

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**.

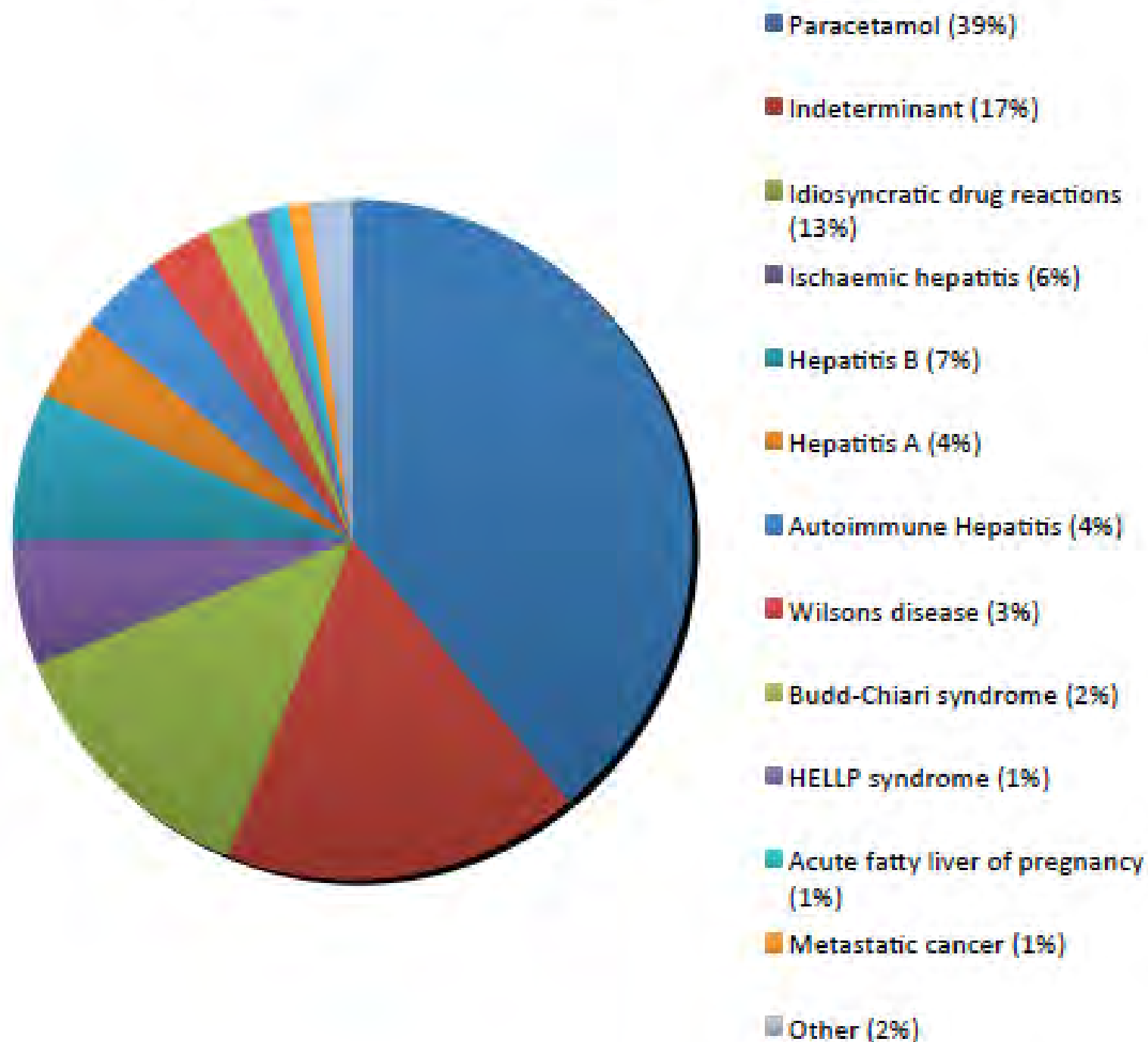
# О чем говорят intensivисты....

---

- 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](https://doi.org/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 Warren<sup>1</sup>, Charlotte R. Soulsby<sup>1</sup>, Alex Puxty<sup>2</sup>, Joseph Campbell<sup>1</sup>, Martin Shaw<sup>3</sup>, Tara Quasim<sup>1,2</sup>, John Kinsella<sup>1</sup> and Joanne McPeake<sup>1,2\*</sup>

Age (mean ± SD, range) <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>-1</sup> )	136.0 (132.0–140.8)	138.0 (135.0–142.0)	133 (131–140)	0.066
Potassium (mEq L <sup>-1</sup> )	3.9 (3.6–4.5)	3.9 (3.6–4.3)	3.9 (3.5–4.8)	0.809
Urea (mmol L <sup>-1</sup> )	8.1 (4.1–12.8)	7.1 (4.1–11.6)	9.2 (4.9–14.7)	0.123
Lactate <sup>a</sup> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.9 (1.3–2.9)	1.5 (1.1–2.1)	2.4 (1.7–5.4)	<0.001
Bilirubin <sup>a</sup> (μmol L <sup>-1</sup> )	45.5 (20.8–108.3)	28 (14–70)	71 (41–198)	<0.001
Creatinine <sup>a</sup> (μmol L <sup>-1</sup> )	81.5 (57.3–162.3)	71 (57–114)	131 (63.5–197)	0.029
White cell count (× 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> )	12.4 (7.9–17)	13.3 (8.4–17.4)	7.45 (10.6–18.6)	0.466
Albumin <sup>a</sup> (g L <sup>-1</sup> )	20 (17–26)	23 (19–28)	18 (15.5–22)	0.002
PT ratio <sup>a</sup>	1.5 (1.2–2.0)	1.4 (1.1–1.7)	1.7 (1.5–2.5)	<0.001
Platelet count <sup>a</sup> (× 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> )	109.5 (81.5–180.8)	133 (88–215)	94 (59.5–144)	0.005
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> 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.



# Наиболее частые вопросы:

Санитарная авиация:

- Может интубировать?
- «Налить» или дофамин?
- До какого уровня поднимать Hb?
- Сколько перелить плазмы?
- Когда пациента заберете к себе?

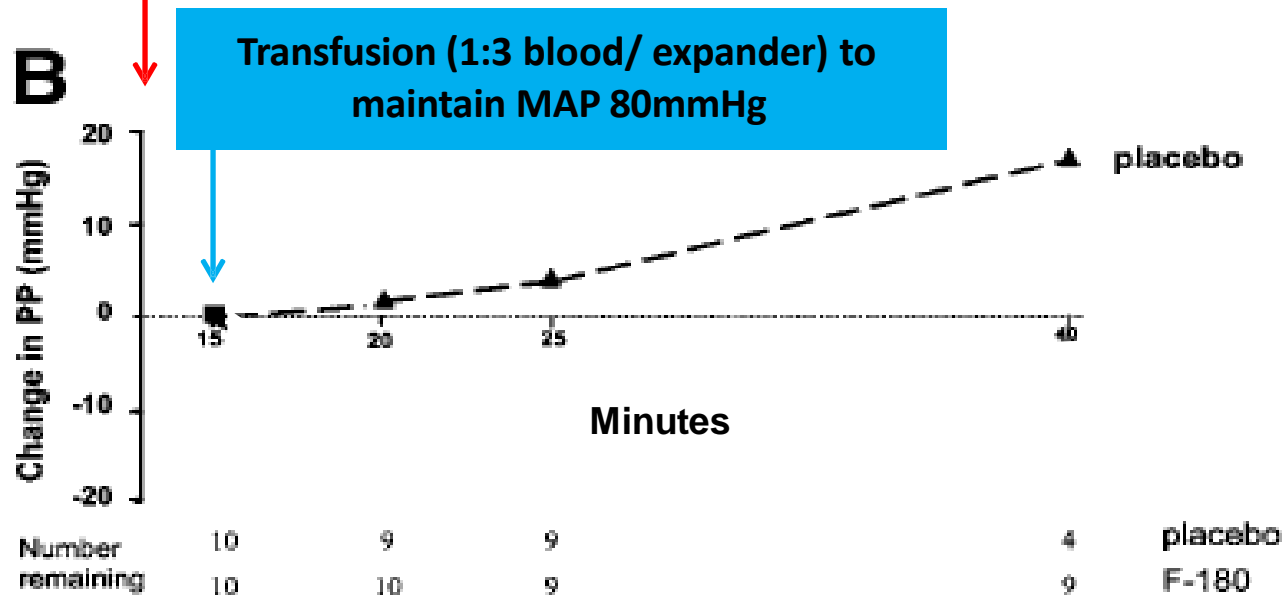
Intensive care of the patient with Liver disease (Dr Donal Ryan):

- Нужно ли его забирать в ОРИТ?
- Какие целевые значения гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией?
- К какому значению Hb нужно стремиться?
- Когда уже придет смена?

*«There is not much experience in treating cirrhotic patients and there are no established guidelines....»*

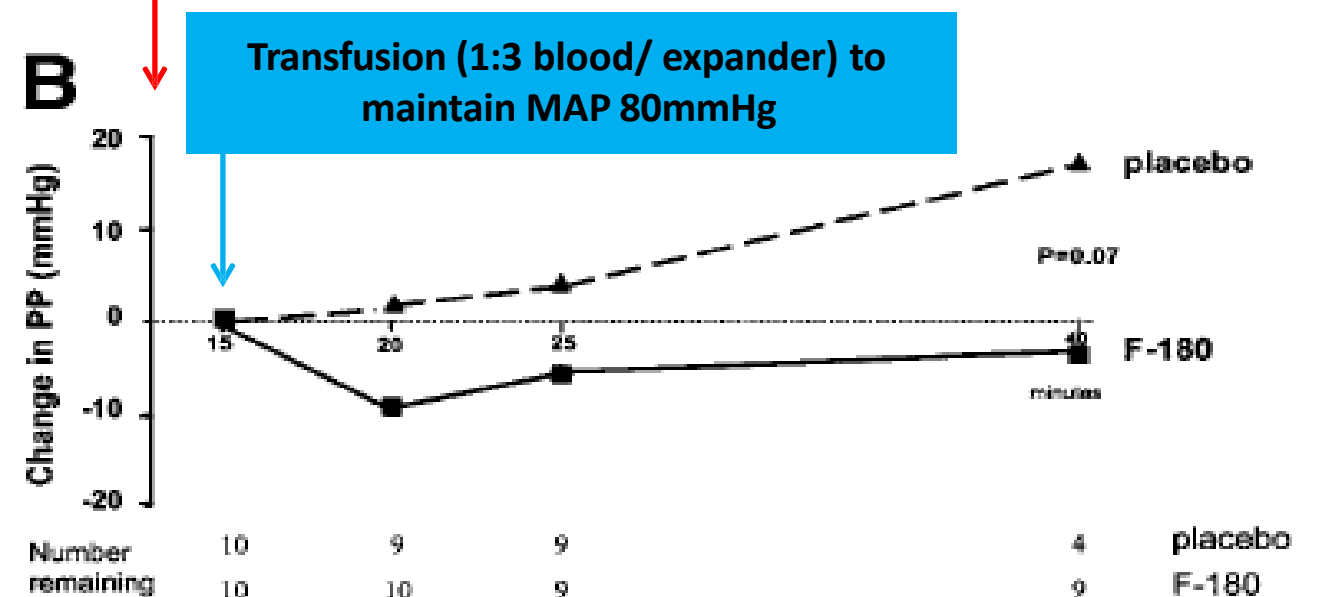
# Инфузионная терапия.....

Bleeding in hypovolaemic conditions



+ инотропная поддержка

Bleeding in hypovolaemic conditions

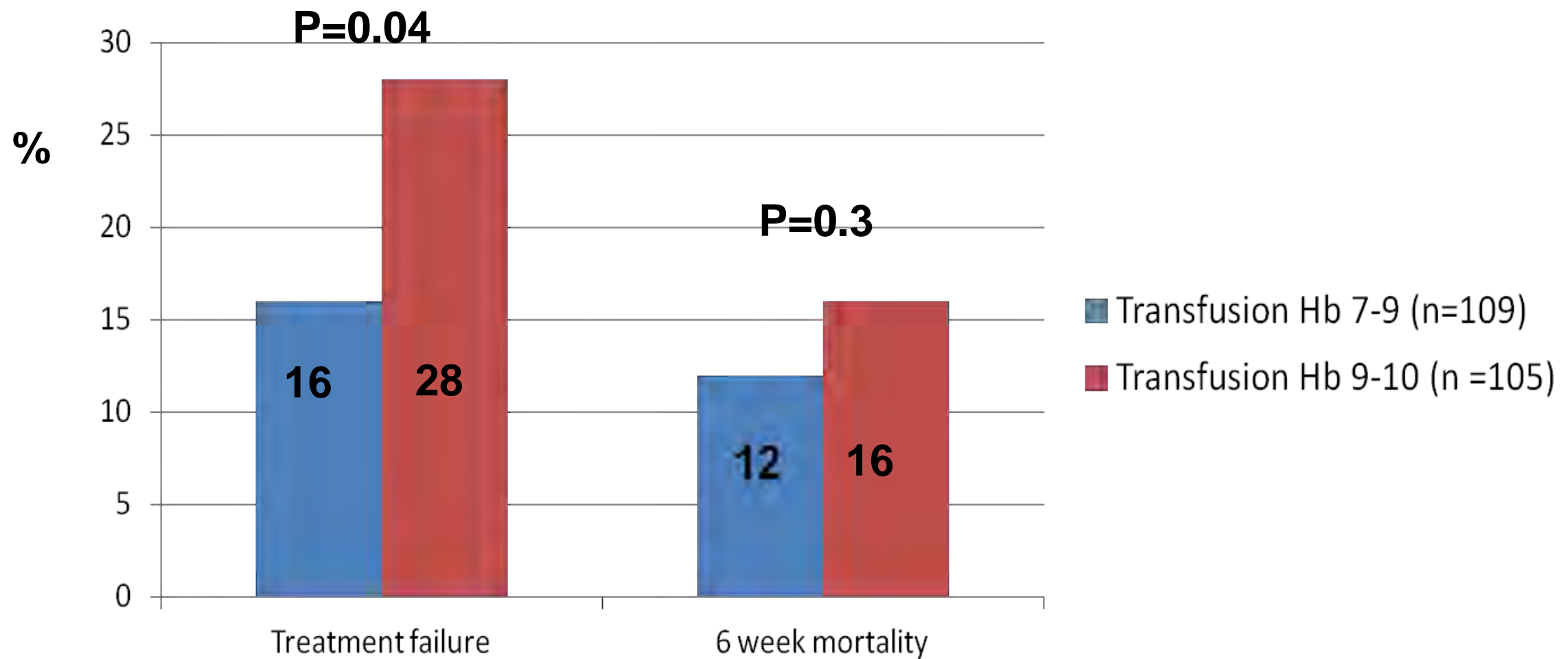


# Трансфузионная терапия.....

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



Maurizio Cecconi  
Christoph Hofer  
Jean-Louis Teboul  
Ville Pettila  
Erika Wilkman  
Zsolt Molnar  
Giorgio Della Rocca  
Cesar Aldecoa  
Antonio Artigas  
Sameer Jog  
Michael Sander  
Claudia Spies  
Jean-Yves Lefrant  
Daniel De Backer  
on behalf of the FENICE Investigators  
and the ESICM Trial Group

## **Fluid challenges in intensive care: the FENICE study**

**A global inception cohort study**

2162 пациента

716 отделений ИТ

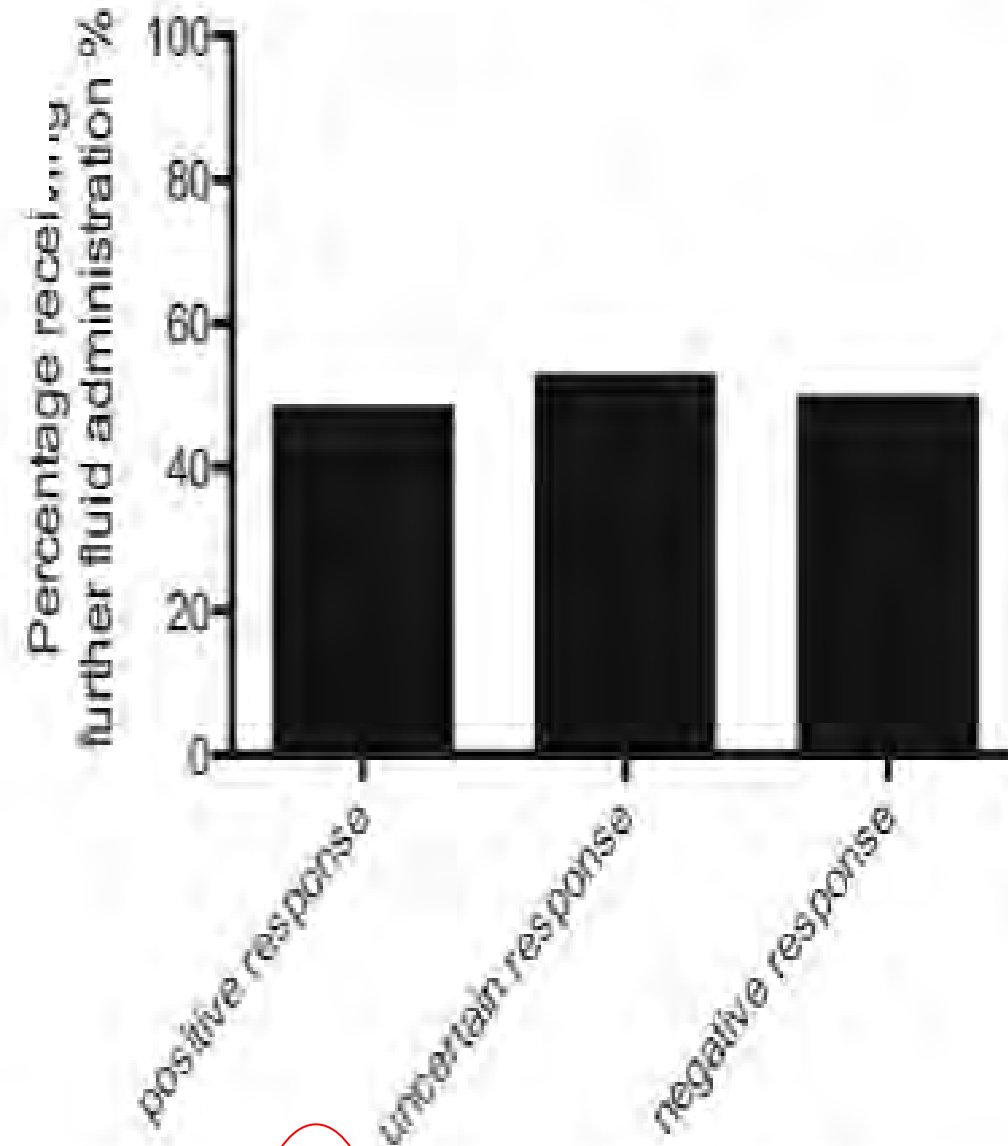


## Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

A global inception cohort study

Maurizio Cecconi  
 Christoph Hofer  
 Jean-Louis Teboul  
 Ville Pettila  
 Erika Wilkman  
 Zsolt Molnar  
 Giorgio Della Rocca  
 Cesar Aldecoa  
 Antonio Artigas  
 Sameer Jog  
 Michael Sander  
 Claudia Spies  
 Jean-Yves Lefrant  
 Daniel De Backer  
 on behalf of the FENICE Investigators  
 and the ESICM Trial Group

Fluid administration post fluid challenge



Further fluid administration – n (%)	1050 (47.4 ± 2.5)
with an initial positive response n (%) OR	739 (47.9 ± 2.5) Ref
with an initial negative response n (%) OR	212 (49.4 ± 6.6) OR 0.94 (0.76–1.16)
with an initial uncertain response n (%) OR	99 (52.4 ± 7.1) OR 0.83 (0.62–1.13)

# Гемодинамическая поддержка

## Индекс капиллярной утечки (CLI)

Cordemans C, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. Ann Intensive Care. 2012 Jul 5;2

Cordemans et al. *Annals of Intensive Care* 2012, 2(Suppl 1):S1  
<http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/S1/S1>

 **Annals of Intensive Care**  
a SpringerOpen Journal

**RESEARCH** **Open Access**

Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance

Colin Cordemans<sup>1</sup>, Inneke De laet<sup>1</sup>, Niels Van Regenmortel<sup>1</sup>, Karen Schoonheydt<sup>1</sup>, Hilde Dits<sup>1</sup>, Wolfgang Huber<sup>2</sup>, Manu LNG Malbrain<sup>1\*</sup>

**Что доступно в практике?**

Индекс капиллярной утечки (CLI)

$$\text{CLI} = \text{СРБ (мг/дл)} : \text{альбумин (г/л)} \times 100$$

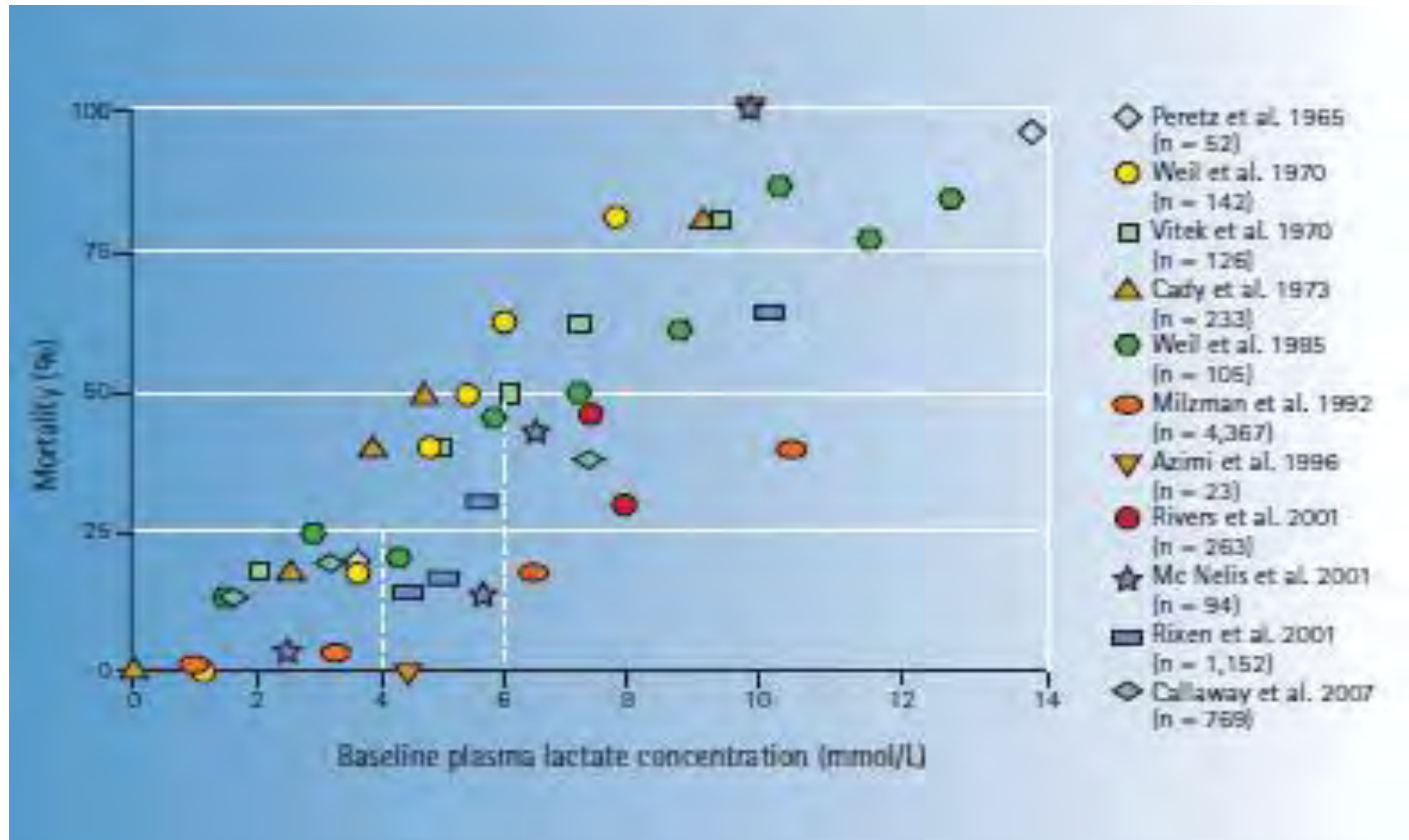
**При индексе более 60 ни кристаллоиды, ни коллоиды не будут удерживаться в сосудистом русле...**

**Эффективность замещения кристаллоидами и коллоидами  
равнозначна!**



# Лактат и выживаемость

## 4-6 ммоль /л





# Гемодинамическая поддержка при шоке

## Так ли велик выбор сбалансированных растворов?

$Cl^- > 105-110$  ммоль/л?

Меньше, но безопаснее!

=

Меньше инфузии, но  
сбалансированные  
растворы!



# Состав реамберина

янтарная кислота -  
5,280 г

**МЕГЛУМИНА НАТРИЯ  
СУКЦИНАТ - 15,0 Г**

N-метилглутамин  
(меглумин) - 8,725 г

натрия хлорид - 6,0 г

натрия гидроксид -  
1,788 г

калия хлорид - 0,30 г

магния хлорид - 0,12 г

**1 литр**



# Особенности системы гемостаза

---



**Mechanisms of Disease**

## The Coagulopathy of Chronic Liver Disease

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

# Тромбоциты

---

## Тромбоцитопения (50.000 - 150.000 / $\mu$ L):

- *Увеличение секвестрации тромбоцитов в селезенке,*
- *Снижение синтеза тромбopoэтина,*
- *Короткий период жизни тромбоцитов,*
- *Аутоиммунный механизм,*
- *Дефицит фолиевой кислоты.*

## Тромбоцитопатия:

- *Приобретенный дефицит пула хранения,*
- *Снижение уровня арахидоновой кислоты,*
- *Повышенный фибринолиз,*



# Тромбоз

## Тромбоз портальной вены (ТПВ):

---

1. *ТПВ часто протекает бессимптомно.*
2. *Более 15% пациентов после трансплантации печени имеют ТПВ.*
3. *ТПВ связан с портальной гипертензией, асцитом, энцефалопатией и ишемией кишечника.*
4. *Бесконтрольная гормональная контрацепция*

## Венозная тромбоэмболия (ВТЭ):

1. Факторы риска (0,5-6,3%):
  - ✓ Онкология,
  - ✓ Возраст >55 лет,
  - ✓ Хирургическое вмешательство,
  - ✓ Иммобилизация.
2. *ТЭЛА - фактор формирующий 24-часовую летальность (33%) при трансплантации печени.*

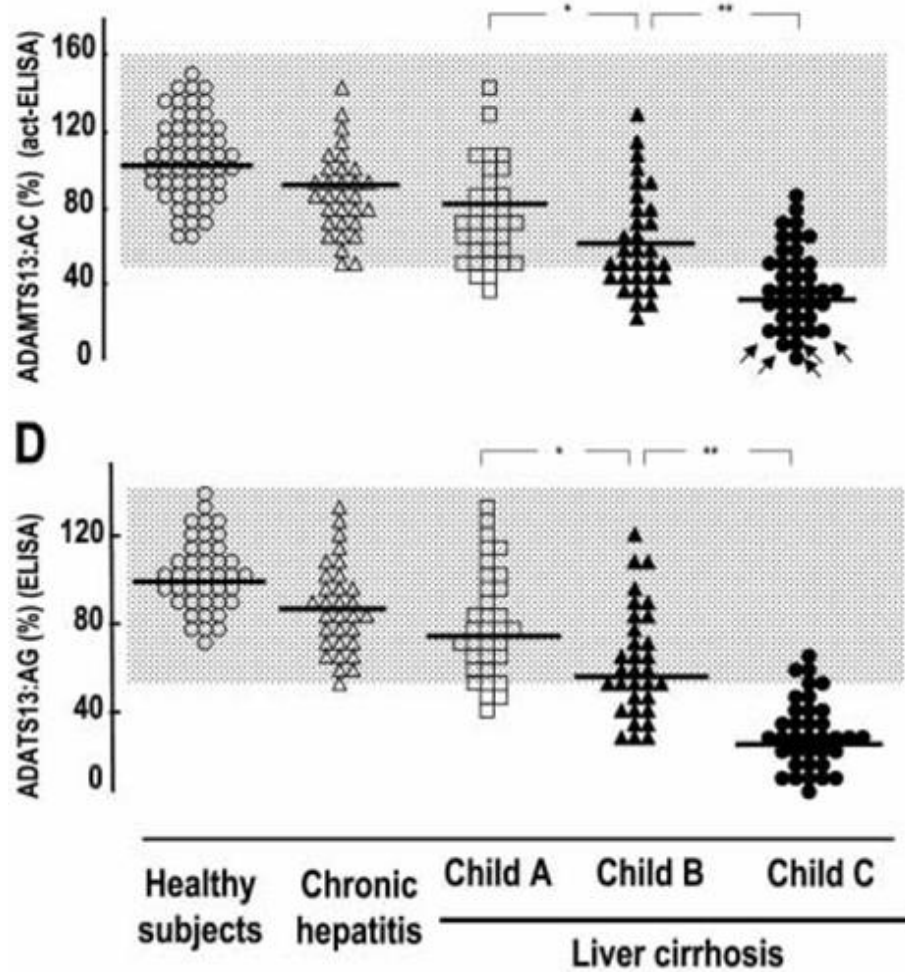
*Fukazawa K. J Clin Anesth. 2017*

3. Коагулопатия не защищает пациентов с циррозом от ВТЭ!!!

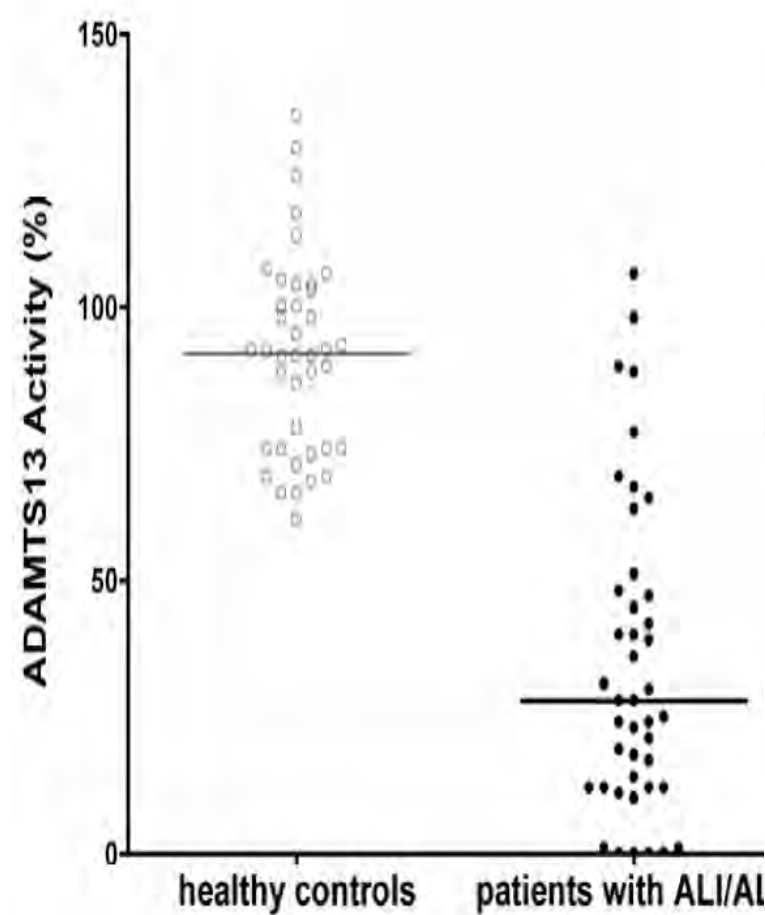
При хронических заболеваниях печени в два раза выше риск развития венозного тромбоза!!!

# Первичный гемостаз

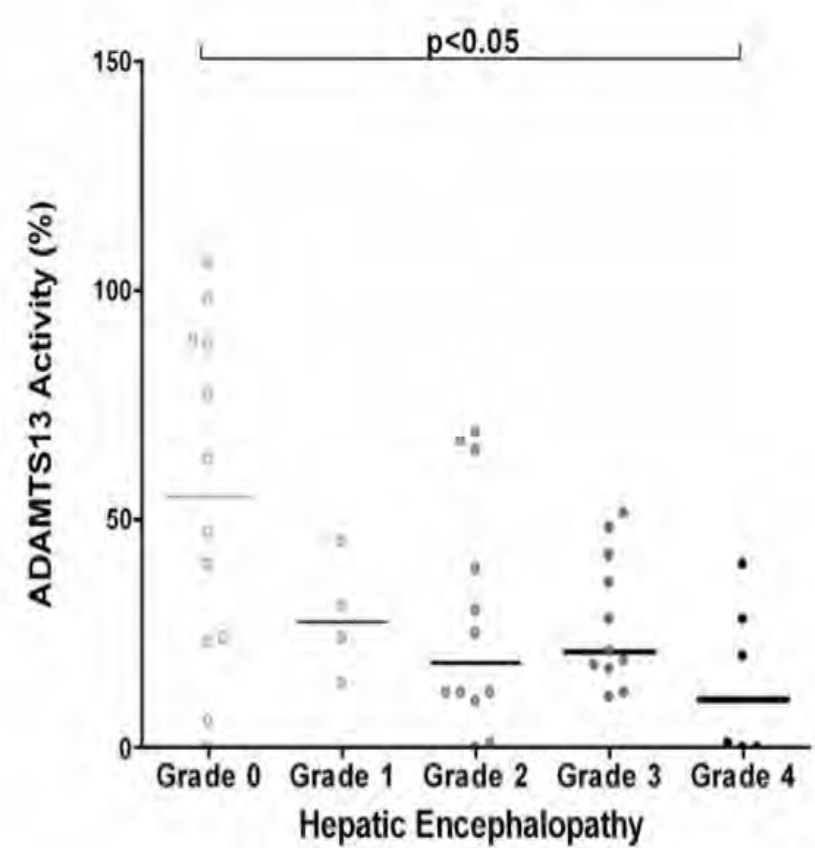
- ADAMTS-13



Uemura et al. *Thromb Haemost.* 2008;99:1019-29



Hughenoltz et al. *Hepatology.* 2013 ;58:752-61.



*Hepatology.* 2013 Aug; 58(2):752-61.

# Другие участники гемостаза

---

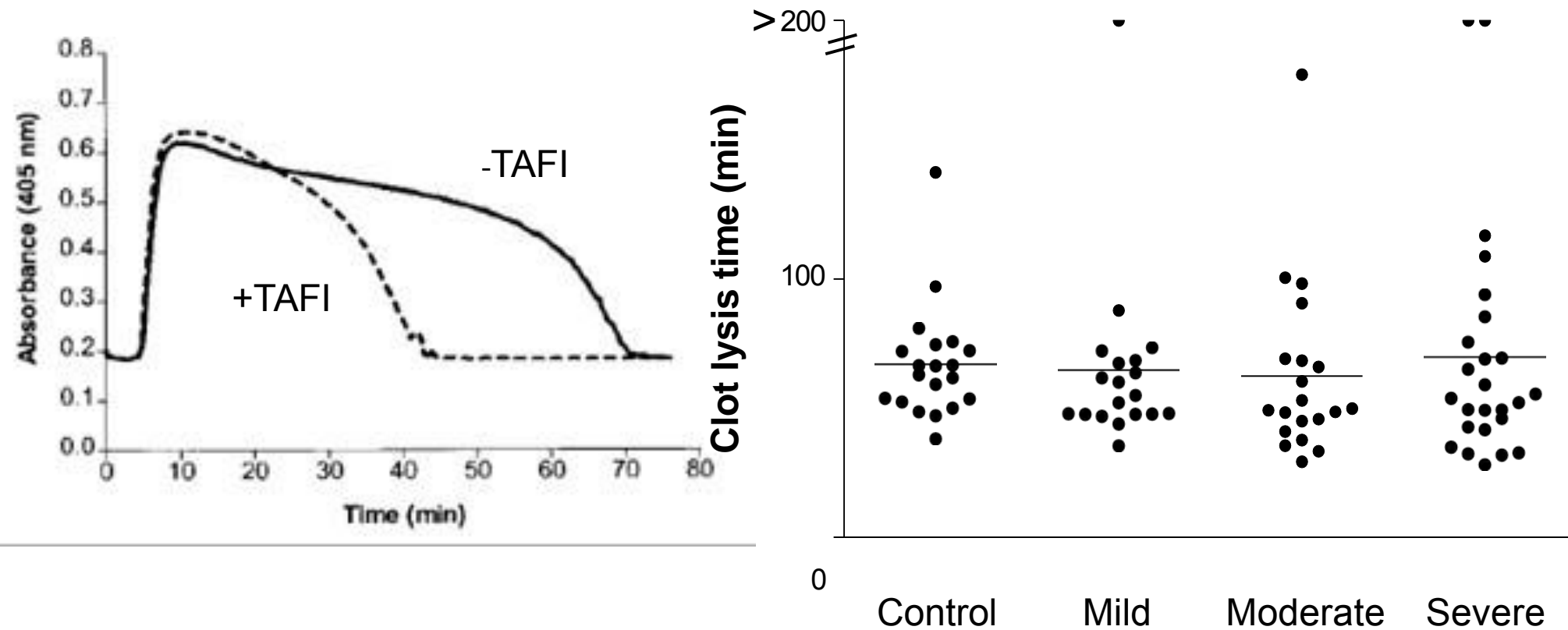
## ***Коагуляционный компонент гемостаза:***

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

## ***Эндотелий:***

- Нефизиологический кровоток.
- Воспаление.
- Снижение уровня тромбомодулина.

# Фибринолиз



Нет доказательств увеличения фибринолитического потенциала плазмы при циррозе: «Снижение антифибринолитических факторов при циррозе компенсируется сопутствующим снижением профибринолитических факторов»



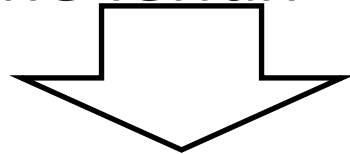
# Кровотечение

*Факторы риска:*

---

*Вероятность кровотечения у пациентов с острой печеночной недостаточностью значительно выше, чем у пациентов с циррозом.*

*Повышенный риск кровотечения связан с бактериальными инфекциями.*



*Профилактическое введение антибиотиков уменьшало риск кровотечения.*

*Martin-LLahi et al, Gastroenterology 2011:140; 488-496*

**Кровотечение из ВРВ пищевода обусловлены не нарушениями системы гемостаза!!!**

# Лабораторная диагностика

---

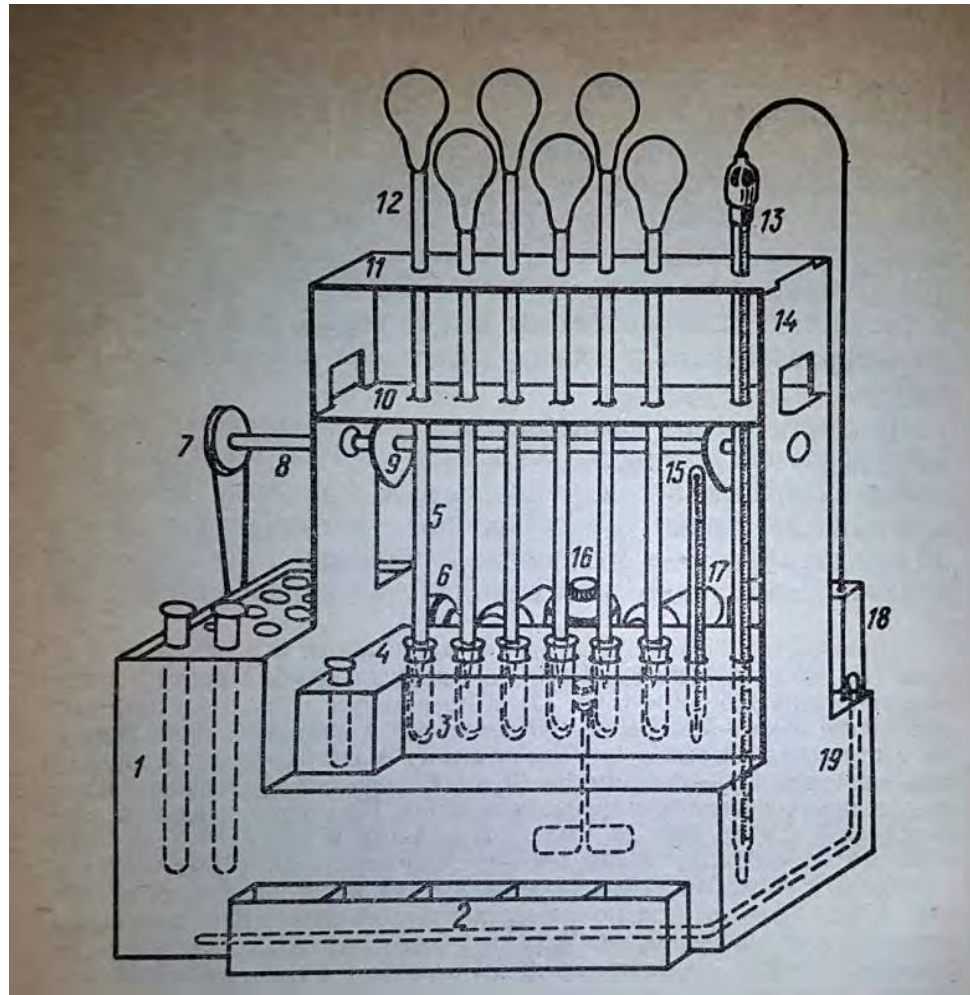
*Стандартный скрининг:*

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

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



# Анализаторы системы гемостаза



Иванов Е.П., 1962 год



2017 год

# 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.***

# Целесообразность

---

- Пациенты потенциально теряют 25-125 мл крови ежедневно или до 944 мл крови за один эпизод госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии. Это обусловлено потребностью в мониторинге показателей и оценки динамики пациентов с органическими дисфункциями, метаболическим ацидозом и/или обширным хирургическим вмешательством.

Peruzzi WT. *Crit Care Med.* 1993;21:501-506.

- Частый забор материала для лабораторных исследований может привести к необоснованной трансфузии компонентов крови и, разумеется, повлечь осложнения.

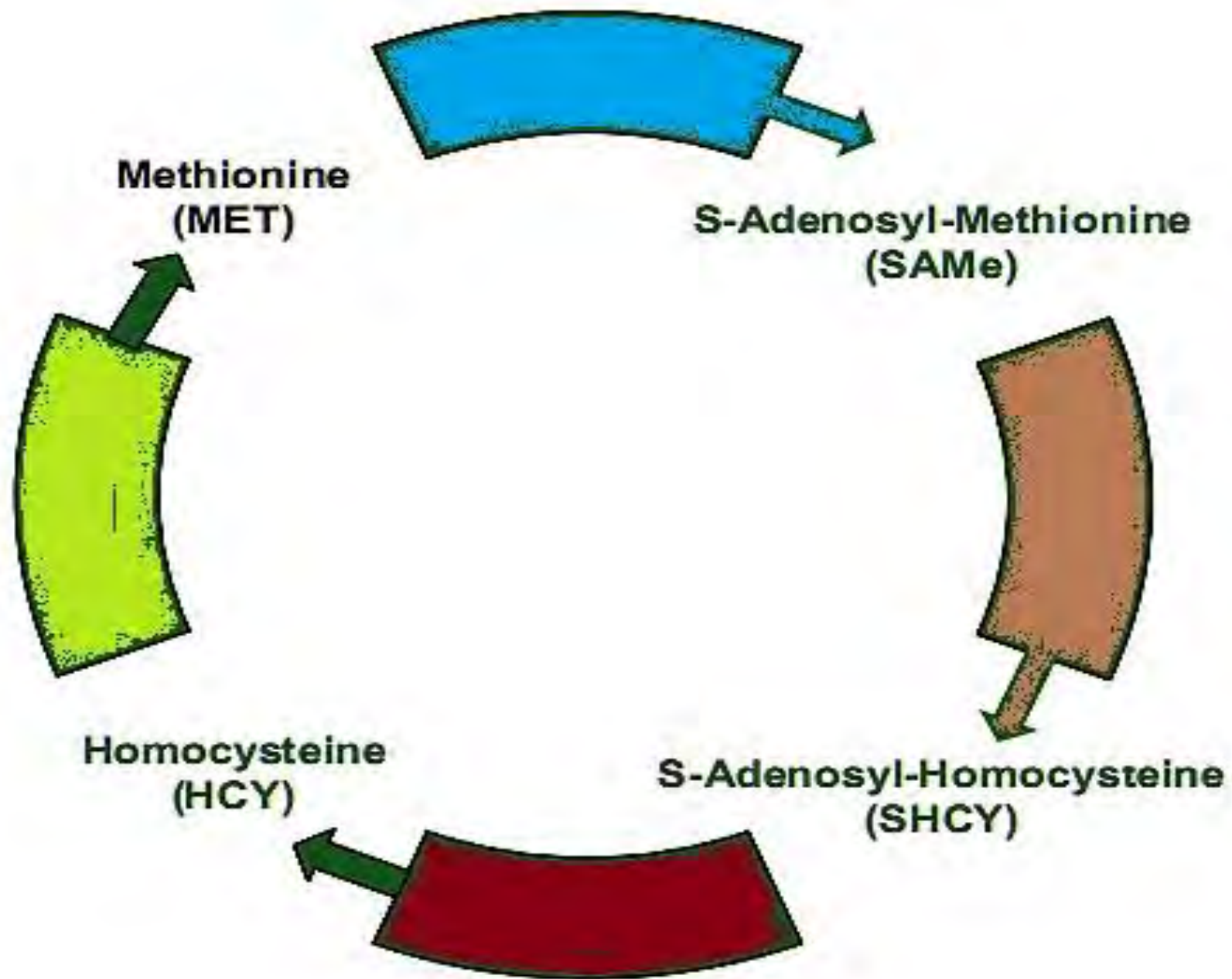
Curtis CM. *Point of care.* 2012;11(2):140-145.

# Лечение

---

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

# Метиониновый цикл





# РЕМАКСОЛ®: убедительные доказательства эффективности и безопасности

---

1. Гепатопротективная активность Ремаксол при хронических поражениях печени (вирусные гепатиты В и С), многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, n=494
2. Клиническая эффективность инфузионного гепатопротектора ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии ХВГ, рандомизированное, контрольно-сравнительное исследование, n= 60
3. Оценка эффективности и безопасности применения ремаксол в комплексном лечении больных лептоспирозом, открытое исследование, ретроспективный анализ , n=90
4. Коррекция нежелательных реакций антимикробной терапии при туберкулезе органов дыхания, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, n= 146
5. Мониторирование безопасности, оценка побочных эффектов и подтверждение клинической эффективности препарата Ремаксол у больных с гепатотоксическими проявлениями на фоне противотуберкулезной терапии, многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование, n=180
6. Мониторирование безопасности, оценка побочных эффектов и подтверждение клинической эффективности препарата Ремаксол у больных с гепатотоксическими проявлениями на фоне противотуберкулезной терапии (пациенты с микст-инфекцией ТБ и ВИЧ), рандомизированное контрольно-сравнительное исследование, n=71
7. Оценка эффективности препарата Ремаксол в интенсивной терапии больных с тяжелым отравлением этанолом и токсическим поражением печени, пострегистрационное контрольно-сравнительное исследование, n=130
8. Применение ремаксол в комплексной терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, n=120
9. Инфузионная коррекция желчеоттока и эндотоксикоза у больных с механической желтухой, рандомизированные контрольно-сравнительные исследования, n=254
10. Метаболическая терапия постперитонеальной интоксикации, клинические наблюдения, n=45
11. Оценка эффективности применения ремаксол у больных циррозом печени, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, n=40
12. Эффективность метаболического корректора Ремаксол при неалкогольном стеатогепатите, рандомизированное контрольно-сравнительное исследование n=106

## Терлипрессин (Реместип):

---

- ✓ Снижение портального давления на 30-40%. Эффект достигается в течение 5 минут.
- ✓ Повышает АД на 15-20% и снижает частоту Ps на 15%.
- ✓ Уменьшается число переливаний крови
- ✓ Остановка кровотечения у больных ЦП в течение 12 часов – 70% (плацебо 30%).
- ✓ Рекомендовано вводить пациентам с подозрением на варикозное кровотечение до проведения эндоскопической диагностики.
- ✓ При невозможности немедленного привлечения квалифицированных специалистов по эндоскопии использование препарата улучшает выживаемость.



DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27

# ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРЛИПРЕССИНА С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ<sup>1</sup>, А. В. РОСТОВЦЕВ<sup>2</sup>, Е. С. КОНОНОВА<sup>2</sup>, О. В. РЯЗАНОВА<sup>1</sup>, Т. И. АКИМЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Перинатальный центр, г. Воронеж, Россия

<sup>3</sup>Клиническая больница им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

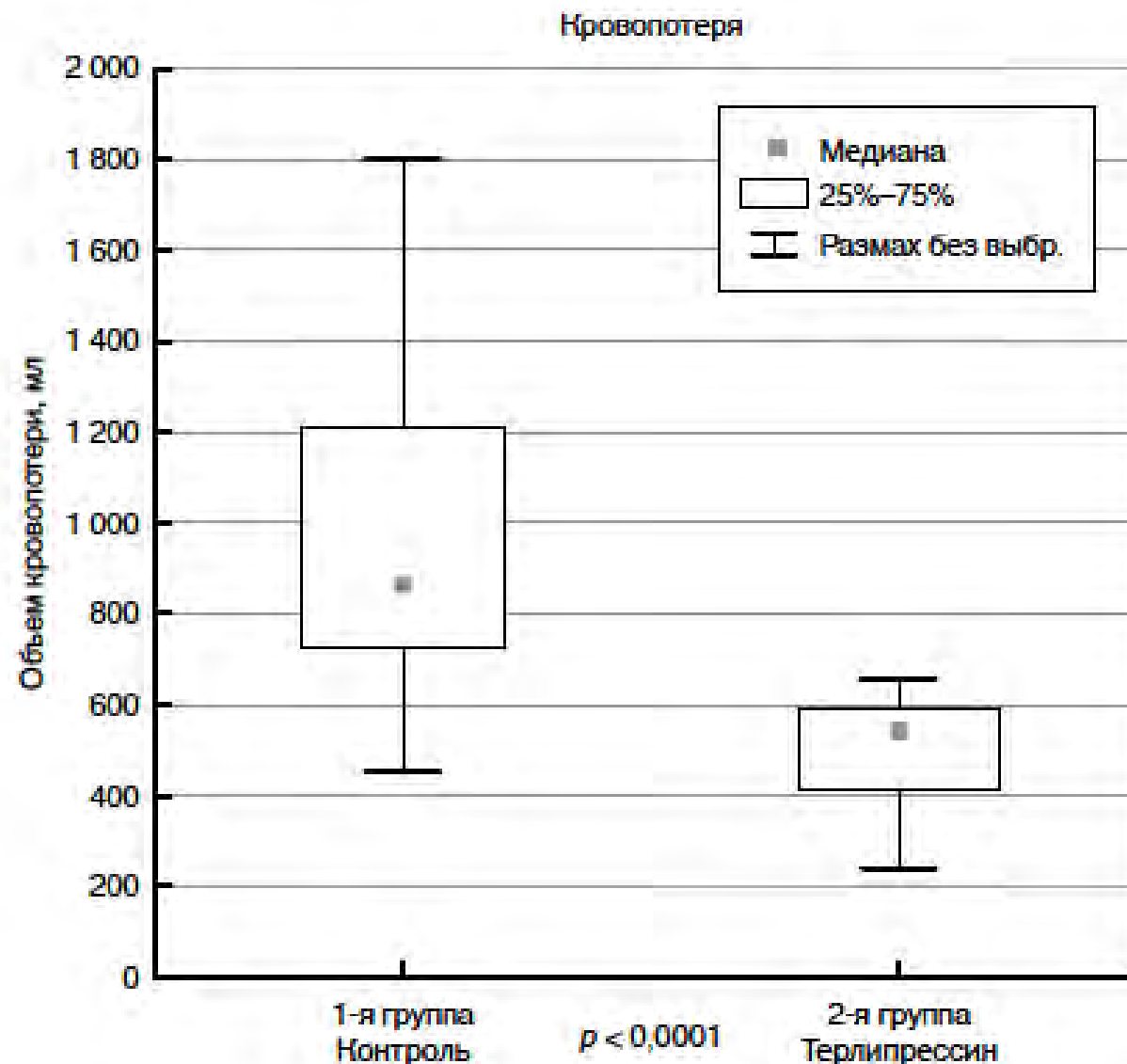
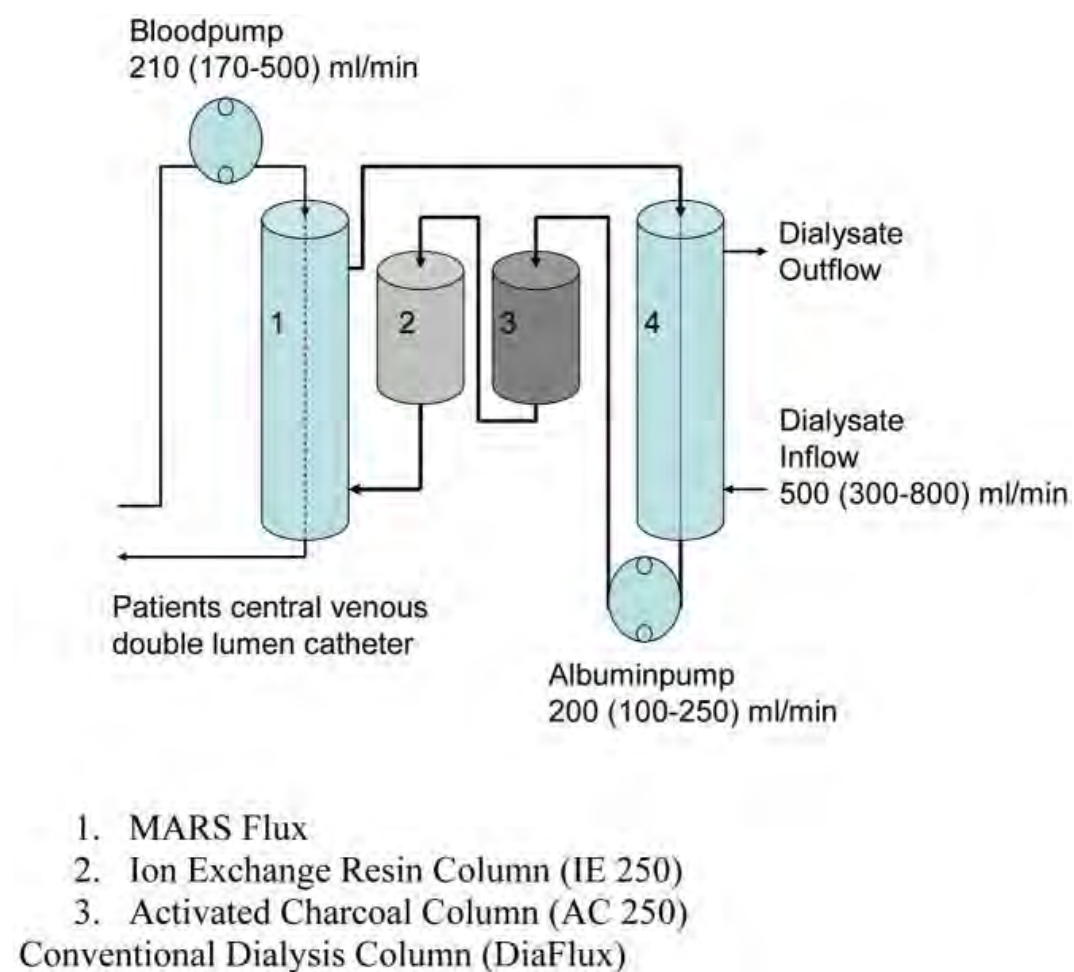
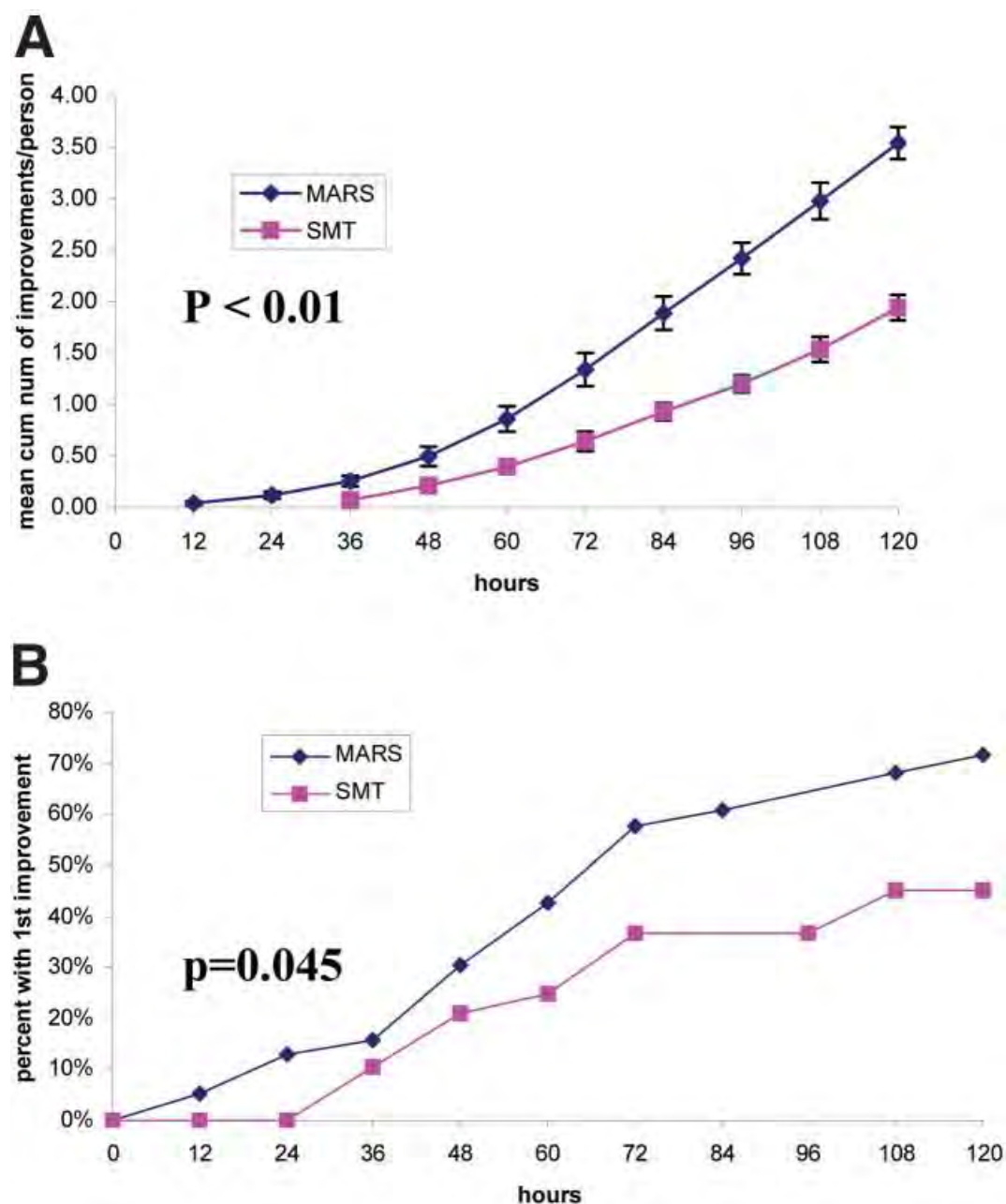


Рис. Интраоперационная кровопотеря

# Экстракорпоральные методы детоксикации



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

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





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!**