

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

**Анестезия и интенсивная терапия у
больных с сопутствующей
патологией.**

Лекция № 10 для слушателей по циклу
Анестезиология и реаниматология

Д.м.н., проф. Грицан А.И.

Красноярск, 2012г.

Частота послеоперационных осложнений со стороны печени

- Хирургический стресс, в частности, лапаротомии у больных с заболеваниями печени несет исключительно высокий риск летальности. Например, летальность в течение 30 дней после лапаротомии у больных с заболеваниями печени достигает 30 %.
- Наличие острого вирусного гепатита, алкогольного гепатита, асцита или нарастания протромбинового времени более, чем в 2,5 раза, увеличивает 30-дневную летальность до 85-95 %.

- КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ПЕЧЕНИИ

Основные функции печени

- ***Детоксикационная***
- ***Метаболическая***
- ***Накопительная***
- ***Синтетическая***

Детоксикационная функция печени является не только витальной, но и незаменимой, так как никакая другая система в организме не может компенсировать ее утрату

Три главные защитные детоксицирующие системы организма

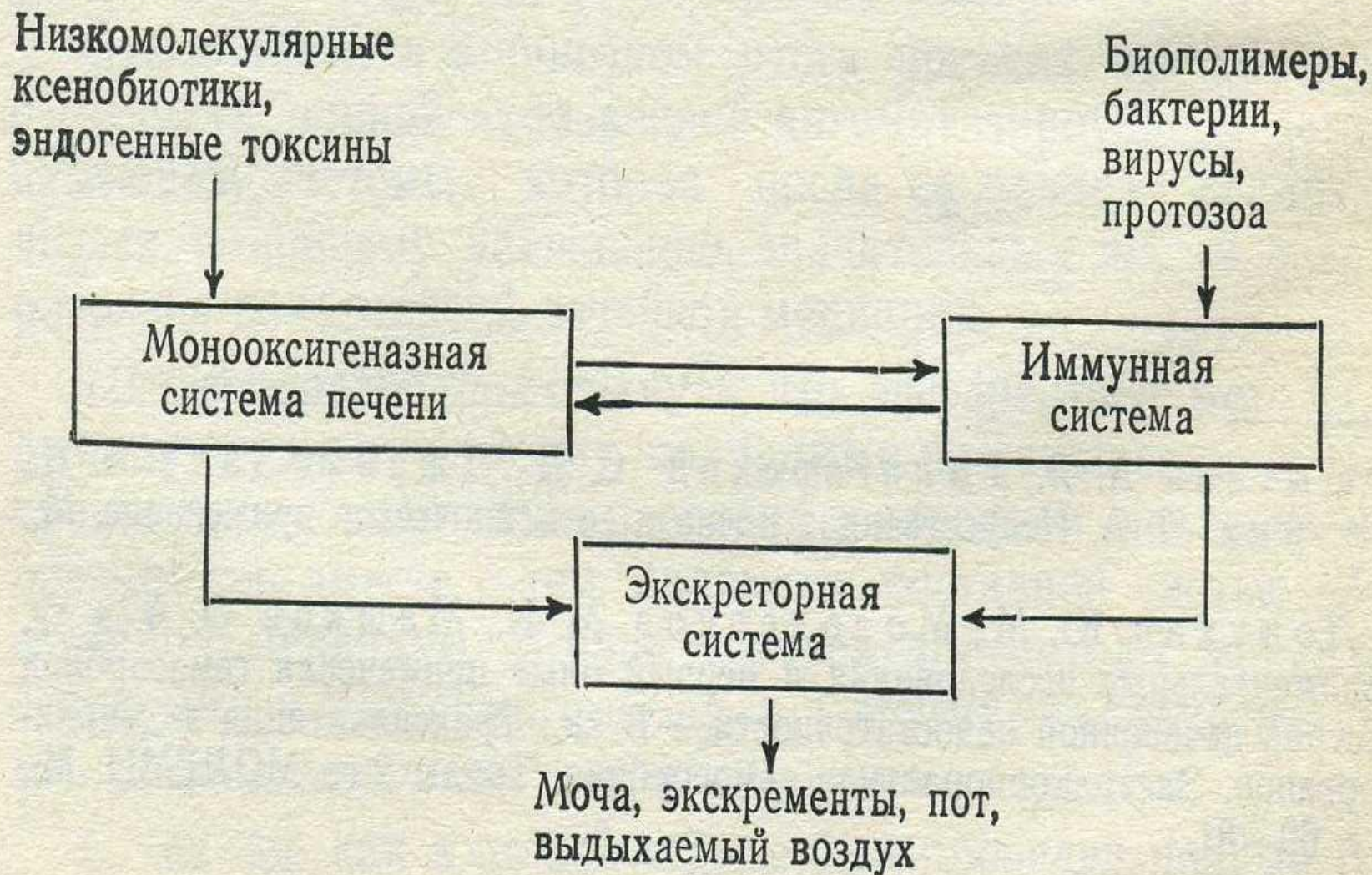
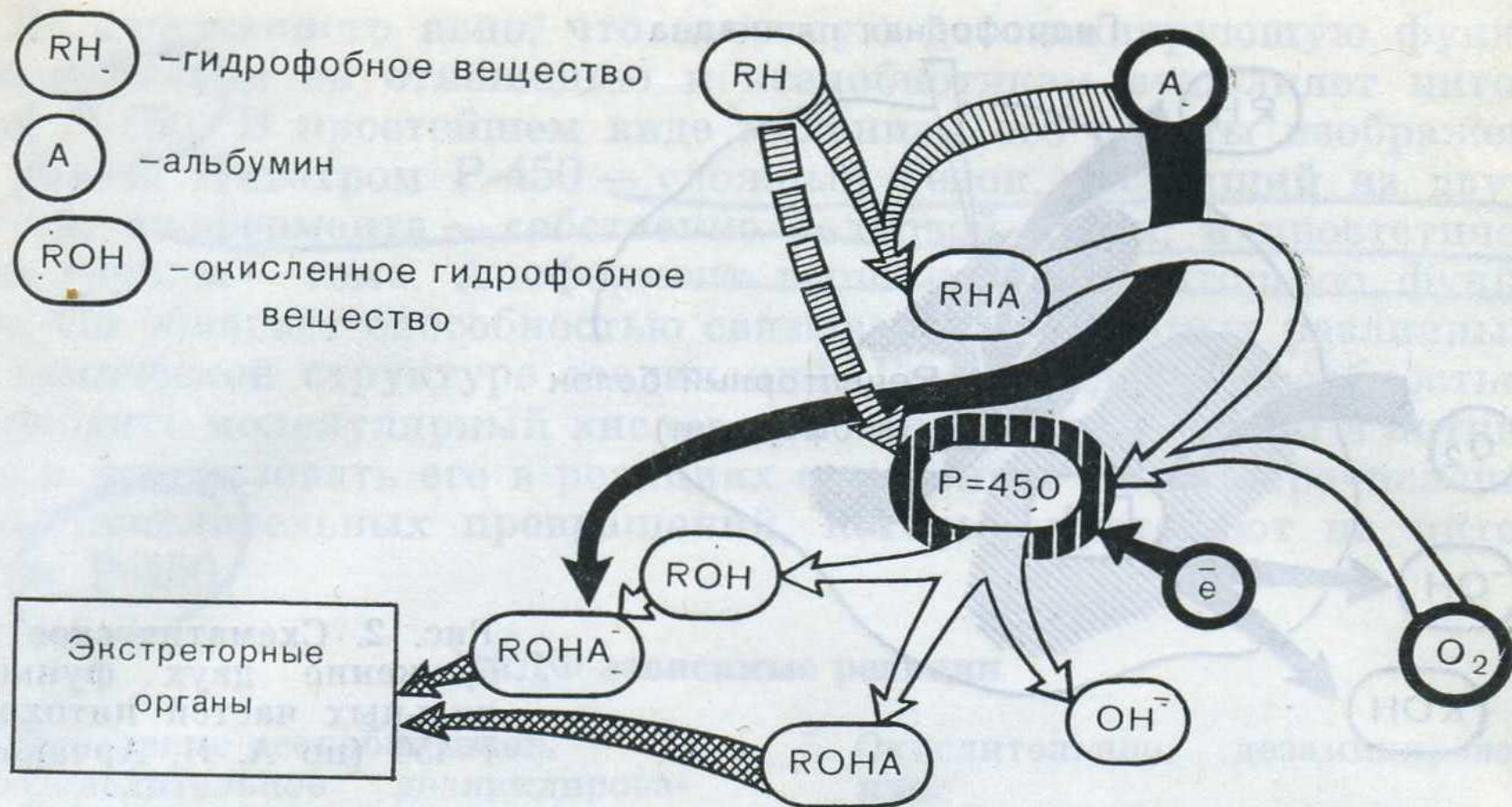
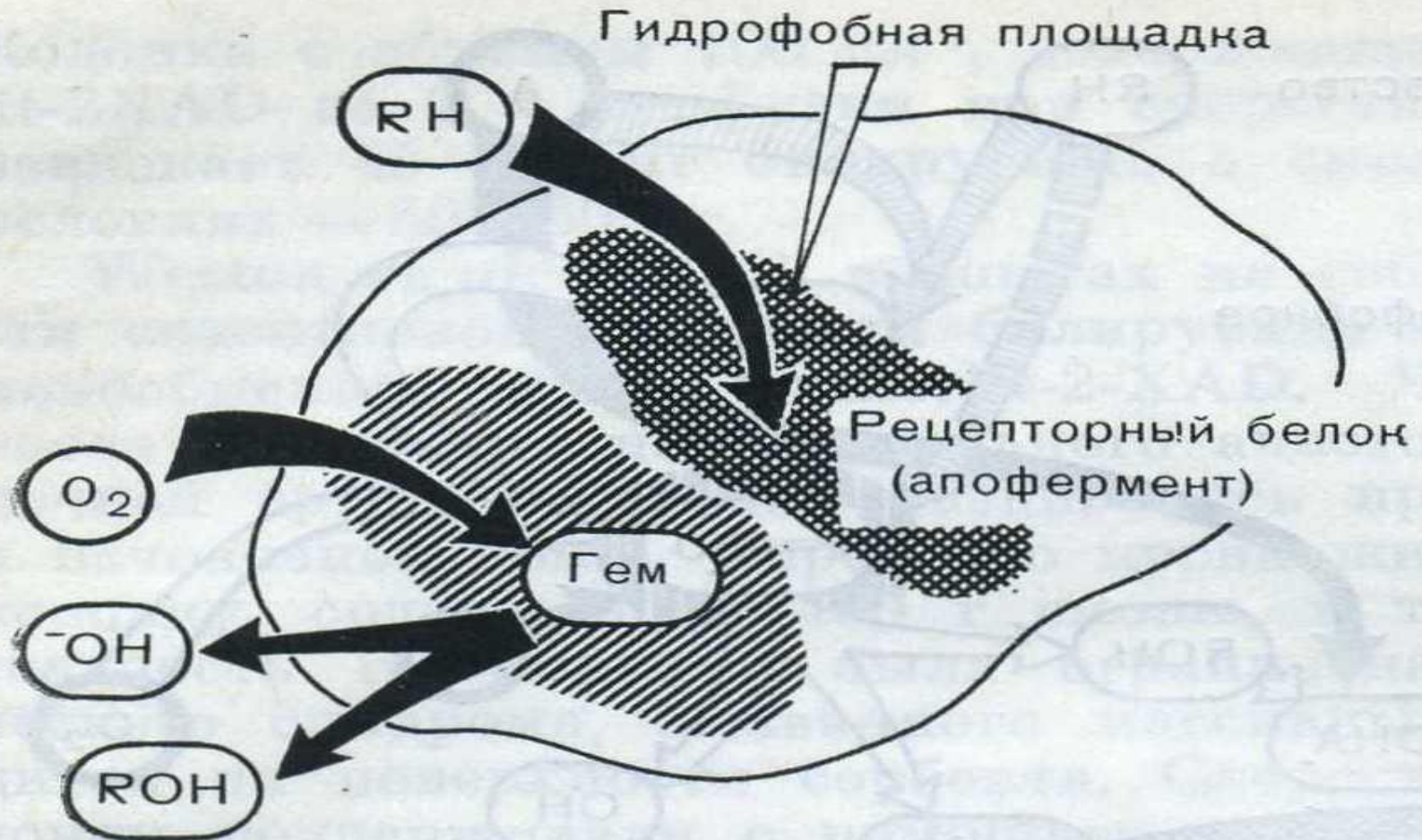


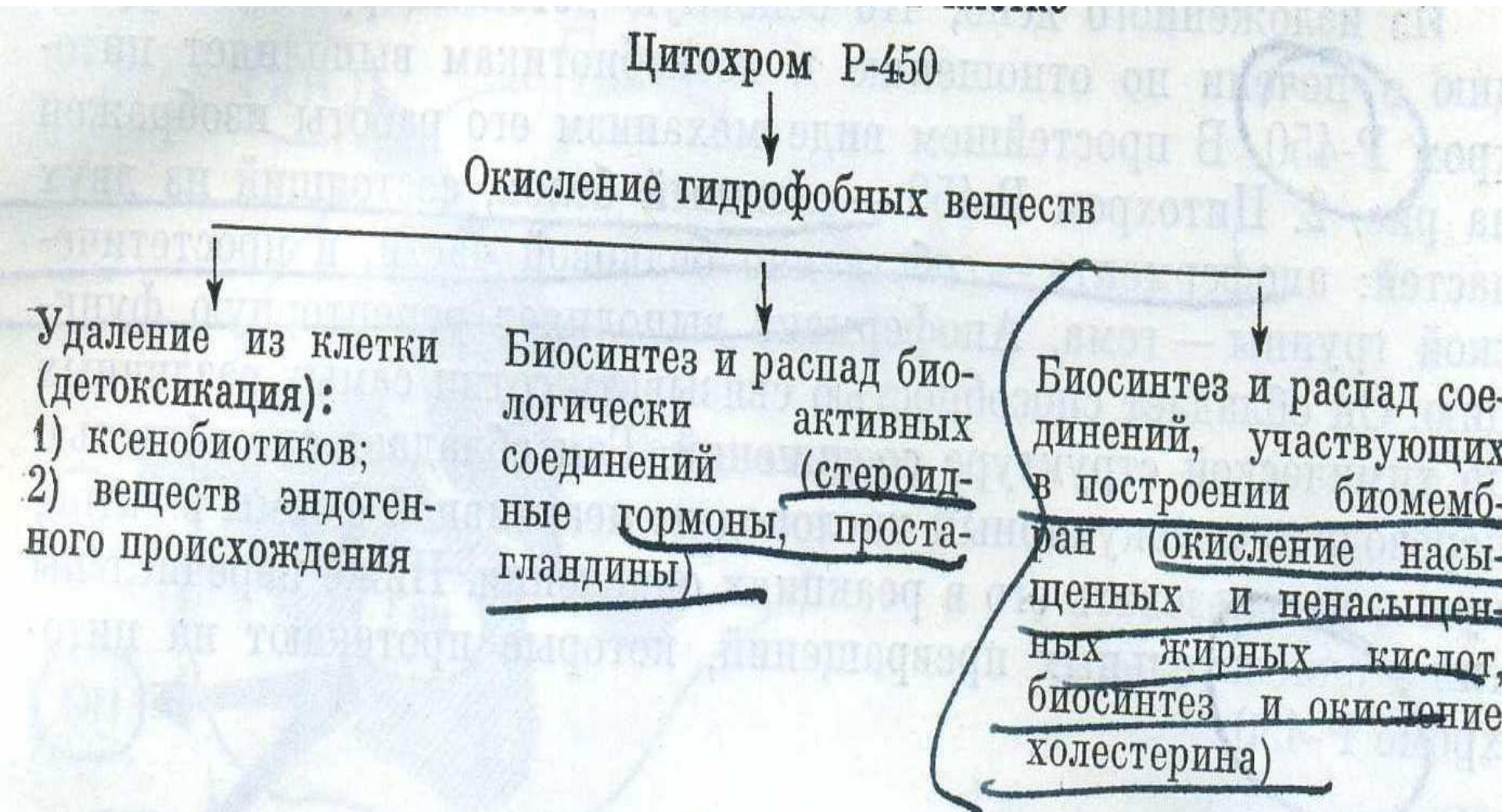
Схема механизма окисления гидрофобных веществ в печени цитохромом Р-450



Схематическое изображение функциональных частей цитохрома Р-450



Роль цитохрома Р-450 в клетке



ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикационная функция и метаболизм (биотрансформация) лекарственных препаратов

- Клетки Купфера обладают способностью к фагоцитозу и инактивируют:
 - бактерии
 - антигены
 - цитокины
 - крупномолекулярные соединения (токсины, поливинилпирролидон)
- Образование мочевины из аммиака

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикационная функция и метаболизм
(биотрансформация) лекарственных препаратов

- Реакции 1 фазы (оксидазы широкого спектра, ферментативные системы цитохрома 450)
 - окисление
 - восстановление
 - дезаминирование
 - деалкилирование
 - метилирование
 - присоединение сульфаксидрадикала

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикационная функция и метаболизм
(биотрансформация) лекарственных препаратов

- Реакции 2 фазы (в т.ч. без 1 фазы) –
конъюгирование с:
 - глюкуроновой кислотой
 - серной кислотой
 - таурином
 - глицином

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикационная функция и метаболизм
(биотрансформация) лекарственных препаратов

- Реакции 1 фазы (оксидазы широкого спектра, ферментативные системы цитохрома 450)
- Индукторы ферментов – толерантность и перекрестная толерантность
 - этанол
 - барбитураты
 - кетамин
 - эритромицин
 - бензодиазепины
- Угнетение ферментов (циметидин, хлорамфеникол)

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикационная функция и метаболизм (биотрансформация) лекарственных препаратов

- Образование токсичных продуктов
 - ацетаминофен
 - изониазид
 - галотан
- Скорость экстракции – зависимость от кровотока
 - лидокаин
 - верапимил
 - пропранолол

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Метаболические функции:

- Метаболизм нутриентов (углеводов, жиров, белков)
- Метаболизм биологически активных веществ:
 - метаболизм гормонов (эстрогенов, кортизола, альдостерона, инсулина, глюкагона, вазопрессина, трийодтиронина, тироксина)
 - метаболизм витаминов (А, В₁₂, Е, Д)
 - метаболизм минеральных веществ (железа, меди)

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

- Емкостная функция
- Образование желчи
- Выведение продуктов метаболизма и биотрансформации лекарственных средств:
 - Билирубин
 - Холестерин и желчные кислоты

ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

- Синтез белков плазмы
 - факторы свертывания
 - альбумин
 - позитивные белки острой фазы воспаления

РЕГУЛЯЦИЯ КРОВотоКА

Печеночная артерия – 25-30% от общего объема

- Давление равно системному
- Оксигенация максимальная
- α_1 -, и V_1 -рецепторы – констрикция
- β_2 -, D_1 - и A_{2A} рецепторы – дилатация

Воротная вена – 70-75% от общего объема

- Давление менее 10 *торр*
- Оксигенация менее 85%
- α_1 -адренорецепторы – констрикция
- D_1 - и A_{2A} рецепторы – дилатация

ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ

- Интенсивность цитолиза печеночных клеток – АлАТ (глутаминопируваттрансаминаза): период полужизни – 36 ч, норма – до 40 ед/л,
- Синтетическая функция печени
 - концентрация альбумина: период полужизни – 21 сут., норма – 35-55 г/л.
 - протромбиновое время: норма – 11-14 с (протромбиновый индекс: норма 80-105%) – требуется наличие II, V, VII, X факторов свертывания крови, фибриногена, витамин К, период полужизни протромбина (II фактор) – 36 ч, VII фактора – 4-6 ч.

ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ

- Внешнесекреторная функция – уровень билирубина (связанный и конъюгированный): норма – до 20 $\mu\text{моль/л}$, видимая на глаз желтуха – более 51 $\mu\text{моль/л}$.
- Уровень мочевины – ...

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- Гепатит (вирусный, аутоиммунный)
- Некроз (ишемический, аутоиммунный, токсический)
- Гепатоз (жировой, гемохроматоз, токсический, холестатический)
- Цирроз (билиарный, ишемический, токсический, воспалительный)

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

ПРЯМОЕ ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Алкоголь
- Ацетаминофен
- Салицилаты
- Тетрациклины
- Трихлорэтилен
- Винилхлорид
- Четыреххлористый углерод
- Желтый фосфор
- Яд бледной поганки

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

ИДИОСИНКРАЗИЯ:

- Галотан
- Фенитоин
- Сульфаниламиды
- Рифампицин
- Индометацин

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

СОЧЕТАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ИДИОСИНКРАЗИИ:

- Метилдофа
- Изониазид
- Вальпроат натрия
- Амиодарон

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

ХОЛЕСТАЗ:

- Хлорпромазин
- Хлорпропамид
- Циклоспорин
- Пероральные контрацептивы
- Анаболические стероиды
- Эритромицина эстолат
- Метамизол

Печеночная недостаточность –
клинический синдром,
развивающийся в результате
снижения массы
функционирующих клеток
печени ниже критического
уровня.

Нарушение баланса между
физиологическими потребностями и
функциональными возможностями
поврежденной печени приводит к
основным угрожающим жизни
осложнениям
печеночной недостаточности

Причины печеночной недостаточности

- Массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени – острая печеночная недостаточность.
- Осложнение хронического заболевания печени – декомпенсация хронической недостаточности печени.

Причины развития печеночной недостаточности

Внутрипеченочные :

Острые повреждения печени

- Вирусные гепатиты А, В, В+Д, Е, С.
- Токсические гепатиты :
- Алкоголь, бледная поганка,
- Гепатотропные яды
- Лекарства- парацетамол, стероиды

Хронические повреждения печени

1. Аутоиммунные болезни :

Первичный билиарный цирроз

Первичный склерозирующий холангит

2. Длительный прием лекарств и алкоголя

3. Метаболические повреждения печени :

Болезнь Вильсона-Коновалова

Внепеченочные этиологические факторы ПН

- Холедохолитиаз
- Острый холангит
- Стриктуры желчных протоков
- Холангиокарцинома
- Сепсис
- Заболевания сердца
- Системные заболевания соединительной ткани

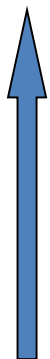
Фульминантная печеночная недостаточность – клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функции печени у здорового человека.

- Энцефалопатия
- Коагулопатия
- Сердечно-сосудистая недостаточность
- Почечная недостаточность
- Дыхательная недостаточность

Причины фульминантной печеночной недостаточности

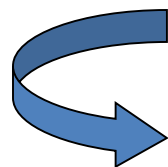
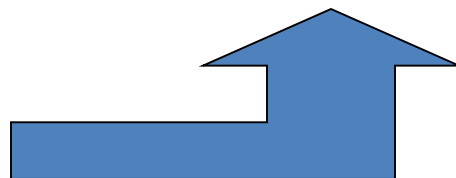
- Вирусы гепатита А, В, С, D, Е, G.
- Лекарственные препараты.
- Отравление грибами.
- Четыреххлористый углерод.
- Болезнь Вильсона.
- Аутоиммунный гепатит.

Печеночно-клеточная недостаточность



Нарушения центральной гемодинамики

*Печеночная
недостаточность*



Гепаторенальный синдром

Нарушения гемостаза

Гепатопульмональный синдром

Гипердинамический тип кровообращения.

Увеличение периферического кровотока за счет кожного кровотока.

Увеличение притока артериальной крови к нижним конечностям.

Увеличение кровотока по воротной вене.

Развитие портальной гипертензии.

Уменьшение эффективного почечного кровотока

Снижение потребления кислорода организмом и оксигенации тканей

Увеличение артериального сосудистого объема

Развитие асцита

Асцит.

- Повышение венозного давления в портальной системе
- Увеличение висцерального лимфооттока
- Снижение онкотического давления плазмы
- Снижение эффективного объема плазмы за счет вазодилатации и артерио-венозного шунтирования
- Активация ренин –ангиотензин-альдостероновой системы, повышение синтеза натрийуретического фактора - повышение канальцевой реабсорбции натрия

Патогенез гепаторенального синдрома

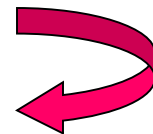
Гипотеза артериальной вазодилатации

ЦИРРОЗ



ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

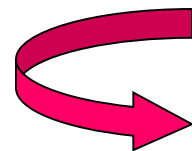
ПОВЫШЕНИЕ ПРОДУКЦИИ NO В ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СОСУДАХ



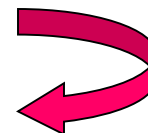
ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ



РЕДУКЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ОБЪЕМА



СТИМУЛЯЦИЯ МЕДИАТОРОВ БАРОРЕЦЕПТОРОВ
ВАЗОКОНСТРИКТОРНОЙ СИСТЕМЫ



РЕНАЛЬНАЯ ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ



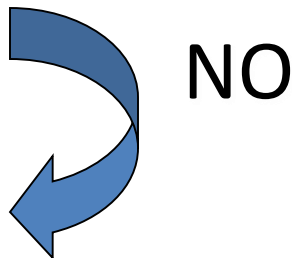
СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ



ГРС

Патогенез циркуляторных изменений

- Уменьшение клиренса вазодилататоров



Периферическая и органная вазодилатация



Снижение эффективного
объема плазмы
Гипотония

Патогенез циркуляторных изменений

- Активизация системы ренин-ангиотензин-альдостерон

повышение синтеза



снижение метаболизма



- Снижение экскреции натрия
- Снижение ренального кровотока

Гепато-рениальный синдром

- Причина – гиперконцентрация NO, системная гипотония, максимальная дилатация v. afferens и v. efferens, снижение клубочковой фильтрации до 0
- Канальцевый кровоток сохранен, канальцевое повреждение не развивается, при этом развивается анурия и высокая азотемия

ГИПОКСИЯ

- дыхательная ←
- циркуляторная ←
- гемическая ←
- тканевая

дисбаланс DO_2/VO_2

анаэробный гликолиз

нарушение ПОФ

дефицит энергии

дестабилизация клеточных мембран

ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ЭНДОТОКСИКОЗ

повреждение
эндотелия

капиллярная
дисфункция

прямое токсическое
действие на клетки

анемия

снижение УО

СОПЛ



Дополнительные диагностические критерии:

- Диурез менее 1 литра в сутки
- Содержание натрия в моче менее 10 ммоль/л
- Осмолярность мочи выше осмолярности плазмы;
- Содержание натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л.

Провоцирующие факторы развития ГРС:

Декомпенсация болезни печени,
прогрессирующая печеночная недостаточность;
Резистентный к диуретической терапии асцит;
Чрезмерная терапия диуретиками;
Гастроинтестинальное кровотечение;
Гиповолемия;
Хирургические вмешательства.

Гепаторенальный синдром 1 типа

- Быстрое и прогрессивное ухудшение почечной функции :
Удвоение сывороточного креатинина выше чем 2,5 мг/дл или
50% сокращение суточного клиренса креатинина менее 20 мл/мин
в течение 2-х недель
- Олигурия с прогрессивным увеличением мочевины и креатинина
- Снижение клубочковой фильтрации до 10 мл/мин и ниже
- Отсутствие выраженной гиперкалиемии
- Отсутствие выраженного метаболического ацидоза
- Редкое развитие отека легких

Низкий уровень выживания — не более 2-х недель.

Гепаторенальный синдром 2 типа

- Нарастание почечной дисфункции в течение месяцев
- Наличие резистентного к диуретической терапии асцита
- Относительно стабильное клиническое состояние
- Нарушение синтетической функции печени и развитие трофологической недостаточности приводят к снижению синтеза и низкому уровню мочевины и креатинина, несмотря на развивающуюся почечную недостаточность

Продолжительность выживания 6 и более месяцев..

- После появления асцита ГРС I типа развивается у 18% больных циррозом печени в течение 1года.
- ГРС II типа – у 30% пациентов за 5 лет.
- При фульминантом течении острой печеночной недостаточности ГРС развивается у 50% пациентов.

- Предоперационная подготовка
и выбор методики
анестезиологического пособия

Классификация Чайлда periоperационного риска при заболеваниях печени (Chid-Pugh)

	A (минимальный риск)	B (умеренный риск)	C (высокий риск)
Билирубин сыворотки мкмоль/л (мг/дл)	< 34 < 2	34-51,3 2-3	> 51,3 > 3
Альбумин сыворотки (г/л)	> 35	30-35	< 30
Протромбиновое время (секунд > контроль)	1-4	4-6	> 6
ЦНС (градация комы)	Нет нарушений	Спутанное сознание (1-2)	Кома (3-4)
Асцит	Нет	Поддается терапии	Устойчив к терапии
Питание	Нормальное	Удовлетворительное	Выраженные нарушения

Патология печени

Предоперационная подготовка

- Активный вирусный гепатит: соответствует градации С по классификации Чайлда, поэтому плановое хирургическое вмешательство следует отложить(высокая частота осложнений и уровень летальности).
- Асцит: необходимо прекратить прием спиронолактона за 3-4 дня до операции. Напряженный асцит следует эвакуировать с осторожностью.
- При удлинении протромбинового времени необходимо провести коррекцию коагулопатии введением витамина K1 и/или СЗП.
- Следует проводить терапию по снижению печеночной энцефалопатии (лактулоза, неомицин и ограничение белка).
- При остром желудочно-кишечном кровотечении:
 - 1.инфузионная и гемотрансфузионная поддержка, коррекция коагулопатии.
 - 2. Установите диагноз(кровотечение из варикозных узлов или пептической язвы?)
 - 3.При продолжающемся кровотечении возможно использование эндоскопической склеротерапии, зонда Блэкмона, инфузия вазопрессина, срочной декомпрессии.
- Наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портасистемного шунта (TIPPS) уменьшает асцит и улучшает функцию почек. Существует риск эндотоксемии, отека легких и энцефалопатии

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Энцефалопатия
- Нарушение гемокоагуляции
- Гипоальбуминемия
- Вазодилатация
- Гепаторенальный синдром
- Гипогликемия
- Портальная гипертензия
- Асцит
- Изолированная или тотальная гемоцитопения
- Миокардиодистрофия

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

- Оценить нарушение функций печени
 - гемостаз (время свертывания крови, время кровотечения)
 - гемодинамический профиль (АД, ЧСС, ЦВД, МОК, ОПСС)
 - гипоальбуминемия
 - гликемия
 - диурез
 - нарушения КОС, ионограммы
- Коррекция нарушений

Предоперационная оценка пациентов с заболеваниями печени

Анамнез:

Желтуха

Гемотрансфузии

ЖКТ-кровотечение

Предшествующие анестезии

Толерантность к физ. нагрузкам

Физикальное обследование:

Гепатоспленомегалия

Артериовенозные фистулы ("паучки")

Асцит

Кардиомиопатия

Энцефалопатия

Лабораторные тесты:

Тесты печеночных функций

Тромбоциты

Протромбиновое время

Парциальное тромбопластиновое время

Функции почек

Электролиты

Глюкоза

Газы артериальной крови

Лечение:

Нормализация коагуляции (витамин К)

Гидратация (альбумин?)

Диурез (фуросемид и/или маннитол, допамин)

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ

- Кровоток снижается из-за:
 - снижения производительности сердца и/или перфузионного давления
 - гиперкатехоламинемии
 - перераспределения
 - искусственной вентиляции легких
 - гипоксия
- Гипокапния, гиперкапния, ацидоз, алкалоз вызывают непредсказуемые изменения кровотока

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ

Группы препаратов, снижающих кровоток:

- α_1 -адреноагонисты
- симпатомиметики
- β -адреноблокаторы
- H_2 -гистаминоблокаторы

Группы препаратов, повышающих кровоток:

- D_1 -агонисты
- A_{2A} -пуриноагонисты

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ

- Галоген-содержащие ингаляционные анестетики
- Барбитураты
- Бензодиазепины
- Кетамин

Метаболизм летучих анестетиков в печени

- Печень с помощью системы цитохрома Р-450 участвует в биотрансформации многих лекарственных средств, в том числе ингаляционных анестетиков- фторотана, метоксифлюрана, энфлюрана, изофлюрана, севофлюрана и десфлюрана
- Фторотан 20 %
- Севофлюран 2-5 %
- Энфлюран 2 %
- Изофлюран 0,2 %
- Десфлюран 0,02-0,2 %

ГАЛОТАН И ПЕЧЕНЬ

- Галотан- анестетик, наиболее изученный в отношении возможной гепатотоксичности; тяжелая печеночная дисфункция возникает примерно 1:6000 – 1:20000 случаев применения галотана.
- Риск развития этого осложнения выше у женщин, у пациентов в среднем возрасте, у тучных больных.
- Трудно дифференцировать галотановую гепатотоксичность от вирусного гепатита, развивающегося в послеоперационный период.
- Установлено, что примерно 1:1000 – 1: 10000 анестезированных пациентов могут иметь нераспознанный вирусный гепатит перед анестезией, симптомы которого могут проявиться в послеоперационном периоде.
- Причина галотанового гепатита полностью не ясна и может быть многофакторной. Это может быть связано с метаболизмом летучих анестетиков в печени и появлением токсических метаболитов. Желтуха развивается быстрее при увеличении числа галотановых анестезий, что говорит о возможной иммунологической причине

Общие принципы анестезиологического обеспечения (1)

- При проведении анестезии у больных с патологией печени необходимо исходить из концепции защиты и оптимизации DO_2/VO_2 печенью.
- У больных с выраженной дисфункцией печени способность ауторегуляции печеночного кровотока может быть снижена или отсутствовать. Поэтому у больных с тяжелой патологией печени печеночный артериальный кровоток не увеличивается, когда портальный кровоток и / или содержание кислорода в портальной крови снижается. Это приводит к истощению кислорода в печени.
- Поэтому основной базовый принцип анестезиологического пособия- поддержание адекватной респираторной поддержки и гемодинамики, прежде всего СВ, ОЦК и перфузионного давления печени.

Общие принципы анестезиологического обеспечения

- Премедикация должна учитывать сниженную возможность печени метаболизировать лекарственные препараты. Седативные препараты не должны назначаться или их д.б. снижены.
- Регионарная анестезия полезна у пациентов с заболеваниями печени, если коагуляционный статус приемлимый.
- Галотан противопоказан, необходимо отдать предпочтение энфлюрану, изофлюрану и севофлюрану.
- Симпатомиметический эффект закиси азота и возможность ухудшения оксигенации делают нежелательным ее рутинное использование при патологии печени.
- Опиоды могут не часто (3 %) вызывать спазм сфинктора Одди и повышать внутрипеченочное давление. Данный феномен легко купируется атропином, налоксоном, глюкагоном, нитроглицерином.

Общие принципы анестезиологического обеспечения

- При выборе НМР необходимо учитывать их механизмы элиминации. По этой причине атракуриум и цисатракуриум имеют преимущества, так как их метаболизм не зависит от функции печени (они разрушаются в плазме вследствие т.н. элиминации Хоффмана и неспецифического эфирного гидролиза). Векурониум в дозах менее 0,15 мг/кг также подходит пациентам с патологией печени.
- Во время анестезии обязателен мониторинг гемодинамики (лучше инвазивный), газообмена и гемостаза.
- Учитывая высокую вероятность массивной кровопотери и патологии гемостаза необходимо быть готовым к трансфузионной поддержке (СЗП, криопреципитат, альбумин, эритромаасса, тромбомасса, НовоСевен). Желательно использовать реинфузионную терапию с помощью селл-сейвера.

- ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ
БОЛЕЗНЬ

ЖЕЛТУХА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

- Надпеченочная (повышенное образование)
 - большие гематомы
 - переливание крови (старые эритроциты, отсроченная гемолитическая реакция)
- Печеночная (гепато-целлюлярная дисфункция)
 - сопутствующие заболевания печени
 - повреждение (гипоксия, воспаление и т.д.)
 - синдром Жильбера
- Подпеченочная (нарушение выведения желчи)
 - обструкция желчевыводящих путей

ДИСФУНКЦИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

ПРИЧИНЫ:

- ишемия/гипоксия
- токсического повреждение
- воспаление
 - инфекционное
 - аутоиммунное
- обструкция желчных путей
- желчеистечение в замкнутую полость

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

- Поддержание системной гемодинамики
- Оксигенотерапия
- Снижение портального давления
- Антибиотикопрофилактика
- Контроль уровня гликемии
- Контроль внутрибрюшного давления
- Контроль диуреза
- Специфическое лечение печеночной энцефалопатии

Причины послеоперационной желтухи

Билирубиновая перегрузка (гемолиз):

Гемотрансфузия (500 мл цельной крови продуцируют 250 мг билирубина)

Резорбция гематомы

Гемолитическая анемия (искусственный клапан сердца, серповидноклеточная болезнь, дефицит Гл-6-ФДГ)

Гепатоцеллюлярное повреждение:

Вирусный гепатит

Обострение предшествующего заболевания печени (стрессорный эффект операции)

Ишемия печени

Лекарственное (летучие анестетики, антибиотики)

Холестаз:

Внутрипеченочная (инфекция, лекарственно-индуцированный)

Внепеченочный (повреждение желчного протока, панкреатит, камни)

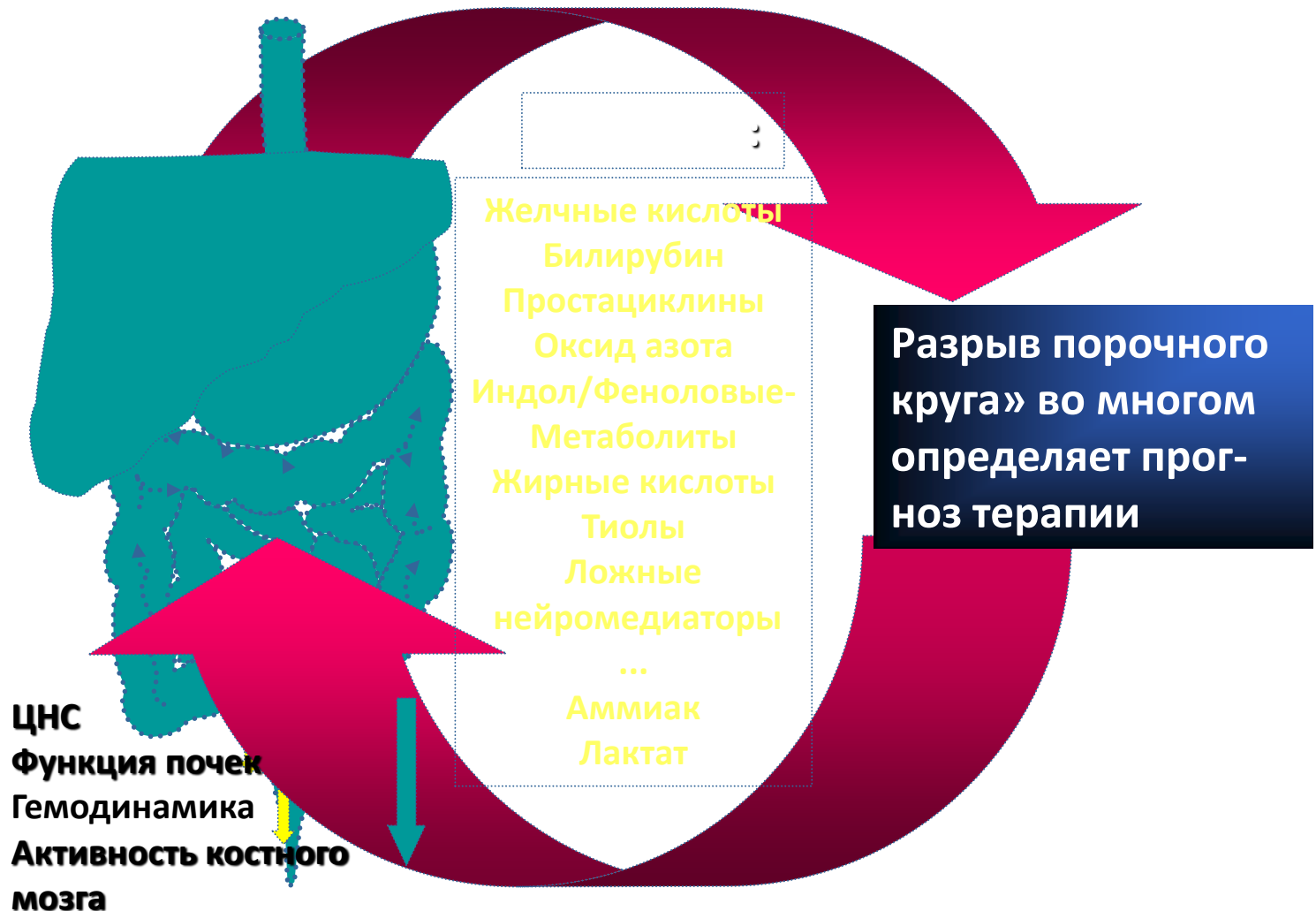
1. Самая чистая причина послеоперационной дисфункции печени - вероятно интраоперационная ишемия печени.

2. Доброкачественный послеоперационный внутрипеченочный холестаз имитирует билиарную обструкцию и типично возникает после большой операции с гипотензией или гипоксемией и множественных гемотрансфузий.

Патогенез развития эндотоксикоза у больных с декомпенсацией функции печени.

- Острое или хроническое заболевание печени, сопровождающееся выраженным снижением ее детоксицирующей функции.
- Формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровотока, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в общий кровоток.

Печеночная недостаточность – эндогенная интоксикация



- МЕТОДЫ УЛУЧШЕНИЯ
ПЕЧЕНОЧНЫХ ФУНКЦИЙ

Цели эфферентной терапия при печеночной недостаточности

- Детоксикация
- Уменьшение явлений цитолиза гепатоцитов
и снижение воспалительного процесса
- Поддержание синтетической функции печени
- Поддержание метаболической функции печени
- Обеспечение репаративных процессов в органе
- Позволяет проводить парентеральное и
энтеральное питание, а также инфузионную
терапию в полном объеме.

Эффект детоксикации при ПН

Аммиак – нарушает цикл трикарбоновых кислот
повреждает мембрану нейронов- ПЭ.

Меркаптаны, фенолы, сульфаксиды -
ингибируют митохондриальное дыхание, АТФ-азу.

Полиненасыщенные жирные кислоты –
снижают активность гликолитических ферментов.

Ароматические аминокислоты–способствуют ПЭ.

Эндотоксины патологических микроорганизмов
– повреждение гепатоцитов, развитие эндотоксикоза,
септических осложнений.

ФНО (TNF) – индуцирует печеночный апоптоз

- Исследования в области создания искусственной печени начато более 50 лет назад.
- Теоретически, обратимые формы ПН нуждаются в кратковременной поддержке функций печени
- Многие пациенты, отобранные на трансплантацию печени умирают в ожидании донорских органов
- Выживаемость потенциальных реципиентов, а также больных у которых есть противопоказания к трансплантации может быть значительно улучшена методами экстракорпоральной гемокоррекции.

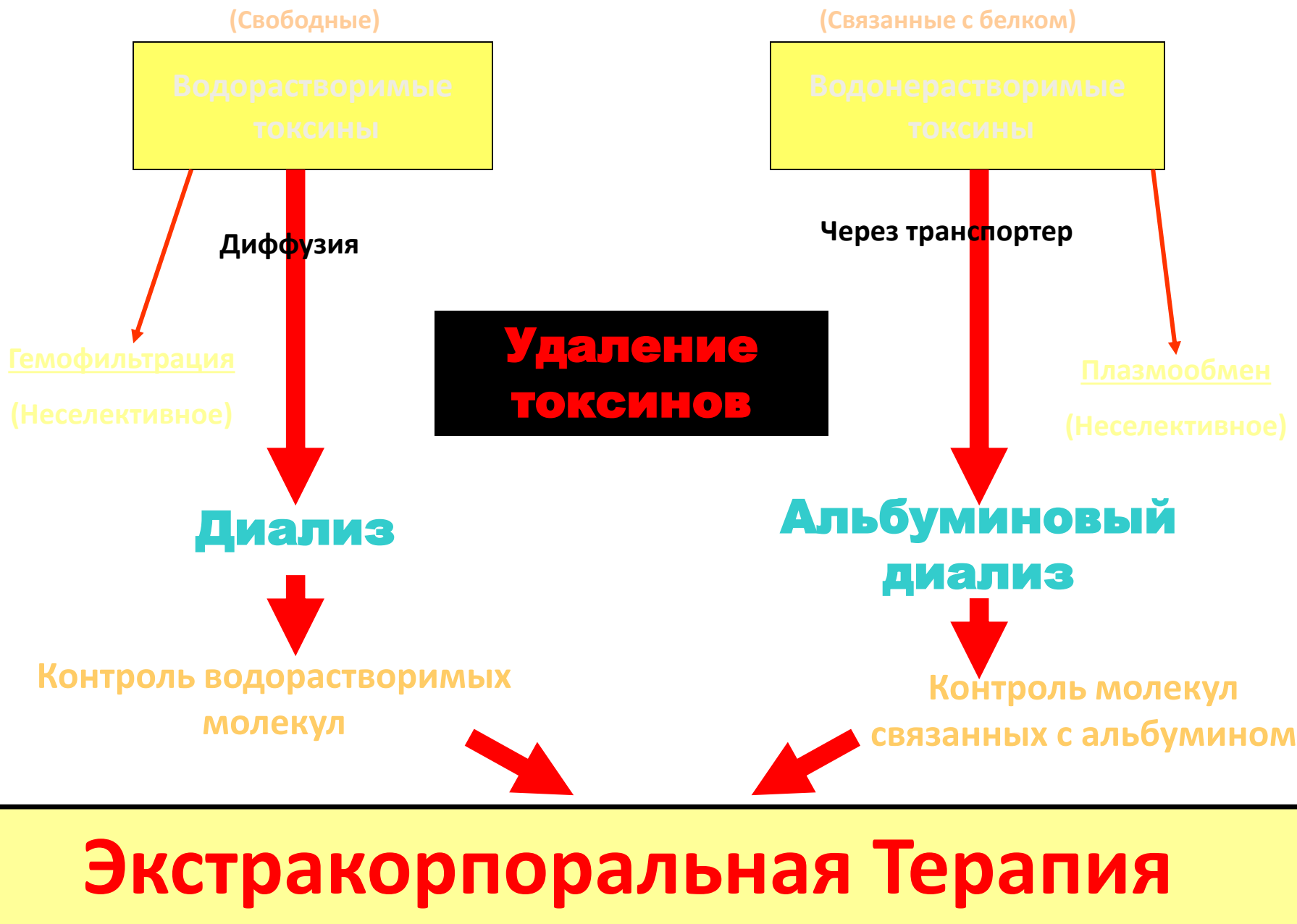
Эволюция методов гемокоррекции ПН

Год	Метод
1955	Гемодиализ (Kolff)
1957	Обменные трансфузии
1959	Перекрестный гемодиализ между больным и собакой
1965	Гемосорбция (через активированные угли)
1965	Экстракорпоральная перфузия свиной печени
1966	Экстракорпоральная перфузия трупной печени
1968	Плазмаферез и обменное переливание крови
1972	Гибридные системы или системы «Биоискусственной печени» (M. Berry, F. Freid, 1969)
1996	Альбуминовый диализ

Что мы должны удалять при лечении печеночной недостаточности?

ТОК	СИНЫ	Клиника	Методы элиминации
Водорастворимые	Аммиак Cr, urea	ПЭ ОПН (ГРС)	Диализно- ковекционные
	Билирубин	ПЭ	Плазмаферез,
Связанные с альбумином	Бензодиазепины, ароматические АК желчные к-ты, NO, индолы, фенолы	ПЭ Зуд ГД нестаб. ПЭ	MAPC, Prometheus

Распределение субстанций в организме



Плазмаферез



Малая эффективность для **низкомолекулярных веществ**
Относительная эффективность для **среднемолекулярных и связанных с альбумином веществ**
Отсутствие селективности



Плазмообмен 3 литра:

- улучшение свертываемости
- 20% удал.связанных с альбумином субстанций
- 7% удаление низкомолекулярных субстанций

Высокообъемный плазмо-обмен (>8 литров):

- умеренный детоксикационный эффект (слабая возможность удаления средномолекулярных суб-ций с большим объемом распределения)
- нормализация свертывающей с-мы, но выраженное угнетение специфических каскадов (иммунологического, факторов роста)
- очень дорогой метод
- плохая селективность

Плазмообмен в терапии печеночной недостаточности

Преимущества метода

- Удаление крупномолекулярных субстанций из плазмы и связанных с ними токсинов.

Недостатки метода

- Неселективность (удаление фактора роста гепатоцитов, иммуноглобулинов)
- Отсутствие возможности удаления средномолекулярных белковосвязанных субстанций с большим объемом распределения в организме.
- Возможность развития анафилактических реакций на трансфузию больших объемов белковых препаратов.
- Возможность развития электролитных и кислотно-щелочных нарушений и невозможность их коррекции
- Опасность инфицирования пациента при трансфузиях донорской плазмы.

КАСКАДНЫЙ ПЛАЗМОФЕРЕЗ

Agichi et.al. 1980

- Плазмосепарация
- Плазмосорбция

Plasmaflo™

OP Series

Asahi Hollow Fiber Plasma Separator

OP-02W (L)



OP-05W (L)



OP-08W (L)

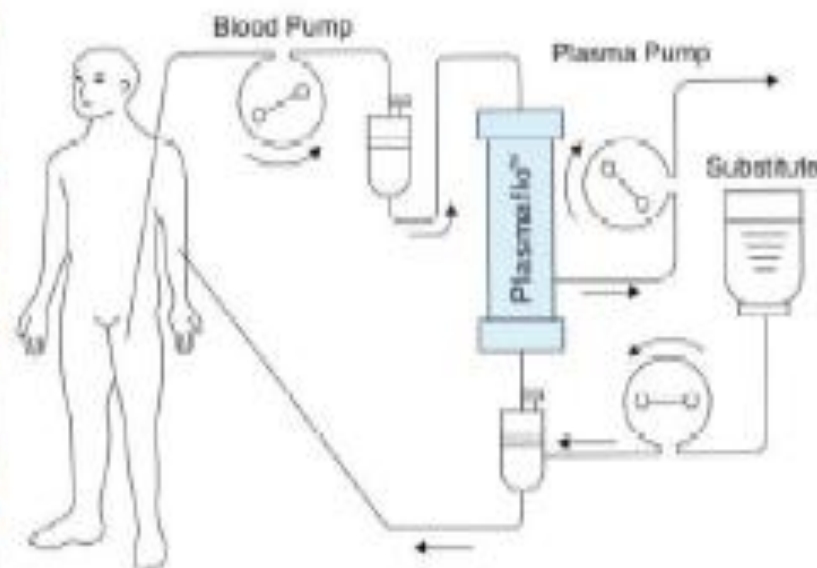


- Gamma Sterilized / ETO free
- Easy to prime and operate
- High clearance of protein components
- Minimal loss of cellular components
- High plasma flux even at low blood flow rate

SPECIFICATIONS

	OP-02W(L)	OP-05W(L)	OP-08W(L)
▲ Hollow fiber	Polyethylene (coated by ethylene-vinylalcohol copolymer)		
Material			
Inside diameter	330 μ m		
Wall thickness	30 μ m		
Effective length	180 mm	250 mm	250 mm
Effective surface	0.2 m ²	0.5 m ²	0.8 m ²
Priming volume	25 mL	65 mL	80 mL
Maximum pore size	0.3 μ m		
▲ Container	Polycarbonate		
Material			
Dimensions	28mm ϕ X 222mmL	34mm ϕ X 290mmL	42mm ϕ X 290mmL
▲ Sealant	Polyurethane		
▲ Sterilization	γ -ray		
▲ Filling liquid	Saline solution		

APPLICATIONS



PERFORMANCE

(1) Plasma filtration rate

Figure 1 shows the plasma filtration rates of the Plasmalio OP-02W(L), OP-05W(L) and OP-08W(L) tested in vitro with bovine blood, haematocrit standardised to 35% and at a TMP of 50 mmHg.

(2) Permeability to plasma components

Figure 2 shows the in vivo permeability of the Plasmalio OP-05W(L) to various plasma components after separation of 1 liter. These data are based on clinical treatment performed at Koga Hospital, Japan.

Blood flow rate : 80 – 130 mL/min.
 Plasma filtration rate : 20 – 40 mL/min.
 TMP : ~ 45 mmHg



Plasorba BR-350 (L)

Колонка Plasorba BR-350 (L) создана для выполнения селективной плазмосорбции, основанной на принципе ионного обмена, для удаления билирубина и желчных кислот из крови при печеночной недостаточности различной этиологии (послеоперационная печеночная недостаточность, первичный билиарный цирроз, фульминантный гепатит).

Печеночная недостаточность

Билирубин,
желч. к-ты и

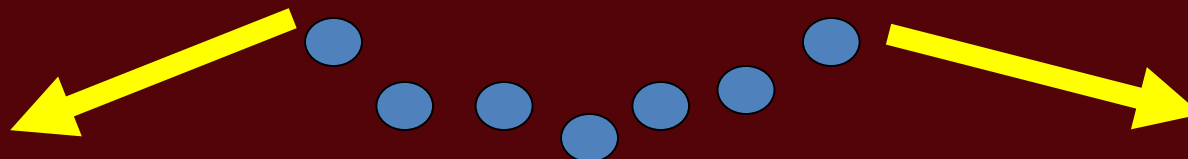
др.

*Конкурентное связывание
Ал. токсических и
вазоактив-
ных суб-ций, что приводит
в
результате к
высвобождению*

Альбумин



Вазоактивные субстанции

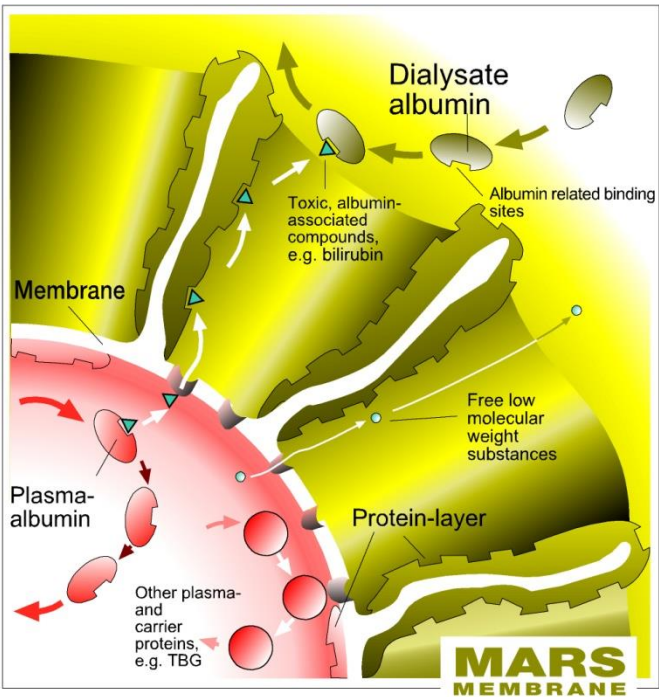


Вазодилатация, нарушение
проницаемости эндотелия
Расстройства микроциркуляции

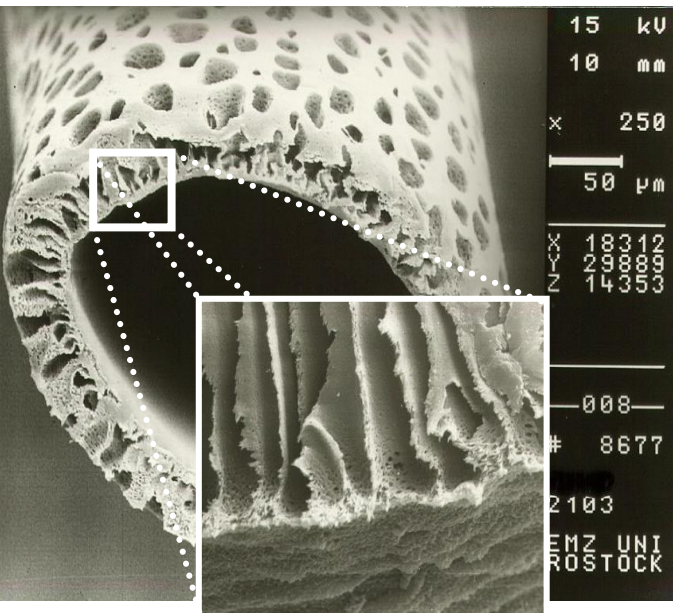
ПОН

АЛЬБУМИНОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

J.Stange, 1999



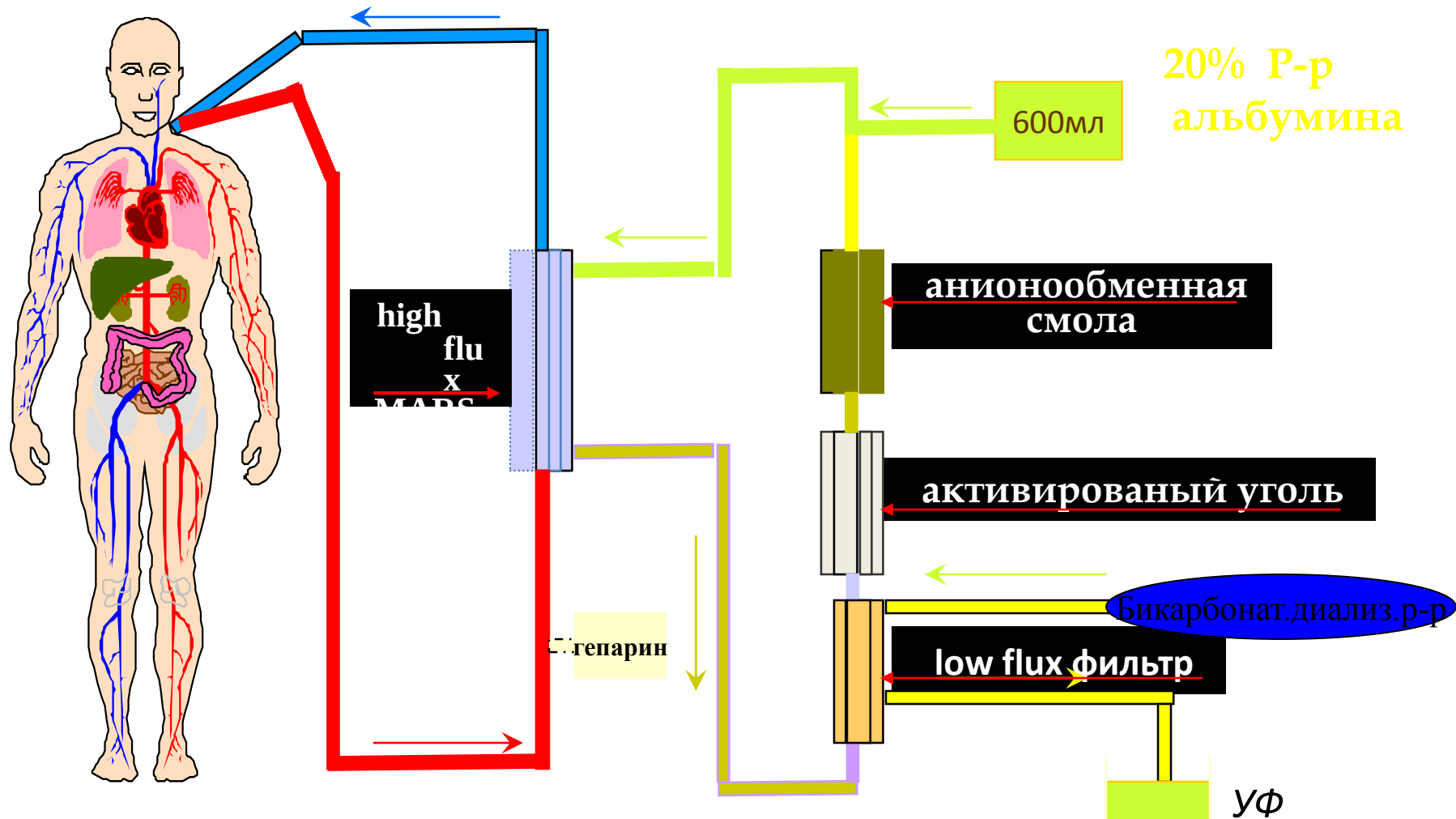
ELIMINATION OF TOXINS



Альбуминовый
диализ – МАРС-
терапия

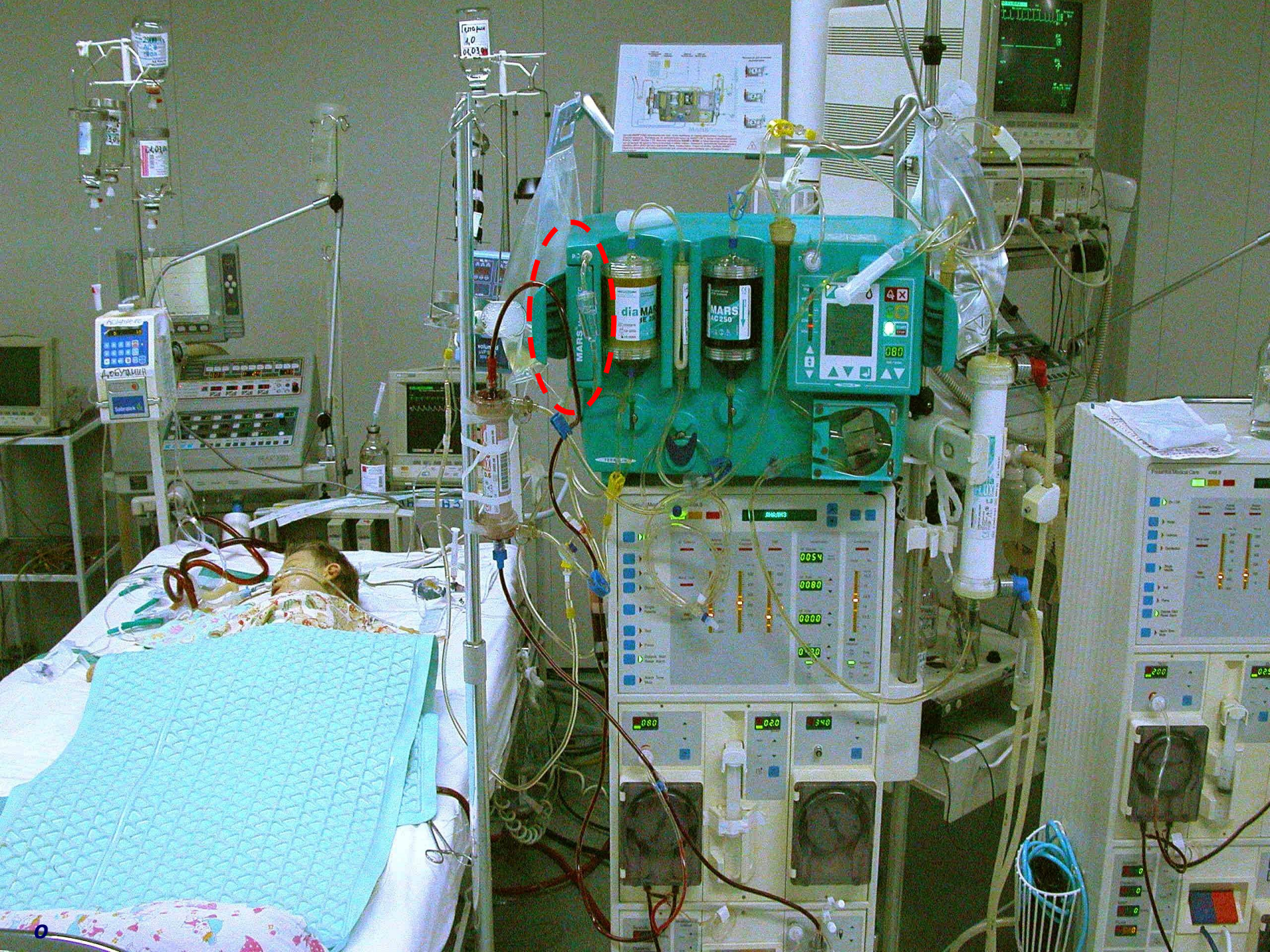
Альбуминовый диализ (MARS)

Stange et al ASAIO J 1993



Показания для проведения альбуминового диализа

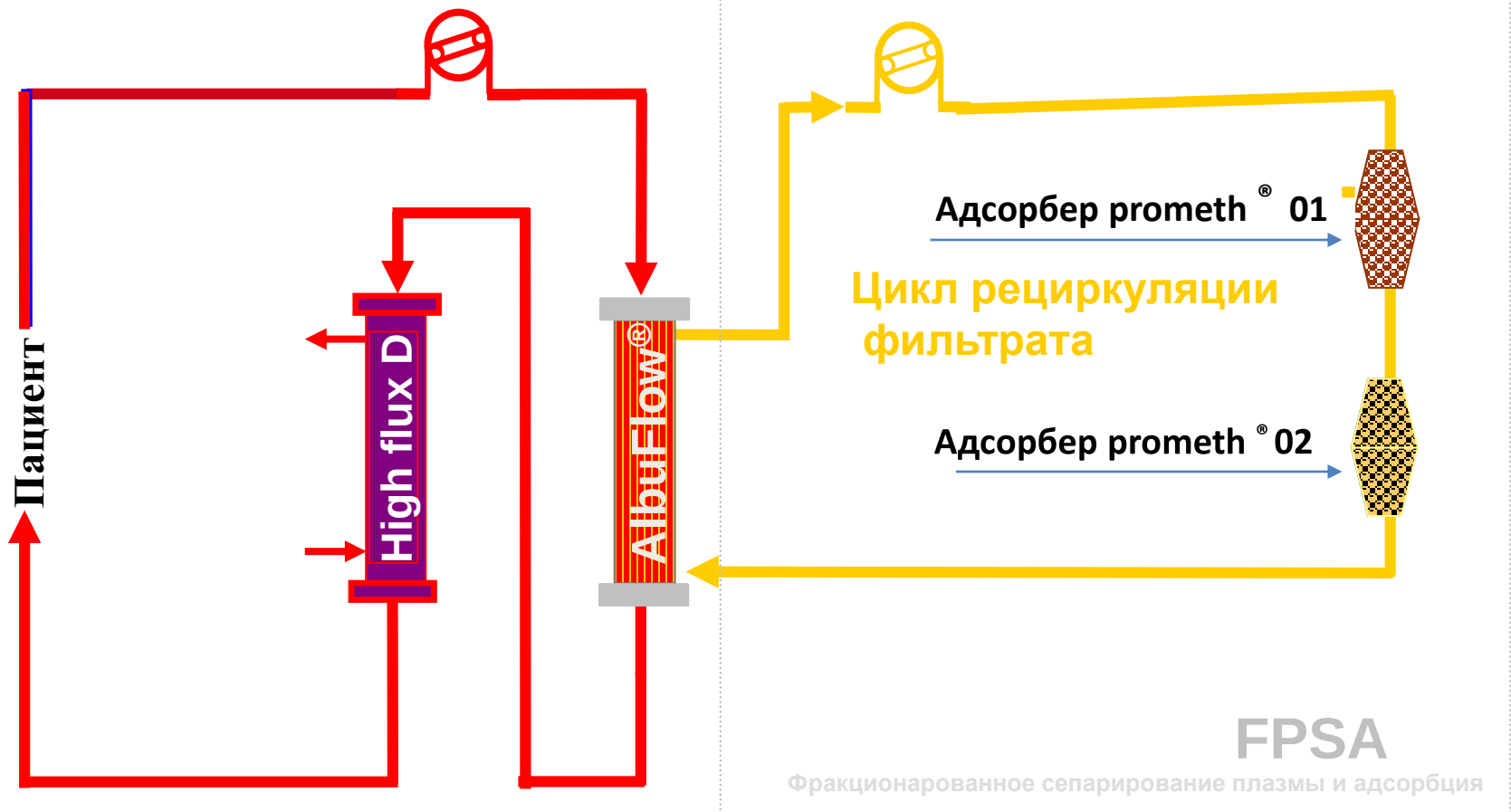
- ✓ Прогрессирование печеночной энцефалопатии
- ✓ Уровень общего билирубина >225 мкмоль/л
- ✓ Гепаторенальный синдром
- ✓ Нарастание уровня печеночных ферментов
- ✓ Снижение синтетической функции печени
(↑ протромбинового времени, ↓ активности плазменной холинэстеразы)



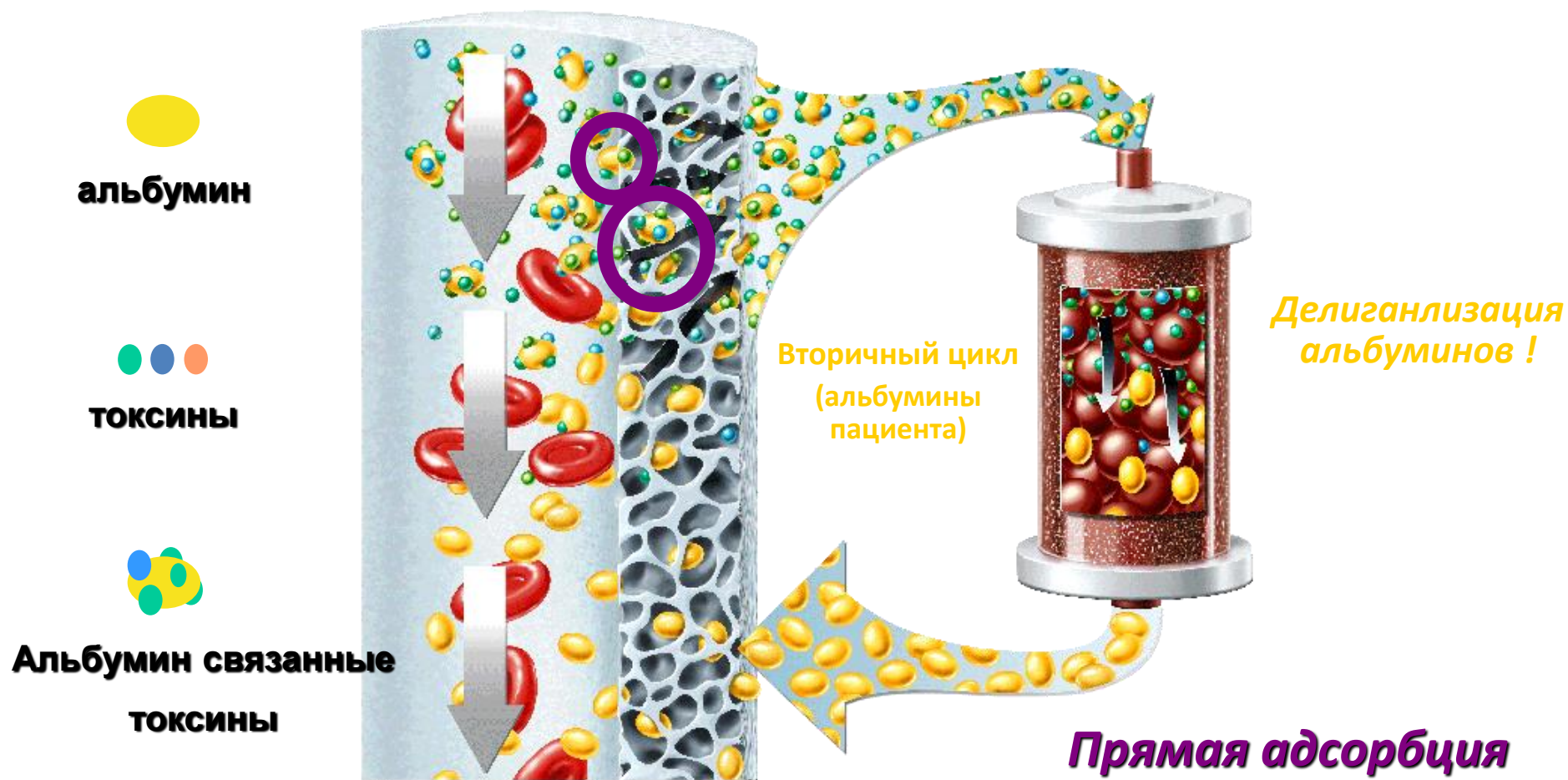
Prometheus - новая система экстракорпоральной поддержки функций печени



Prometheus



Принцип работы *Prometheus*

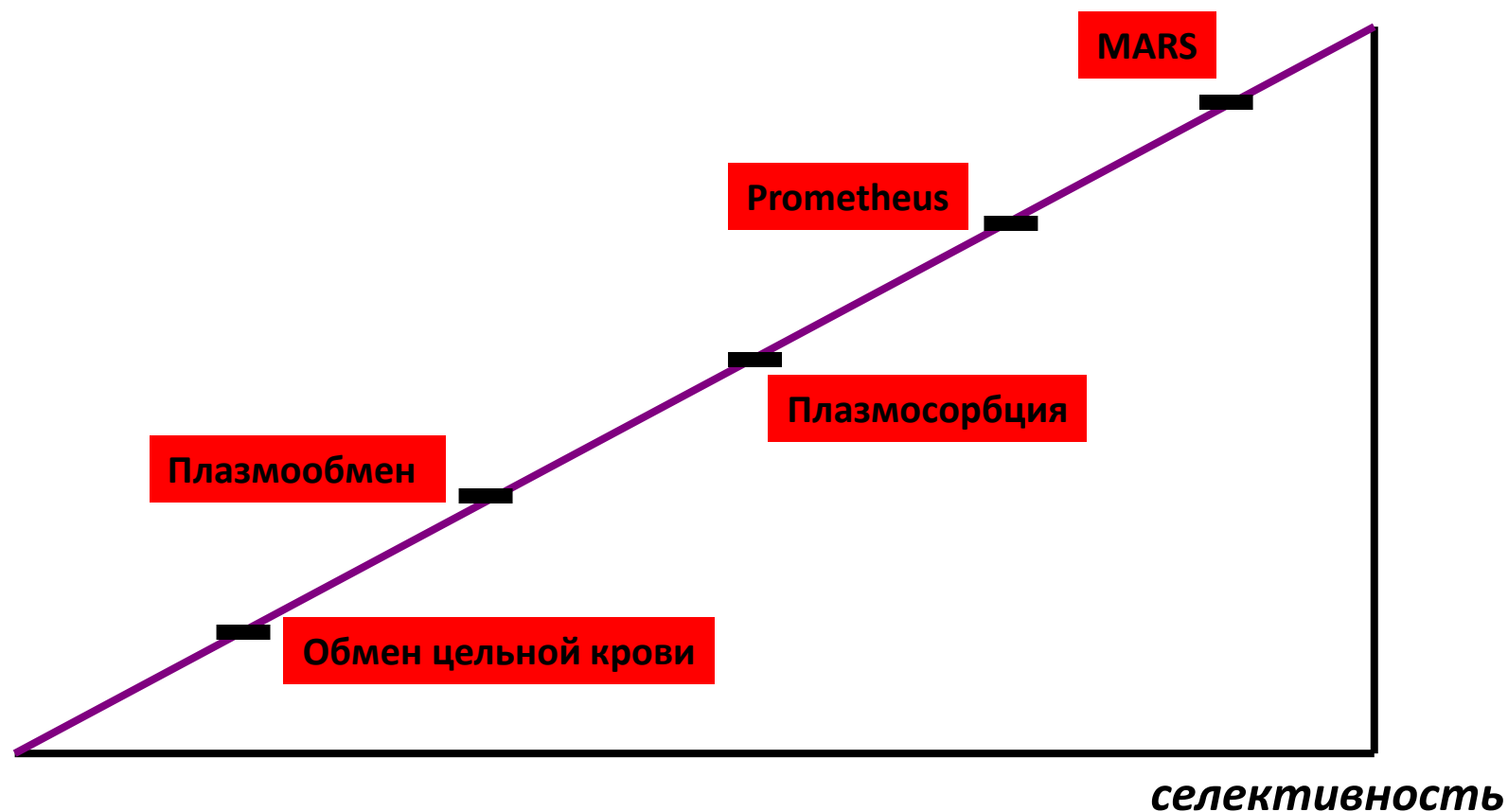


Сравнительный анализ биохимических показателей при различных методах терапии печеночной недостаточности

Показатель	Ст.мед. до	терапия после	P	МАРС до	+ CMT после	P	Prom. до	+ CMT после	P
Бил-бин (мг/дл)	29,5±4	29±4,4	NS	21,8±2,6	16,6±1,2	<0,05	29,7±2,9	18±3,2	<0,001
Желч.к-ты (мкмоль/л)	162±36	172±34	NS	111±17	78±19,7	<0,001	145±16	78,1±14	<0,001
Альбумин (г/л)	29±1,7	30±1,8	NS	27,7±0,9	28,9±1,3	NS	25,7±1,1	25,3±1,9	NS
Креатинин (мкмоль/л)	130±40	140±40	NS	140±30	110±20	<0,05	120±10	90±10	<0,05
Мочевина	12,1±3	14±3,9	NS	11,6±4	7,6±2,4	<0,05	9,3±4	5,1±1,8	<0,05

Laleman W. et al., Critical Care, 2006, 10, R108

Уровень селективности экстракорпоральных методов терапии печеночной недостаточности

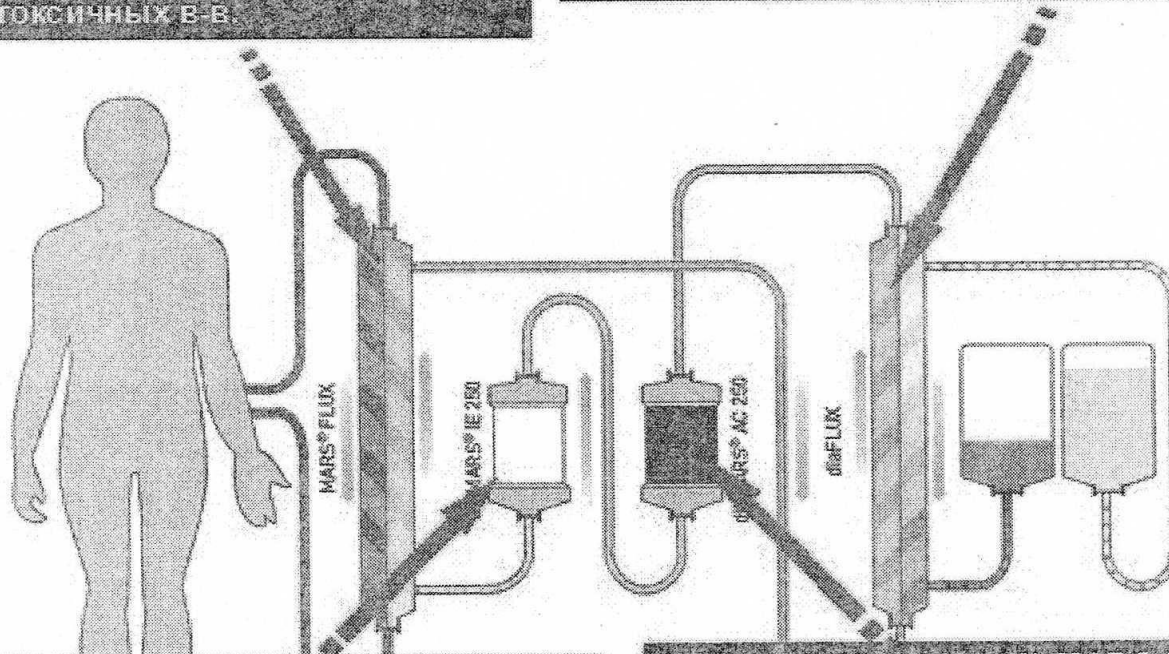


Mitzner S. et al., Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2006, 10 (2), 108-117

MARS- set

Мембрана MarsFlux® - полисульфоновая высокопоточная мембрана специального гемофилтра. Предназначена для выведения водорастворимых и альбумин-связанных токсичных в-в.

Мембрана DiaFlux® - полисульфоновая низкпоточная мембрана. Предназначена для выведения водорастворимых токсичных в-в из HAS-диализата (альбуминового диализата).



Картридж diaMARS IE 250
Содержит анионообменную смолу.
Служит для удаления ионизированных анионных соединений (билирубина).

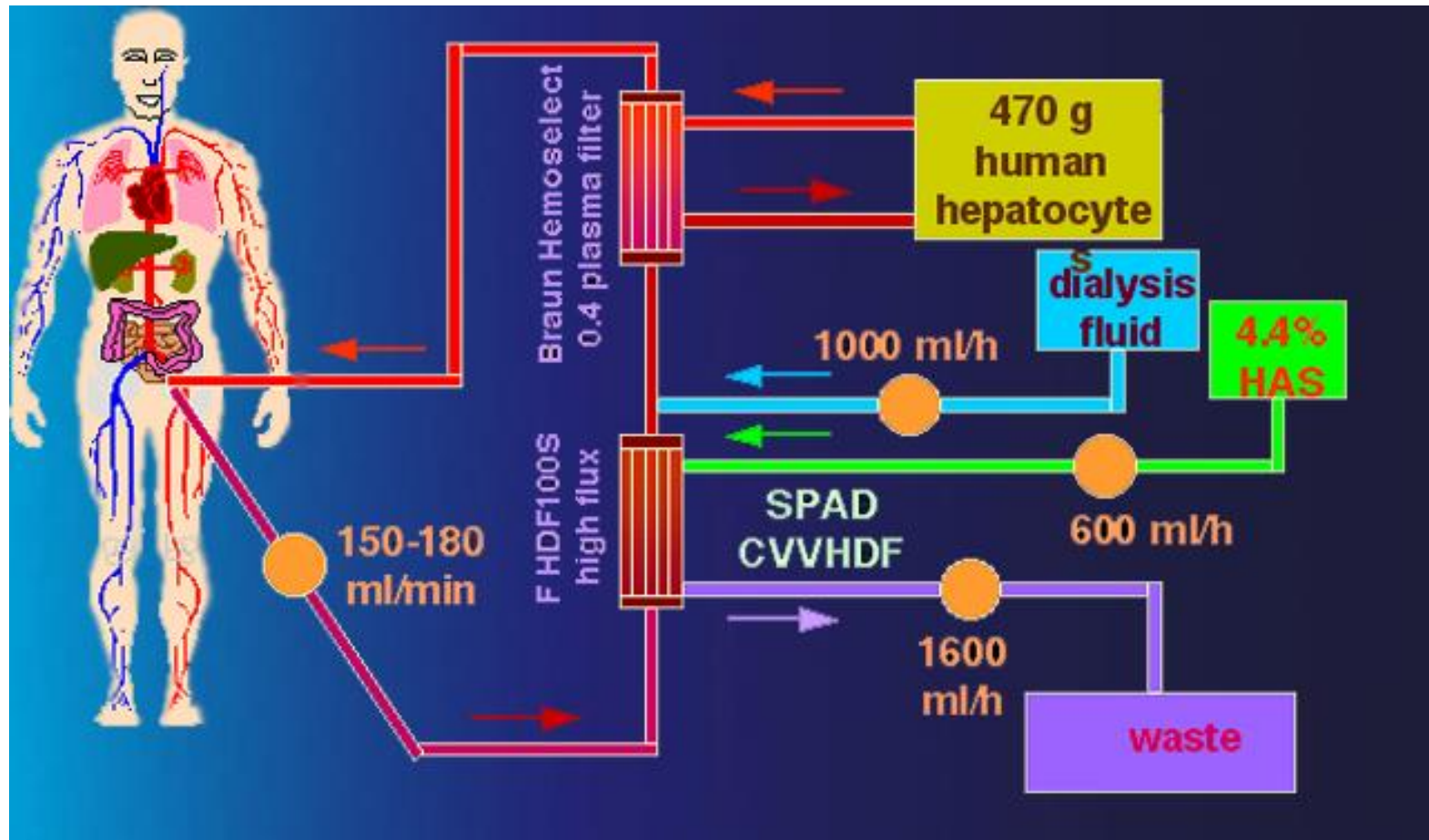
Картридж diaMARS AC 250
Содержит активированный непокрытый древесный уголь. Служит для удаления из HAS-диализата (альбуминового диализата) низкомолекулярных неполярных соединений (жирных кислот).

На сегодняшний день не существует единого экстракорпорального метода, который мог бы удалить все токсины, связанные с развитием печеночной недостаточности. При нарушении детоксикационной функции гепатоцита нарушается процесс трансформации связанных с белком токсинов в водорастворимую фракцию с последующим выведением почками или с желчью. Накопленные в организме протеинсвязанные токсины повреждают жизнеспособные клетки печени, что приводит к развитию симптомокомплекса печеночной недостаточности и препятствует регенерации поврежденных гепатоцитов.

Начальным этапом решения этой проблемы явилось предложение метода экстракорпоральной гемоперфузии через взвесь аллогенных или ксеногенных гепатоцитов – Modular extracorporeal liver support-MELD.

Modular extracorporeal liver support (MELS) system

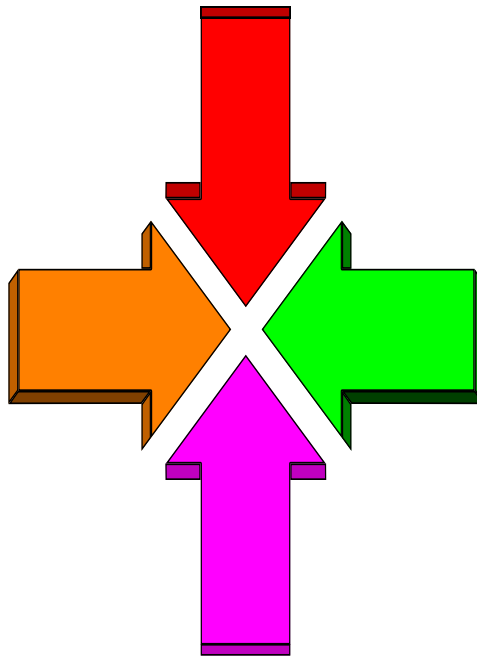
Sauer et al, J Hepatol 2003



Возможные причины положительного действия изолированных гепатоцитов на организм больного при проведении “клеточного” диализа

диализ с использованием изолированных гепатоцитов

- Процессы сорбции, основанные на высокой поглотительной способности гепатоцитов
- Связывание эндотоксинов из крови



- Выход из гепатоцитов факторов, стимулирующих регенерацию печени
- Ускорение процессов регенерации в печени реципиента

Использование экзогенных клеток связано с потенциальным риском заражения пациента ретровирусами животных, развитием иммунного конфликта или карциномы печени у пациента.

Davenport A.2003.

Использование аллогенных гепатоцитов затруднено в связи с малой доступностью донорских органов и высокой стоимостью процесса выделения и консервации биосубстратов печени (гомогената, гепатоцитов, цитозольных фракций).

Продленная вено-венозная гемофильтрация

- резистентный асцит
 - гепаторенальный синдром
 - печеночная энцефалопатия
- на фоне диуретической терапии
- дисэлектrolитные нарушения

ЭФФЕКТЫ: - снижение азотемии

- коррекция ацидоза
- повышение pO_2 в арт. крови
- улучшение гемодинамики почек
и скорости клубочковой фильтрации
- повышение клиренса креатинина

Продленная вено-венозная гемофильтрация

-Терапия включает 3-5 сеансов ПВВГФ с интервалом в 1,5-3 дня, в зависимости от нарастания веса больного, темпа диуреза и азотемии.

-Продолжительность 12-24 часа

-Поток замещающего раствора 1000-2000 мл/час

-Скорость ультрафильтрации 100-300 мл/час

Влияние ПВВГФ на гемодинамику

- повышение систолического АД с $84 \pm 10,4$ до $115 \pm 5,8$ мм рт.ст.
- среднего АД с $60 \pm 12,4$ до $90 \pm 17,8$ мм рт.ст

Коррекция электролитного баланса

- снижение К с $6,2 \pm 1,3$ до $3,75 \pm 1,1$ ммоль/л
- повышение Na со $128,4 \pm 2,8$ до $140,6 \pm 3,8$ ммоль/л

Данные инструментальных обследований у больных с печеночной недостаточностью до и после CVVN

- По данным УЗИ, УЗДГ отмечается снижение индекса резистентности почечных артерий R_i на 20%, уменьшение размеров почек с $16,4 \pm 2,3$ см до $12,8 \pm 2,1$ см, что коррелирует с увеличением темпа диуреза, снижением явлений гипергидратации, уменьшением асцита.

Методы гемокоррекции ПН – современный этап

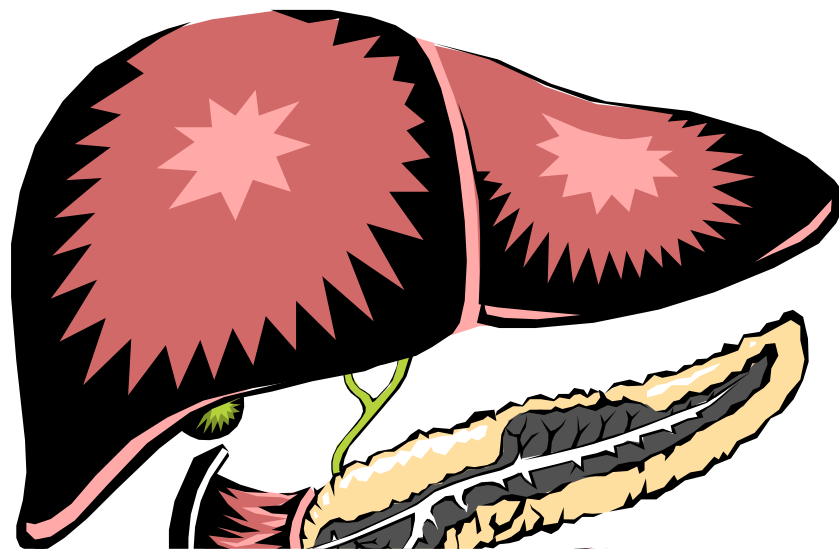
- Клеточный диализ, основанный на временной инкубации гепатоцитов (выделенные по ферментативно-механической методике M. Berry, F. Freid, 1969) в экстракорпоральном контуре перфузионных систем.
- Плазмаферез – коррекция нарушений гемостаза
- ПВВГФ – коррекция КЩС и водно-электролитных нарушений, лечение ГРС, детоксикация.
- Molecular Adsorbent Recycling System (MARS)
Modular extracorporeal liver support (MELS) system
– поддержание детоксицирующей, синтетической и метаболической функции печени.

Т.о. несмотря на историю субоптимальных методик поддержки печени, достижения гемоперфузионных методик, биологии гепатоцитов и методов их культивирования – разработанные технологии оказываются несостоятельными осуществлять длительную поддержку многочисленных функции печени.

Больным с необратимым, прогрессирующим поражением печени при неэффективности проводимой терапии и высоком риске развития летального исхода показана операция трансплантации печени.

Трансплантация доли печени или ортотопическая трансплантация остаются самыми эффективными методами лечения острой и хронической ПН.

Необходимость жизнеобеспечивающей терапии



Летальность при острой печеночной недостаточности
достигает 90%

*Daas M. et al. Acute liver failure: results of a 5 years clinical protocol, 1995
A.El-Banayosy et al. MARS treatment in liver failure after heart surgery, 2001*

Единственным эффективным методом лечения
печеночной недостаточности до настоящего времени
является:

Трансплантация печени

- нехватка донорских органов
- время ожидания органа
- стоимость операции
- осложнения
- иммуносупрессия
- вопрос о показаниях к трансплантации

Но:

Трансплантация печени

Однако после ОТП дальнейшее ухудшение почечной функции наблюдается у большинства больных и более 30% из них требуется диализная терапия.

Пациенты с ГРС имеют больше осложнений, находятся больше времени в реанимационном отделении и имеют более высокую больничную смертность, чем пациенты без ГРС.

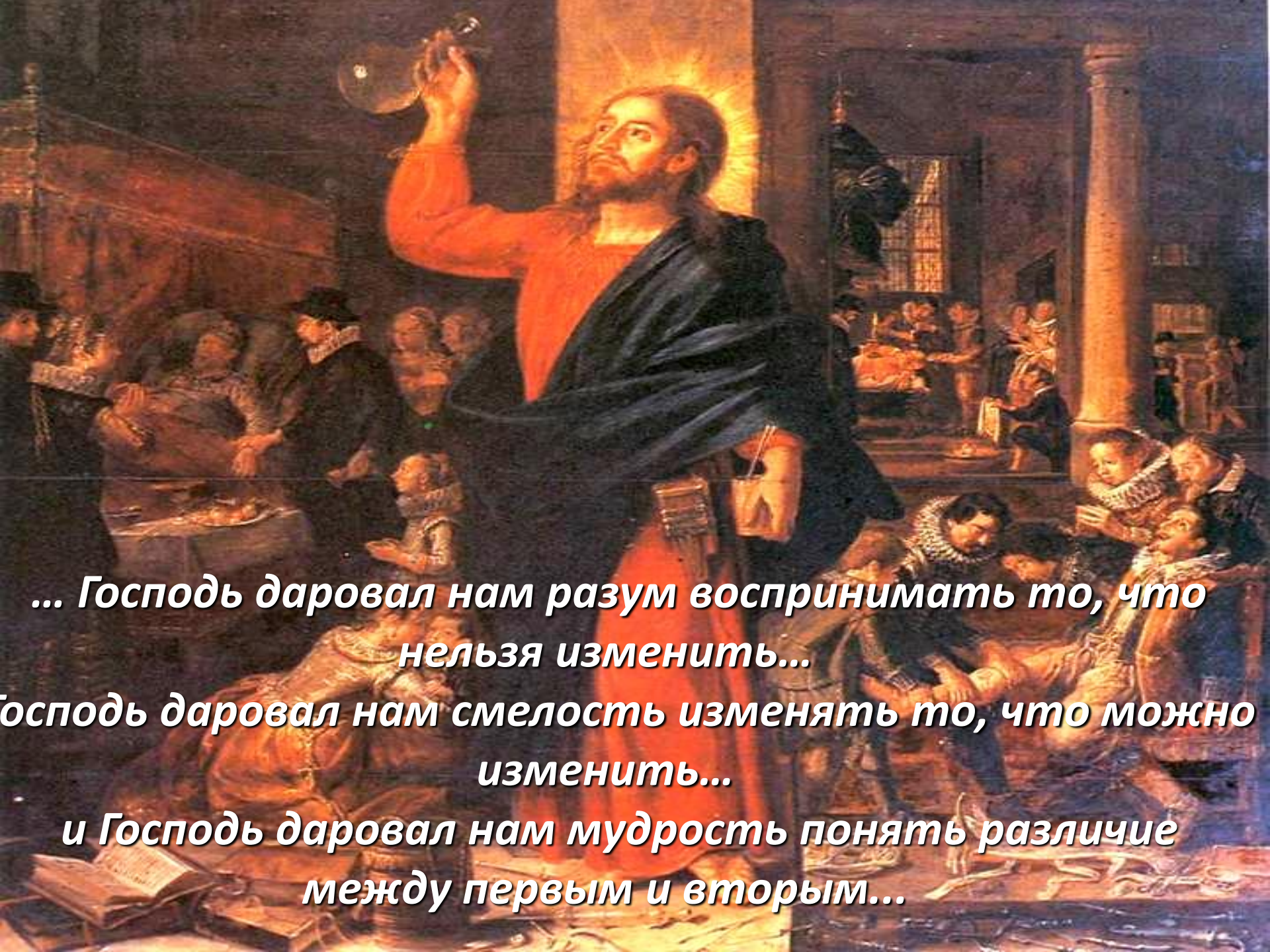
3-летняя вероятность выживания после ОТП составляет 60%, у реципиентов без ГРС – 80%

Анестезия при ортотопической трансплантации печени

- Это наиболее сложный вариант анестезии, так как общая кровопотеря при этих операциях достигает 3-16 литров.
- Показана общая ингаляционная анестезия изофлюраном в режиме *minimal-flow* с малыми дозами фентанила.
- Выделяют 3 основных периода общей анестезии:
- 1. Добеспеченочный период- от момента вводной анестезии до полного выключения печени из кровотока. К концу его снижается А/Д, умеренно возрастает ЦВД и ЧСС, что обусловлено уменьшением венозного возврата из-за пережатия воротной вены и печеночной артерии. Инфузионно-трансфузионная поддержка должна начинаться с момента кожного разреза.

Анестезия при ортотопической трансплантации печени

- 2. Беспеченочный период – от момента пережатия подпеченочного отдела нижней полой вены до включения печени в кровоток. В этот период происходит снижение среднего артериального давления (САД) , что требует увеличения инотропной и инфузионной поддержки, при этом САД необходимо удерживать в пределах 60-75 мм.рт.ст. для профилактики отека и ишемии кишечной стенки при пережатой воротной вене. Донорскую печень отмывают раствором альбумина для удаления консерванта и пузырьков воздуха.
- 3. Послебеспеченочный период- от начала снятия зажимов с нижней полой и воротной вен до окончания операции. После включения трансплантата в кровоток выделяют особую перфузионную фазу, характеризующуюся особенно выраженными гемодинамическими и метаболическими сдвигами гомеостаза, а также потенциальной угрозой воздушной эмболии. Пуск кровотока через трансплантат сопровождается непродолжительным снижением А/Д и брадикардией. В дальнейшем развивается гипердинамический тип кровообращения



*... Господь даровал нам разум воспринимать то, что
нельзя изменить...*

*Господь даровал нам смелость изменять то, что можно
изменить...*

*и Господь даровал нам мудрость понять различие
между первым и вторым...*

Заповеди анестезиолога- реаниматолога

1. Нам нужны силы, чтобы делать свое собственное дело
2. Смирение, чтобы не вторгаться в чужое
3. Мудрость, чтобы отличить одно от другого

Список литературы:

- 1. «Анестезиология» под ред. Р.Шефнера 2009г. М.: ГЭОТАР
- 2. «Введение в анестезиологию-реаниматологию» Е.М. Левитэ 2007г. М.: ГЭОТАР
- 3. «Клиническая анестезиология» П.Бараш, Б.Куллен, Р.Стэлтинг 2010г. М. Медицинская литература
- 4. «Клиническая анестезиология» У.Харфорд, пер. под ред. В.А.Гологорского 2001г. М. ГЭОТАР-МЕД
- 5. «Руководство по стресспротекторной анестезии: в 2-х т.» И.П. Назаров 2009г. Красноярск, ЛИТЕРА-принт

- БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!