Новое в современной гепатопротекторной терапии при острой печеночной недостаточности

Д.мед.н., проф.
МОРОЗ Лариса Васильевна

Определение и клиническое течение ОПН

•В гепатологической практике ОПН представляет собой специфический и редкий синдром, характеризующийся острым ухудшением работы печени без предшествующего хронического заболевания печени

•

ТЯЖЕЛОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ (ОПП)

•Без предшествующего хронического заболевания печени
•Поражение печени
•(сывороточные аминотрансферазы 2-3x ULN)
•Нарушение функции печени
•(желтуха и коагулопатия)

До 12 недель после желтухи, в зависимости от подкласса

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПЭ)

Важна для диагноза ОПН
Психические изменения могут быть изначально незначительными
Интенсивный скрининг при первых признаках ПЭ является обязательным

ОПН

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Основные причины ОПН

Вирусные
Гепатит B, A, E
(менее частые CMV,
HSV, VZV, лихорадка денге)

Медикаментозные
Парацетамол,
противотуберкулезные,
химиотерапия, статины,
НПВС, фенитоин,
карбамазепин, экстази,
флуклоксациллин

Токсины
Amanita phalloides,
фосфор

ОПН

Сосудистые
Синдром Бадда-Киари
Гипоксический гепатит

Беременность
Преэклямптическое
повреждение печени, HELLP,
жировая дистрофия печени

Другие
Болезнь Вилсона,
аутоиммунная, лимфома,
малигнизация, HLH

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

АКТУАЛЬНОСТЬ

20,6% - при отечном панкреатите
78,7% - при деструктивном процессе в поджелудочной железе

Нарушения различных функций печени

В 72% - непосредственная причина смерти

Лаптев В.В. И соавт., 2004

> 25% хирургических больных имеют отягощенный алкогольный анамнез → развитие алкогольного делирия

У больных с острой абдоминальной патологией – делирий смешанного генеза (перитонит, деструктивный панкреатит, большая кровопотеря и постгеморрагическая анемия)

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЕ

- ЖКБ, холедохолитиаз – 25
- Постхолестектомический синдром – 7
- Хронический панкреатит – 10
- Злокачественные новообразования:
  - Поджелудочной железы – 8
  - Желчного пузыря – 4
  - Билиарного тракта – 2
  - Внепеченочных желчных протоков - 1

ВОКБ им. Н.И. Пирогова, 2016

Начальная оценка и обследование

- **Непосредственные меры**
  - Определить этиологию для выбора лечения, особенно трансплантации печени

Первичные или вторичные причины ОПН и необходимость трансплантации

Группа болезни	Печеночная/первичная ОПН	Внепеченочная/вторичная ОПН и ХПН
Острая печеночная недостаточность	Медикаментозная Острый вирусный гепатит Токсическая ОПН Синдром Бадда-Киари Аутоимунная Беременность	**Гипоксический гепатит (ишемический)** Системные заболевания: •Гемафагоцитарные синдромы •Метаболические заболевания •**Инфильтративные заболевания** •Лимфома •Инфекции (например, малярия)
Наличие ХПН с клиникой ОПН	Фульминантное начало болезни Вилсона Аутоимунное заболевание печени Синдром Бадда-Киари HBV реактивация	Резекция печени при вторичном и первичном раке печени Алкогольный гепатит
	Показания для экстренной ТП	**Нет показаний для экстренной ТП**

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Дифференциальный диагноз, основанный на клинических особенностях

Этиология	Клинические особенности
Парацетамол	Очень высокие уровни аминотрансфераз и низкие уровни билирубина. Быстро прогрессирующее заболевание, ацидоз и почечная недостаточность. Низкий уровень фосфата может рассматриваться как хороший прогностический маркер, но трансплантация необходима.
Не парацетамол	Подострое клиническое течение может имитировать цирроз, клинически и по методам визуализации.
Острый синдром Бадда-Киари	Боль в животе, асцит и гепатомегалия; потеря печеночного венозного сигнала и обратного потока в портальной вене на УЗИ
Болезнь Вилсона	Молодой пациент с отрицательной пробой Кумбса при гемолитической анемии с высоким соотношением билирубина и АЛТ; кольцо Кайзера-Фляйшера; низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке; заметное увеличение количества меди в моче
Отравление грибами	Тяжелые гастроинтестинальные симптомы после приема внутрь; развитие ранней ОПН
Аутоимунная	Обычно подострые проявления - могут иметь положительные антитела, повышенный глобулин и характерный уровень лимфоцитов по сравнению с вирусной и серонегативной этиологией.
Злокачественная инфильтрация	Рак в анамнезе, массивная гепатомегалия; повышенный АЛТ или другие маркеры опухолей
Острая ишемическая болезнь	Заметное повышение аминотрансферазы, повышение ЛДГ и креатинина, которые вскоре нормализуются после стабилизации гемодинамической неустойчивости. Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или респираторными заболеваниями.

Показания для экстренной ТП

Нет показаний для экстренной ТП

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Общая поддержка вне отделения интенсивной терапии

Лабораторный анализ при поступлении

Оценка тяжести заболевания
- ПИ, МНО или коэффициент V и полная коагулограмма
- Печеночные пробы
- Почечная пробы
  - Производительность мочи: почасовой диурез
  - Мочевина
  - Креатинин может быть трудно проанализирован в случае повышенного билирубина
- Газы в артериальной крови и лактат
- Аммиак

Проверка этиологии
- Токсикологический скрининг мочи и уровень парацетамола
- Вирусный серологический скрининг
  - HBsAg, anti-HBc IgM (HBV DNA), HDV если позитивный HBV
  - anti HAV IgM
  - anti-HEV IgM
  - anti-HSV IgM, anti-VZV IgM, CMV, HSV, EBV, parvovirus и VZV PCR
- Аутоимунные маркеры

Проверка на осложнения
- Липаза или амилаза

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Общая поддержка вне отделения интенсивной терапии

Диагностика, мониторинг и уход при поступлении

Диагностические тесты
- Посев (кровь, моча, мокроты)
- Рентген ОГП/ЭКГ/УЗИ печени: может потребоваться также осевая визуализация брюшной и грудной полости
- ЭКГ

Рутинный мониторинг
- Сатурация кислорода, кровяное давление, ЧСС, ЧД, выработка мочи почасовой диорез
- Клинический неврологический статус

Стандартный уход
- Инфузия глюкозы (10-20%)
- Профилактика стрессовой язвы
- Ограничьте факторы свертывания крови при активном кровотечении
- Терапия Н-ацетилцистеином на ранней стадии, даже в случаях, не связанных с парацетамолом

Профилактические меры
- Избегать седативных средств
- Избегать гепатотоксических и нефротоксических препаратов

В случае печеночной энцефалопатии
- Перевести на соответствующий уровень помощи (в идеале критический уход) при первых симптомах психических изменений
- Тихое окружение, изголовье кровати >30°, голова в нейтральном положении и интубация, вентиляция и седация в случае прогрессии до >3 комы
- Низкий порог эмпирического старта антибиотиков при гемодинамическом ухудшении и/или увеличении энцефалопатии с клиникой воспалительного процесса
- В случае развития печеночной энцефалопатии, интубации и седации
- Пополните ОЦК и нормализуйте биохимические показатели (Na, Mg, PO4, K)

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Органоспецифическое обследование

Основные органоспецифические осложнения при ОПН

Коагуляция/гемостаз

Несбалансированный гемостаз
тромбоцитопения

Неврологические = отек головного мозга

ВЧГ

Смерть мозга

Инфекционны

Бактериальный,
грибковый
Сепсис
Инфекция
мочевыводящих путей

ОПН

Метаболические

Гипогликемия
Гипонатриемия
Гипофосфатемия
Гипокалиемия

Гемодинамические

Гиперкинетический
синдром
Аритмия

Легочные

Патология легких
Острый респираторный дистресс-синдром
Легочная гипертензия

Почечные

Токсические
Функциональные

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Органоспецифическое обследование: респираторных органов

•Инвазивная терапия дыхательных путей требуется при прогрессирующей печеночной энцефалопатии в целях обеспечения защиты дыхательных путей

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Должны использоваться стандартные седативные методы и методы легочной вентиляции у пациентов с ОПН	II-3	1
Избегайте гиперкапнии	III	1
Следует проводить регулярную физиотерапию грудной клетки и избегать нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Органоспецифическое обследование: желудочно-кишечный тракт

•Рекомендации по питательным потребностям пациентов с ОПН
•в большей степени носят эмпирический характер

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Пациенты с ОПН имеют больший расход энергии в покое. Поэтому требуется энтеральное или парентеральное питание	II-3	1
Избегайте назогастрального питания у лиц с прогрессирующей энцефалопатией	III	1
Следите за уровнями аммиака при энтеральном питании	III	1
Применение ИПП должно быть сбалансировано из-за риска нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких и инфекции Clostridium difficile	II-3	1
Рассмотрите возможность остановки применения ИПП после обеспечения энтерального питания	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Органоспецифическое обследование: метаболическое

•ОПН часто ассоциируется с электролитным и метаболическим дисбалансом

–Гипогликемия и гипонатриемия

–Ацидоз

–Изменения в сыворотке фосфата, магния, ионизированного кальция и калия

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Строгое внимание к деталям и нормализация биохимических нарушений оправдано у пациентов с ОПН	III	1
Гипогликемия распространена у пациентов с ОПН, ассоциируется с увеличением смертности и нуждается в лечении	II-3	1
Гипонатриемия вредит лечению и должна быть исправлена поддержанием концентрации 140-50 ммоль/л	II-2	1
Повышение уровня лактата является плохим прогностическим маркером. Гемодиализ является эффективным при ацидозе и метаболических нарушениях	II-3	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

ОПН и гемодиализ

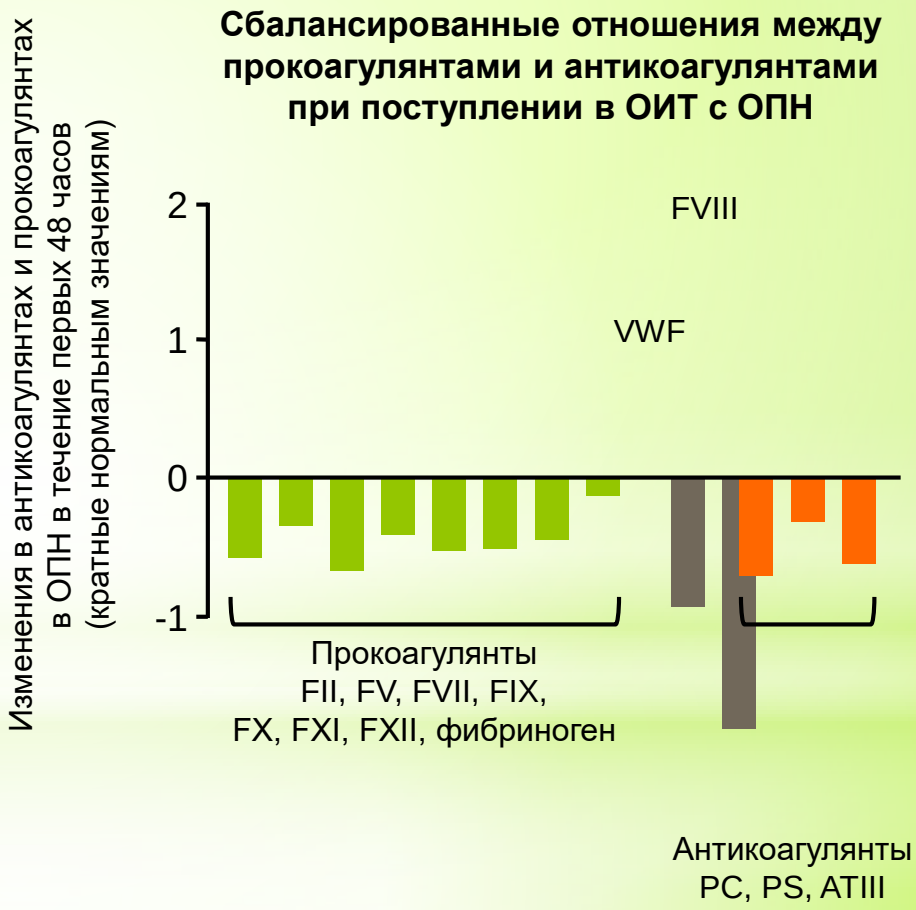
- 40−80% пациентов с ОПН имеют также ОПП
  - –Связана с увеличением смертности и увеличением продолжительности пребывания в больнице
  - –Большой возраст, вызванная парацетамолом ОПН, сепсис, гипотензия и риск роста инфекции

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Раннее начало экстракорпоральной поддержки (гемодиализ) следует рассматривать при стойкой гипераммонемии, для контроля гипонатриемии и других метаболических нарушений, баланса жидкости и потенциального контроля температуры	III	1
Гипокоагуляция остается предметом обсуждения, так что следует внимательно следить за метаболическим статусом, если используется цитрат	II-2	1
Непрерывный гемодиализ должен всегда проводиться у пациентов с тяжелыми заболеваниями с ОПН, в отличие от прерывистого гемодиализа	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Коагуляция: мониторинг и обследование

- Быстрые изменения в ПИ или МНО характерны для ОПН
  - Значительная прогностическая ценность
- Общие в ОПН
  - Тромбоцитопения
  - Сокращение числа прокоагулянтных и антикоагулянтных белков
  - Увеличенный ИАП-1
- Аномальная коагуляция не приводит к увеличению риска кровотечения
  - Большинство процессов коагуляции у пациентов являются нормальными, несмотря на аномальные МНО и ПИ



EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Коагуляция: мониторинг и обследование

- Профилактическая коррекция уровня коагуляции или тромбоцитов не требуется
  - –Может отрицательно повлиять на прогноз
  - –Может увеличить риск тромбоза или связанного с переливанием острым повреждением легких

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Обычное использование свежезамороженной плазмы и других факторов коагуляции не нужно и должно быть ограничено конкретными ситуациями, такими как активное кровотечение	II-3	1
Целевой гемоглобин для переливания составляет 7 г/дл	II-2	1
Профилактику тромбоза венозной крови следует рассматривать в ежедневном обходе	III	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Сепсис, воспаление и противовоспалительное лечение

•Пациенты с ОПН подвергаются повышенному риску развития инфекций, сепсиса и септического шока
•ОПН связана с динамической иммунной дисфункцией

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Было доказано, что антибиотики, неабсорбируемые антибиотики и противогрибковые средства не улучшают выживаемость в ОПН	II-2	1
Регулярное наблюдение должно проводиться у всех пациентов	III	1
Ранние антиинфекционные процедуры следует вводить после выявления прогрессирования печеночной энцефалопатии, клинических признаков инфекции или элементов сепсиса	II-3	1
Следует учитывать противогрибковую терапию у лиц с длительным нахождением в интенсивной терапии при множественной органной недостаточности	II-3	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Печеночная энцефалопатия – синдром, объединяющий ряд потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных изменений, обусловленных отеком мозга и функциональными нарушениями ЦНС при острых и хронических заболеваниях печени с признаками печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования венозной крови. Характеризуется нарушением сознания, изменением личности, расстройством интеллекта

Мозг при ОПН: печеночная энцефалопатия

- ПЭ имеет тенденцию колебаться
  - Может варьироваться от обычной потери сознания до глубокой комы
- Несколько дополнительных симптомов
  - Головная боль, рвота, астериксис, агитация, гиперрефлексия и клонус
- Клинический диагноз является одним из исключений
- Курс определяется исходом и картиной печеночной недостаточности
- В некоторых случаях неврологические исходы могут быть хуже
  - Наличие инфекции
  - Наличие воспаления без сепсиса
  - Нарушение работы других органов

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Мозг при ОПН: обследование ПЭ

- Регулярное клиническое и неврологическое обследование для мониторинга заболевания в спокойствии
- **О прогрессии до 3 степени ПЭ:**
  - Интубировать и обеспечить механическую вентиляцию для защиты дыхательных путей, предотвратить аспирацию и обеспечить более безопасный уход за респираторной системой
- **О прогрессии до 4 степени ПЭ:**
  - Сведите к минимуму риск легочных баротравм
    - Целевой показатель PaCO2 - между 4,5-5,5 кПа (34-42 мм рт.ст.), используйте пропофол в качестве седативного средства
  - Добавьте опиат короткого действия для адекватной аналгезии
  - В случае возникновения судорожной активности:
    - Проводите электроэнцефалографию
    - Предоставление противоэпилептических препаратов с низким риском гепатотоксичности

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Мозг при ОПН: внутричерепная гипертензия

•Внутримозговое кровоизлияние, вызванное отеком мозга, является классическим осложнением ПЭ при ОПН

•Инциденты внутримозгового кровоизлияния снизилась в последнее время

–Усовершенствования в профилактической медицинской помощи

–Использование экстренной трансплантации печени у пациентов с высоким риском

•Все еще может затронуть треть случаев, которые переходят в 3 или 4 степени ПЭ

•Риск внутримозгового кровоизлияния является самым высоким у пациентов с:

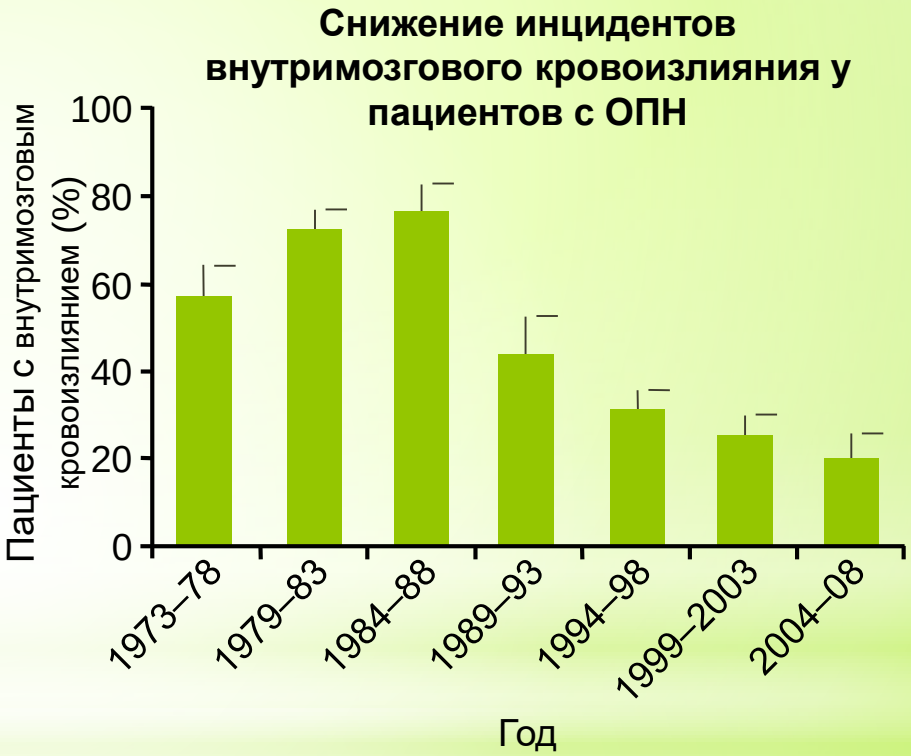
–Молниеносным или острым течением

–Молодым возрастом

–Почечной недостаточностью

–Потребностью в инотропной поддержке

–Постоянном повышении артериального аммиака



EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Мозг при ОПН

- Регулярное клиническое и неврологическое обследование является обязательным
  - Обнаружение ранних признаков ПЭ и прогрессирования к полноценной ПЭ является критическим

Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Пациентов с незначительной энцефалопатией следует часто оценивать по признакам ухудшения энцефалопатии	III	1
У пациентов с энцефалопатией 3 или 4 степени необходимо проводить интубацию для обеспечения безопасной среды и предотвращения аспирации. Необходимо проводить регулярную оценку признаков внутричерепной гипертензии	III	1
Транскраниальная доплерография - полезный неинвазивный инструмент мониторинга	II-3	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Мозг при ОПН

•Для некоторых пациентов требуется дополнительное наблюдение

Рекомендации	Уровенфь доказуемости	Уровень рекомендации
Инвазивное измерение внутричерепного давления следует проводить у пациентов с комой 3-й или 4-й степени, обеспечить интубацию и вентиляцию, считать таких пациентов как с высоким риском внутримозгового кровоизлияния, исходя из наличия >1 следующих признаков: •Молодые пациенты с молниеносными или острыми проявлениями •Уровень аммиака более 150-200 мкмоль/л, который не падает при первоначальных вмешательствах (гемодиализе) •Почечная недостаточность •Вазопрессорная поддержка (> 0,1 мг/кг/мин)	II-3	1
Маннитол или гипертонический солевой раствор следует вводить с учетом краткосрочной гипервентиляции (мониторинг обратной яремной венозной сатурации для предотвращения чрезмерной гипервентиляции и риска церебральной гипоксии). Легкая гипотермия и индометацин могут рассматриваться при неконтролируемом внутримозговом кровоизлиянии, проявляющимся только в контексте геморрагического кровоизлияния в мозг	II-2	1

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

* ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

- Желудочно-кишечное кровотечение
- Приём психотропных препаратов
- Неадекватное применение диуретиков
- Инфекции
- Нарушение диеты
- Запор
- Дегидратация
- Гипо-/гиперкалиемия
- Гипонатриемия
- Оперативные вмешательства

При любом повреждении печени развивается ПЭ

как проявление печеночной недостаточности и портальной гипертензии

Повреждение печени

Разрушение гепатоцитов

Дистрофия гепатоцитов

Разрастание фиброзной ткани

Клинические проявления

Печеночно-клеточная недостаточность

Портальная гипертензия

Желтуха, геморрагический синдром, отеки, асцит

Печеночная энцефалопатия

ВРВП, асцит спленомегалия

* ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Мужской пол

Повышение:

- Билирубина
- Щелочной фосфатазы
- Азота мочевины

Снижение:

- Альбумина
- Протромбина
- Калия

Bustamante J. et al. J. Hepatology, 1999

*ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Токсическая

Ложных нейротрансмиттеров

Нарушение обмена γ-аминомаслянной кислоты

*ТИПЫ ПЭ

Тип	Описание	Категория	Подкатегория
		по продолжительности и особенностям	
A (Acute)	При острой печеночной недостаточности	---	---
B (Bypass)	При шунтировании (без болезни печени)	Эпизодическая	
		Персистирующая	
		Минимальная	
C (Cirrhosis)	При циррозе печени	Эпизодическая	Прогрессирующая Спонтанная Рецидивирующая
		Персистирующая	Мягкая Выраженная Зависимая от лечения
		Минимальная	---

11th World Congress of Gastroenterology, 1998

СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

(КРИТЕРИИ WEST HAVEN)

Стадия	Состояние сознания	Интеллект, поведение	Неврологический статус
Стадия 0 (минимальная)	Не изменено	Не изменены	Изменения психометрические тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение концентрации внимания, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Бессонница или летаргия	Транзиторная дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

* СТАДИИ ПЭ

Ста-дия	Состояние сознания	Время выполнения теста связи чисел	ЭЭГ	Аммиак артериальной крови
0	Нет изменений	15–30 с	α-ритм 8,5–12 колебаний в 1 с	В норме (11–55 мкмоль/л)
1	Нарушение ритма сна, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета	31–50 с	α-ритм 7–8 колебаний в 1 с	До 1,33 нормы
2	Заторможенность или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменения личности, неадекватное поведение	51–80 с	α-ритм 5–7 колебаний в 1 с	1,33–1,67 нормы
3	Сонливость, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	81–120 с	α-ритм 3–5 колебаний в 1 с	1,67–2 нормы
4	Кома	>120 с (неспособность закончить тест)	α-ритм <3 колебаний в 1 с	Более 2 норм

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Нарушение психического состояния.

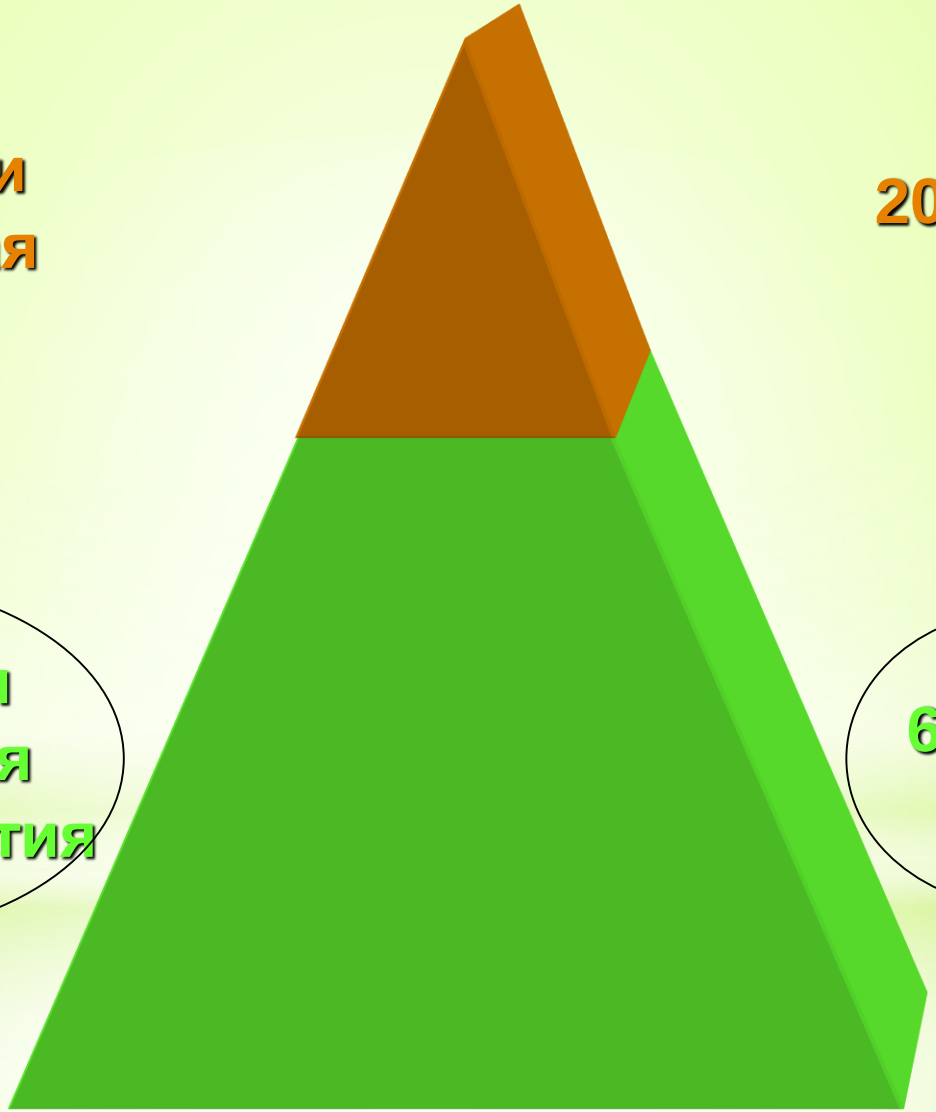
Нервно-мышечные расстройства (астериксис).

Печеночный запах и гипервентиляция.

Печеночная энцефалопатия: клинический спектр у больных циррозом печени

Клинически выраженная ПЭ I-IVст.

20-35%



Латентная печеночная энцефалопатия

65-80%

* МИНИМАЛЬНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

МПЭ Встречается у 32-85% больных циррозом печени

- *Нарушение зрительного восприятия*
- *Снижение внимания и памяти*
- *Замедление процесса мышления*
- *Нарушение концентрации внимания*
- *Снижение работоспособности*
- *Снижение быстроты реакции*
- *Раздражительность*

*ДИАГНОСТИКА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Биохимическое исследование

Уровень аммиака крови (повышен у 90%) по методу Конвея (норма 28,6-85,8 мкмоль/л) или Мюллера – Байзенхирца в модификации Энгельгардта (норма 64,0 ± 14,3 мкмоль/л)

* УРОВЕНЬ АММИАКА В АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Степень печеночной энцефалопатии	Уровень аммиака от верхней границы нормы
0	норма
1	до 1,33 норм
2	от 1,33 до 1,66 норм
3	от 1,67 до 2 норм
4	более 2 норм

*ГЛАВНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПЭ

- Устранить разрешающие факторы.
- Снижать поступление аммиака из желудочно-кишечного тракта.
- Решить вопрос о необходимости долговременной поддерживающей терапии.

* ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Уменьшение количества субстратов для продукции аммония

- Клизмы с лактулозой
- Дезинтоксикация
- Уменьшение поступающего с пищей белка

Подавление продукции аммония

- Антибиотики
- Дисахариды
- Модификация кишечной флоры

Воздействие на метаболизм аммония

- L-орнитин-L-аспартат
- Натрия бензоат
- Фенилбутират, Фенилацетат
- Добавление цинка

Уменьшение продукции ложных нейротрансмиттеров

- Добавление разветвленных аминокислот
- Нейроактивные лекарственные вещества
- Антагонисты бензодиазепинов
- Трансплантация печени

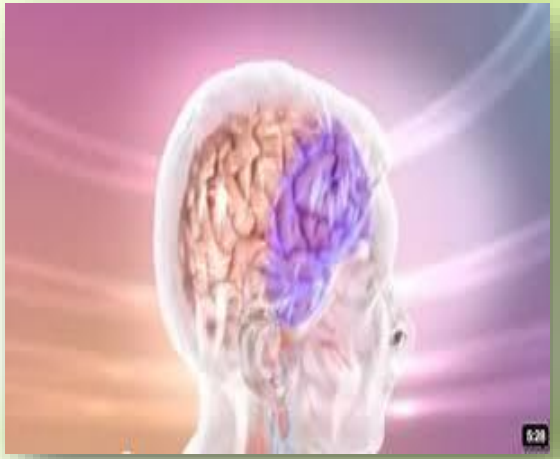
АНТИБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Антибиотики применяются в лечении печеночной энцефалопатии для уменьшения продукции аммония бактериальной кишечной флорой

В этих целях одобрены следующие лекарственные агенты: неомицин, паромомицин, метронидазол, ампициллин, недавно - **рифаксимин**

* Влияние аммиака на организм

аммиак угнетает организм!!!!



- Плохое самочувствие
- Нарушение сна, рассеянность
- Повышенная утомляемость
- Неприятные ощущения в правомбоку

Печеночная недостаточность

Патогенетическая терапия при нарушениях функции печени

I. Коррекция гипераммониемии:

- 1) снижение поступления аммиака из толстой кишки: лактулоза, антибактериальные препараты
- 2) связывание аммиака крови (натрия бензоат, натрия фенилацетат) с последующим выведением аммиака (связанного в виде гиппуровой кислоты при соединении с натрия бензоатом) с мочой, в обход нарушенного печеночного цикла синтеза мочевины;
- 3) стимулирование обезвреживания аммиака в печени (орнитина аспартат, орнитина кетоглутарат, глутаминовая кислота, L-аргинин).

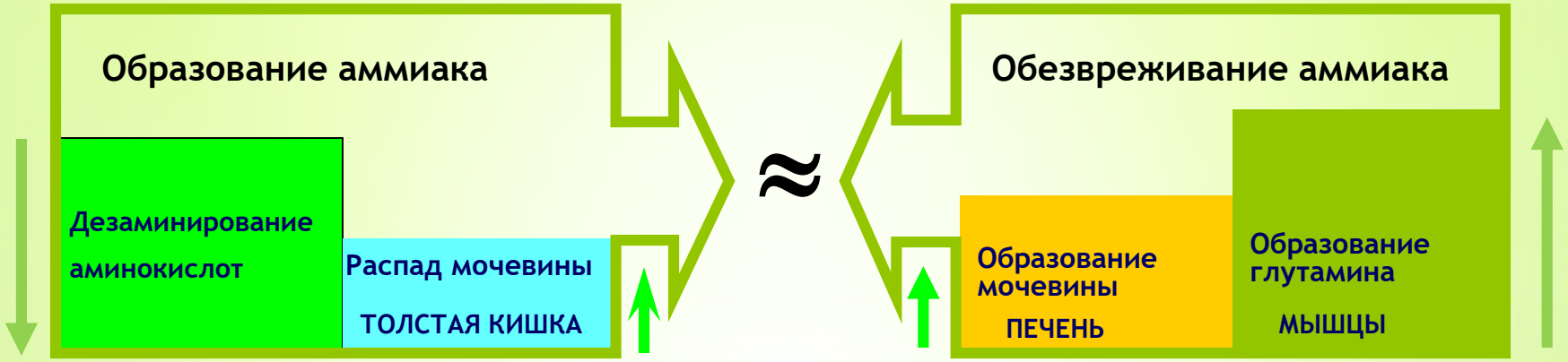
II. Детоксикация

III. Восстановление нарушенных функций гепатоцитов

.

Препарат, стимулирующий обезвреживание аммиака L-орнитин-L-аспартат (Ларнамин)

Эпизодическая и хроническая ПЭ



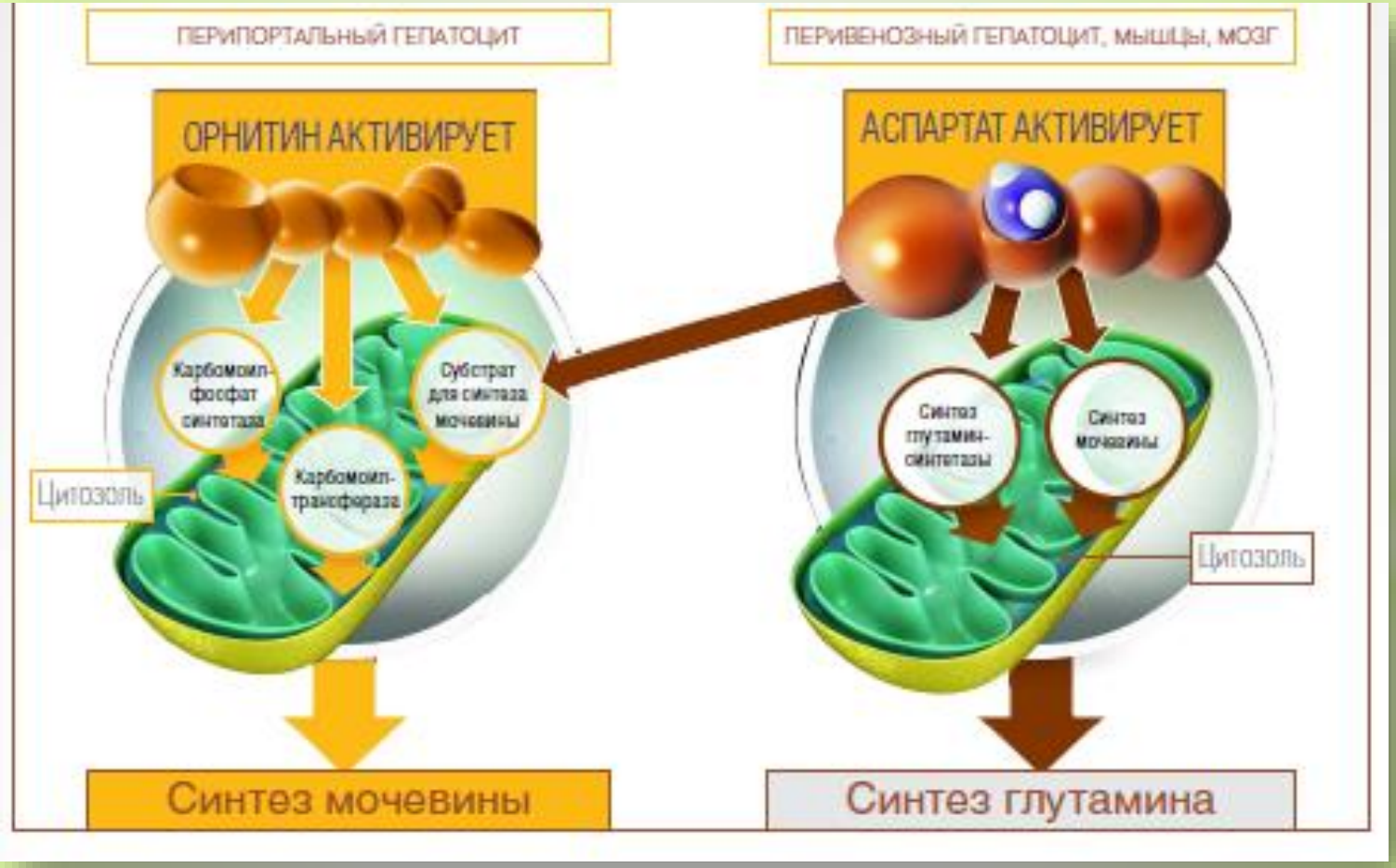
Стимулирует оба механизма обезвреживания аммиака:

- **Образование мочевины в печени и образование глутамина в печени и мышцах**
- **Уменьшает образование аммиака (снижение катаболизма белка в мышцах)**

Препараты метаболического действия восстанавливают функцию клеточной клетки, но не предотвращают от разрушения самой клетки

L-орнитин-L-аспартат Ларнамин – уникальное двойное действие:

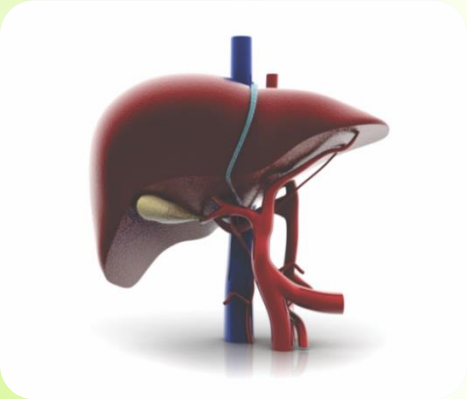
Гипоаммониемический эффект , обезвреживание аммиака путём образования мочевины и глутамина



* КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ L-орнитин-L-аспартат Ларнамин

Ларнамин снимает интоксикацию:

* улучшается общее состояние
* концентрируется внимание за рулем, на работе
* нормализуется ритм сон/бодрствование
* проходит раздражительность, слабость, утомляемость



Ларнамин улучшает работу печени:

- снижаются «печеночные пробы»(АЛТ, АСТ, гамма-ГТ)
- нормализуются показатели обмена белка
- уменьшаются локальные симптомы:
- неприятные ощущения в правом подреберье,
- кожный зуд

* **L-орнитин-L-аспартат Ларнамин, концентрат для раствора для инфузий 500 мг/мл.**
Действующее вещество: L-орнитина L-аспартат
4-8 ампул (40-80 мл в сутки, скорость введения 5 г в час).

L-орнитин-L-аспартат Ларнамин (саше) – гранулы L-орнитина L- аспартат, с приятным апельсиновым вкусом.
1 саше содержит 3 г L-орнитина L- аспартата.
По 1-2 пакетика гранул Ларнамина, растворенных в воде х 3 раза в день, принимать после еды.

* L-орнитин-L-аспартат Ларнамин (саше) - гепатопротектор двойного действия

ЛАРНАМИН (саше)

- снимает интоксикацию
- улучшает работу печени

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП В 1 СУТКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (M±m)

Заболевания	Группа	Общий белок, г/л	АлАТ, ммоль/ч*л	АсАТ, ммоль/ч*л	Общий билирубин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л
Острый панкреатит	Контрольная группа(n=15)	61,4±1, 1	0,72±0,12	0,53±0,06	29,4±2,6	10,1±0,9
	Основная группа(n=12)	60,9±1, 2	0,69±0,13	0,56±0,09	30,1±2,1	9,9±0,75
Перитонит	Контрольная группа (n=15)	57,2±1,6	0,7±0,09	0,6±0,08	26,1±2,5	9,2±0,4
	Основная группа (n=16)	58,1±1,4	0,73±0,1	0,54±0,09	25,9±2,7	9,4±0,6
Обтурационная желтуха	Контрольная группа (n=15)	62±1,3	1,6±0,32	1,1±0,12	93,7±9,7	9,9±0,7
	Основная группа (n=18)	61,5±1,1	1,7±0,4	1,2±0,21	95,2±10,2	10±0,82
Цирроз печени, ОКППК	Контрольная группа (n=15)	53,6±1,3	0,97±0,22	0,83±0,17	27,2±3,7	10,6±1,1
	Основная группа (n=21)	54,8±1,2	1±0,28	0,81±0,19	26,9±3,3	10,4±0,9

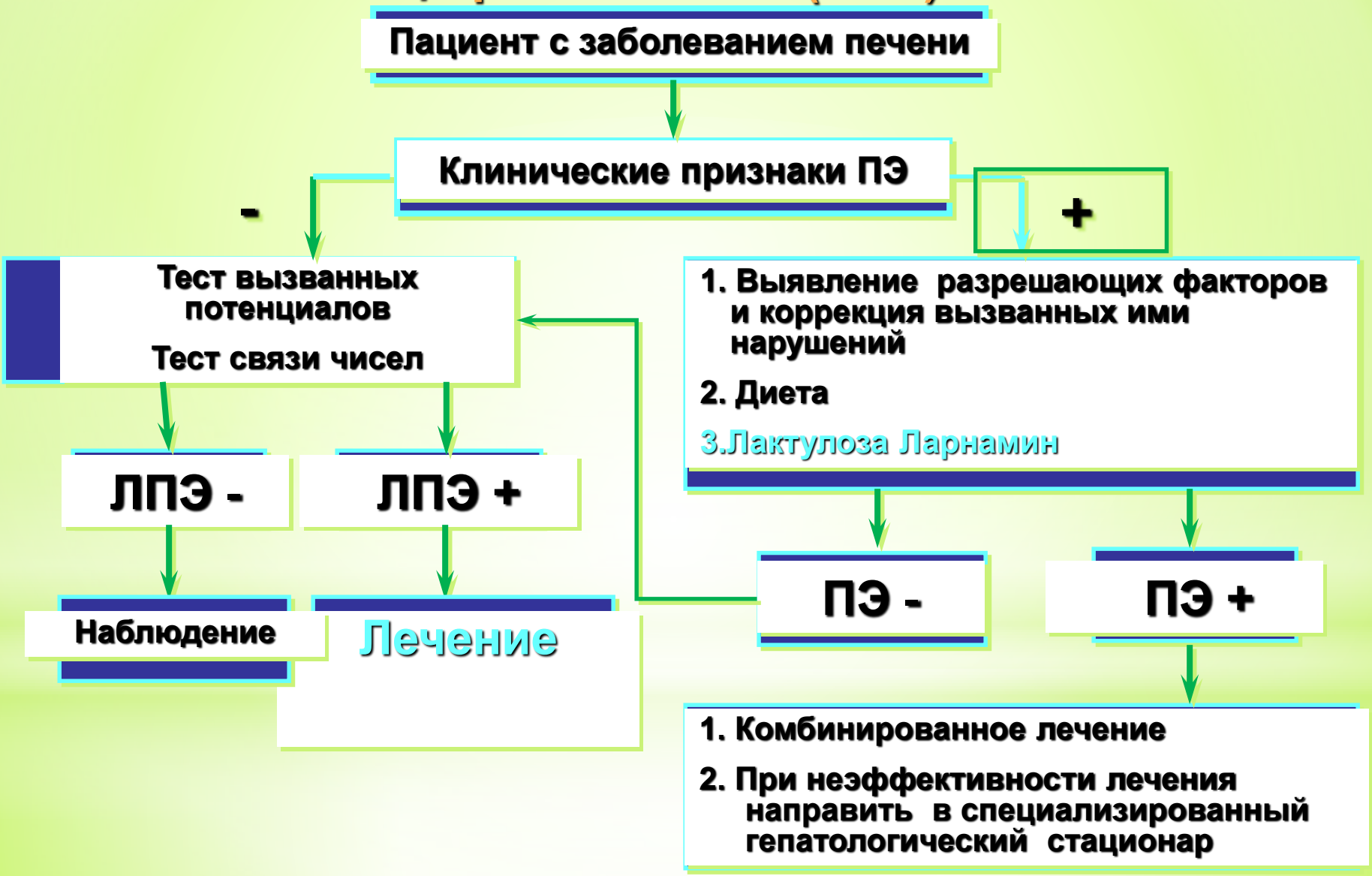
Смирнов Н.Л., 2011

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП НА 3 СУТКИ ЛЕЧЕНИЯ (M±m)

Заболевания	Группа	Общий белок, г/л	АлАТ, ммоль/ч*л	АсАТ, ммоль/ч*л	Общий билирубин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л
Острый панкреатит	Контрольная группа(n=15)	61,9±1,7	0,71±0,09	0,54±0,05	27,2±2,3	9,6±0,8
	Основная группа(n=12)	63,1±1,4	0,58±0,08	0,47±0,03	26,4±1,8	9,5±0,4
Перитонит	Контрольная группа (n=15)	57,9±1,9	0,7±0,06	0,57±0,07	25,4±1,9	9,1±0,6
	Основная группа (n=16)	60,2±1,6	0,53±0,05	0,46±0,07	22,9±1,6	8,8±0,4
Обтурационная желтуха	Контрольная группа (n=15)	62,2±1,6	1,42±0,5	0,93±0,1	70,7±8,4	9,4±0,5
	Основная группа (n=18)	63,4±1,1	1,2±0,4	0,8±0,07	64,6±5,9	9,6±0,8
Цирроз печени, ОКППК	Контрольная группа (n=15)	53,7±1,1	0,96±0,07	0,79±0,12	26,9±2,7	10,1±0,8
	Основная группа (n=21)	55,1±0,8	0,92±0,05	0,72±0,06	26,9±2,9	9,7±0,7

Смирнов Н.Л., 2011

Алгоритм ведения больного с печеночной энцефалопатией (ПЭ)



* ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНОЙ ПЭ

Цирроз печени с симптомами ПЭ

Выявить разрешающие факторы:

- Оценить основные жизненные показатели и исключить гиповолемию
- Исключить ж.-к. крототечение и инфекцию
- Лабораторные исследования: напряжение O_2, уровень Нв, глюкозы, K^+, тесты на метаболический алкалоз и др.
- МРТ или КТ головного мозга для исключения др. неврологических заболеваний (по показаниям)

Устранить разрешающие факторы:

- Отмена психотропных препаратов
- В\в введение плазмозаменителей, коррекция электролитных изменений
- Остановка кровотечения
- Лечение инфекции

* ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНОЙ ПЭ

Устранить разрешающие факторы

Стадии 1-2 ПЭ :

- Начать лечение с лактулозы перорально (подбор дозы до достижения 2-3 дефекаций в день)
- Лактулоза неэффективна или плохо переносится → назначить рифаксимин или L-орнитин-L-аспартат
- При индивидуальной плохой переносимости белка – назначение растительной диеты, цинка или препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью
- При персистирующей / рецидивирующей форме – обсудить вопрос о трансплантации печени

Стадии 2-4 ПЭ :

- Госпитализация в ОИТ для наблюдения за неврологическими симптомами
- В\в введение антибиотиков, парентеральное питание, ИВЛ
- Назначить лактулозу энтерально или в клизмах
- Лактулоза неэффективна или плохо переносится → назначить рифаксимин или L-орнитин-L-аспартат
- В состоянии комы возможно введение флумазенила
- Обсудить вопрос о трансплантации печени

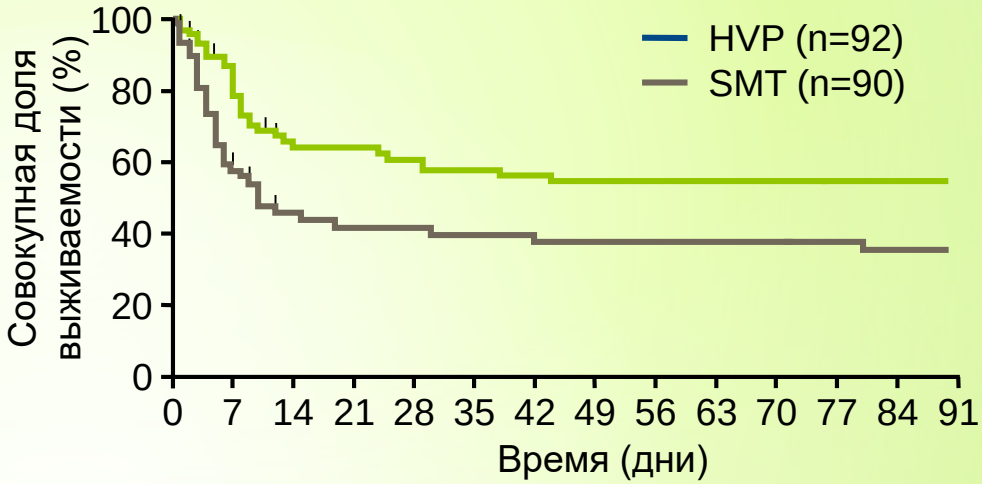
Mullen KD, Ferenci P, Bass NM et al. Semin Liver Dis 2007;27 (suppl)

Искусственные и биоискуственные устройства для печени

•Периферические устройства предназначены для обеспечения «моста» для ТП или восстановления функции печени, что уменьшает необходимость в трансплантации

–Опыт работы с «устройствами поддержки печени» на сегодняшний день разочаровывает

–Плазмофорез в больших объемах улучшил исход в РКИ при ОПН



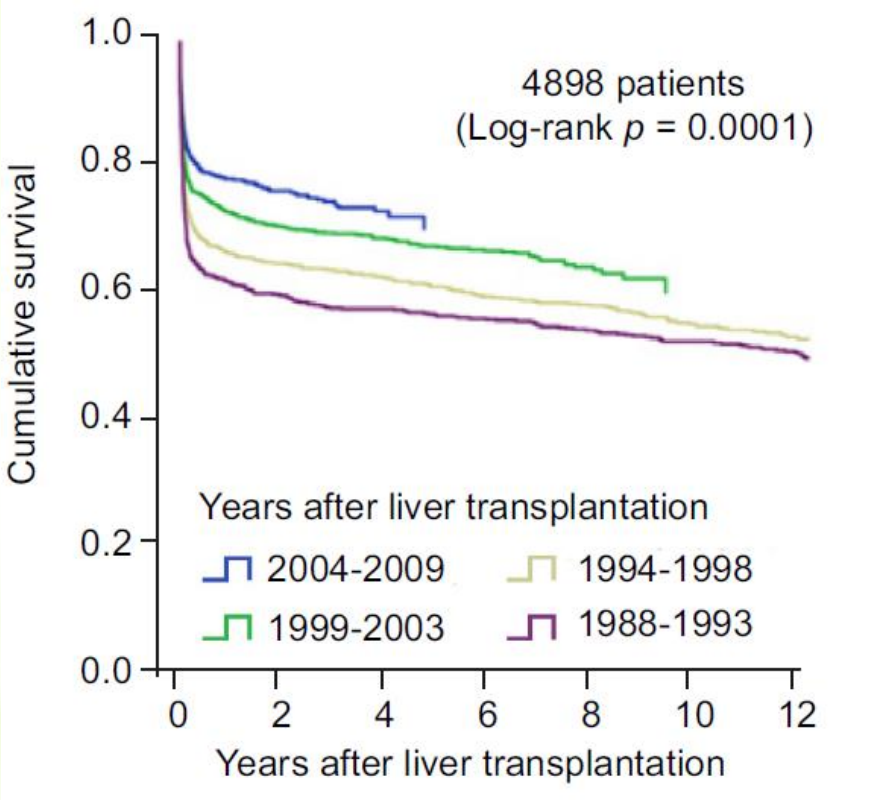
Рекомендации	Уровень доказуемости	Уровень рекомендации
Системы поддержки печени (биологические или адсорбенты) должны использоваться только в контексте РКИ	II-1	1
Показано, что плазмофорез при случайных контролируемых испытаниях улучшает выживаемость без трансплантата у пациентов с ОПН и модулирует иммунную дисфункцию	I	1
Плазмофорез может иметь большую пользу у пациентов, которые лечатся своевременно и которые в конечном итоге не проходят через трансплантацию печени	I	2

Larsen FS, et al. J Hepatol. 2016;64:69–78; EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81

Влияние трансплантации печени при ОПН

- ТП был самым значительным скачком в лечении ОПН за 40 лет
- 1-летняя выживаемость после экстренной ТП при ОПН теперь составляет около 80%
- Выбор для ТП зависит от:
  - –Точного предсказания выживания без трансплантации
  - –Рассмотрения потенциала выживаемости после ТП
  - –Рассмотрения вопроса о том, является ли пациент слишком тяжелым для пересадки

Выживаемость пациентов после трансплантации печени при ОПН, Европа 1988–2009



p <0,001 для выживания 2004-2009 гг. против предыдущих периодов времени

EASL CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81.

Спасибо за внимание!