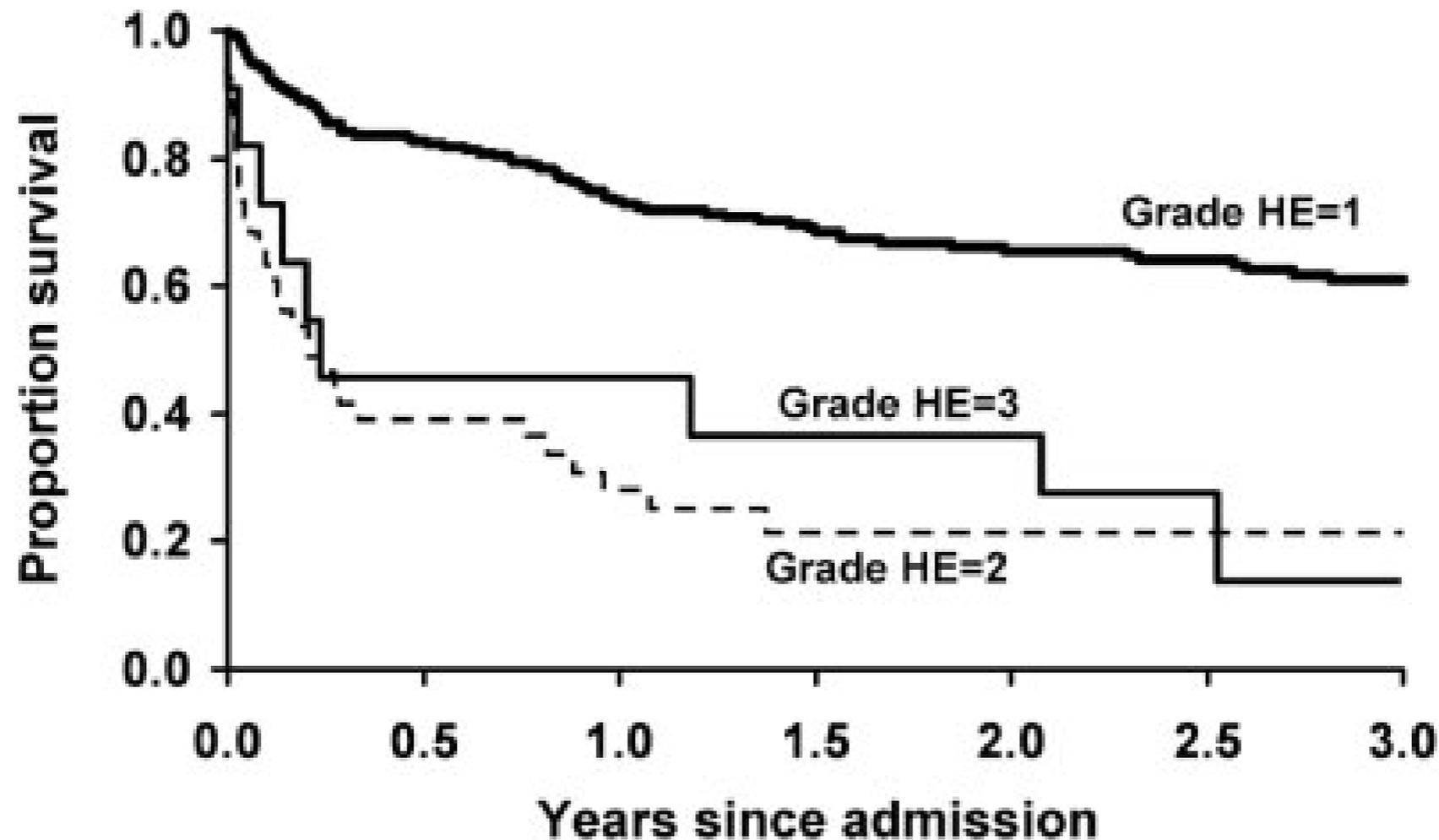


Figure 2. Kaplan-Meier plot of survival estimates of hospitalized patients with cirrhosis according to grade of hepatic encephalopathy (HE).

Риски развития

- Инфекция
- Кровотечение
- Экстренные вмешательства
- Биохимический дисбаланс

Лечение

- Устранение причины!!!
- Адекватная нутритивная поддержка
- Метаболическая терапия

Метаболическая терапия

1 ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

- Антигипоксический эффект;
- Энергизирующее действие;
- Непрямое антиоксидантное действие;
- Паракринное действие на перициты.

2 МЕТИОНИН

- Образование S-аденозилметионина (SAM);
- Поддержание пула восстановленного глутатиона (GSH);
- Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ;
- Синтез фосфолипидов.

3 НИКОТИНАМИД

- Восстановительные биосинтезы в составе дегидрогеназ;
- Детоксикация ксенобиотиков в печени;
- Энергетический обмен;
- Репаративные процессы.

4 ИНОЗИН

- Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов;
- Образование макроэргов и вторичных мессенджеров;
- Небольшое подавление активности ксантиноксидазы;
- Уменьшение продукции высокоактивных форм и соединений O_2

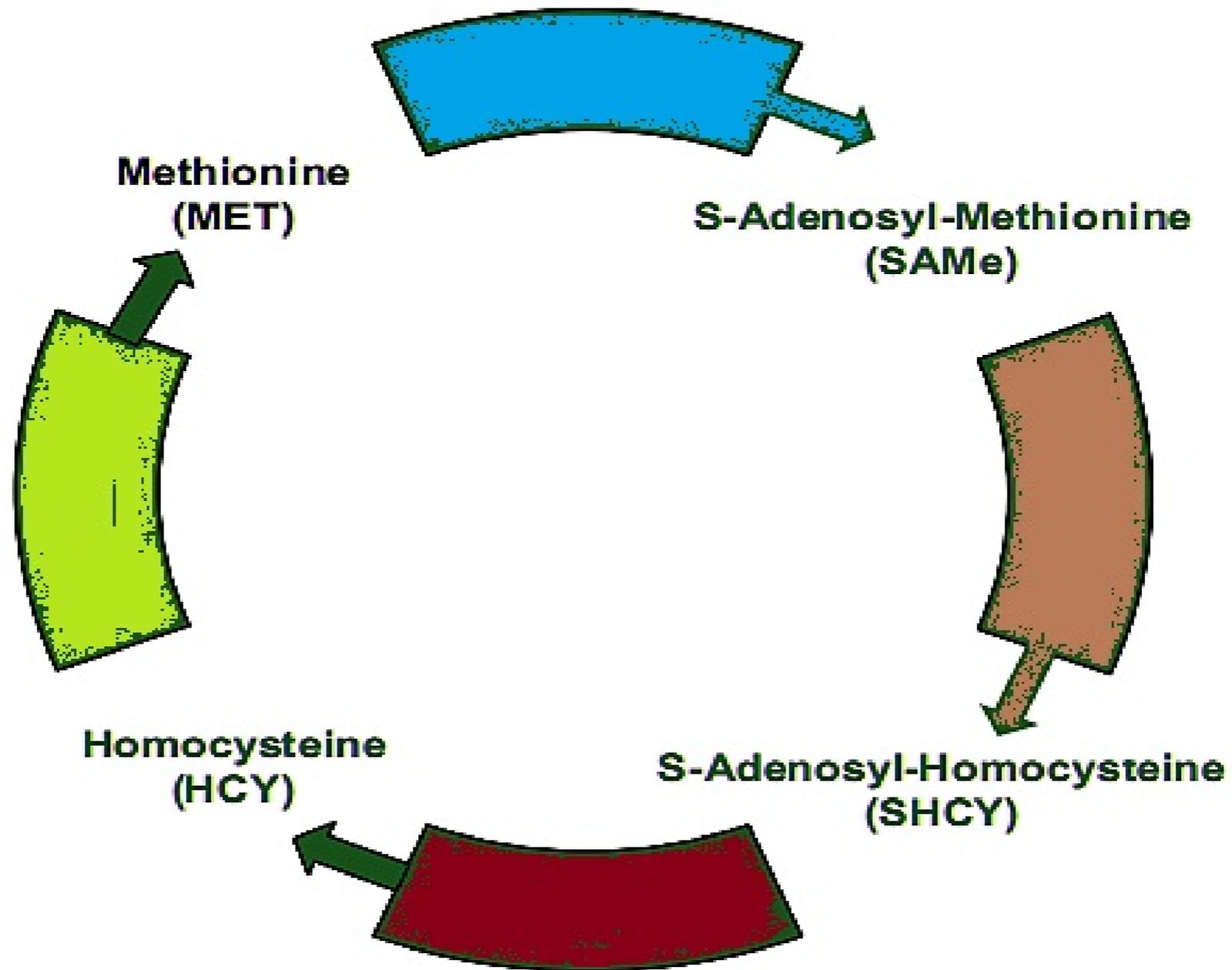
5 ПОЛИИОННЫЙ РАСТВОР

- Объем-зависимое детоксицирующее действие.

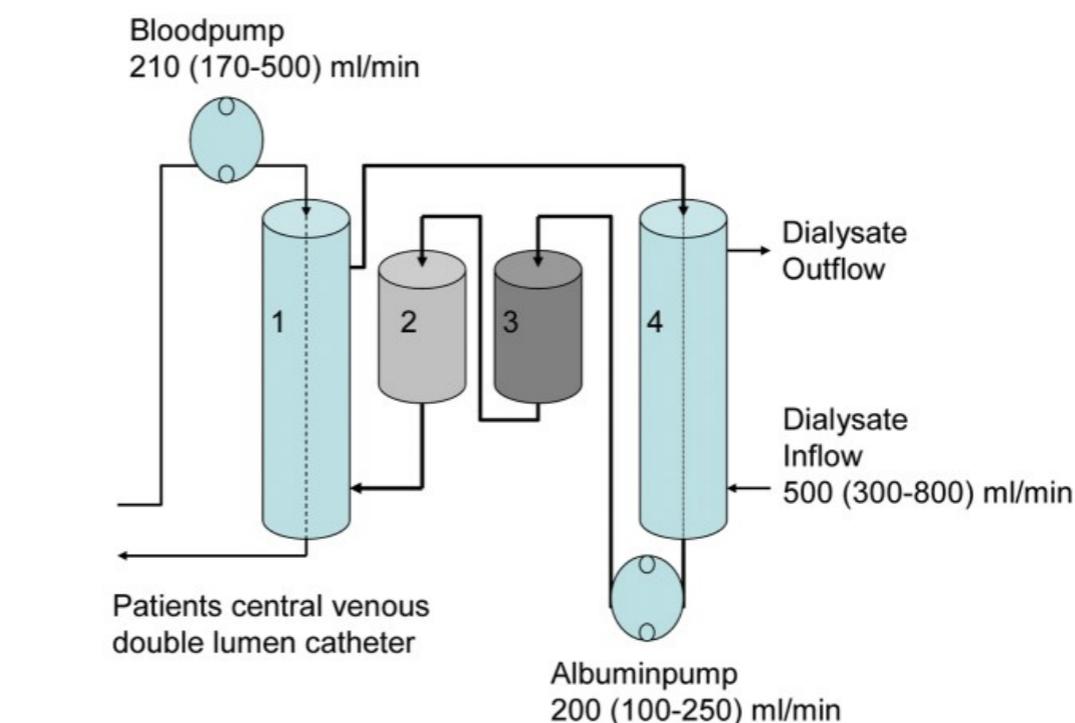
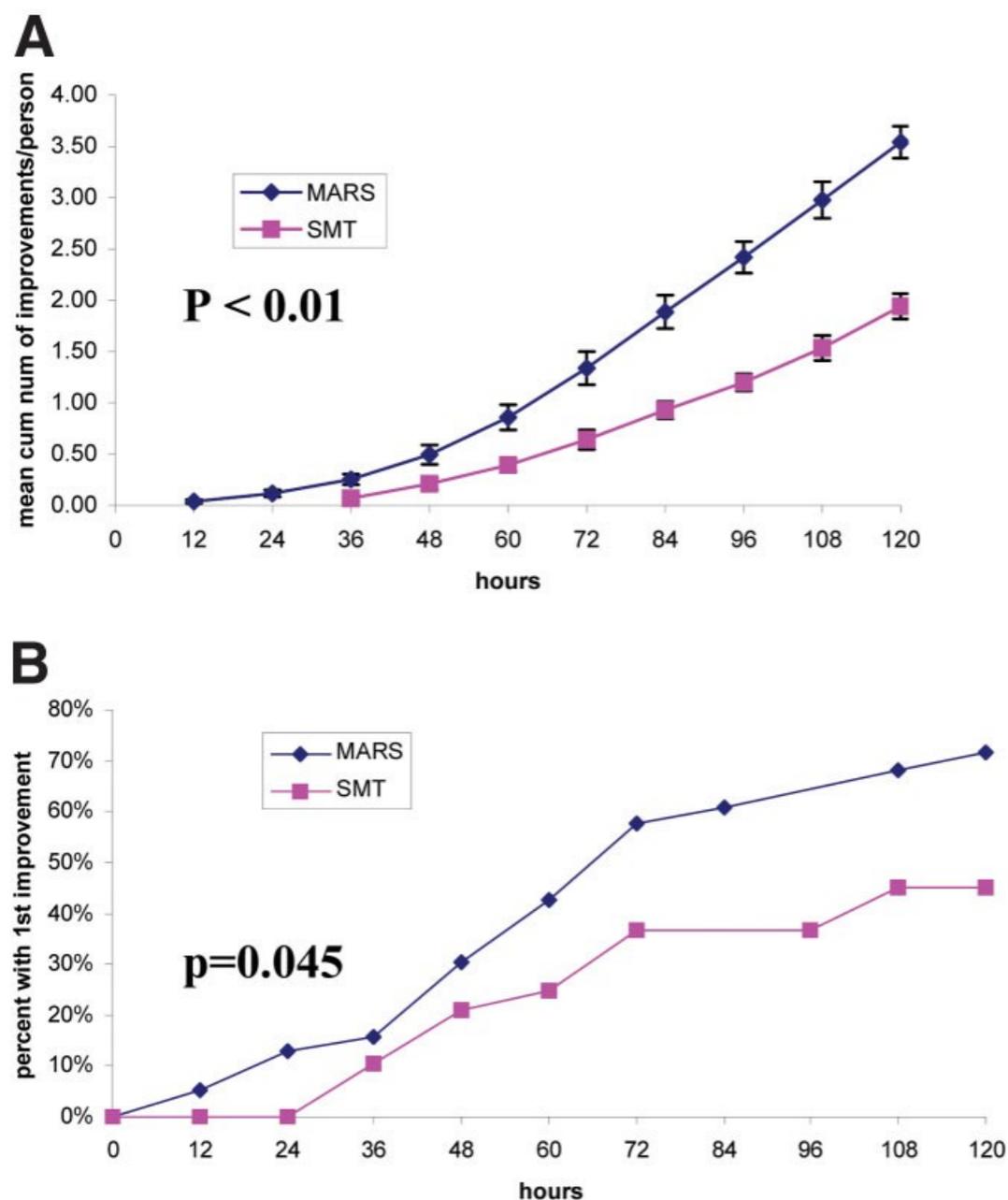
Выраженное влияние на проявление токсемии, холестаза и цитолиза.
Мягкий антидепрессивный и антиастенический эффекты.

Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

Метиониновый цикл



Экстракорпоральные методы детоксикации



1. MARS Flux
 2. Ion Exchange Resin Column (IE 250)
 3. Activated Charcoal Column (AC 250)
- Conventional Dialysis Column (DiaFlux)

Randomized Controlled Study of Extracorporeal
Albumin Dialysis for Hepatic Encephalopathy in
Advanced Cirrhosis

Tarek I. Hassanein,¹ Flemming Tofteng,² Robert S. Brown, Jr.,³ Brendan McGuire,⁴ Patrick Lynch,⁵ Ravindra Mehta,¹ Fin
S. Larsen,² Jeff Gombin,⁶ Jan Stange,⁷ and Andres T. Blei⁵

Благодарю за внимание!!!