

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.

Таблица. Дифференциальная диагностика наиболее распространенных во время беременности патологических состояний
 Table. Differential diagnosis of the most common pathological conditions during pregnancy

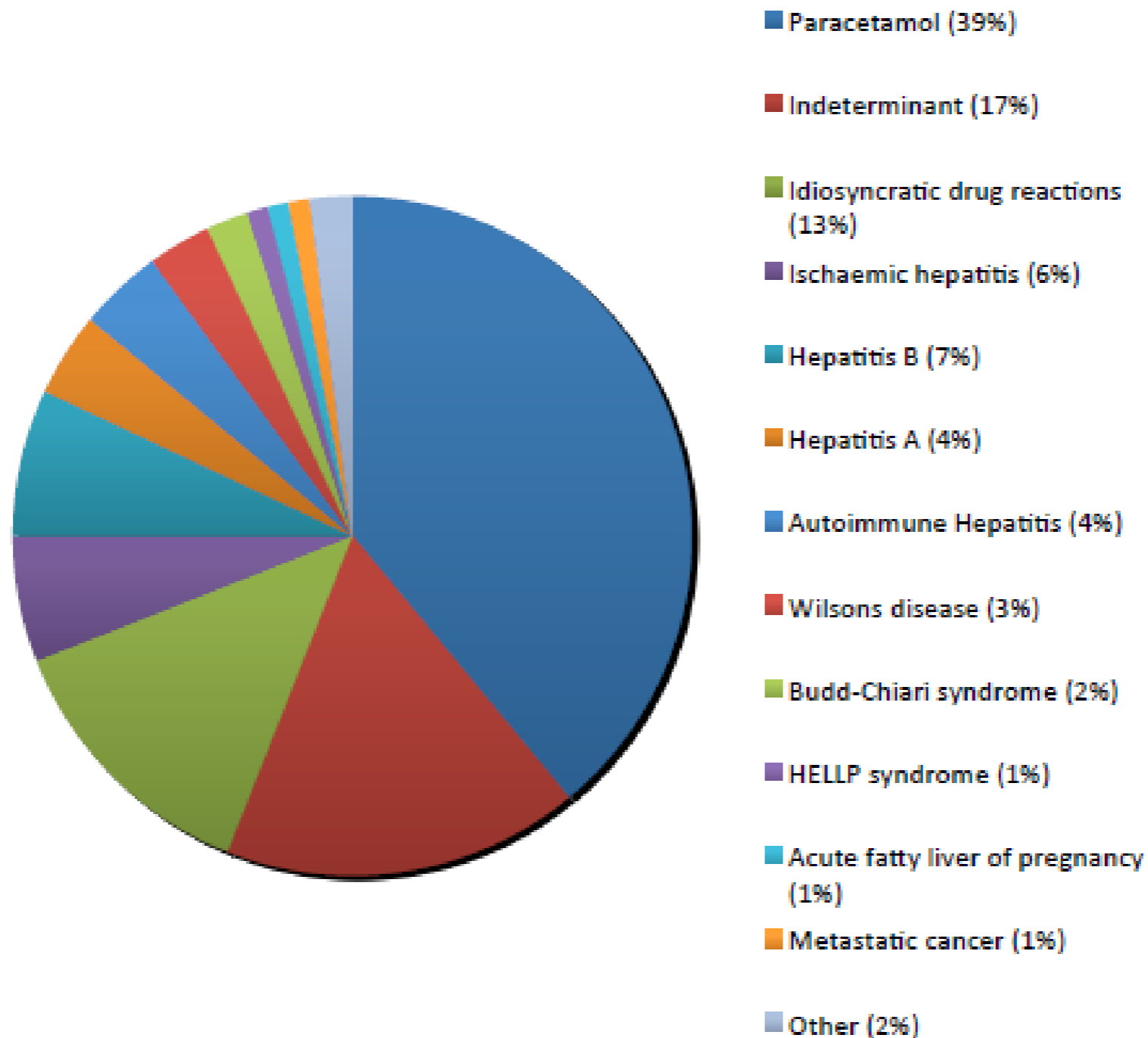
Клинико-лабораторные показатели / <i>Clinical laboratory parameters</i>	ОЖДП / AFLP	HELLP-синдром / <i>HELLP-syndrome</i>	Преэклампсия / <i>Preeclampsia</i>	Внутрипеченочный холестаз беременных / <i>Intrahepatic cholestasis of pregnancy</i>
Клинические проявления / <i>Clinical signs</i>	Боль в животе, рвота, полидипсия/полиурия, энцефалопатия / <i>Abdominal pain, vomiting, polydipsia/ polyuria, encephalopathy</i>	Боль в животе, рвота, протеинурия, головная боль, периферический отек / <i>Abdominal pain, vomiting, proteinuria, headache, peripheral oedema</i>	Боль в животе, гипертония, протеинурия, головная боль, помутнение зрения, периферический отек / <i>Abdominal pain, hypertension, proteinuria, headache, cloudy vision, peripheral oedema</i>	Зуд, желтуха (25%) / <i>Itching, jaundice (25%)</i>
Асцит / <i>Ascites</i>	±	–	–	–
Билирубин / <i>Bilirubin</i>	>0.8 mg/dL or >14 micromol/L	≥1,2 мг/дл / <i>mg/dl</i>	>0,5 мг/дл / <i>mg/dl</i>	до 6 мг/дл / <i>up to 6 mg/dl</i>
Желчные кислоты / <i>Bile acids</i>	–	–	–	30–100x
Гипогликемия / <i>Hypoglycaemia</i>	±	–	–	–
Протеинурия / <i>Proteinuria</i>	±↑	±↑	↑	–
Аминотрансферазы / <i>Aminotransferases</i>	5–10x	1–100x	1–100x	1–5x
Мочевая кислота / <i>Uric acid</i>	↑ в 80% / <i>in 80%</i>	↑	↑	–
Гемолиз / <i>Haemolysis</i>	–	↑	±↑	–
Креатинин / <i>Creatinine</i>	↑	–	↑	–
Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	±↓	±↓	↓	–
Гистология / <i>Histology</i>	Микровезикулярный стеатоз / <i>Microvesicular steatosis</i>	Отложения фибрина, кровоизлияния, гепатоцеллюлярный некроз / <i>Fibrin deposition, haemorrhages, hepatocellular necrosis</i>	Отложения фибрина, кровоизлияния, гепатоцеллюлярный некроз / <i>Fibrin deposition, haemorrhages, hepatocellular necrosis</i>	Гепатоцеллюлярные и канальцевые желчные пробки, холестаз / <i>Hepatocellular and ductal bile salts, cholestasis</i>

Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Дюжева Т.Г. и др.

Острая жировая дистрофия печени у беременных: клинико-диагностические контраверсии, осложнения и прогноз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 133–139.

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.

Наиболее частые вопросы:

Санитарная авиация:

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

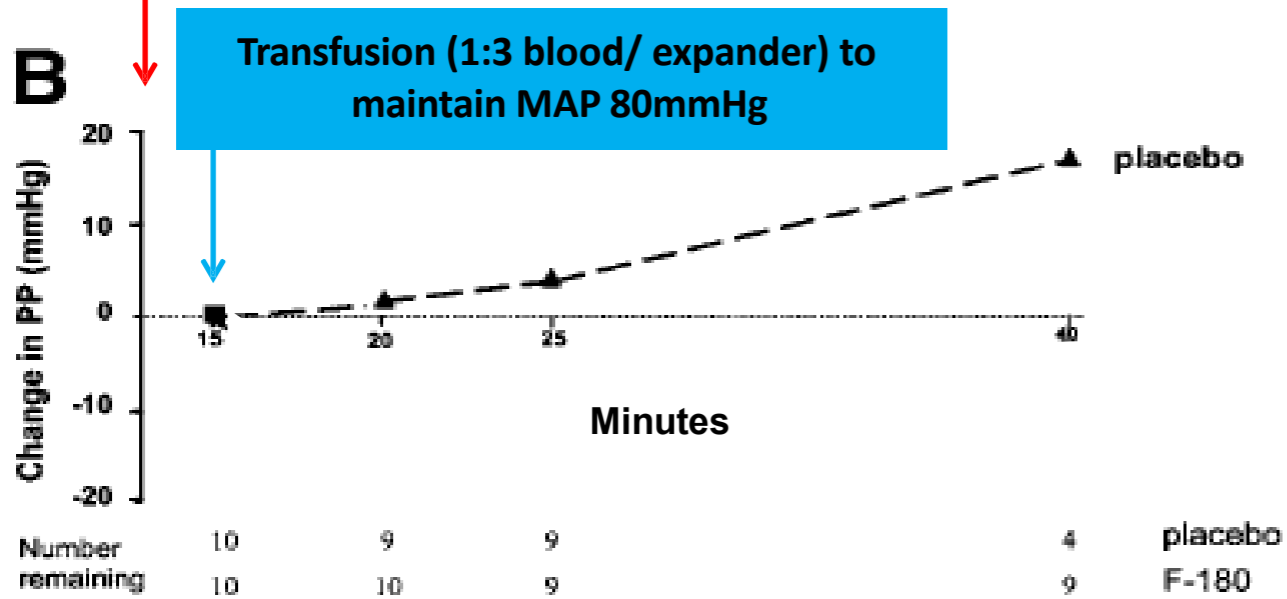
Intensive care of the patient with Liver disease (Dr Donal Ryan):

- 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....»

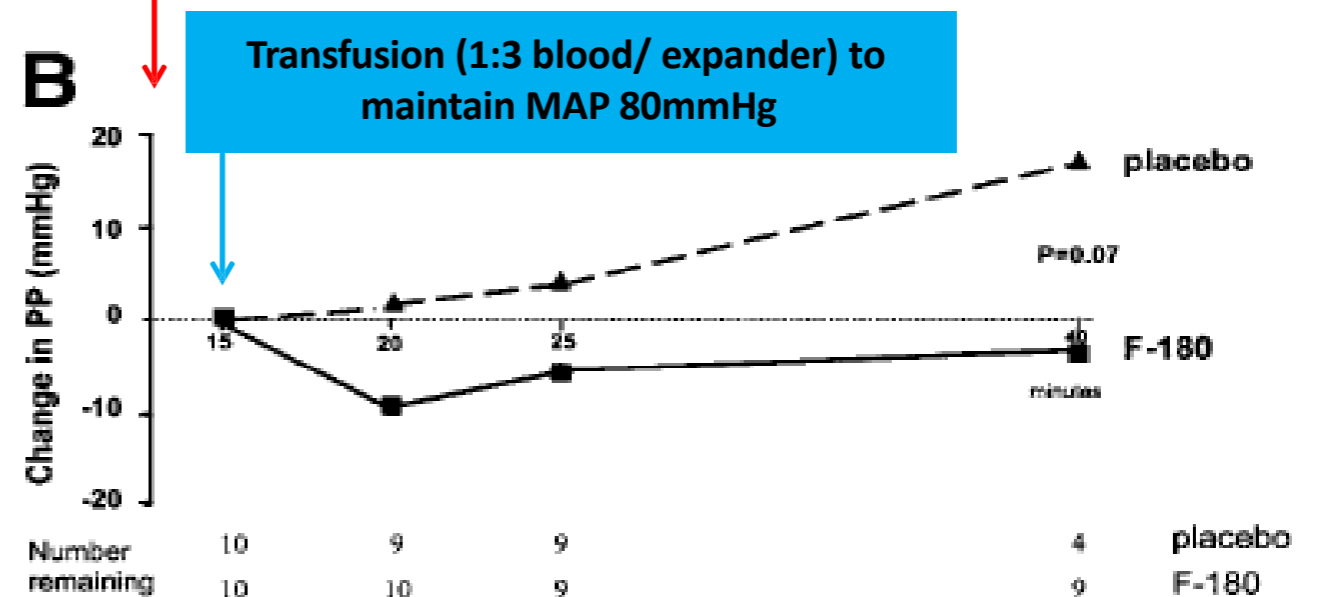
Инфузионная терапия.....

Bleeding in hypovolaemic conditions



+ инотропная поддержка

Bleeding in hypovolaemic conditions

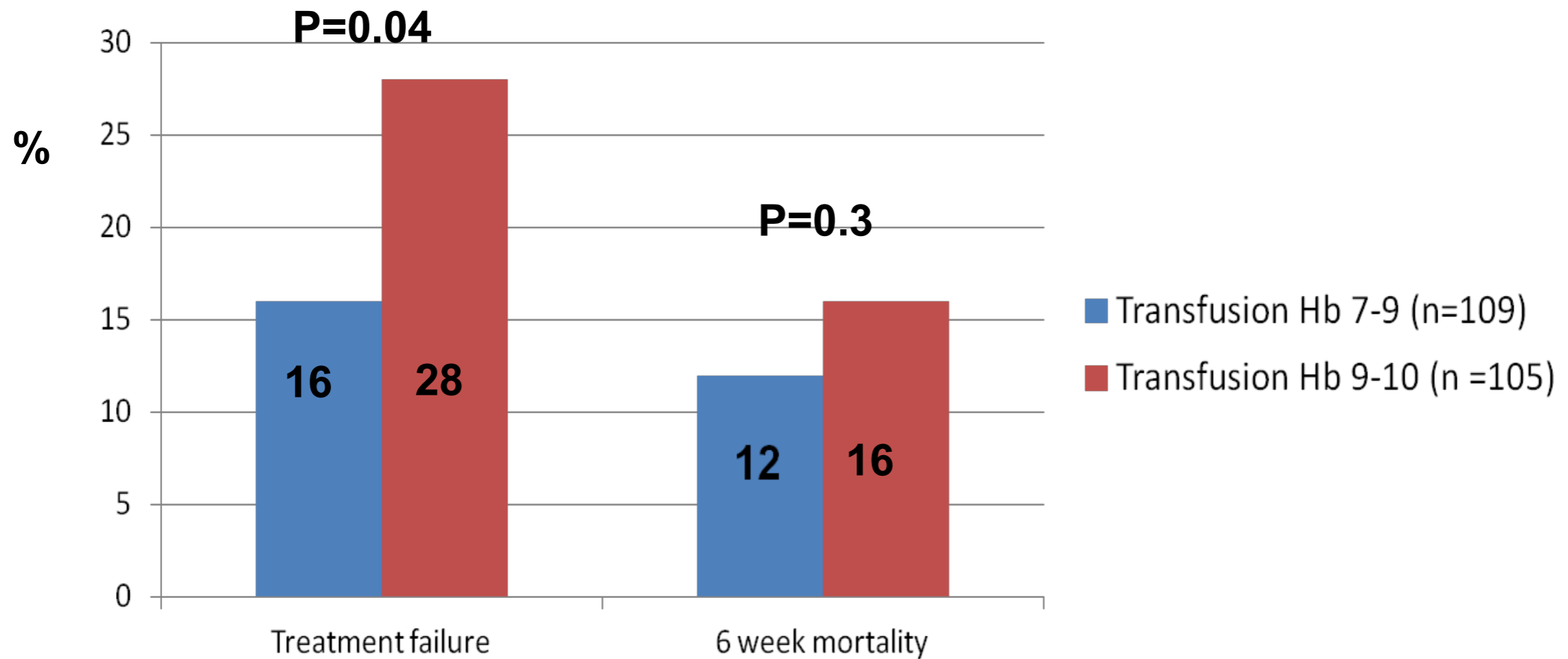


Трансфузионная терапия.....

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

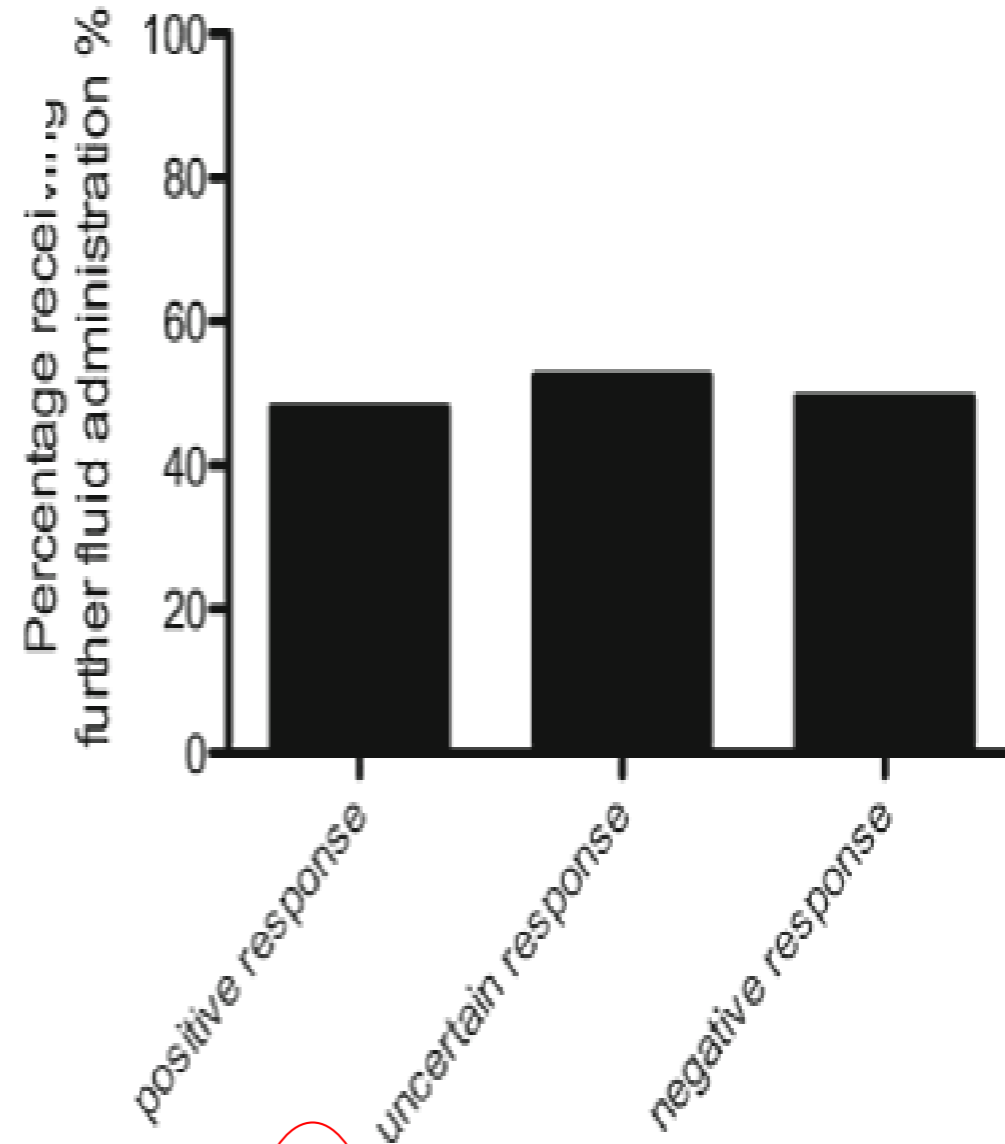


Maurizio Cecconi
 Christoph Hofer
 Jean-Louis Teboul
 Ville Pettila
 Erika Wilkman
 Zsolt Molnar
 Giorgio Della Rocca
 Cesar Aldecoa
 Antonio Artigas
 Sameer Jog
 Michael Sander
 Claudia Spies
 Jean-Yves Lefrant
 Daniel De Backer
 on behalf of the FENICE Investigators
 and the ESICM Trial Group

Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

A global inception cohort study

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 Cordemans¹, Inneke De laet¹, Niels Van Regenmortel¹, Karen Schoonheydt¹, Hilde Dits¹, Wolfgang Huber², Manu LNG Malbrain^{1*}

Что доступно в практике?

Индекс капиллярной утечки (CLI)

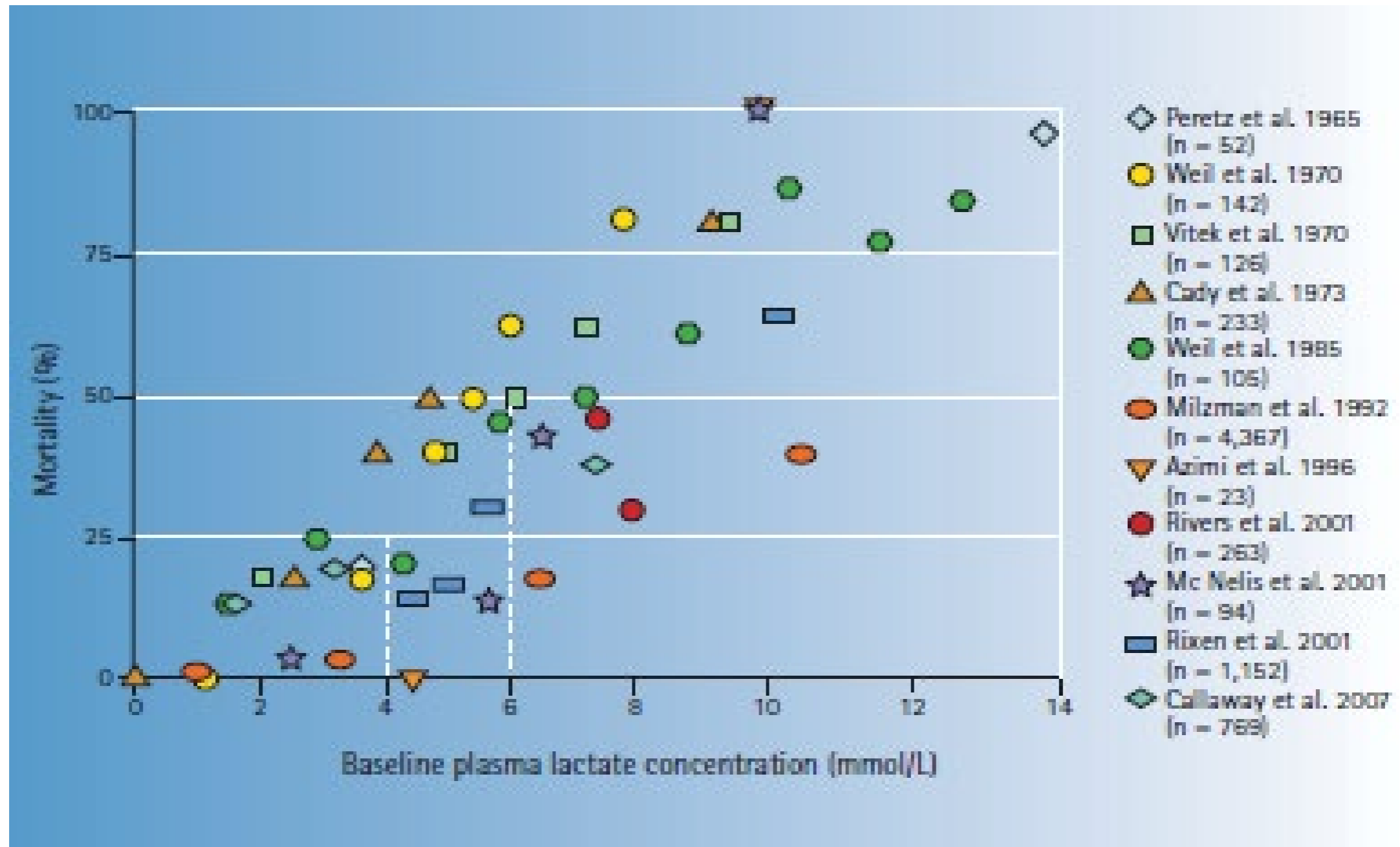
$$CLI = CRB \text{ (мг/дл)} : \text{альбумин (г/л)} \times 100$$

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) - 5,25 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 / μ 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.*

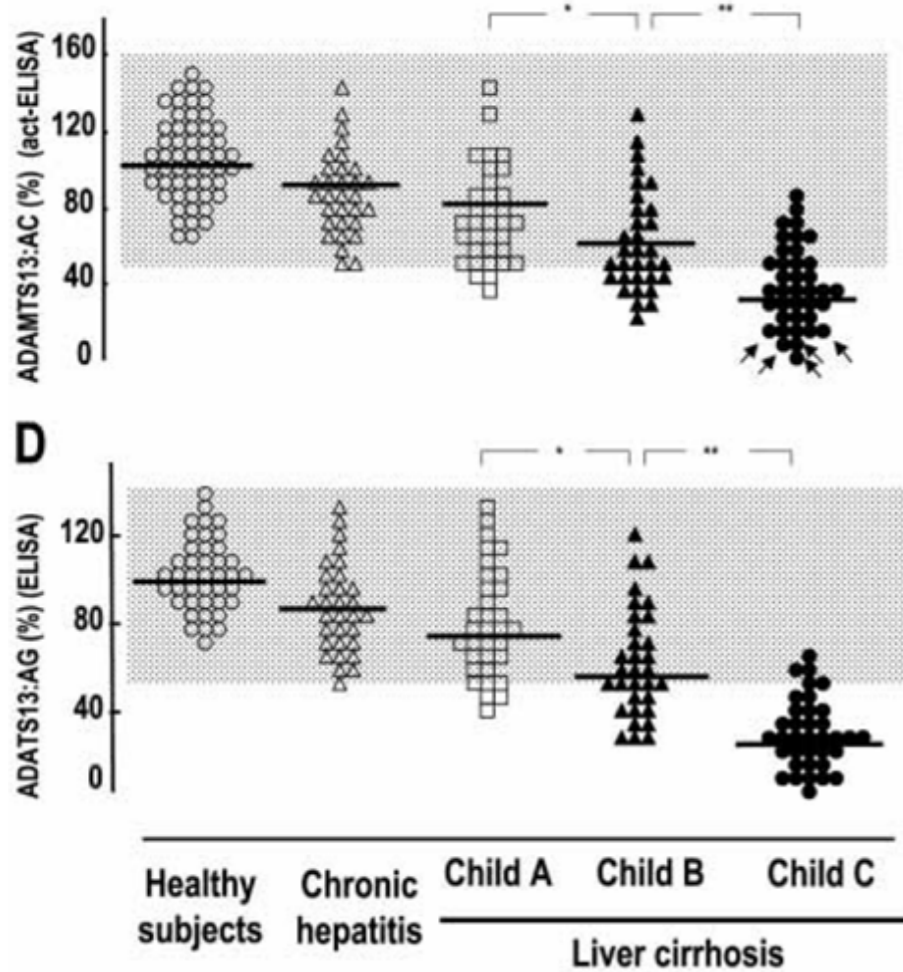
Fukazawa K. J Clin Anesth. 2017

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

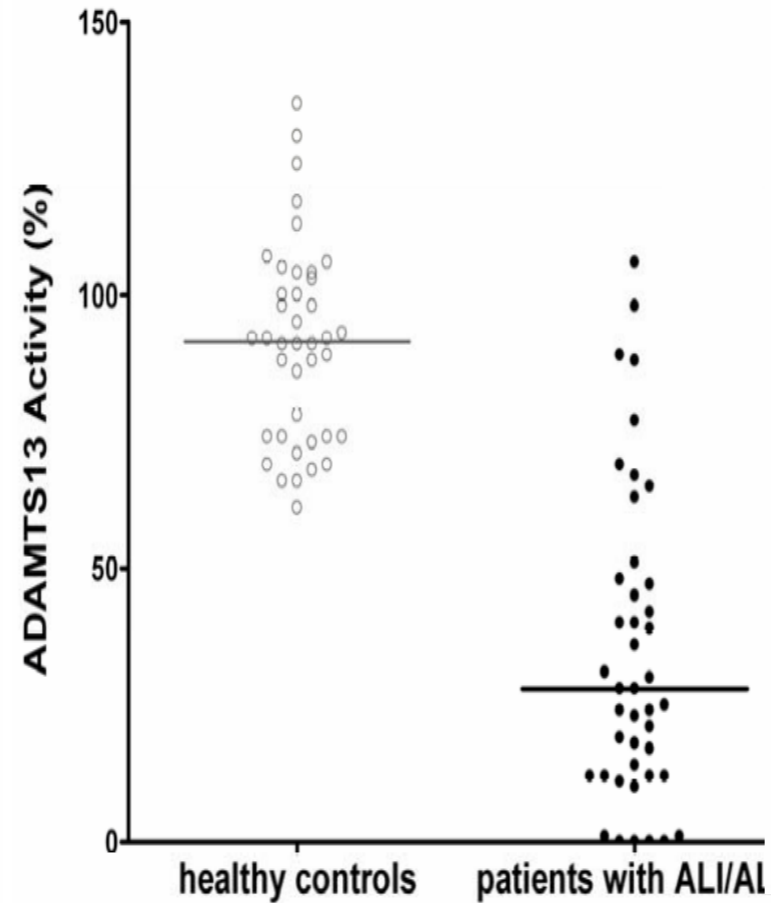
При хронических заболеваниях печени в два раза выше риск развития венозного тромбоза!!!

Первичный гемостаз

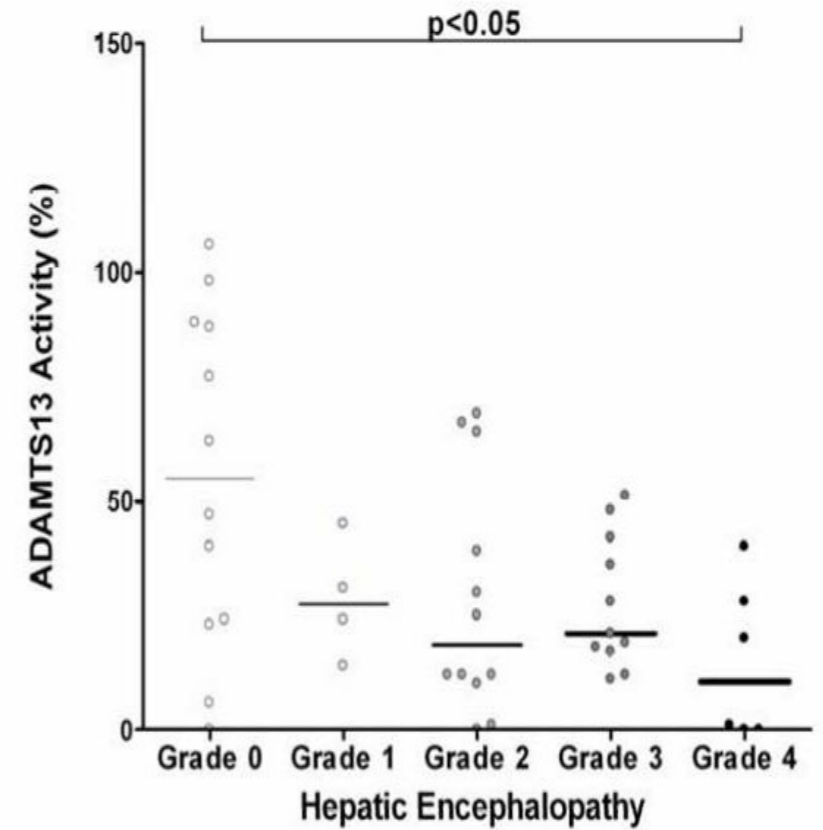
- ADAMTS-13



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

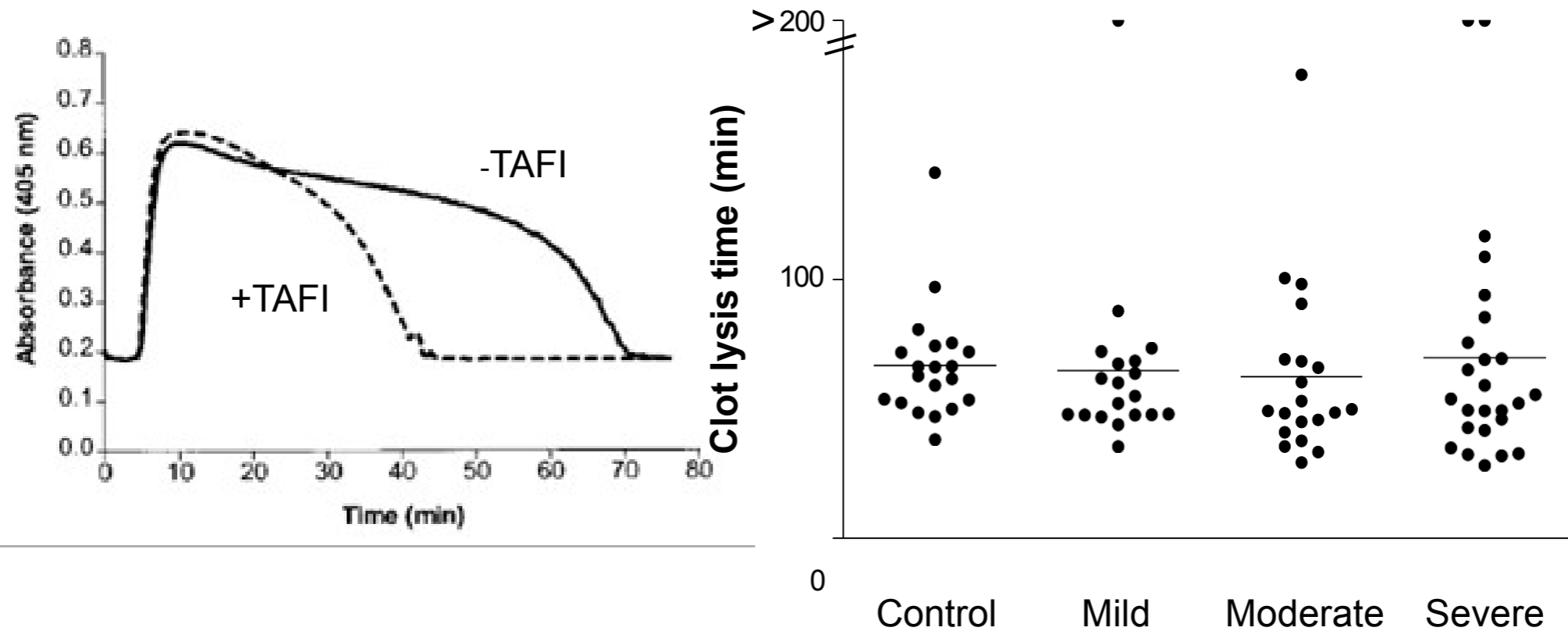
Коагуляционный компонент гемостаза:

- 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



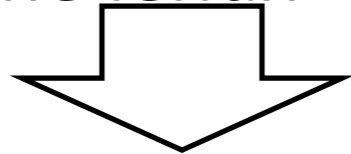
Нет доказательств увеличения фибринолитического потенциала плазмы при циррозе: «Снижение антифибринолитических факторов при циррозе компенсируется сопутствующим снижением профибринолитических факторов»

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!!!

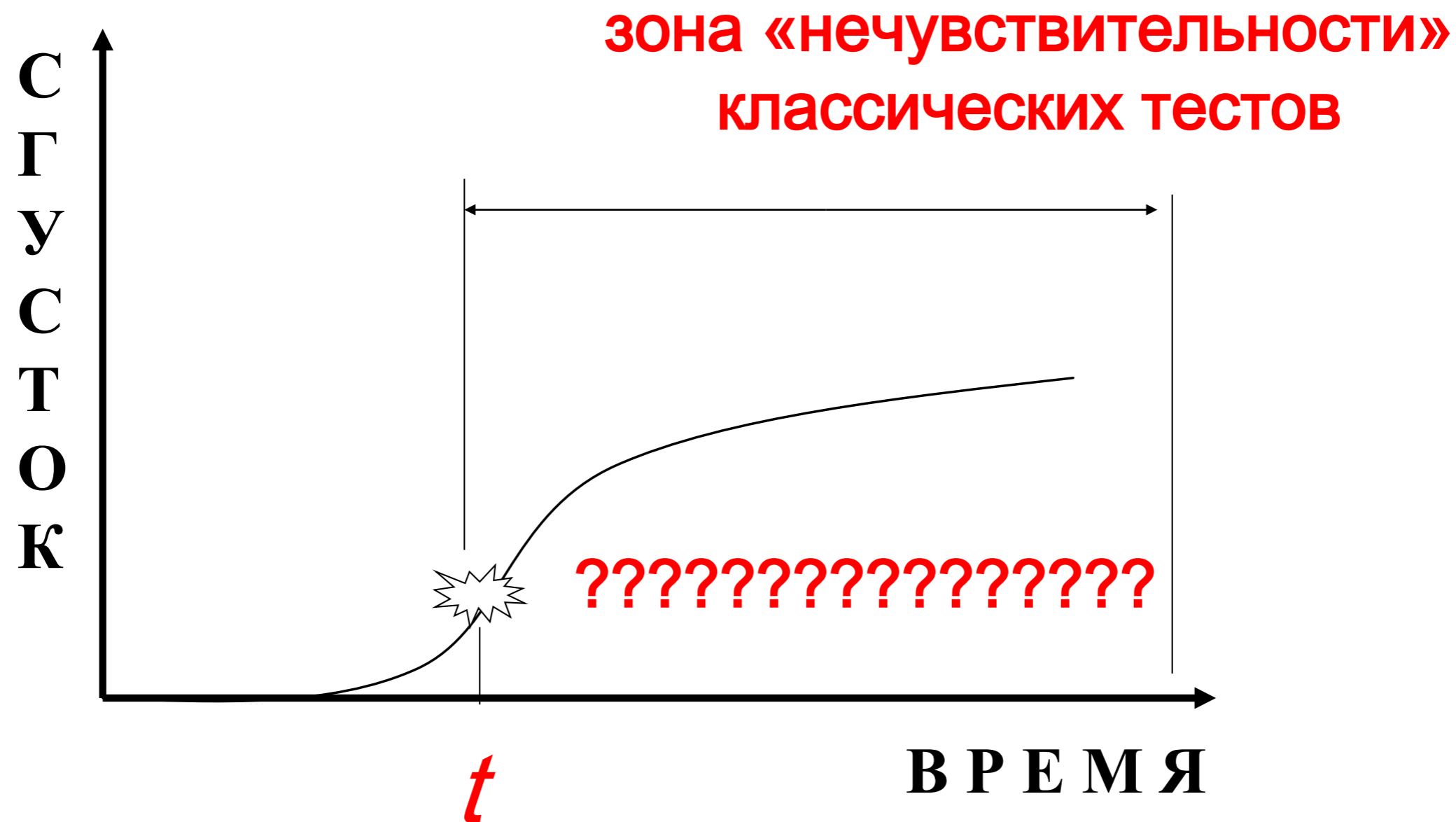
Лабораторная диагностика

Стандартный скрининг:

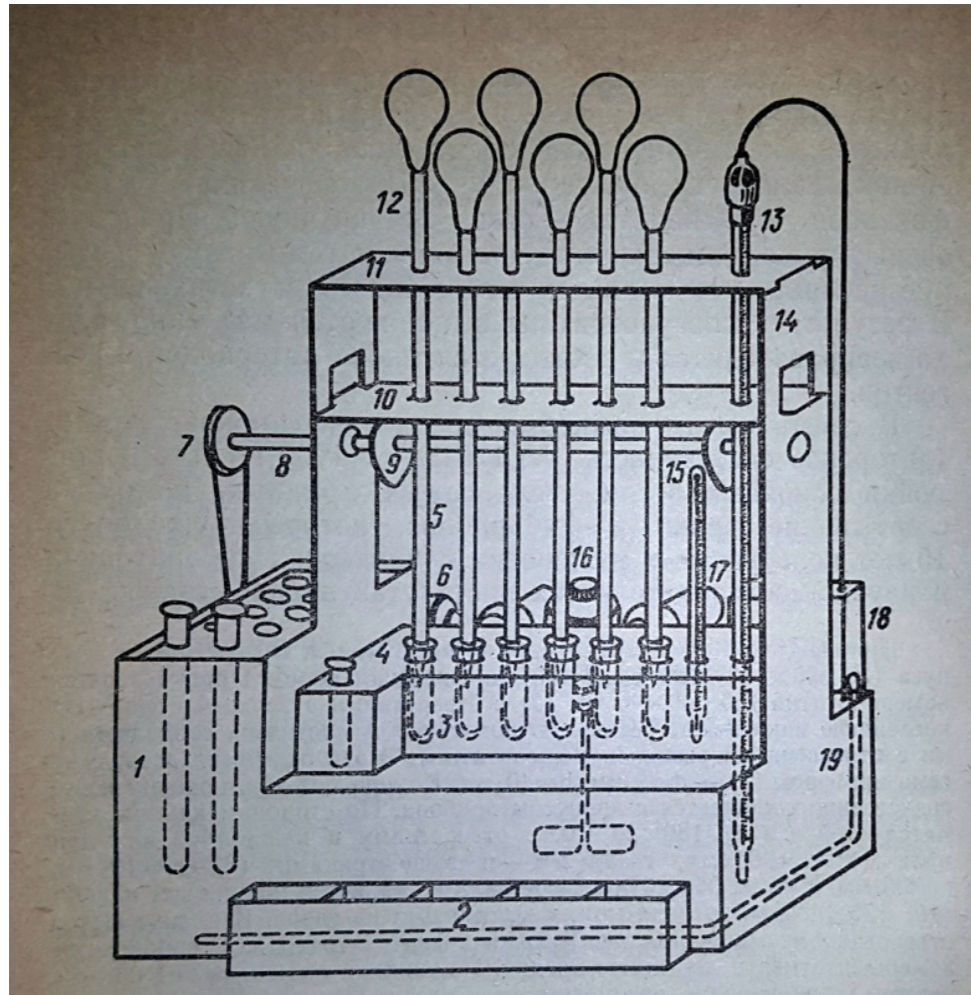
- *ОАК,*
 - *Коагулограмма:*
 - *ПВ и МНО,*
 - *АПТВ,*
 - *Фибриноген,*
- Время свертывания крови.*
- *Тромбоцитопения: <150 в 84% и <75 в 51%,*
 - *АПТВ в норме,*
 - *МНО $\geq 1,5$*
 - *Фибриноген снижен.*

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

Ограничения АЧТВ, ПВ и других клоттинговых тестов



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.

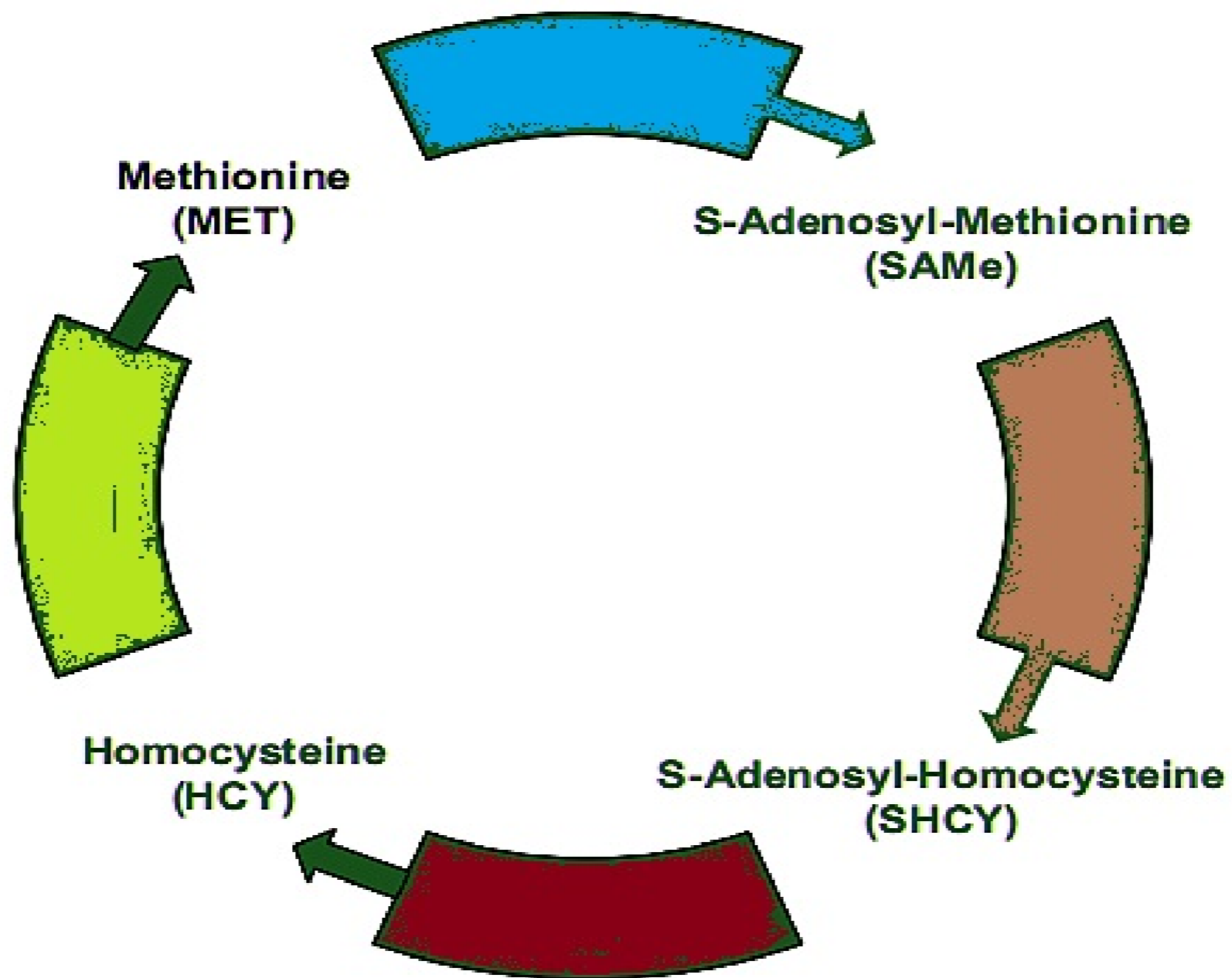
- Частый забор материала для лабораторных исследований может привести к необоснованной трансфузии компонентов крови и, разумеется, повлечь осложнения.

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 Ремаксолола 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 ремаксолола 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. Мониторинг 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. Мониторинг 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 ремаксолола 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 ремаксолола у больных циррозом печени, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, n=40
12. Эффективность метаболического корректора Ремаксолола 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. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, А. В. РОСТОВЦЕВ², Е. С. КОНОНОВА², О. В. РЯЗАНОВА¹, Т. И. АКИМЕНКО³

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

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

³Клиническая больница им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

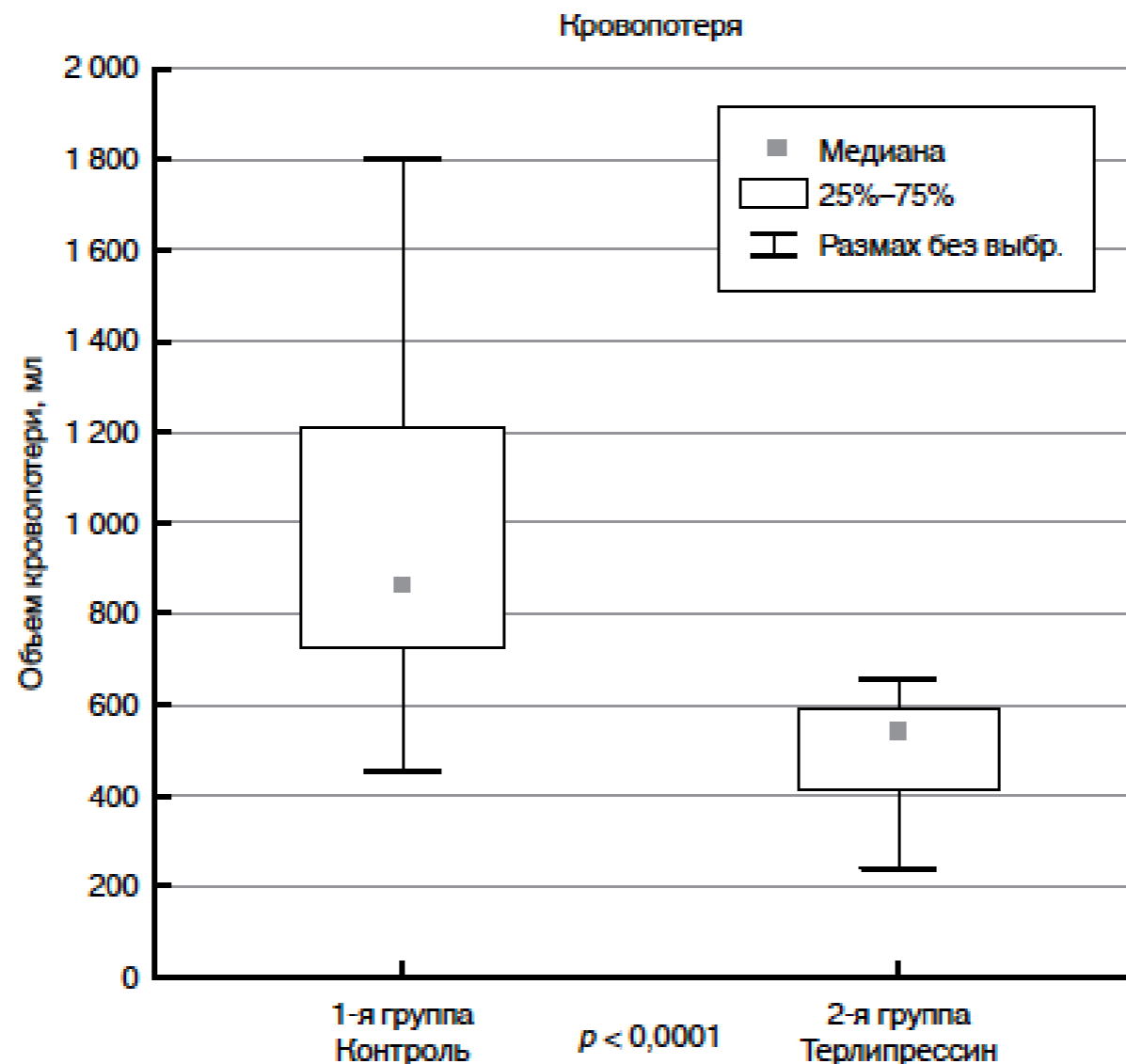
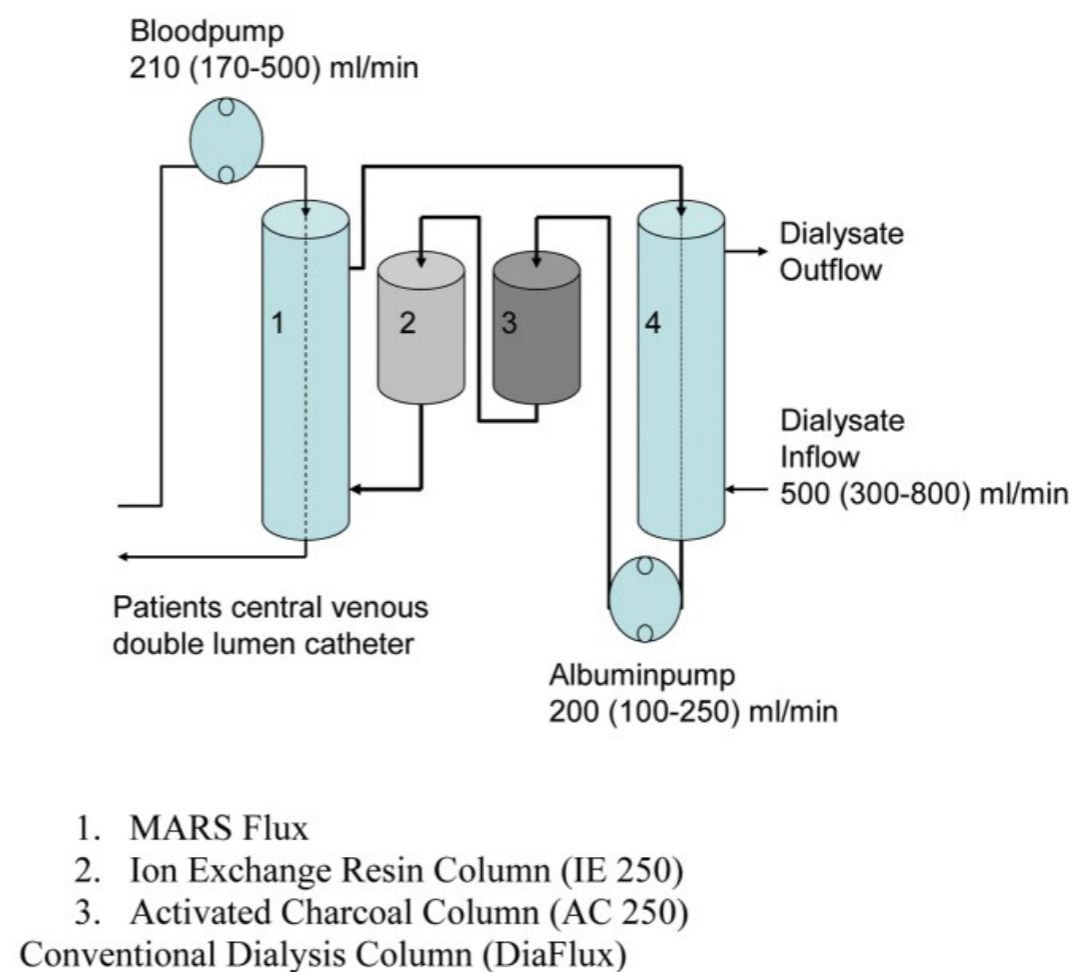
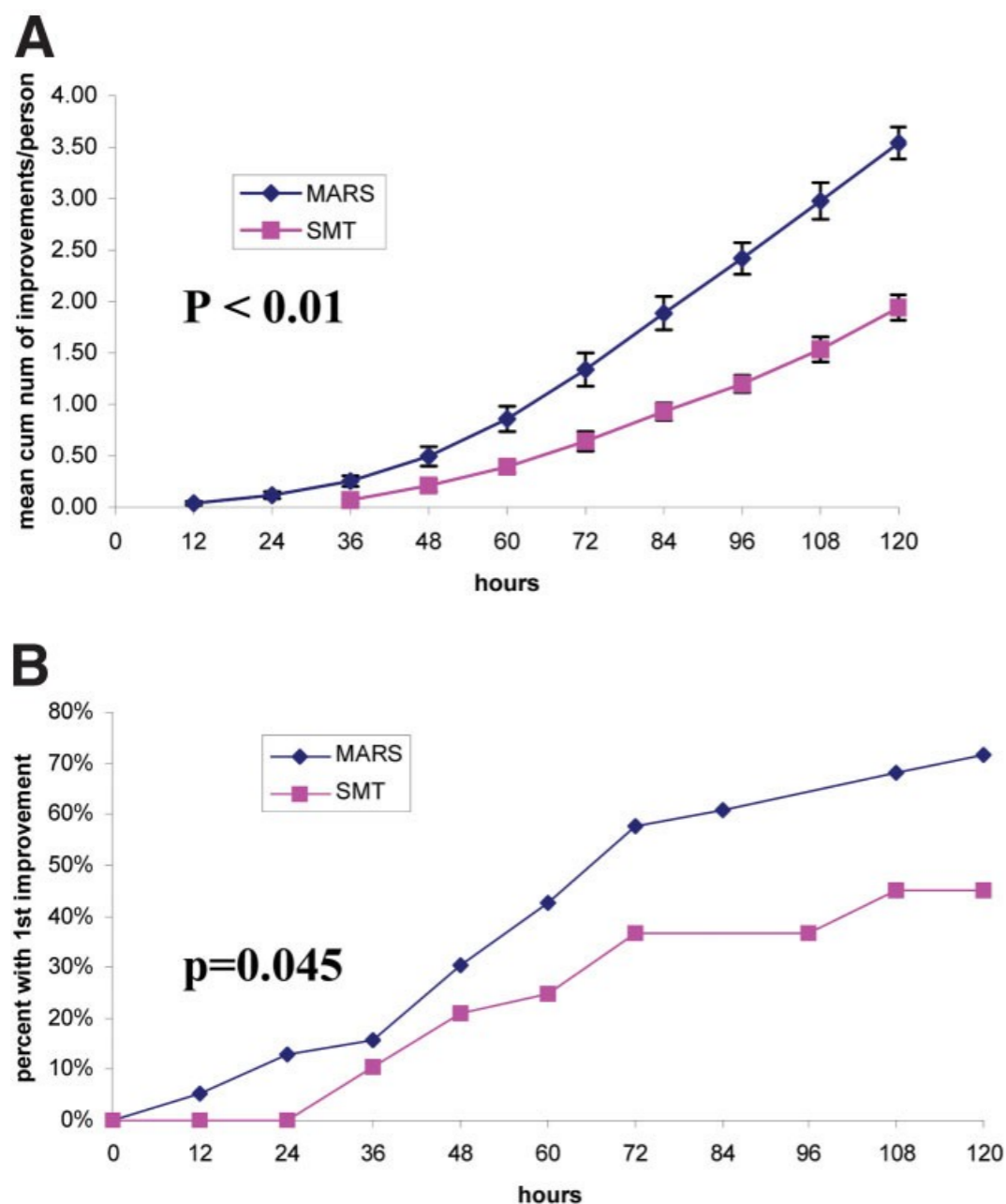


Рис. Интраоперационная кровопотеря

Экстракорпоральные методы детоксикации



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

Tarek I. Hassanein,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



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!