

### Послєдипломний образовательный курс EASL «Ведение острых критических состояний в гепатологии»

По материалам 45-го конгресса Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), 14-15 апреля, г. Вена (Австрия)



А. Уилмер, г. Левен, Бельгия

## Ведение дыхательной недостаточности и контроль гликемии при печеночной недостаточности в условиях ОРИТ

**Выраженный цирроз печени в сочетании с портальной гипертензией повышает риск интраторакальных осложнений, охватывающих плевральную полость, легочную паренхиму и сосудистые структуры легких. Эти осложнения могут вызывать тяжелую гипоксемию, требующую искусственной вентиляции легких (ИВЛ).**

### Влияние РЕЕР на функцию печени

При ИВЛ положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) улучшает газообмен и системную оксигенацию несколькими путями: предотвращая коллапс бронхиол и альвеол в конце выдоха и, следовательно, формирование ателектазов; повышая функциональную площадь газообмена и уменьшая альвеолярное мертвое пространство. Высокие уровни РЕЕР могут сопровождаться побочными эффектами, в частности усугублением повреждения легких. Уровни РЕЕР 5-7 см водн. ст. обычно приводят к повышению внутричерепного давления, увеличивая сопротивление венозному возврату в правых отделах сердца, что необходимо учитывать при осущестлении ИВЛ у пациентов с высоким риском отека мозга, к которым, в частности, относятся больные с острой печеночной недостаточностью.

### Внутрибрюшное давление и дыхательная функция при печеночной недостаточности

У пациентов с поздними стадиями болезни печени часто развивается асцит, однако он редко сопровождается внутрибрюшной гипертензией (ВБГ; определяется как внутрибрюшное давление >12 мм рт. ст.). К факторам риска ВБГ относятся ацидоз, массивные трансфузии, коагулопатия, сепсис, бактериемия, интраабдоминальные инфекции или перитонит, использование РЕЕР, массивное восполнение жидкости и кишечная непроходимость. Последняя часто определяется у больных с острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической.

ВБГ оказывает негативные эффекты на функции многих органов; в случае респираторной системы основным эффектом является выраженное снижение ее комплаенса. Последний состоит из комплаенса легких и комплаенса грудной стенки. ВБГ снижает практически исключительно комплаенс грудной клетки за счет смещения диафрагмы вверх, при этом комплаенс легких почти не изменяется. Патфизиологически это проявляется в виде уменьшения функциональной остаточной емкости легких, увеличения альвеолярного мертвого пространства и усугубления вентиляционно-перфузионного дисбаланса, что в итоге приводит к гипоксии и гиперкапнии.

При использовании РЕЕР диафрагма смещается вниз, в результате чего увеличивается процент работающей легочной ткани. Теоретически оптимальный уровень РЕЕР при ВБН — это уровень, при котором диафрагма остается в физиологическом положении, то есть равный внутрибрюшному давлению  $\pm 5$  мм рт. ст.

### Печеночный гидроторакс

Печеночным гидротораксом называют плевральный выпот, развивающийся у пациентов с циррозом печени в отсутствие значимых сопутствующих кардиальных и легочных заболеваний. Как правило, выпот имеет признаки транссудата, так как происходит из асцитической жидкости, поступающей в плевральную полость через небольшие дефекты диафрагмы вследствие отрицательного внутригрудного давления на вдохе. Частота развития печеночного гидроторакса у пациентов с циррозом и асцитом варьирует от 2 до 10%, причем у 85% больных данный феномен выявляется с правой стороны. Плевральный выпот может ухудшать газообмен вследствие ателектазов и повышенного шунтирования.

Основными методами ведения печеночного гидроторакса являются ограничение поступления натрия и назначение диуретиков. Для устранения объемного гидроторакса проводят терапевтический торакоцентез. Риск развития отека легких во время процедуры не превышает 1%, однако летальность при этом осложнении достигает 20%. Следовательно, выведение жидкости необходимо осуществлять постепенно: сначала выводится не более 1 л, после 2-часовой паузы дренирование продолжают. Установки плевральных дренажных трубок по

возможности лучше избегать из-за высокого риска истощения запасов белка и электролитов, инфекции, почечной недостаточности и кровотечения.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, уровни РЕЕР обычно составляют 5-15 см водн. ст. В исследованиях на животных уровень РЕЕР 10 см водн. ст. сопровождался повышением синусоидального давления в печени, вероятно, вследствие увеличения печеночного венозного давления. В экспериментальных моделях уровни РЕЕР >20 см водн. ст. снижали кровоток в печени вследствие уменьшения сердечного выброса, нарушения внутрипеченочной доставки кислорода и снижения парциального давления кислорода в паренхиме печени. У пациентов, которым была проведена пересадка печени, уровни РЕЕР до 10 см водн. ст. не сопровождалось снижением кровотока в правой печеночной вене, портальной вене и печеночной артерии.

### Портальная гипертензия (ППГ)

ППГ определяется как среднее давление в легочной артерии (РАР) >25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания легочных капилляров <15 мм рт. ст. и повышенное легочное сосудистое сопротивление (> 250 дин/с/см<sup>2</sup>) у пациента с портальной гипертензией при условии, что другие причины легочной гипертензии обнаружить не удается. Частота развития ППГ у пациентов с портальной гипертензией составляет 2%; у больных с терминальной стадией болезни печени этот показатель увеличивается до 21%. ППГ характеризуют как легкую, средней тяжести и тяжелую (по критериям ВОЗ) или I-IV степени (по критериям NYHA). Достоверная корреляция между тяжестью ППГ и тяжестью болезни печени отсутствует.

В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) первичным методом диагностики ППГ является доплеровская ЭхоКГ. Повышение среднего РАР >40 мм рт. ст. является показанием к катетеризации правых отделов сердца с целью верификации диагноза. У большинства пациентов с сепсисом или септическим шоком, имеющих болезнь печени поздних стадий и находящихся на механической вентиляции, происходит повышение РАР вследствие гипердинамической циркуляции и интраторакальной перегрузки объемом. Однако у значительной части таких больных легочное сосудистое сопротивление повышается несущественно, что является важным для дифференциальной диагностики ППГ.

Подходы к ведению ППГ основываются на опыте, накопленном для пациентов с идиопатической легочной гипертензией, у которых ключевое место в лечении занимают вазодилататоры, такие как эпопростенол (простациклин, PGI<sub>2</sub>), бозентан (антагонист рецепторов эндотелина-1), силденафил (ингибитор ФДЭ-5) и илопрост (синтетический аналог PGI<sub>2</sub>). Внутривенное введение PGI<sub>2</sub> может вызывать системную гипотензию вследствие системной вазодилатации, что следует учитывать при назначении или повышении дозы препарата у больных с тяжелой болезнью печени, у которых уже присутствует низкое системное сосудистое сопротивление. Поскольку эпопростенол доказанно улучшает гемодинамику и функциональный статус пациентов с ППГ, его успешно используют на этапе подготовки к трансплантации печени. В острой фазе ППГ у больных, нуждающихся в ИВЛ, ингаляционный оксид азота является эффективной вспомогательной терапией, не вызывающей системной гипотензии.

Главным осложнением ППГ является прогрессирование правожелудочковой недостаточности, приводящее к смерти. У пациентов с нетяжелой ППГ и относительно стабильной сердечной функцией может быть проведена пересадка печени. Многие клиники для отбора кандидатов на трансплантацию используют граничный показатель среднего РАР <35 мм рт. ст., так как при более высоких значениях резко увеличивается смертность. В периоперационном периоде применяются вазодилататоры, диуретики и  $\beta$ -блокаторы.

### Контроль гликемии при печеночной недостаточности

Гипергликемия, определяемая как уровень глюкозы крови, превышающий верхнюю границу нормы (99 мг/дл, или 5,5 ммоль/л, натощак для здоровых взрослых), часто развивается у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями. На протяжении долгих лет гипергликемия, индуцированная болезнью, считалась благоприятной адаптационной реакцией, направленной на поставку дополнительной и легкодоступной энергии органам, зависящим в основном от глюкозы как метаболического субстрата (головному мозгу, форменным элементам крови). Однако позже было установлено, что гипергликемия у тяжелобольных ассоциируется с худшим прогнозом. Масштабные наблюдательные исследования показали, что у таких пациентов имеет место J-образная корреляция между уровнем глюкозы в крови и риском смерти, при этом наиболее низкая смертность отмечалась при уровне глюкозы в диапазоне 90-140 мг/дл. Подобная ассоциация отмечена и для больных с острым коронарным синдромом, однако в этой популяции минимальная смертность была при уровне глюкозы 80-140 мг/дл.

Нами были проведены два рандомизированных одноцентровых исследования с целью проверки гипотезы, согласно которой интенсивная инсулинотерапия (ИИТ), направленная на удержание гликемии строго в диапазоне 80-110 мг/дл, по сравнению с традиционной тактикой (введение инсулина только при гликемии >215 мг/дл), может улучшить клинические исходы. В первом исследовании приняли участие 1548 хирургических пациентов, во втором — 1548 больных терапевтического профиля. Результаты обоих исследований продемонстрировали снижение смертности (внутрибольничная смертность в хирургической популяции 7,2 vs 10,9%, различие статистически достоверно; в терапевтической популяции — 37,3 vs 40%, различие недостоверно) и частоты клинически значимых неблагоприятных событий. Наблюдаемый благоприятный эффект, по-видимому, обусловлен предотвращением токсичного действия гипергликемии на жизненно важные клетки организма.

Последующее наблюдение за участниками этих исследований показало, что:

- строгий контроль гликемии с помощью ИИТ предотвращал или вызывал обратное развитие ультраструктурных и функциональных нарушений в митохондриях гепатоцитов, что подтверждалось данными электронной микроскопии и изучением активности ферментов дыхательной цепи;

- у пациентов с тяжелыми заболеваниями очень часто возникают холестатическое повреждение печени и билиарный сладж, однако вероятность их развития можно уменьшить с помощью ИИТ.

Основываясь на этих данных, мы провели подисследование с участием 117 пациентов, которые находились в ОРИТ не менее 3 дней с диагнозом декомпенсированной хронической печеночной недостаточности. Больных рандомизировали для получения ИИТ (n=45) или традиционного ведения (n=46). Эффективность лечения оценивали по таким параметрам, как внутрибольничная, ОРИТ- и 30-дневная смертность, продолжительность пребывания в ОРИТ, использование ресурсов интенсивной терапии (оценка по шкале cumTSS-28), оценка по шкалам MELD и SOFA, проведение диализа и его длительность, ИВЛ и введение вазопрессоров, бактериемия и частота неблагоприятных событий. По демографическим характеристикам группы пациентов не различались. Преобладали женщины (75%); средний возраст 58 лет; глюкоза крови при поступлении  $157 \pm 5,5$  мг/дл; оценки по шкалам MELD и SOFA  $8,3 \pm 0,5$  и  $15,4 \pm 1,3$  соответственно. ИИТ позволила эффективно снизить гликемию до целевых уровней ( $92,5$  vs  $153$  мг/дл в группе стандартной терапии;  $p < 0,001$ ), при этом наблюдалась тенденция к снижению внутрибольничной смертности ( $38,2$  vs  $44,8\%$  в группе стандартной терапии). Статистически достоверные различия в пользу ИИТ были получены для таких показателей, как необходимость в проведении диализа (снижение относительного риска — ОР — на  $15,2\%$ ;  $p = 0,042$ ) и ИВЛ (снижение ОР на  $20,2\%$ ;  $p = 0,05$ ). По остальным оцениваемым показателям группы не различались. Гипогликемия чаще развивалась в группе ИИТ ( $13,2$  vs  $2\%$ ;  $p = 0,001$ ), однако гипогликемические эпизоды не ассоциировались с ухудшением гемодинамики, судорогами или какими-либо другими клинически значимыми симптомами.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

