

Современные протоколы и практика терапии печеночной недостаточности

Есмамбетов Кахарман Избасарович, к.м.н.

Главный внештатный гепатолог/гастроэнтеролог УОЗ г. Астаны

2018

Печеночная недостаточность – диагностика (1)

Насколько правомочен диагноз острой печеночной недостаточности?

Случай №1

Пациентка 32 года

- Аутоиммунный гепатит
- АЛТ 830, АСТ 910, билирубин 265/180, МНО 1.2
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Минимальная портальная гипертензия

Случай №2

Пациент 48 лет

- Без печеночного анамнеза, после ОРВИ
- АЛТ 410, АСТ 735, билирубин 165/110, МНО 1.7
- Печеночная энцефалопатия 1-2 ст
- Без портальной гипертензии

Случай №3

Пациент 19 лет

- Кровотечение из ВРВП (4-е за 2 года), кавернозная трансформация воротной вены
- АЛТ 55, АСТ 42, билирубин 24/16, МНО 1.1
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Выраженная портальная гипертензия: асцит, гидроторакс, гиперспленомегалия, PLT 55

Печеночная недостаточность – диагностика (2)

недель с развития желтухи до дебюта печеночной энцефалопатии



Острая печеночная недостаточность –
повышение МНО > 1.5 и печеночная энцефалопатия,
развившееся в течение последних 26 недель у пациентов с
отсутствием заболевания печени в анамнезе

Печеночная недостаточность – диагностика (3)

Насколько правомочен диагноз печеночной недостаточности?

Случай №1

Пациентка 32 года

- Аутоиммунный гепатит
- АЛТ 830, АСТ 910, билирубин 265/180, МНО 1.2
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Минимальная портальная гипертензия

Случай №2

Пациент 48 лет

- **Без печеночного анамнеза, после ОРВИ**
- АЛТ 410, АСТ 735, билирубин 165/110, МНО 1.7
- **Печеночная энцефалопатия 1-2 ст**
- Без портальной гипертензии

Случай №3

Пациент 19 лет

- Кровотечение из ВРВП (4-е за 2 года), кавернозная трансформация воротной вены
- АЛТ 55, АСТ 42, билирубин 24/16, МНО 1.1
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Выраженная портальная гипертензия: асцит, гидроторакс, спленомегалия,

**Острая печеночная недостаточность
(acute liver failure)**

Острая или хроническая печеночная недостаточность?

Случай №1

Пациентка 32 года

- Впервые кровотечение из ВРВП, выраженный асцит
- Цирроз печени – HBV+D
- АЛТ 110, АСТ 195, билирубин 385/210, креатинин 80, МНО 1.4
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Умеренная портальная гипертензия

Случай №2

Пациент 48 лет

- Без печеночного анамнеза, после ОРВИ
- АЛТ 410, АСТ 735, билирубин 165/110, креатинин 60, МНО 1.7
- Печеночная энцефалопатия 1-2 ст
- Без портальной гипертензии

Случай №3

Пациент 61 год

- Печеночная энцефалопатия 3 ст
- Цирроз печени - HCV
- АЛТ 45, АСТ 130, билирубин 270/155, креатинин 240, МНО 2.1
- САД 68 мм ртст
- PaO₂/FiO₂ 250
- Умеренная портальная гипертензия: ВРВП 1, асцит



**Острая
печеночная
недостаточность**



Хроническая печеночная недостаточность?



Печеночная недостаточность

Обострение с прогрессированием хронической печеночной недостаточности (acute on chronic liver failure) -

характеризуется полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом

Степень ACLF	Критерии	Летальность 28 дней (%)
ACLF – 0	<ul style="list-style-type: none">- Отсутствие недостаточности систем или- Недостаточность 1 системы (печень/свертываемость/ СС/легкие) + креатинин < 1.5N + отсутствие ПЭ или- ПЭ + креатинин < 1.5N	4.7
ACLF – 1	<ul style="list-style-type: none">- Почечная недостаточность- Недостаточность 1 системы (печень/свертываемость/ СС/легкие) + креатинин 1.5N-1.9N и/или ПЭ 1-2 ст- ПЭ + креатинин 1.5N-1.9N	22.1
ACLF – 2	Недостаточность 2 систем	32.0
ACLF - 3	Недостаточность ≥ 3 систем	78.6

Moreau Gastroenterology 2013

Острая или хроническая печеночная недостаточность?

Случай №1

Пациентка 32 года

- Кровотечение из ВРВП, выраженный асцит
- Цирроз печени – HBV+D
- АЛТ 110, АСТ 195, билирубин 385/210, креатинин 80, МНО 1.4
- Печеночная энцефалопатия 0-1 ст
- Умеренная портальная гипертензия

Случай №2

Пациент 48 лет

- Без печеночного анамнеза, после ОРВИ
- АЛТ 410, АСТ 735, билирубин 165/110, креатинин 60, МНО 1.7
- Печеночная энцефалопатия 1-2 ст
- Без портальной гипертензии

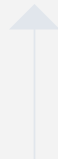
Случай №3

Пациент 61 год

- Печеночная энцефалопатия 3 ст
- Цирроз печени - HCV
- АЛТ 45, АСТ 130, билирубин 270/155, креатинин 240, МНО 2.1
- САД 68 мм ртст
- PaO₂/FiO₂ 250
- Умеренная портальная гипертензия: ВРВП 1, асцит



Острая
печеночная
недостаточность



Декомпенсация ЦП



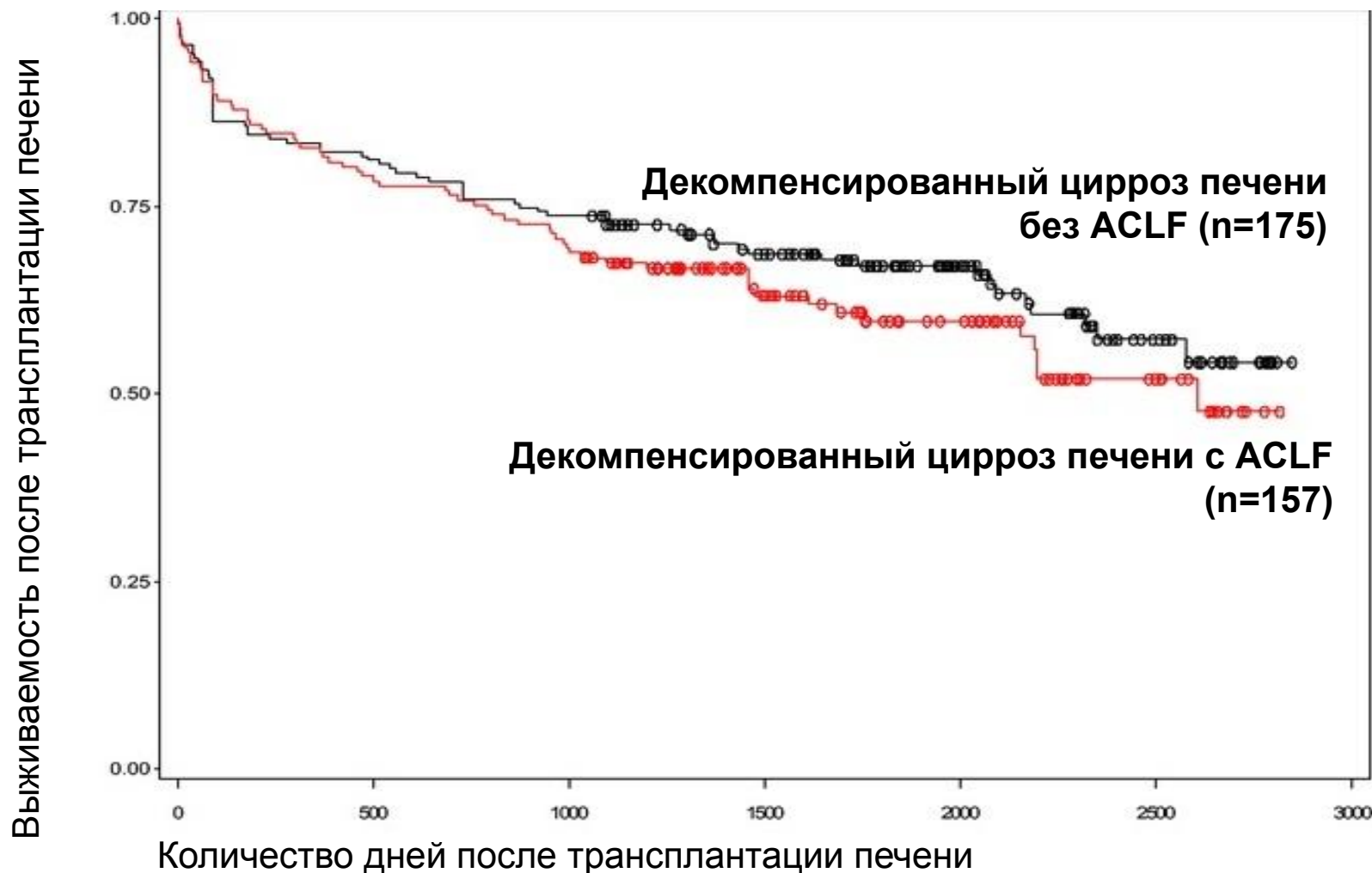
ACLF

- **Трансплантация печени**
- **Патогенетическая/симптоматическая терапия полиорганной недостаточности (СС и почечной)**
- **Заместительная печеночная терапия (MARS, Prometheus и др.)**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**
- **Пересадка мезенхимальных стволовых клеток**
- **Другие (плазмаферез и т.д.)**

- Крайне мало клинических исследований
- Адекватный подбор пациентов затруднителен
- Сложность ведения пациентов с полиорганной недостаточностью
- Крайне высокая летальность в листе ожидания
- Необходимость клинических исследований, основанных на intention-to-treat

Терапия ACLF – трансплантация печени (2)

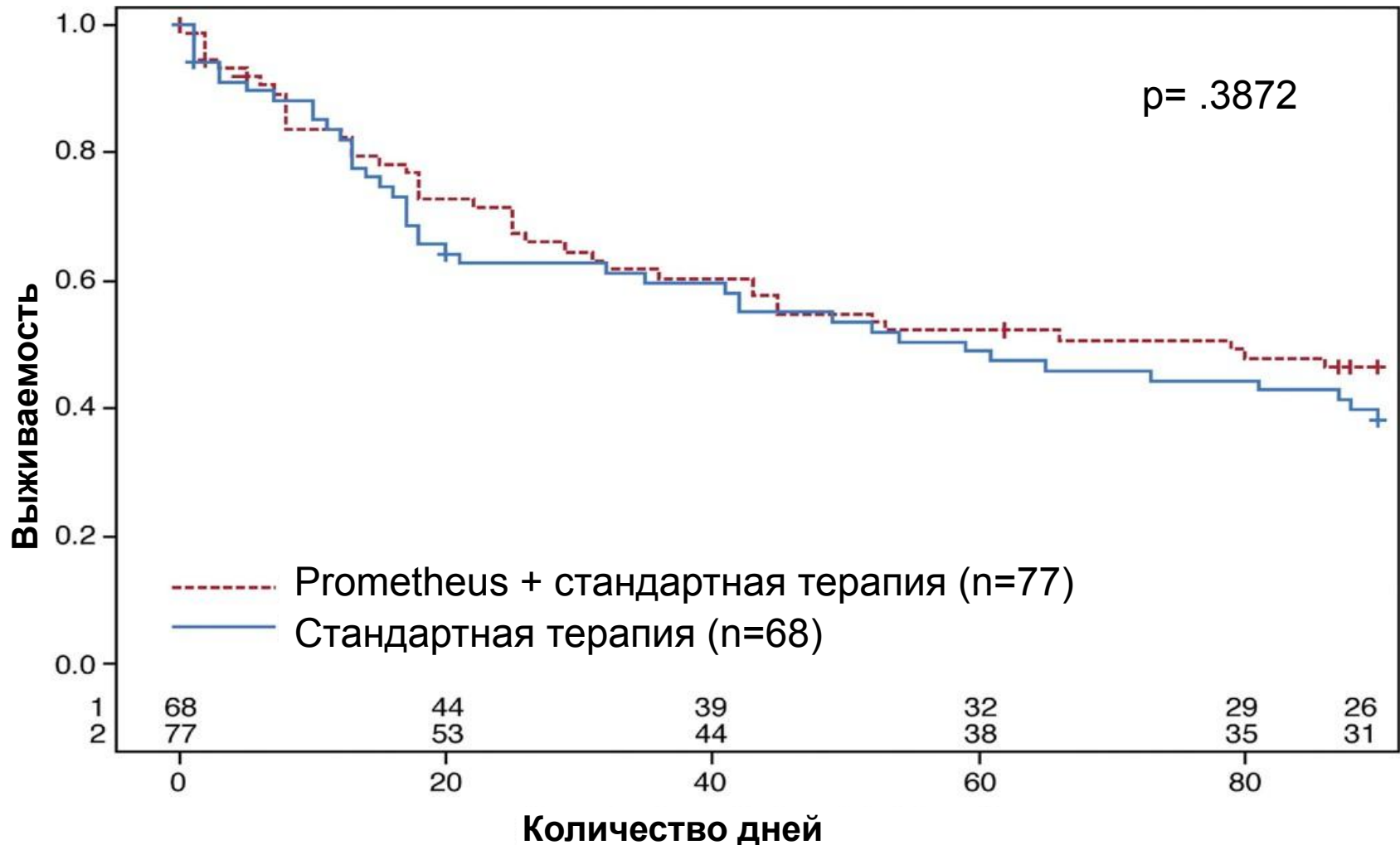
Моноцентровое ретроспективное когортное исследование реципиентов печени (n=332): средний MELD без ACLF – 21.3, с ACLF 28.8, 34 комбинированных пересадок (10 с ACLF), 21% летальность, 7.5% ретрансплантация



- **Выведение провоспалительных молекул**
- **Нормализация функции альбумина**
- **Нормализация циркуляторной дисфункции**
- **Улучшение печеночной энцефалопатии**
- **Стабилизация/улучшение функции почек**

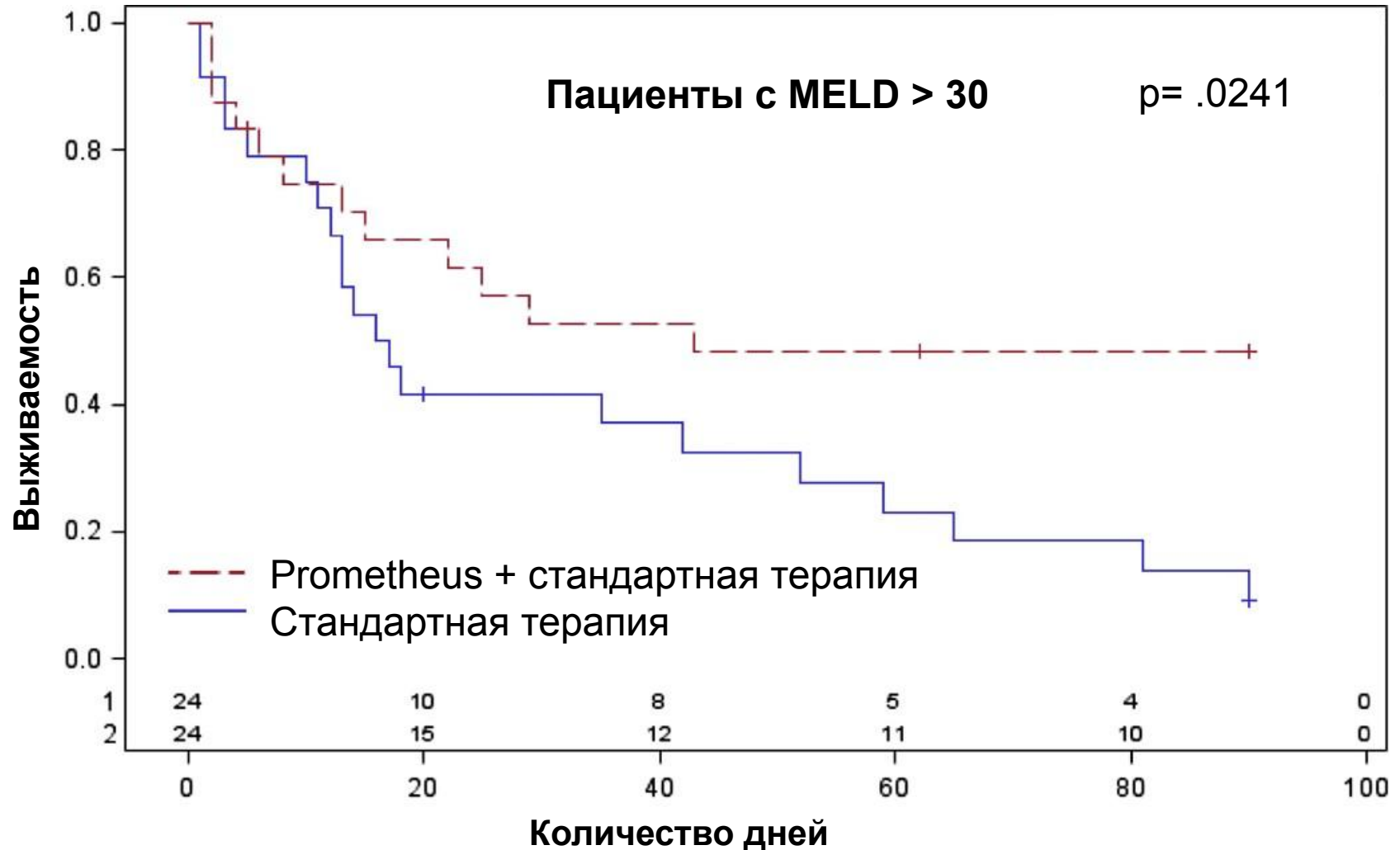
Заместительная печеночная терапия (2)

Многоцентровое рандомизированное исследование пациентов с ACLF (n=145): 8-11 сеансов Prometheus (не менее 3 ч) в течение 3 недель



Заместительная печеночная терапия (3)

Многоцентровое рандомизированное исследование пациентов с ACLF (n=145):
8-11 сеансов Prometheus (не менее 3 ч) в течение 3 недель



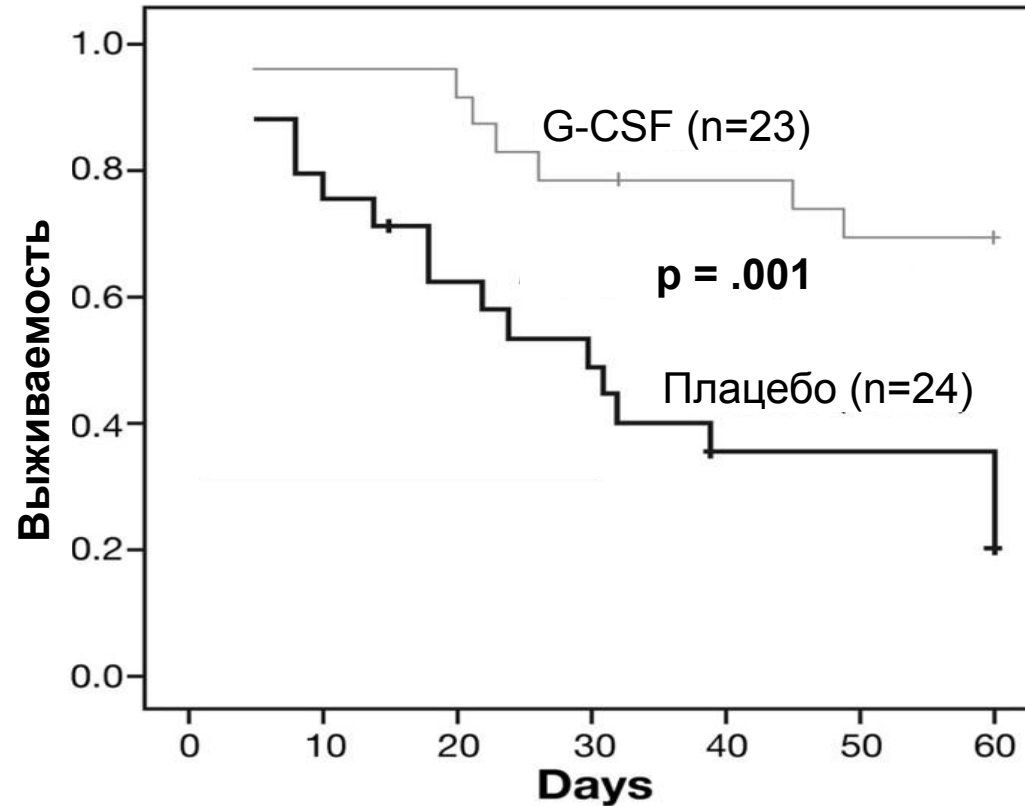
- Гетерогенность пациентов
- Недостаток консенсуса по критериям ACLF
- Запоздавая инициация терапии у многих пациентов
- Отсутствие биомаркеров для навигации лечения
- Отсутствие возможности подбора адекватной “терапевтической дозы” лечения
- “Ложно-отрицательные” результаты некоторых клинических исследований?

- **Возможность улучшения регенерации гепатоцитов**
- **Коррекция нарушения функции нейтрофилов при ACLF**
- **Лечение бактериальных инфекций, часто сопутствующих ACLF**
- **Индукцирует мобилизацию клеток-предшественников в костном мозге**
- **Повышает количество нейтрофилов**
- **Повышает пролиферацию гепатоцитов в экспериментальных моделях ACLF**

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (2)

Моноцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
G-CSF 5 мкг/кг (12 доз) у пациентов с ACLF (n=47) :

выживаемость 66%-26%, сепсис 14%-41%, ГПС 19%-71%, ПЭ 19%-66%



Количество пациентов

Дни	0	7	14	30	60
G-CSF	23	22	22	18	16
Плацебо	24	21	17	11	7

Garg Gastroenterology 2012

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК)

- Концентрация в эпицентре воспаления
- Паракринное воздействие в зоне воспаления (на другие клетки)
- Смещение продукции цитокинов от про- к противовоспалительным
- Модуляция иммунного ответа, функции Т-клеток
- Ингибирование Т-киллеров путем модуляции иммунного ответа
- Трансплантация МСК уменьшает повреждение печени вследствие сепсиса
- Инфузия МСК останавливает острую печеночную недостаточность в экспериментальных моделях
- Трансплантация аутологичных клеток костного мозга уменьшает прогрессирование фиброза печени

Выводы

- **Диагностика печеночной недостаточности:**
 - острая печеночная недостаточность
 - декомпенсация цирроза печени
 - острое прогрессирование хронической печеночной недостаточности (ACLF)
- **Прогноз ACLF определяется степенью полиорганного поражения**
- **Акцент лечения на компенсацию циркуляторной и почечной недостаточности**
- **Трансплантация печени**
- **Роль заместительной печеночной терапии возможно недооценена**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**