



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## Методические рекомендации

# ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ **ВЗРОСЛЫХ** ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Год утверждения (частота пересмотра): **2021** (пересмотр каждые 3 года)

Профессиональные ассоциации:

**Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»**

**Утверждены**  
Президиумом Общероссийской общественной  
организации «Федерация анестезиологов и  
реаниматологов»

17 ноября 2021 года

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Ключевые слова .....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
Краткая информация.....	6
Предоперационная подготовка.....	7
Особенности предоперационного осмотра врача-анестезиолога-реаниматолога у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени .....	7
Шкалы оценки состояния пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.....	9
Периоперационное ведение.....	12
Выбор ингаляционных анестетиков.....	13
Выбор других препаратов для общей анестезии/гипнотиков .....	15
Выбор анальгетиков и анестетиков.....	16
Выбор регионарной анестезии .....	17
Выбор миорелаксантов .....	17
Ведение в послеоперационном периоде .....	18
Особенности ведения пациентов с печеночной энцефалопатией .....	18
Особенности ведения пациентов с асцитом и спонтанным бактериальным перитонитом (СБП) .....	21
Особенности ведения пациентов с гепаторенальным синдромом .....	25
Особенности ведения пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода .....	26
Особенности ведения пациентов с дилуционной гипонатриемией .....	28
Заместительная печеночная терапия.....	29
Критерии оценки качества медицинской помощи. ....	34
Список литературы .....	35
Приложение А1. Состав Рабочей группы .....	42
Приложение А2. Методология разработки методических рекомендаций.....	43
Приложение А3. Связанные документы .....	44
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Диагностический алгоритм применения шкал CLIF- SOFA у пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПечН) .....	47
Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента. Интенсивная терапия синдромов печеночной недостаточности.....	48
Приложение В. Информация для пациента .....	49
Приложение Г 1. Шкала АУДИТ (тест расстройств от употребления алкоголя) .....	50
Приложение Г2. Классификация Child-Turcotte .....	51
Приложение Г3. Система оценки Child-Turcotte-Pugh.....	52
Приложение Г4. Шкала CLIF-C OF для диагностики ОХПечН .....	53
Приложение Г5. Диагностика печеночной энцефалопатии (критерии West-Haven) (рекомендации Европейской ассоциации по исследованию печени, 2014) .....	54

## **Ключевые слова**

- заболевания печени
- острая печеночная недостаточность
- обострение хронической печеночной недостаточности
- цирроз печени
- печеночная энцефалопатия
- асцит
- гепаторенальный синдром
- кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
- печеночная коагулопатия

## Список сокращений

EASL- Европейская ассоциация по изучению печени  
ESA – Европейское общество анестезиологии  
MELD - модель конечной стадии заболевания печени  
TIPS - трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование  
АБП – алкогольная болезнь печени  
АЖ – асцитическая жидкость  
АЛТ- аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВОП – высокообъемный парацентез  
ВРВ – варикозно расширенные вены  
ВЧД – внутричерепное давление  
ГПС – гепатопульмональный синдром  
ГРС – гепаторенальный синдром  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
КВВ – кровоток в воротной вене  
КПА – кровоток в печеночной артерии  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОПК – общий печеночный кровоток  
ОПечН – острая печеночная недостаточность  
ОХПечН – обострение хронической печеночной недостаточности  
ПГ – портальная гипертензия  
ППГ – портопальмональная гипертензия  
ПТВ – протромбиновое время  
ПЭ – печеночная энцефалопатия  
СААГ - сывороточно-асцитический альбуминовый градиент  
САД – среднее артериальное давление  
СБП – спонтанный бактериальный перитонит  
СЗП – свежемороженая плазма  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТЭГ – тромбоэластограмма  
УДД – уровень достоверности доказательств  
УУР – уровень убедительности рекомендаций  
ХПечН – хроническая печеночная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦП – цирроз печени  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ЭКГ – электрокардиография

## **Термины и определения**

**Острая печеночная недостаточность** включает в себя нарушение коагуляции (международное нормализованное отношение (МНО)  $>1,5$ ); наличие печеночной энцефалопатии при отсутствии цирроза печени и длительностью с момента обнаружения первых симптомов менее 26 недель [1].

**Хроническая печеночная недостаточность** – вид печеночной недостаточности, который развивается постепенно при длительном (хроническом) воздействии гепатотоксических факторов (от 2-х месяцев до нескольких лет). Характеризуется постепенным развитием симптомов на фоне обострения хронических заболеваний печени и желчевыводящей системы [2].

**Обострение хронической печеночной недостаточности** - синдром, характеризующийся острой декомпенсацией цирроза печени в сочетании с органной недостаточностью (печени, почек, головного мозга, дыхания, кровообращения и свертывания крови) [2].

**Печеночная энцефалопатия** – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [3].

**Гепаторенальный синдром** – функциональная почечная недостаточность на фоне заболеваний печени, протекающая без органических изменений почек [4].

## **Краткая информация**

*В периоперационном периоде печеночная недостаточность может являться как фоном хирургического вмешательства, так и развиваться вследствие такого вмешательства. Наиболее частые причины хронической недостаточности печени – это вирусные гепатиты и длительный прием алкоголя. Нередко, особенно в хирургической практике, хроническая печеночная недостаточность вызвана длительным холестазом. В свою очередь, хирургическое вмешательство может затрагивать печеночную паренхиму непосредственно (резекция печени) или опосредованно (непреднамеренное повреждение питающих сосудов печени, массивная кровопотеря, геморрагический шок) [1].*

*Собственно острая печеночная недостаточность, развивающаяся внезапно без предшествующего хронического заболевания вследствие вирусного или лекарственного повреждения, имеет меньшее значение в общей хирургии [1]. С практической точки зрения, более пристального внимания заслуживает так называемое обострение хронической печеночной недостаточности, частота которого, согласно данным из клиник США, составляет примерно 1 случай на 11 тыс. жителей в год [2]. Собственно острая печеночная недостаточность, развивающаяся внезапно без предшествующего хронического заболевания печени, встречается в 10-15 раз реже [1].*

*Распространенность печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени составляет 10-14% в целом при данной патологии, 16-21% у пациентов с декомпенсированным циррозом и 10-50% у пациентов с трансъюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтированием (TIPS) [3].*

*Асцит встречается более чем у 50% пациентов с 10-летней историей заболевания печени. В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82% пациентов, в течение 5 лет – менее 50%. Резистентный асцит встречается в 10% случаев у пациентов с ЦП, выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%. Спонтанный бактериальный перитонит – самое характерное инфекционное осложнение цирроза печени: по данным литературы, его выявляют у 7–31% пациентов с асцитом [4].*

*Гепаторенальный синдром развивается примерно у 15% пациентов в течение 6 мес. от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% – в течение 5 лет [4].*

*Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени происходит у 30% в течение 5 лет, при алкогольном циррозе – в 50% случаев за 2 года. Риск развития повторного кровотечения очень высок и зависит от тяжести цирроза: в первый год рецидив кровотечения наблюдается у 28% пациентов с классом А (по Child-Pugh), у 48% - с классом В, у 68% - с классом С [5].*

*Гипонатриемия разведения встречается в среднем у трети (30–35%) госпитальных пациентов с ЦП и асцитом [5].*

*Трансплантация печени как специализированный метод лечения острой и хронической печеночной недостаточности не рассматривается в данных рекомендациях. Диагностика и коррекция печеночной коагулопатии, как синдрома печеночной недостаточности, подробно представлены в методических рекомендациях ФАР «Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза».*

## **Предоперационная подготовка**

### **Особенности предоперационного осмотра врача-анестезиолога-реаниматолога у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени**

*Пациенты с заболеваниями печени предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, похудание, зуд кожных покровов при наличии желтухи. Истощение связано с анорексией, неправильным режимом питания и нарушением синтеза белка в тканях.*

*Врачу-анестезиологу-реаниматологу следует обратить внимание на желтуху, изменение цвета биологических жидкостей и стула, злоупотребление алкоголем, наркотиками, фармакологическими препаратами, гепатит, предшествующие гемотрансфузии и анестезии в анамнезе, изменения вкуса и обоняния и т.д.*

*При осмотре пациентов с заболеваниями печени на коже верхней части грудной клетки в зоне декольте, на лице, предплечьях и тыльной стороне кистей часто обнаруживаются сосудистые звёздочки (телеангиэктазии, сосудистые паучки, звёздчатые ангиомы). На внутренней поверхности ладоней в области тенара и гипотенара у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью определяется так называемая пальмарная эритема — интенсивное ярко-красное окрашивание кожных покровов. Островки эритемы могут появляться на подушечках и у основания пальцев. При поднятии рук вверх или надавливании на тенар (гипотенар) эритема бледнеет, но потом её цвет быстро восстанавливается.*

*При осмотре передней брюшной стенки пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися развитием внутри- или внепечёночной портальной гипертензией, можно видеть расширенные, извитые коллатеральные вены. При внутрипечёночной портальной гипертензии некоторое количество крови может оттекать из левой ветви воротной вены через околопупочные вены в нижнюю полую вену, что приводит к появлению расходящихся от пупка коллатералей, получивших название «голова Медузы». При внепечёночной портальной гипертензии расширенные вены появляются на боковой стенке живота.*

*Осмотр пациентов с холестатическими поражениями печени позволяет выявить потерю эластичности кожи, ее сухость и во многих случаях:*

- ✓ *следы расчесов на коже рук, ног, живота и грудной клетки;*
- ✓ *гиперпигментацию кожных покровов;*
- ✓ *появление ксантом и ксантелазм.*

*Желтуха как синдром обусловлена неспособностью гепатоцитов метаболизировать билирубин, поэтому она позволяет в какой-то мере оценивать выраженность печеночно-клеточной недостаточности. При острой недостаточности, например, обусловленной вирусным гепатитом, желтуха отражает степень повреждения гепатоцитов. При циррозе эта связь не столь очевидна, и желтуха может быть незначительной или отсутствовать вообще. Причиной этого при циррозе является достижение равновесия процессов некроза и регенерации в печени. Появление желтухи может свидетельствовать об активном печёночно-клеточном заболевании. Но следует понимать, что такая оценка не совсем надёжна – равная степень гипербилирубинемии у двух разных пациентов может сопровождаться совершенно различной выраженностью желтухи, а визуальная оценка желтухи врачом сопряжена со значительной субъективностью.*

*Наличие синяков и пурпуры в сочетании с анамнестическими указаниями на кровоточивость дёсен и слизистых у пациентов с заболеваниями печени являются важным свидетельством развития печеночной коагулопатии.*

*Гипоксемия выявляется у 40% пациентов с циррозом. Ее причинами могут быть плевральный выпот, напряженный асцит или гепатопульмональный синдром (ГПС). Механизмом ГПС является шунтирование крови на уровне легочных прекапилляров [6, 7].*

**Рекомендация 1.** *У пациентов с циррозом печени рекомендуется оценивать ЭКГ на предмет наличия удлинения интервала QT. В периоперационном периоде препараты, удлиняющие интервал QT (макролиды, амиодарон), должны использоваться с осторожностью [8, 9] (УДД - 5, УУР - С).*

**Комментарии.** *Системную гемодинамику у пациентов с печеночной недостаточностью можно охарактеризовать как гипердинамическую, с повышенной ЧСС и сердечным выбросом, сниженным системным сосудистым сопротивлением и пониженным (реже нормальным) средним артериальным давлением. Так называемая цирротическая кардиомиопатия проявляется гипертрофией миокарда, сглаженной реакцией желудочков сердца на бета-адренергическую стимуляцию и некоторыми электрофизиологическими феноменами (в частности, 50% пациентов с циррозом имеют удлиненный интервал QT) [8, 9].*

**Рекомендация 2.** Для верификации алкогольной болезни печени и алкогольной зависимости у взрослых пациентов рекомендуется использовать тест AUDIT (тест расстройств от употребления алкоголя) [10, 11] (УДД - 3, УУР - В).

**Комментарии.** Тест включает 10 вопросов, которые исследуют потребление (1-3), зависимость (4-6) и проблемы, связанные с алкоголем (7-10) (Приложение Г1). В анкете AUDIT необходимо суммировать баллы по каждому из 10 вопросов. Об алкогольной зависимости можно говорить, если сумма баллов  $\geq 8$  баллов для мужчин в возрасте до 60 лет или  $\geq 4$  баллов для женщин, подростков и мужчин в возрасте старше 60 [12].

### **Шкалы оценки состояния пациентов с сопутствующими заболеваниями печени**

**Рекомендация 3.** У всех пациентов с заболеваниями печени рекомендуется оценивать риск хирургического вмешательства с помощью систем оценки Child-Turcotte, Child-Turcotte-Pugh [13], модель конечной стадии заболевания печени MELD (Model of end-stage liver disease) [14] +, CLIF-C OF, CLIF-C ACLF, CLIF-C AD [15, 16] (УДД - 2, УУР - В).

Классификация Child-Turcotte. Классификация была первоначально предназначена для оценки шансов на выживаемость после хирургического портосистемного шунтирования, но за последующие годы она также оказалась полезной для пациентов с циррозом печени, и до недавнего времени использовалась для отбора пациентов для трансплантации печени [17]. Оценка по шкале Child-Turcotte основана на трех клинических и двух лабораторных переменных – асцит, неврологические нарушения (энцефалопатия), питание, концентрация сывороточного общего билирубина, концентрация сывороточного альбумина. По совокупности исследуемых показателей выделяют 3 группы прогноза: А (наилучший), В (средний) и С (худший) (Приложение Г2).

Классификация Child-Turcotte-Pugh. Модифицированный вариант классификации Child-Turcotte [17]. В зависимости от наличия/отсутствия и уровня каждого из пяти факторов (билирубин, альбумин, протромбиновое время, асцит и стадия энцефалопатии) пациенту начисляется от 1 до 3 баллов (Приложение Г3). У пациентов с количеством баллов 5-6 по Child-Turcotte-Pugh - достаточно компенсированный цирроз печени и адекватные синтетические функции и, следовательно, они не имеют практически никаких ограничений для проведения операции.

Для пациентов с количеством баллов 7-9 по шкале Child-Turcotte-Pugh риск периоперационных осложнений и летальности выше, любой крупной операции на печени (например, резекции печени) следует избегать. Пациентам с количеством баллов 10-15 с

циррозом печени противопоказана любая обширная операция (на любом органе) и они должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на трансплантацию печени.

Прогнозирование летальности на основе шкал Child-Turcotte и Child-Turcotte-Pugh's представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Прогнозирование летальности на основе шкал Child-Turcotte и Child-Turcotte-Pugh's**

Общая сумма баллов по Child-Turcotte-Pugh	Класс тяжести цирроза печени по Child-Turcotte	Летальность %
5-6	A	5
7-9	B	10
10-15	C	50

Модель конечной стадии заболевания печени - MELD (Model of end-stage liver disease).

Шкала MELD была разработана как система из клинических и лабораторных показателей [18]. Первоначально она предназначалась для прогнозирования выживаемости после наложения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS) и прогнозирования возможности кровотечения из варикозно расширенных вен. MELD-оценка также позволяет прогнозировать краткосрочную выживаемость у пациентов с циррозом печени. Сейчас она используется в отборе пациентов для трансплантации печени. Показатель MELD рассчитывается с помощью математической формулы, которая включает три переменных пациента - концентрацию креатинина сыворотки крови, сывороточного билирубина и МНО. MELD-оценка очень хорошо коррелирует с прогнозом. Оценка по шкале MELD рассчитывается по формуле (1.1):

$$MELD = (9,6 \times \ln[Cr, \text{ мг/дл}] + (3,8 \times \ln[Br, \text{ мг/дл}] + (11,2 \times \ln[MHO]) + 6,4 \quad (1.1)$$

где

ln – натуральный логарифм,

Cr – креатинин сыворотки крови,

Br – билирубин общий сыворотки крови,

МНО – международное нормализованное отношение.

Клиническое значение шкалы MELD представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Расчет летальности от печеночно-клеточной недостаточности в течение трех месяцев по MELD**

Индекс MELD	Летальность %
-------------	---------------

40 и более	71,3
30-39	52,6
20-29	19,6
10-19	6
< 9	1,9

*Шкалы системы CLIF-SOFA [15, 19]. В качестве модели для диагностики ОХПечН была выбрана шкала последовательной оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), т. к. она широко применяется у пациентов, которым требуется интенсивная терапия. Поскольку ориентиры шкалы SOFA (печень, почки, головной мозг, дыхание, кровообращение, свертывание) не включают специфических признаков цирроза, ее несколько модифицировали, специализировав для пациентов с поражением печени. Новая шкала получила название CLIF-SOFA. Позже на ее основе была разработана упрощенная шкала CLIF-C OF с такими же критериями органной недостаточности и прогнозом (Приложение Г4).*

*В дальнейшем появились еще две прогностических шкалы: одна для пациентов с ОХПечН (оценка CLIF-C ACLF), другая - для пациентов с острой декомпенсацией цирроза без ОХПечН (оценка CLIF-C AD), которые улучшили точность прогноза с помощью оценок CLIF-C OF и CLIF-SOFA, а также MELD, MELD-натрий и Child-Turcotte-Pugh's [20]. Шкала CLIF-C ACLF учитывает показатели CLIF-C OF, возраст и число лейкоцитов. Шкала CLIF-C AD - возраст, число лейкоцитов, сывороточный уровень натрия, сывороточный уровень креатинина и МНО. Переменные всех этих шкал объединяют, получая оценочную систему с диапазоном значений от 0 до 100 баллов. Расчет по шкалам системы CLIF можно вести, используя онлайн-калькулятор European foundation for the study of chronic liver failure (<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>).*

*Эти три шкалы могут быть собраны в алгоритм, который удобно использовать для определения прогноза у госпитализируемых пациентов с циррозом [15]. Шкала CLIF-C OF применяется у лиц, срочно госпитализированных с осложнениями цирроза - энцефалопатией, кровотечением, инфекцией, асцитом. Если, судя по оценке, у пациента имеет место ОХПечН, то его прогноз можно предположить по оценке CLIF-C ACLF, которую определяют ежедневно. Эту же шкалу можно использовать для проверки эффективности лечения в течение 3–7 дней. С другой стороны, если у пациента нет ОХПечН, применяют шкалу CLIF-C AD. У пациентов с CLIF-C AD >60 баллов высок риск развития ОХПечН под действием различных иницирующих факторов.*

Валидация шкал CLIF-C OF, CLIF-C ACLF и CLIF-C AD показала их более высокую точность в прогнозировании смертности у пациентов с ОХПечН по сравнению со шкалами MELD, MELD-натрий и Child-Turcotte-Pugh's [16].

## **Периоперационное ведение**

Нарушения функции печени во время операции могут быть вызваны непосредственным влиянием анестетиков на функцию гепатоцитов либо механизмами, уменьшающими доставку кислорода, вызывающими кумуляцию эндогенных субстанций и ксенобиотиков, влияющими на функцию печени, а также запуском продуктами метаболизма анестетиков аутоиммунной атаки на гепатоциты.

Заболевание печени может значительно изменять метаболизм препаратов вследствие гипоальбуминемии и снижения концентрации других транспортных белков, изменения объема распределения препарата вследствие асцита и увеличения общего водного пространства организма, а также вследствие нарушения функции гепатоцитов.

Вследствие повышения уровня биодоступности, применение препарата в нормальной дозировке может оказать токсическое действие. Уровни и эффекты для отдельных препаратов становятся непредсказуемыми и не коррелируют с типом поражения печени, его тяжестью, или результатами функциональных тестов.

Функциональные тесты (тесты функции печени, динамические тесты) дают возможность прогнозировать эффект некоторых препаратов. Например, лидокаиновый тест (MEGX) показывает активность цитохрома P450 3A4, который участвует в метаболизме клопидогреля, гиполипидемических средств, антагонистов альдостерона, амиодарона, блокаторов кальциевых каналов [133]. AUC – параметр, отражающий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения. Исследования показывали, что AUC тигециклина может многократно отличаться у пациентов с разной скоростью метаболизма метациетина, который используется для оценки активности цитохрома P-450 1A2 [134]. Лидокаиновый функциональный тест рекомендован Минздравом РФ для тестирования всех выводимых на рынок препаратов для ответа на вопросы: является ли данный лекарственный препарат индуктором, блокатором или субстратом цитохрома P-450 3A4? Тест с индоцианином зеленым (ИЦЗ) позволяет оценить объем функционально активной ткани печени и менее других подвержен лекарственным влияниям, поскольку ИЦЗ не метаболизируется.

На сегодняшний день не только перечисленные, но и другие функциональные тесты печени минимально распространены в РФ, причём даже в тех областях медицины, где они крайне необходимы: оценка пределов резектабельности печени и определение четких

показаний для экстренной трансплантации печени при острой печеночной недостаточности. Любая интегральная шкала оценки в данном контексте уступает функциональным тестам печени.

Таким образом, нет общих правил, применимых для изменения дозировки лекарств у пациентов с заболеваниями печени.

В то же время стабильная центральная гемодинамика и адекватная оксигенация более важны во время оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, чем возможные гепатотоксические эффекты анестетиков и адъювантов.

## **Выбор ингаляционных анестетиков**

**Рекомендация 4.** При операциях на печени для ингаляционной анестезии рекомендуется использовать севофлуран и десфлуран [21, 23, 24] (УДД - 3, УУР - В).

**Комментарии.** Ингаляционные анестетики в большей степени влияют на печеночный кровоток, доставку кислорода и его утилизацию, чем внутривенные, что доказано как на экспериментальных моделях, так и в клинических условиях [26, 27]. Большинство ингаляционных анестетиков снижают кровоток в воротной вене (КВВ) вследствие снижения сердечного выброса, кровоток в печеночной артерии (КПА) может при этом увеличиваться, но в меньшей степени, так что общий печеночный кровоток (ОПК) обычно уменьшается [27, 28]. Эффект данных препаратов является дозозависимым, при этом галотан по сравнению с изофлураном и севофлураном в значительной степени снижают как КВВ, так и КПА, особенно в концентрациях более 1 МАК [27, 29]. Десфлуран влияет на печеночный кровоток подобно изофлурану [30], но, возможно, с несколько меньшим влиянием на ОПК [31]. Все ингаляционные анестетики вызывают снижение сосудистого сопротивления в портальной системе и в системе печеночной артерии, однако снижение сердечного выброса и САД, тем не менее, уменьшает кровоснабжение печени [32].

Fujita и соавторы в своём исследовании на животных показали, что изофлуран в меньшей степени, чем галотан и севофлуран, снижает портальный кровоток и снабжение печени кислородом [22]. Сравнение влияния на печень галотана и севофлурана, проведённое Soubhia и соавторами в другом исследовании на животных [25], показало, что оба препарата в равной степени индуцируют трансаминазы печени, достоверных морфологических различий при микроскопии печени подопытных животных обнаружено не было.

Ксенон – современный ингаляционный анестетик, применение которого не вызывает значительных изменений органного кровотока, включая печеночный. Он не снижает ОПК, что связано с отсутствием влияния на сердечный выброс. Тем не менее, в сочетании с внутривенными анестетиками, ксенон может снижать ОПК, хотя и незначительно.

*В печени существует механизм ауторегуляции кровотока, направленный на поддержание ОПК, который заключается в увеличении КПА при снижении КПВ [33]. Данный адаптационный механизм позволяет сохранять постоянство ОПК в условиях гиповолемии, воздействия неблагоприятных эффектов абдоминальных операций или массивного кровотечения [34]. Галотан в значительной степени угнетает его, в то время как изофлуран и севофлуран способствуют его поддержанию [35]. Вазодилатационный эффект, способствующий сохранению нормального КПА, наиболее выражен у севофлурана, несколько менее у изофлурана и минимально у галотана [27, 36-38].*

*Распространенное мнение о негативном влиянии ингаляционных анестетиков на функцию печени традиционно связано с гепатотоксичностью галотана, которая имеет два варианта: обратимую форму (субклиническую, проявляющуюся транзиторным увеличением концентрации трансаминаз) и фульминантный некроз печени («галотановый гепатит»). Если первая форма чаще всего связана с гипоксией печени, то вторая является следствием образования в процессе метаболизма галотана трифторацетилхлорида, который выступает как гаптен и, связываясь с белками мембран гепатоцитов, индуцирует синтез антител.*

*При использовании анестезии севофлураном и изофлураном при различных потоках может наблюдаться умеренное увеличение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и общего билирубина в послеоперационном периоде [39]. Тем не менее, убедительных доказательств гепатотоксичности данных препаратов нет и вопрос остается спорным. После использования севофлурана [40] и десфлурана [41] у добровольцев, не подвергавшихся операции, увеличение лабораторных маркеров повреждения гепатоцитов не отмечается, таким образом, повышение уровня данных показателей может быть связано с хирургическими факторами. Даже длительная анестезия севофлураном с использованием низких потоков не приводит к нарушению функции печени, определяемой по данным лабораторного исследования маркеров цитолиза и функции гепатоцитов [42-44]. В настоящее время также нет достоверных данных о наличии гепатотоксичности у десфлурана [45]. Ксенон, как инертный газ, не метаболизируется в организме и не вызывает нарушений функции гепатоцитов, что подтверждается данными лабораторных тестов.*

*Риск потенциального гепатотоксического эффекта ингаляционных анестетиков и, особенно, галотана может увеличиваться в следующих ситуациях [45]:*

- повторная анестезия (особенно, с интервалом менее 6 недель),*
- послеоперационный гепатит в анамнезе,*
- ожирение,*

- женский пол,
- пожилой возраст,
- генетическая предрасположенность,
- злоупотребление алкоголем,
- применение барбитуратов.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени применение изофлурана и десфлурана не вызывает дальнейшего нарушения печеночной функции [46, 47], при этом, изофлуран у пациентов с циррозом печени способствует поддержанию печеночного кровотока [48]. Анестезия севофлураном также может безопасно использоваться при наличии исходной патологии печени [20, 47]. В связи со значительным влиянием галотана на печеночный кровоток и гепатотоксичностью, следует избегать применения данного анестетика у пациентов с хроническими заболеваниями печени [45].

### **Выбор других препаратов для общей анестезии/гипнотиков**

**Рекомендация 5.** При внутривенной седации пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется использовать пропофол, как наиболее предпочтительный препарат, обеспечивающий более быстрое пробуждение [49, 50] (УДД - 1, УУР - А).

**Комментарии:** Пропофол увеличивает ОПК, как за счет КПА, так и за счет КВВ, что связано с системной вазодилатацией и увеличением спланхического кровотока, свойственными данному препарату. Препарат не связан с развитием послеоперационной печеночной дисфункции, не проявляет гепатотоксичности [51, 52] и даже обладает потенциальным гепатопротективным эффектом [53]. Фармакокинетика пропофола незначительно изменяется у пациентов с циррозом печени, как при болюсном введении, так и при длительной инфузии [54]. Инфузия пропофола по целевой концентрации у пациентов с заболеваниями печени позволяет снизить дозу пропофола и уменьшить выраженность побочных эффектов.

Тиопентал натрий снижает печеночный кровоток, при этом, механизм данного эффекта является комплексным: снижение сердечного выброса и системного артериального давления в данном случае перевешивает снижение сопротивления артериальному печеночному кровотоку [55]. После применения тиопентал натрия возможно значительное увеличение маркеров печеночной дисфункции, что может быть признаком гепатотоксичности [56]. Метаболизм тиопентал натрия характеризуется низким отношением печеночной экстракции (т.е. клиренс зависит от емкости ферментных систем печени), что потенциально может приводить к пролонгации его действия, однако

*практически период его полувыведения у пациентов с циррозом печени меняется незначительно, что связано с большим объемом распределения [57, 58].*

*Напротив, кетамин практически не влияет на кровоток в печени даже в больших дозах [55] и не вызывает нарушения функций печени [52]. Тем не менее, современные экспериментальные исследования свидетельствуют о потенциальном гепатотоксическом действии препарата при двухнедельном его применении [59]. Для кетамина характерно высокое отношение печеночной экстракции (то есть клиренс зависит в большей степени от уровня печеночного кровотока), что также потенциально может снизить его клиренс при патологии печени [60].*

*Сниженный клиренс мидазолама при заболеваниях печени приводит к увеличению периода его полувыведения. В связи с уменьшением связывания с белками и увеличением свободной фракции препарата, у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени следует ожидать более длительную продолжительность действия и усиление седативного эффекта, особенно после повторных доз или длительной инфузии. Аналогичные изменения наблюдаются при применении всех бензодиазепинов [61].*

*Дексмедетомидин, как препарат практически полностью метаболизирующийся в печени, при применении у пациентов с тяжелой её патологией может иметь более длительный период полувыведения [62]. В этом случае необходимо с осторожностью подходить к выбору дозировки, чтобы избежать избыточной седации.*

## **Выбор анальгетиков и анестетиков**

**Рекомендация 6. У взрослых пациентов с печеночной дисфункцией рекомендуется использовать наркотические анальгетики короткого действия (фентанил) [64] (УДД - 3, УУР - В)**

*У пациентов с заболеванием печени метаболизм морфина может значительно замедляться, что увеличивает риск развития неблагоприятных эффектов препарата – избыточной седации и депрессии дыхания [63]. Хотя внепеченочные пути выведения морфина могут быть эффективными у пациентов с печеночной недостаточностью, интервалы его введения должны быть увеличены в 1,5-2 раза, а в случае приема внутрь доза должна быть уменьшена в связи с повышенной биодоступностью. Подобные рекомендации распространяются и на тримеперидин, период полувыведения которого также увеличивается в 2 раза.*

*Фентанил имеет высокий объем распределения из-за его хорошей растворимости в липидах, поэтому фармакокинетика препарата мало изменяется у пациентов с циррозом печени, но при тяжелых заболеваниях печени его доза должна быть снижена [64-67].*

Связано это с тем, что фентанил практически полностью метаболизируется печенью, поэтому, как при методике повторных болюсов, так и при длительной инфузии возможна кумуляция его эффекта [63].

## **Выбор регионарной анестезии**

**Рекомендация 7.** У взрослых пациентов с печеночной дисфункцией рекомендовано применение регионарных и нейроаксиальных блокад при отсутствии противопоказаний. Лидокаин необходимо использовать с осторожностью [68] (УДД - 3, УУР - В).

*Снижение печеночного кровотока, вызванное применением нейроаксиальных блокад, является вторичным по отношению к снижению спланхического кровотока и, следовательно, уменьшению КВВ [71, 72]. Негативное влияние нейроаксиальных методик анестезии может быть успешно нивелировано применением вазоактивных препаратов (допамин, эфедрин, норэпинефрин), которые позволяют поддержать адекватный КВВ [68] или инфузионной терапией для коррекции артериального давления [69]. Нейроаксиальные методы анестезии современными анестетиками (бупивакаин, ропивакаин) не влияют на доставку кислорода к ткани печени и его утилизацию, несмотря на снижение ОПК [70]. Как спинальная, так и эпидуральная анестезия могут безопасно использоваться у пациентов с заболеваниями печени, при этом, воздействие на функцию печени менее выражено, чем при общей анестезии.*

## **Выбор миорелаксантов**

**Рекомендация 8.** Для профилактики остаточной миорелаксации у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется использовать атракурия безилат или цисатракурия безилат [73, 74, 75] (УДД - 4, УУР - С).

***Комментарии.** Атракурия безилат - препарат, подвергающийся спонтанной элиминации и в меньшей степени метаболизирующийся печенью [76]. Его период полувыведения и длительность действия не меняется при наличии патологии печени [77]. Длительность действия рокурония бромида может быть увеличена, однако его антагонист сугаммадекс осуществляет инверсию блока у пациентов с печеночной недостаточностью так же эффективно, как и без нее [78]. Тем не менее, мониторинг нейромышечной проводимости является желательным у данной категории пациентов.*

*Пипекурония бромид – миорелаксант, который элиминируется в печени, в связи с чем его клиренс у пациентов с печеночной недостаточностью может быть снижен, а длительность действия увеличена. Хронический алкоголизм и индукция печеночных ферментов не влияют на фармакодинамику препарата [45, 79].*

Снижение активности бутирилхолинэстеразы также влияет и на фармакокинетику суксаметония, что выражается в удлинении его клинического эффекта [80].

Печеночная недостаточность снижает элиминацию пипекурония бромида, рокурония бромида, что увеличивает длительность их действия, особенно после повторных введений или длительной инфузии.

## **Ведение в послеоперационном периоде**

### **Особенности ведения пациентов с печеночной энцефалопатией**

*Классификация печеночной энцефалопатии [3]:*

- ✓ печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности,
- ✓ портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени,
- ✓ печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени (цирроз печени).

ПЭ при ОПечН связана с отеком головного мозга и повышением внутричерепного давления (ВЧД), что обусловлено нарушением выведения аммиака и осмотическим эффектом глутамин [3]; манифестация клинических признаков происходит в течение нескольких часов или дней. Проявления: сонливость, бредовое состояние, безразличие, возбуждение, децеребрационная ригидность и кома. Необратимые неврологические нарушения являются следствием ишемии головного мозга или вклинения его ствола. Развитие комы отражает неблагоприятный прогноз, летальность в данном случае без трансплантации печени составляет более 80%.

Клиническая картина ПЭ при портосистемном шунтировании, в отсутствие патологии печени, идентична клинике ПЭ при хронических заболеваниях печени. Причины: гиперазотемия, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), сепсис, дегидратация, электролитные нарушения и введение седативных препаратов.

*При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах [3]:*

- минимальная (ранее носившая название латентной ПЭ);
- рецидивирующая;
- хроническая.

Минимальная портосистемная энцефалопатия занимает особое место, так как она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы. Однако своевременное распознавание этой формы важно по двум причинам [3]:

- 1) частота минимальной ПЭ достигает 32–85% независимо от этиологии заболевания печени;

- 2) минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента на анестезиологическое пособие, может прогрессировать в послеоперационном периоде;
- 3) быстро сменяется более тяжёлыми формами, недооценка может оказаться фатальной.

Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у пациентов с выраженными портосистемными коллатеральями, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, паралич. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Триггерные факторы печеночной энцефалопатии [3]:

1. Повышенное поступление белка

- Богатая белком диета (7–10%),

2. Повышенный катаболизм белка

- Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гипергликоземия; ЖКК (25–30%);

3. Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени

- Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%),

4. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  – TNF- $\alpha$

5. Сенситизация ГАМК-рецепторов

- Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10–15%);

6. Другие метаболические нарушения

- Ацидоз, азотемия (25–30%), гипогликемия;

7. Электролитные нарушения

- Дефицит калия, натрия, магния, марганца;

8. Нарушения доставки кислорода гепатоцитам

- гипергидратация, гипоксия;

9. Подавление синтеза мочевины, приводящее к гипераммониемии.

- Диуретики (25–30%), дефицит цинка, ацидоз.

Отек мозга встречается у 75-85% пациентов с IV степенью энцефалопатии, что является основной причиной смерти при острой печеночной недостаточности. Факторы, способствующие развитию отека мозга [3]:

- гиперволемия
- нарушение проницаемости ГЭБ для низкомолекулярных веществ

- *цитотоксичность, как следствие осмотических эффектов аммиака, глутамина и циклических аминокислот*
- *эффекты цитокинов и дисфункция насоса K-Na-АТФазы с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока*

**Рекомендация 9.** У взрослых пациентов с заболеваниями печени рекомендуется до операции и ежедневно в послеоперационном периоде проводить скрининг на наличие печеночной энцефалопатии на основе критериев West-Haven [81-83] (УДД - 4, УУР - С).

Диагностические критерии печеночной энцефалопатии (критерии West-Haven), основанные на физикальном обследовании, представлены в Приложении Г5.

**Рекомендация 10.** Для лечения ПЭ у взрослых пациентов рекомендуется использовать антибиотик рифаксимин# в дозе 600 мг каждые 8 ч или 1200 мг каждые 8–12 ч, курсом не более 7 дней [84, 85] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 11.** Для лечения ПЭ у взрослых пациентов рекомендуется использовать препараты, уменьшающие образование аммиака в кишечнике (лактuloза по 30-50 мл 2-3 раза в сутки, с возможностью увеличения дозы до 190 мл в сутки, или противодиарейные микроорганизмы) [86] (УДД - 1, УУР - А).

**Рекомендация 12.** Для лечения ПЭ у взрослых пациентов рекомендуется использовать препараты, усиливающие обезвреживание аммиака в печени (орнитин) [87-92] (УДД - 1, УУР - В).

**Комментарии.** Орнитин назначается в виде раствора для приема внутрь по 3-6 г 2-3 раза в сутки, длительность применения зависит от тяжести заболевания. Комбинированная терапия орнитином и лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов.

Мета-анализ 14 РКИ, проведенный Сао и соавторами [86], показал, что лечение пробиотиками минимально выраженной ПЭ у пациентов с циррозом печени эффективно в плане снижения уровней аммиака и эндотоксинов в крови, а также в плане предотвращения развития выраженной ПЭ. Для данной категории пациентов польза пробиотиков была сопоставима с лечением лактулозой, что весьма актуально для пациентов с непереносимостью лактулозы.

РКИ, проведенное Higuera-de-la-Tijera и соавторами [92], показало, что препараты, снижающие уровень аммиака в крови, такие как L-орнитин-L-аспарат и рифаксимин, были эффективны в плане предотвращения развития ПЭ у пациентов с циррозом печени, в том числе у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен.

Необходимо соблюдать меры по контролю и предотвращению отека головного мозга при ОПечН [3]. К ним относятся:

- коррекция метаболических нарушений;
- контроль уровня электролитов (Na, K, Cl), лактата (молочной кислоты);
- контроль уровня аммиака;
- избегать гиперинфузии и гипергидратации, контроль водного баланса, стремление к нормоволемии;
- интубация трахеи и ИВЛ показаны у пациентов с гипоксемией, а также при прогрессировании энцефалопатии (III/IV степень) с целью контроля CO<sub>2</sub> и защиты дыхательных путей;
- контроль уровня глюкозы;
- гемодинамический мониторинг, избегать колебаний артериального давления;
- поднять головной конец кровати на 15–30°;
- использование седации, чтобы избежать неадекватных реакций пациента;
- экстренный гемодиализ для коррекции уровня аммиака, натрия.

### **Особенности ведения пациентов с асцитом и спонтанным бактериальным перитонитом (СБП)**

*Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости. Асцит возникает при развитии портальной гипертензии, и в первую очередь связан с невозможностью выделять адекватное количество натрия с мочой, что приводит к положительному балансу натрия. Почечная задержка натрия у пациентов с циррозом печени является вторичной по отношению к спланхической артериальной дилатации. Это вызывает снижение эффективного артериального объема крови с активацией артериальных и сердечно-легочных волюморцепторов, и гомеостатическую активацию вазоконстрикторных и натрийсберегающих систем (например, симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Почечная задержка натрия приводит к увеличению внеклеточного объема жидкости и формированию асцита и отеков.*

*Классификация асцита Международного общества по изучению асцита (International Ascetic Club) [4]:*

- ✓ 1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании,
- ✓ 2-я степень – проявляется симметричным увеличением живота,
- ✓ 3-я степень – представляет собой напряженный асцит,
- ✓ резистентным асцит называется в том случае, если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к его уменьшению.

Клиническая картина асцита может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или появиться внезапно. Чаще всего увеличение в размерах живота служит первым симптомом, который заставляет пациента с асцитом обратиться к врачу. Иногда появляется одышка, что связано с подъемом диафрагмы при выраженном скоплении жидкости в брюшной полости. При объективном осмотре можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени, – «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, при этом печень и селезенка могут баллотировать.

К диагностическим критериям резистентного асцита [4] относят:

- 1) длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (средние суточные дозы для взрослых пациентов с асцитом: спиронолактон 100-200 мг/сут, фуросемид 20-80 мг/сут) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут;
- 2) отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня;
- 3) ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 нед от начала лечения;
- 4) осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:
  - портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;
  - почечная недостаточность – повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100% до уровня  $>177$  мкмоль/л у пациентов, отвечающих на лечение;
  - гипонатриемия – понижение содержания сывороточного Na более, чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;
  - гипокалиемия – снижение уровня сывороточного K менее 3,5 ммоль/л;
  - гиперкалиемия – повышение уровня сывороточного K более 5,5 ммоль/л.

К основным факторам, предрасполагающим к инфицированию асцитической жидкости, относятся следующие [4]:

- тяжелое заболевание печени (уровень сывороточного общего билирубина выше 55 мкмоль/л, тромбоциты крови ниже 98 тыс./мл);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- содержание белка в АЖ менее 10 г/л и/или С3-компонента комплемента ниже 130 мг/л;
- инфекция мочевыводящих путей;

- нахождение пациента в ОРИТ;
- эпизоды СБП в анамнезе.

Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*; 10–20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору высевают в 3–4% случаев [4].

Клиническая картина СБП включает разлитую боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка при СБП отмечается у 50% пациентов и может быть связана с септическим шоком (сепсисом), нередко температура тела повышается только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. У ряда пациентов заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией. Вместе с тем у 10–33% пациентов начальная симптоматика отсутствует, и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких пациентов преобладает клиника печеночной энцефалопатии, что затрудняет анамнестический поиск.

Диагностический парацентез выполняется пациентам с впервые выявленным асцитом 2 или 3 степени, а также у всех госпитализированных пациентов с утяжелением асцита или любым осложнением цирроза печени [4, 93, 94].

Подсчет числа нейтрофилов и посев культуры асцитической жидкости необходимы для исключения бактериального перитонита. Для СБП характерно количество нейтрофилов в асцитической жидкости более  $250 \text{ мм}^{-3}$  [4, 93, 94].

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует СААГ, который рассчитывается по формуле: СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 11 г/л и более в 80% случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита.

Культуры АЖ зачастую негативны, положительный ответ не является необходимым для постановки диагноза СБП, посевы важны для управления антибактериальной терапией.

Лечебная тактика у пациентов со средним или умеренным асцитом - ограничение приема натрия, назначение диуретиков (4). Лечебная тактика у пациентов с большим или

напряженным асцитом - ограничение приема натрия, назначение диуретиков проведение лапароцентеза [4]. Способы лечения цирроза печени с рефрактерным асцитом [4]:

- повторный большой парацентез - наиболее распространенная терапия;
- портосистемное шунтирование (TIPS) - установка внутрипеченочного стента между печеночной и воротной веной.

Основной недостаток повторных парацентезов - ранний рецидив асцита (пациенты нуждаются в парацентезе каждые 2-4 нед).

TIPS эффективно в лечении рефрактерных асцитов, но связано с высоким риском развития печеночной энцефалопатии. TIPS должно рассматриваться у пациентов, требующих очень частого парацентеза, или в тех случаях, когда парацентез неэффективен (например, из-за наличия ограниченного асцита). Разрешение асцита после TIPS происходит медленно и у большинства пациентов требуется продолжение приема диуретиков и ограничения соли.

TIPS не может быть рекомендовано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (сывороточный билирубин  $>85,5$  мкмоль/л, МНО  $>2$  или баллы по MELD  $>11$ , печеночная энцефалопатия 2 степени или хроническая печеночная энцефалопатия), сопутствующей активной инфекцией, прогрессирующей почечной недостаточностью или тяжелой легочно-сердечной недостаточностью.

Систематический кокрейновский обзор, проведенный Venmassaoud и соавторами [95], показал, что сочетание антагонистов альдостерона с петлевыми диуретиками чаще вызывает декомпенсацию асцита, чем парацентез в сочетании с заместительной инфузионной терапией. (УДД – 3, УУР - С)

**Рекомендация 13.** При проведении лапароцентеза у взрослых пациентов с большим или напряженным асцитом с целью эвакуации асцитической жидкости рекомендуется в/в инфузия альбумина - 8 г альбумина на каждый удаленный литр асцитической жидкости [96, 97] (УДД - 2, УУР - В)

**Рекомендация 14.** У взрослых пациентов с целью лечения СБП рекомендуется эмпирическое назначение антибиотиков сразу после постановки данного диагноза. Антибиотики первой линии - цефалоспорины третьего поколения [98] и фторхинолоны [99]. Антибиотикотерапия должна продолжаться до разрешения СБП, которое подтверждается снижением количества нейтрофилов в асцитической жидкости  $<250$  мм<sup>-3</sup> и ее стерильностью [98-100] (УДД - 2, УУР - В)

## **Особенности ведения пациентов с гепаторенальным синдромом**

*У пациентов с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома [4]. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 220 мкмоль/л. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени пациенты с ГРС 1-го типа живут не более 2 нед. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Характеризуется медленным течением, меньшей выраженностью почечной недостаточности (креатинин сыворотки не превышает 133 – 220 мкмоль/л).*

*Диагностические критерии гепаторенального синдрома (Рекомендации EASL) [4].*

- 1. Цирроз печени с асцитом.*
- 2. Уровень сывороточного креатинина более 133 мкмоль/л .*
- 3. Отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (до <133 мкмоль/л) спустя 2 дня, как минимум, после отмены диуретиков и инфузии альбумина в дозе 1 г/кг, максимально 100 г/сут.*
- 4. Отсутствие шока.*
- 5. Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксических лекарств.*
- 6. Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией более 500 мг/сут, микрогематурией до 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменением почек по данным УЗИ.*

*Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Характерны жажда, апатия, слабость. У пациентов увеличивается в объеме живот, снижается артериальное давление, возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия.*

*Терлипрессин (1 мг/4-6 ч внутривенно струйно) в сочетании с альбумином считается первой линией терапевтического воздействия для пациентов с ГРС [101-104]. Целью терапии является улучшение функции почек в достаточной степени для снижения*

креатинина сыворотки крови менее 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл). Если креатинин сыворотки не уменьшается как минимум на 25% после 3 дней терапии, дозу терлипрессина необходимо поэтапно увеличивать до максимума 2 мг/4 ч. У пациентов с частичным ответом (креатинин сыворотки не уменьшается <133 мкмоль/л) или у пациентов без снижения сывороточного креатинина лечение должно быть прекращено в течение 14 дней. Альтернативная терлипрессину терапия включает норэпинефрин или октреотид в сочетании с альбумином, но имеющаяся информация весьма ограничена в отношении использования этих препаратов у пациентов с ГРС I типа.

Систематический кокрейновский обзор, проведённый Best и соавторами [105], обобщил данные исследований, касающиеся вариантов схем терапии гепаторенального синдрома: «альбумин + норадреналин», «альбумин + терлипрессин», «альбумин + мидодрин + октреотид», «только альбумин». Не было обнаружено значимых различий между схемами терапии в плане риска смертности от всех причин. Схема «альбумин плюс норадреналин» показывала меньшее общее количество побочных эффектов, чем схема «альбумин + терлипрессин»; схемы «альбумин + мидодрин + октреотид» и «только альбумин» показывали более низкую степень регресса гепаторенального синдрома по сравнению со схемой «альбумин + терлипрессин».

**Рекомендация 15. Пациентам с гепаторенальным синдромом рекомендуется назначение норадреналина либо терлипрессина [106, 107] (УДД - 1, УУР - А).**

Систематический обзор с мета-анализом 13 РКИ, проведённый Nanda и соавторами [106], сравнивал эффективность различных методик терапии ГРС. Данные показали, что и терлипрессин, и норадреналин являются эффективными вариантами терапии ГРС, при отсутствии различий в плане риска рецидива ГРС и уровня выживаемости пациентов. Систематический обзор 18 РКИ с мета-анализом, проведённый Wang и соавторами [107], показал, что терлипрессин превосходит плацебо и октреотид в плане купирования проявлений ГРС и улучшения функции почек, но не имеет значимого превосходства по сравнению с норадреналином.

## **Особенности ведения пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода**

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них – клиническое проявление портальной гипертензии (ПГ). В настоящее время принято следующее определение: ПГ – это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени.

**Рекомендация 16. При кровотечении из ВРВ рекомендуется назначить вазоактивные препараты, препаратом выбора является терлипрессин [109] (УДД - 1, УУР - А).**

*Комментарии. К вазоактивным препаратам, рекомендуемым для лечения кровотечения и ВРВ относятся октреотид и терлипрессин. Октреотид вызывает селективную вазоконстрикцию внутренних органов, обусловленную подавлением активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона) и секреции соляной кислоты. Портальное давление снижается на 20-25%. Препарат вводится первоначально болюсно в дозе 50-100 мкг, затем переходят на длительную внутривенную инфузию в дозе 25-50 мкг/час в течение 5-7 дней. Терлипрессин уменьшает артериальный приток в портальную систему, снижая портальное давление на 30-40%. По данным проведенных исследований, из всех вазоактивных препаратов терлипрессин является препаратом выбора для лечения острого кровотечения из ВРВ [108], его назначение приводит к снижению на 34 % риска смертельного исхода.*

*Мета-анализ 48 РКИ, проведенный Мiao и соавторами [112], сравнивал различные методики вторичной профилактики кровотечений из ВРВП у пациентов с циррозом печени. Данные показали, что трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование наиболее эффективно в плане снижения риска повторного кровотечения, а назначение карведилола связано с увеличением выживаемости таких пациентов (УДД – 1, УУР - А).*

**Рекомендация 17. При планировании взрослым пациентам с осложнённым течением цирроза печени и коагулопатией трансфузионной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии, рекомендуется опираться на данные тромбозластографии [110] (УДД - 2, УУР - В).**

*РКИ, проведенное Kitag и соавторами [110], показало, что у пациентов с осложнённым течением цирроза печени с коагулопатией и кровотечением из верхних отделов ЖКТ без варикозного расширения вен, стратегия трансфузионной терапии под контролем ТЭГ приводит к значительно меньшему использованию компонентов крови, по сравнению с таковой под контролем МНО и количества тромбоцитов, без увеличения рисков потери контроля над кровотечением, развития повторного кровотечения и летальности.*

**Рекомендация 18. У взрослых пациентов с циррозом печени, которые не принимают варфарин и которым планируется проведение оперативного вмешательства, не следует рассматривать уровень МНО как прогностический маркер риска периоперационного кровотечения [111] (УДД - 2, УУР - В).**

*Систематический обзор с мета-анализом, проведённый Kovalic и соавторами [111], показал, что уровень МНО не имеет значимой корреляции с риском периоперационного кровотечения у пациентов с циррозом печени, не принимающих варфарин.*

**Рекомендация 19.** У взрослых пациентов с циррозом печени с целью первичной профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода рекомендуется назначение неселективных бета-адреноблокаторов [113] (УДД - 1, УУР - В).

*Систематический обзор 32 РКИ с мета-анализом, проведённый Sharma и соавторами [113], показал, что монотерапия неселективными бета-адреноблокаторами может снизить общую смертность и риск первичного кровотечения из ВРВП у пациентов с циррозом печени. Кроме того, неселективные бета-адреноблокаторы несут меньший риск серьезных осложнений по сравнению с хирургической перевязкой варикозных вен.*

### **Особенности ведения пациентов с дилуционной гипонатриемией**

*Гипонатриемия разведения или дилуционная гипонатриемия у пациентов с циррозом печени представляет собой клинический синдром и характеризуется снижением уровня сывороточного натрия, увеличением внеклеточного объема жидкости и наличием асцита и/или периферических отеков [5]. Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются прием НПВС и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов. Ее следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у пациентов без асцита и отеков [114].*

*У пациентов с ЦП дилуционная гипонатриемия, как правило, развивается в течение нескольких дней – недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у некоторых он может снижаться до 110–125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии, бывают трудноотличимы от проявлений печеночной энцефалопатии.*

*Первый шаг в лечении дилуционной гипонатриемии – ограничение введения жидкости и отмена диуретиков. Ограничение объема жидкости до 1 л в день предотвращает дальнейшее падение уровня натрия, но не приводит к его повышению. В дополнение к ограничению потребляемой жидкости пациенты должны соблюдать бессолевую диету. В этих условиях назначение гипертонических солевых растворов нецелесообразно из-за их*

низкой эффективности, дополнительного увеличения объема внеклеточной жидкости и возможного усугубления отеков и асцита.

Тяжелая дилуционная гипонатриемия требует коррекции – внутривенного введения раствора натрия хлорида или проведения экстренного диализа [5, 114]. Доза изотонического раствора натрия хлорида рассчитывается следующим образом: необходимое количество Na, ммоль = (искомый уровень Na – реальный уровень Na) × масса тела, кг × 0,6, где 0,6 – коэффициент. Так как в 1 л 0,9% раствора NaCl содержится 154 ммоль Na, пациенту в сочетании с коллоидами (альбумином) необходимо ввести количество раствора 0,9% NaCl = необходимое количество Na/154 ммоль Na.

### **Заместительная печеночная терапия**

При недостаточной эффективности традиционных (вышеописанных) методов интенсивной терапии ПечН, потенциально эффективными являются экстракорпоральные методы лечения. Существующие методы экстракорпоральной поддержки можно условно разделить на две группы: «биологические» и «небиологические».

Биологические системы поддержки печени не только облегчают выведение и метаболизацию токсинов, но и замещают функцию гепатоцитов. Такая поддержка осуществляется путем перфузии через цельный орган (человеческий или ксеногенный), перфузии отсепарированной плазмы через колонки с гепатоцитами свиньи или клетками гепатобластомы либо трансплантации гепатоцитов или стволовых клеток.

Систематический обзор с мета-анализом 25 РКИ, проведенный Alshamsi и соавторами [115], показал, что использование экстракорпоральных методов заместительной печёночной терапии (MARS, Biologic-DT, FPSA, ELAD, плазмаферез с гемоперфузией и др.) у пациентов с ОПечН и ОХПечН снижало риск летальности на 16%, а также уменьшало выраженность проявлений ПЭ.

«Небиологические» методы построены на процессах адсорбции и фильтрации, и замещают детоксикационную функцию печени. В современной клинической практике используются Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система (МАРС), сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (FPSA или Prometheus). Плазмообмен (ПО), плазмсорбция (ПС) и плазмофильтрация (ПФ) в настоящее время применяются, но только при недоступности истинных методов заместительной печеночной терапии (таких как MARS, FPSA с двойной каскадной плазмофильтрацией). Гемодиализ, гемофильтрация и гемосорбция представляют исторический интерес, так как в настоящее время не применяются изолированно для лечения ПечН.

*Плазмообмен – это метод, позволяющий отделить плазму от форменных элементов крови. В качестве замещения используются свежезамороженная плазма и альбумин. Бесспорно, ПО является более эффективным методом по сравнению с ГД, так как в состоянии удалять широкий спектр токсических веществ, включая АСТ (снизить уровень билирубина, ароматических аминокислот). Недостатком ПО является потребность в значительном количестве донорской плазмы, что может привести к развитию иммунологических реакций и повышает риск инфицирования пациента различными вирусами.*

*Плазмосорбция сочетает в себе преимущества, свойственные плазмообмену и гемосорбции, при этом лишена отрицательных факторов воздействия, свойственных этим методикам по отдельности. Метод плазмосорбции позволяет более селективно выводить из крови эндогенные патологические субстанции путем экстракорпорального разделения крови на фракции, выделения плазмы, ее перфузии через сорбент и возврата в кровяной ток. На этом принципе базируются методы альбуминового диализа и система Prometheus (Fractionated Plasma Separation and Adsorption – FPSA).*

*Селективная плазмофильтрация – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на перфузии крови через фракционаторы плазмы (массообменные устройства с супервысокопоточными мембранами с размером пор от 8 до 30 нм). Преимуществами метода являются эффективное удаление воспалительных медиаторов, молекул, сопоставимых по размеру с альбумином, и сохранение большей части факторов свертывания и фактора роста гепатоцитов. Потенциальной опасностью данной процедуры считается повышение онкотического давления плазмы крови, поступление в сосудистое русло жидкости из тканей с развитием симптомов гиперволемии. Недостатком селективной плазмофильтрации признано незначительное удаление низкомолекулярных веществ с большим объемом распределения (мочевина, креатинин и др.). Метод можно рекомендовать для использования у пациентов с механической желтухой с высокими значениями билирубина плазмы в качестве экстракорпоральной поддержки печени на этапе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения после оперативного разрешения холестаза.*

*Предпосылками для создания данных методов адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) послужили сведения о том, что альбумин является специфическим переносчиком токсинов в крови и результаты лабораторных исследований этого процесса. В экспериментальных работах было показано, что даже молекулы, тесно связанные с альбумином, например, неконъюгированный билирубин, могут быть удалены путем диализа при использовании специфических альбумин-непроницаемых диализных мембран и диализного*

раствора, содержащего альбумин. В исследованиях «in vitro» с использованием меченого альбумина было продемонстрировано, что токсины проходят через мембрану, и достигая диализного раствора, связываются альбумином. Движущей силой массивного транспорта альбуминсвязанных молекул из крови через мембрану служит большая доступность свободных мест связывания на молекулах высоко очищенного альбумина в камере диализата. Альбумин в рассматриваемой ситуации выступает в роли специфического молекулярного адсорбента, который восстанавливается в непрерывном режиме. Благодаря притягивающему эффекту альбумина, достигается удаление таких токсинов, как желчные кислоты, билирубин, ароматические аминокислоты, триптофан, жирные кислоты с короткой и длинной цепью, бензодиазепиноподобные вещества, являющиеся основными компонентами, обуславливающими эндогенную интоксикацию при ПечН и которые невозможно удалить в процессе ГД и ГФ.

При МАРС-терапии кровь в контуре приводится в движение с помощью роликового насоса аппарата “искусственная почка”. Кровь пропускается через альбумин – непроницаемую высокопоточную диализную мембрану. Диализирующий раствор, содержащий 20% альбумин, который находится в замкнутом контуре, приводится в движение роликовым насосом МАРС. Альбумин-содержащий диализат восстанавливается путем диализа с последующим прохождением сначала через колонку с угольным сорбентом, а затем через колонку с ионообменными смолами.

*Prometheus* сочетает сепарацию и адсорбцию фракционированной плазмы с гемодиализом. Система *Prometheus* состоит из двух экстракорпоральных контуров: контур циркуляции крови и контур циркуляции плазмы. Сепарация плазмы происходит с помощью высокопроницаемого фильтра. (коэффициент просеивания 0,6).

Технологии МАРС и *Prometheus* позволяют эффективно снизить уровень билирубина и других токсинов, образующихся при ПечН, а также уменьшить проявления печеночной энцефалопатии. Они снижают летальность у пациентов с ОХПечН, но не влияют на нее у пациентов с острой ПечН [116-123].

В 2002 году Steiner C. et al. опубликовали результаты анализа лечения 176 пациентов с ПечН на основе международного регистра по изучению эффективности МАРС [116]. Авторы статьи показали эффекты в виде снижения уровня билирубина, желчных кислот и регресс энцефалопатии, они сделали вывод, что МАРС является безопасным и эффективным методом терапии, позволяющим снизить летальность при различных формах ПечН.

*Hassanein T.I. et al. [117] в рандомизированном многоцентровом исследовании у пациентов с обострением хронической ПечН (ОХПечН) выявили достоверное уменьшение печеночной энцефалопатии на фоне терапии МАРС (ПЭ) (18,9% против 34%).*

*Saliba F. et al. в 2013 году провели рандомизированное мультицентровое (16 центров) исследование у 102 пациентов с острой ПечН [118]. Выживаемость составила 75,5% в группе без МАРС и 84,9% в группе МАРС терапии. Однако, исследователи не смогли дать окончательной оценки эффективности метода, так как у 66 из 102 пациентов перед МАРС терапией была проведена трансплантация печени.*

*Banares R. et al. в 2013 году представили результаты рандомизированного исследования RELIEF Trial [119]. Проанализировано 189 пациентов с ОХПечН. В группе МАРС терапии достоверно уменьшалась энцефалопатия (38,2% пациентов против 62,5%), а также уровень билирубина и креатинина. Однако, различий в 28-дневной выживаемости между группами выявлено не было.*

*Gerth H.U. et al. в 2017 году провели рандомизированное исследование эффективности МАРС терапии у 73 пациентов с острой ПечН [120]. Метод позволял эффективно снизить уровень билирубина, но его влияния на выживаемость обнаружено не было.*

*Эта же группа авторов в том же 2017 году провела рандомизированное исследование эффективности МАРС терапии у 101 пациента с ОХПечН и получила неплохие результаты [121]. 14-дневная выживаемость увеличилась на фоне МАРС терапии (9,5% смертности против 50% в группе сравнения), особенно разница была значимой у пациентов со 2-ой и 3-ей степенью ОХПечН на основе шкалы CLIF-SOFA.*

*В 2013 году был опубликован мета-анализ эффективности МАРС и Prometheus у пациентов с острой ПечН и ОХПечН [122]. В анализ было включено 19 рандомизированных исследований (566 пациентов с острой ПечН и 371 - с ОХПечН). Было показано, что оба метода снижали уровень билирубина и энцефалопатии и не увеличивали риск кровотечения как у пациентов с острой ПечН, так и у пациентов с ОХПечН. Доказано, что методы снижают смертность и потребность в трансплантации печени у пациентов с ОХПечН. У пациентов с острой ПечН оба метода не влияют на выживаемость и потребность в трансплантации печени.*

*Последний мета-анализ относительно эффективности применения МАРС и Prometheus был опубликован в 2016 году Shen Yi et al. [123]. Он включал 10 рандомизированных исследований 1682 пациентов с ОХПечН, из которых 842 получали МАРС или Prometheus терапию. Доказано, что методы снижают 1-месячную и 3-месячную летальность на 30%. Авторы предположили, что методы могут снизить на 30% и 6-*

месячную и 1-летнюю летальность, но для подтверждения этого, как они отметили, необходимы дальнейшие исследования.

Высокообъемный плазмообмен (ПО) позволяет эффективно снизить уровень билирубина и других токсинов, образующихся при ПечН, снижает летальность у пациентов с ПечН [124-127].

Larsen F.S. et al. [124] применяли ПО у пациентов с обострением хронической ПечН. В рандомизированном исследовании сравнили 62 пациентов, которым проводили ПО с 131 пациентом без ПО. 30-дневная выживаемость в группе ПО составила 41,9% против 25,2% в группе сравнения. Наиболее достоверной разницы в исходе была у пациентов с оценкой по шкале MELD 20-30 баллов – 50% и 31,7%, соответственно. В то же время у пациентов, имевших более 30 баллов по MELD, достоверной разницы между группами в выживаемости выявлено не было.

Larsen F.S. et al. В 2016 году провели мультицентровое рандомизированное исследование по применению ПО у пациентов с острой ПечН [125]. Участвовало 182 пациента. Из них 92 – в группе ПО. Использовался высокообъемный ПО (8-12 л или 15% от идеальной массы тела в течении 3 дней), замещение эксфузированной плазмы – на 100% донорской плазмой. Выживаемость в группе ПО была выше (58,7% против 47,8%), также наблюдалось более выраженное снижение признаков системной воспалительной реакции и снижение тяжести пациентов согласно шкале SOFA.

Lee J.Y. et al. [126] сравнили эффективность ПО и MAPC-терапии у пациентов с ПечН после трансплантации печени. У 15 пациентов выполнялся MAPC (41 сеанс), у 16 пациентов – ПО (105 сеансов). После MAPC терапии наблюдалось снижение уровня креатинина, мочевины, общего билирубина и аммиака; после ПО – общего билирубина, АЛТ, щелочной фосфатазы, а также нормализация ПТВ. Разницы в выживаемости между группами авторы не выявили (53% и 56%, соответственно).

Wan Yue-Meng et al. В 2017 году также сравнили эффективность ПО и MAPC-терапии у пациентов с обострением хронической ПечН [127]. В рандомизированном исследовании 33 пациента получали ПО, а 27 – MAPC-терапию. Показана сравнимая эффективность методов, различий в 12-недельной выживаемости между группами не выявлено.

**Рекомендация 22. У взрослых пациентов с обострением хронической печёночной недостаточности в качестве поддерживающей печёночной терапии рекомендуется проведение плазмообмена [128] (УДД – 1, УУР – В).**

Систематический обзор 16 исследований с мета-анализом, проведённый Ocskaу и соавторами [128], показал, что ПО является наилучшим вариантом поддерживающей терапии при ОХПечН по показателю трёхмесячной общей выживаемости пациентов, по

сравнению с такими системами заместительной печёночной терапии как MARS®, Prometheus®, ELAD®, и BioLogic-DT®.

Плазмосорбция (ПС) и плазмифльтрация эффективно снижают уровень билирубина и других токсических метаболитов, образующихся на фоне механической желтухи и холестаза [129-132].

Agani C.L. et al. [129] использовали ПС на основе сорбента Plasorba BR-350 у пациентов с холестазом после трансплантации печени. Проведено по три сеанса у каждого пациента с объемом обработанной плазмы 7500 мл. Показано эффективное снижение уровня билирубина.

Фомин А.М. с соавт. [130] применял ПС у пациентов с механической желтухой. Как и в предыдущем исследовании, оно было нерандомизированным и немногочисленным. Так же использовался сорбент Plasorda BR-350. После трех процедур было получено существенное снижение уровня общего билирубина, АЛТ и АСТ.

Сочетание сеансов плазмосорбции с последующей непрерывной венозной гемодифльтрацией использовали у пациентов с острой ПечН Li M. et al. [131]. Исследование было нерандомизированным и включало всего лишь 11 пациентов. Но тем не менее, авторы представляют хорошие результаты – 72,7% выживших пациентов.

Соколов А.А. с соавт. [132] использовал ПФ с фракционатором Evaclio 2С у пациентов с острой ПечН. Им удалось достоверно снизить уровень общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТ.

### **Критерии оценки качества медицинской помощи.**

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Да/нет</b>
1	У пациента с заболеванием печени выполнен скрининг на наличие печеночной энцефалопатии на основе критериев West-Haven	
2	У пациента с циррозом ЭКГ проведена оценка длительности интервала QT.	
3	При внутривенной седации пациентов с печеночной недостаточностью использовался пропофол	
4	Для лечения печёночной энцефалопатии назначена лактулоза	
5	Для лечения печёночной энцефалопатии назначен рифаксимин.	
6	При наличии у пациента спонтанного бактериального перитонита назначены антибиотики (цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны).	

## Список литературы

1. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2017; 66: 1047–1081.
2. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66: 541–553.
3. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // *Journal of Hepatology*. – 2014. - Vol. 61. – P. 642–659.
4. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – P. 397–417.
5. Kim W.R., Biggins S.W., Kremers W.K. et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018–1026.
6. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med*. 2005; 26: 587–597.
7. Rai R., Nagral S., Nagraly A. Surgery in a Patient with Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 238–246.
8. Møller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010; 53: 179–190.
9. Ruiz-del-Árbol L., Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(41): 11502-11521.
10. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
11. Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.
12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver// *Journal of Hepatology*. – 2012. - Vol. 57. – P. 399-420.
13. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006; 243: 373–379.
14. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 966–71.
15. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amoros A., Fernandez J., Holland-Fischer P. et al. The CLIF Consortium acute decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:831–840.
16. Li N., Huang C., Yu K., Lu Q., Shi G., Zheng J. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. The CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF SOFA, and CLIF-C ACLF. *Medicine* 2017; 96 (17): 6802.
17. Stoelting R.K., Dierdorf S.F. *Anesthesia and Co-existing Disease*, 4rd ed. Elsevier Health Sciences. 2002. - 798 p.
18. Fabian J.A. *Anesthesia for Organ Transplantation*. - Philadelphia: GB Lippincott, 1992. - 194 p.
19. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2015; vol. 62: S131–S143.
20. Soubhia A.F., Lauz S., Montero E.F., Menezes A, Mespaque LB, Facin E. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011 Sep-Oct;61(5):591-603, 324-30

21. Chondrogiannis K, Hadziyannis E, Fassoulaki A. Propofol or sevoflurane anaesthesia does not affect hepatic integrity as assessed by the M30 & M65 cell death markers & liver enzymes. *Indian J Med Res.* 2014 Nov;140(5):630-6.
22. Fujita Y, Kimura K, Hamada H, Takaori M. Comparative effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle. *Anesthesiology.* 1991 Aug;75(2):313-8
23. Abou Hussein M, Mahmoud F, Beltagy R, Hasanin A, Yassen K, Attar A. Desflurane compared to sevoflurane for cirrhotic patients undergoing major liver resection. A randomized control study. *Middle East J Anaesthesiol.* 2015 Jun;23(2):213-23.
24. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg.* 2000 Jul;91(1):206-12
25. Soubhia AF, Lauz S, Montero EF, Menezes A, Mespague LB, Facin E. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011 Sep-Oct;61(5):591-603, 324-30.
26. Murray J.M., Rowlands B.J., Trinick T.R.: Indocyanine green clearance and hepatic function during and after prolonged anaesthesia: Comparison of halothane with isoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 68:168-171.
27. Gatacel C., Losser M.R., Payen D.: The postoperative effects of halothane versus isoflurane on hepatic artery and portal vein blood flow in humans. *Anesth Analg* 2003; 96:740-745.
28. Gelman S.: General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:1762-1779.
29. Frink E.J., Morgan S.E., Coetzee A., et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992; 76:85-90.
30. Armbruster K., Noldge-Schomburg G., Dressler I.M.J, et al: The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 1997; 84:271-277.
31. Hartman J.C., Pagel P.S., Proctor L.T., et al: Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Can J Anaesth* 1992; 39:877-887.
32. Aneman A., Pontén J., Fändriks L., et al: Splanchnic and renal sympathetic activity in relation to hemodynamics during isoflurane administration in pigs. *Anesth Analg* 1995; 80:135-142.
33. Saxena R., Zucker S.D., Crawford J.M.: Anatomy and physiology of the liver. In: Zakim D, Boyer D, ed. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, Philadelphia: WB Saunders; 2003:3-30.
34. Matsumoto N., Kotzumi M., Sugai M.: Hepatobectomy-induced depression of hepatic circulation and metabolism in the dog is counteracted by isoflurane, but not by halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:850-854.
35. Crawford M.W., Lerman J., Saldivia V., et al: The effect of adenosine-induced hypotension on systemic and splanchnic hemodynamics during halothane or sevoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80:159-167.
36. Grundmann U., Zizzis A., Bauer C., Bauer M.: In vivo effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic sinusoidal microcirculation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:760-765.
37. Crawford M.W., Lerman J., Saldivia V., et al: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992; 75:1000-1006.
38. Conzen P.F., Vollmar B., Habazettl H., et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992; 74:79-88.
39. Bito H., Ikeda K.: Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82:173-176.
40. Ebert T.J., Messana L.D., Uhrich T.D., et al: Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86:662-667.

41. Jones R.M., Koblin D.D., Cashman J.N., et al: Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990; 64:482-487.
42. Nishiyama T., Yokoyama T., Hanaoka K.: Effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on arterial ketone body ratio and liver function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:347-351.
43. Obata R., Bito H., Ohmura M., et al: The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000; 91:1262-1268.
44. Kim J.W., Kim J.D., Yu S.B., Ryu S.J. Comparison of hepatic and renal function between inhalation anesthesia with sevoflurane and remifentanyl and total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl for thyroidectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Feb;64(2):112-6
45. Rothenberg D.M., Connor C.J, Tuman K.J. Анестезия и гепатобилиарная система. В кн: Анестезия Рональда Миллера/под редакцией Р. Миллера. Пер. с англ. под общей ред. К.М. Лебединского: в 4 т. – СПб.: Человек, 2015.
46. Zaleski L., Abello D., Gold M.I.: Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg* 1993; 76:353-356.
47. Ko J.S., Gwak M.S., Choi S.J., Yang M., Kim M.J., Lee J.Y., Kim G.S., Kwon C.H., Joh J.W. The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors *Transpl Int.* 2010.
48. Debaene B., Goldfarb G., Braillon A., et al: Effects of ketamine, halothane, enflurane, and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. *Anesthesiology* 1990; 73:118-124.
49. Tsai H, Lin Y, Ko C, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10:e0117585.
50. Watanabe K, Hikichi T, Takagi T, Suzuki R, Nakamura J, Sugimoto M, Kikuchi H, Konno N, Takasumi M, Sato Y, Hashimoto M, Irie H, Obara K, Ohira H. Propofol is a more effective and safer sedative agent than midazolam in endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices in patients with liver cirrhosis: a randomized controlled trial. *Fukushima J Med Sci.* 2018 Dec 8;64(3):133-141. doi: 10.5387/fms.2018-21. Epub 2018 Oct 21.
51. Wu J, Huang S, Chen Q, et al. The Influence of the severity of chronic virus related liver disease on propofol requirements during propofol-remifentanyl Anesthesia. *Yonsei Med J* 2013; 54:231–237.
52. Yoshida H., Kudo T., Sawada M., Saito J., Tonosaki M., Hirota K. Effects of propofol and ketamine on postoperative hepatic and renal function: comparison between fentanyl and remifentanyl as an adjuvant. *Masui.* 2012 Aug;61(8):794-9.
53. Ye L., Luo C.Z., McCluskey S.A., Pang Q.Y., Zhu T. Propofol attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in an in vivo rabbit model. *J Surg Res.* 2012 Dec;178(2):e65-70.
54. Servin F., Cockshott I.D., Farinotti R., et al: Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65:177-183.
55. Thomson I.A., Fitch W., Campbell D., et al: Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption: Studies in the anaesthetized greyhound. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:10-14.
56. González Gil A., Silván G., Illera J.C. Effects of barbiturate administration on hepatic and renal biochemical parameters in new zealand white rabbits. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2005 Nov;44(6):43-5.
57. Pandele G., Chaux F., Salvadori C., et al: Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1983; 59:123-126.
58. Couderc E., Ferrier C., Harberer J.P., et al: Thiopentone pharmacokinetics in patients with chronic alcoholism. *Br J Anaesth* 1984; 56:1393-1396.
59. Kalkan Y., Tomak Y., Altuner D., Tumkaya L., Bostan H., Yilmaz A., Unal D., Kara A., Turan A. Hepatic effects of ketamine administration for 2 weeks in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2013
60. Duvaldestin P., Chauvin M., Lebrault C., et al: Effect of upper abdominal surgery and cirrhosis upon the pharmacokinetics of methohexital. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:159-163.

61. Trouvin J.H., Farinotti R., Haberer J.P., et al: Pharmacokinetics of midazolam in anaesthetized cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1988; 60:762-767.
62. Baughman V.L., Cunningham F.E., Layden T.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic effects of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Anesth Analg* 2000; 90(Suppl):S391.
63. Tegeder I., Lötsch J., Geisslinger G.: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:17-40.
64. Haberer J.P., Schoeffler P., Couderc E., et al: Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982; 54:1267-1270.
65. Raucoules-Aimé M., Kaidomar M., Levron J.C., et al: Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 84:1019-1024.
66. Dershwitz M., Hoke J.F., Rosow C.E., et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84:812-820.
67. Dumont L., Picard V., Marti R.A., et al: Use of remifentanyl in a patient with chronic hepatic failure. *Br J Anaesth* 1998; 81:265-267.
68. Tanaka N., Nagata N., Hamakawa T., Takasaki M.: The effect of dopamine on hepatic blood flow in patients undergoing epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85:286-290.
69. Darling J.R., Murray J.M., Hainsworth A.M., et al: The effect of isoflurane or spinal anesthesia on indocyanine green disappearance rate in the elderly. *Anesth Analg* 1994; 78:706-709.
70. Vagts D.A., Iber T., Puccini M., et al: The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth Analg* 2003; 97:1824-1832.
71. Kennedy Jr.W.F., Everett G.B., Cobb L.A., et al: Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high spinal anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 1970; 49:1016-1024.
72. Greitz T., Andreen M., Irestedt L.: Haemodynamic and oxygen consumption in the dog during high epidural block with special reference to the splanchnic region. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27:211-217.
73. Bion JF1, Bowden MI, Chow B, Honisberger L, Weatherley BC. Atracurium infusions in patients with fulminant hepatic failure awaiting liver transplantation. *Intensive Care Med.* 1993;19 Suppl 2:S94-8.
74. Chow B1, Bowden MI, Ho E, Weatherley BC, Bion JF. Pharmacokinetics and dynamics of atracurium infusions after paediatric orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2000 Dec;85(6):850-5.
75. De Wolf AM1, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Cook DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1996 May;76(5):624-8.
76. Kiamanesh D, Rumley J, Moitra V. Monitoring and managing hepatic disease in anesthesia. *Brit J Anaesth* 2013; 111:i50–i61.
77. Cammu G., Bossuyt G., De Baerdemaeker L., et al: Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation. *J Clin Anesth* 2002; 14:135-139.
78. Fujita A, Ishibe N, Yoshihara T, et al. Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52:54–58.
79. Head-Rapson A.G., Devlin J.C., Parker J.C.: Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1994; 73:613-618.
80. Thomas S.D., Boyd A.H.: Prolonged neuromuscular block associated with acute fatty liver of pregnancy and reduced plasma cholinesterase. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:245-249.
81. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.

82. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
83. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
84. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–312.
85. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
86. Cao Q, Yu CB, Yang SG, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(1):9-16. doi:10.1016/j.hbpd.2018.01.005
87. Kircheis G, Nilus R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1360.
88. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
89. Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916–922.
90. Jiang Q., Xue-Hua J., Ming-Hua Z. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(1): 9-14.
91. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012;56:915A–916A, (abstr. 1546).
92. Higuera-de-la-Tijera F, Servhn-Caamaco AI, Salas-Gordillo F, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:3015891. Published 2018 Jul 10. doi:10.1155/2018/3015891
93. Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841–855.
94. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
95. Benmassaoud A, Freeman SC, Roccarina D, et al. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD013123. Published 2020 Jan 16. doi:10.1002/14651858.CD013123.pub2
96. Sola-Vera J, Micana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37: 1147–1153.
97. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int* 2006;26: 46–54.
98. Rimola A, Salmerny JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.
99. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rhos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.
100. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 75–84.

101. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
102. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
103. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
104. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
105. Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD013103. Published 2019 Sep 12. doi:10.1002/14651858.CD013103.pub2
106. Nanda A, Reddy R, Safraz H, Salameh H, Singal AK. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(4):360-367. doi:10.1097/MCG.0000000000000913
107. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0431. doi:10.1097/MD.00000000000010431
108. Abid S. et al. Terlipressin vs Octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104: 21-29.
109. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002147.
110. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2020;71(1):235-246. doi:10.1002/hep.30794
111. Kovalic AJ, Majeed CN, Samji NS, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Systematic review with meta-analysis: abnormalities in the international normalised ratio do not correlate with periprocedural bleeding events among patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1298-1310. doi:10.1111/apt.16078
112. Miao Z, Lu J, Yan J, Lu L, Ye B, Gu M. Comparison of Therapies for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2020;42(7):1246-1275.e3. doi:10.1016/j.clinthera.2020.04.014
113. Sharma M, Singh S, Desai V, et al. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Hepatology*. 2019;69(4):1657-1675. doi:10.1002/hep.30220
114. Ahluwalia V., Wade J.B., Thacker L. et al. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59:467–473.
115. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):1-16. doi:10.1007/s00134-019-05783-y
116. Steiner C., Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry // *Liver*. – 2002. – Vol.22. – №2. – P. 20 – 25.
117. Hassanein T.I., Tofteng F., Brown R.S. et al. Randomized Controlled Study of Extracorporeal Albumin Dialysis for Hepatic Encephalopathy in Advanced Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-1862.
118. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, Barange K, Perrigault PF, Belnard M, Ichai P, Samuel D. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159(8): 522-31.

119. Banares R., Nevens F., Larsen F.S. et al. Extracorporeal Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The RELIEF Trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153-1162.
120. Gerth HU, Pohlen M, ThoÈlking G, PavenstaÈdt H, Brand M, Wilms C. et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLoS ONE* 2017; 12(4): e0175529.
121. Gerth H.U., Pohlen M., Brand M. et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure—A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45: 1616–1624.
122. Zheng Z., Li X., Li Z., Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression *Experimental and therapeutic medicine* 2013; 6: 929-936.
123. Shen Yi, Wang Xu-Lin, Wang Bin et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine* 2016; 95(3): e2506.
124. Larsen F.S., Schmidt L.E., Wendon J. et al. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure // *Hepatology*. – 2010. – Vol.52. – P. 376A.
125. Larsen F.S., Schmidt L.E., Bernsmeier C., Rasmussen A., Isoniemi H., Patel V.C., Triantafyllou E., Bernal W., Auzinger G., Shawcross D., Eefsen M., Bjerring P., Clemmesen J.O., Hockerstedt K., Frederiksen H.J., Hansen B., Antoniadis C.G., Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 64(1): 69-78.
126. Lee J.Y., Kim S.B., Chang J.W., Park S.K., Kwon S.W., Song K.W., Hwang S., Lee S.G. Comparison of the molecular adsorbent recirculating system and plasmapheresis for patients with graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42(7): 2625-2530.
127. Yue-Meng Wan., Yu-Hua Li., Zhi-Yuan Xu., Jing Yang., Li-Hong Yang., Ying Xu., Jin-Hui Yang Therapeutic plasma exchange versus double plasma molecular absorption system in hepatitis B virus-infected acute-on-chronic liver failure treated by entecavir: A prospective study. *Clin Apher.* 2017; 1–9.
128. Ocskay K, Kanjo A, Gede N, et al. Uncertainty in the impact of liver support systems in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):10. Published 2021 Jan 18. doi:10.1186/s13613-020-00795-0
129. Adani G.L., Lorenzin D., Currò G., Sainz-Barriga M., Comuzzi C., Bresadola V., Avellini C., Baccarani U. Selective Bilirubin Removal by Plasma Treatment With Plasorba BR-350 for Early Cholestatic Graft Dysfunction. *Transplantation Proceedings.* 2007; 39: 1904–1906.
130. Фомин А.М., Лобаков А.И., Титова Г.В., Захаров Ю.И. Оценка эффективности плазмосорбции (Liver Support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой. *Альманах клинической медицины.* 2015; 40: 101–108.
131. Li M., Wang Z., Wang Y. Part of plasmapheresis with plasma filtration adsorption combined with continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute liver failure. *Experimental and therapeutic medicine* 2016; 12: 2582-2584.
132. Соколов А.А., Захаров М.В., Бельских А.Н. Возможности селективной плазмочистиции при заболеваниях печени. *Эфферентная терапия* 2013; 9(1): 103-104.
133. Владимиров А.Г., Кулес В.Г., Андреев Д.А. Состояние системы цитохрома Р-450 у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика,* 2008; 7(4)
134. Alraish et al. Pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with liver failure defined by maximal liver function capacity test (LiMAx). *Ann. Intensive Care* (2020) 10:106.
135. Bernal, W., Williams, R. Beyond KCH selection and options in acute liver failure. *Hepatology Int* 12, 204-213 (2018).

## **Приложение А1. Состав Рабочей группы**

**Заболотских Игорь Борисович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, первый вице-президент ФАР, Краснодар, отв. редактор.

**Громова Елена Георгиевна** - д.м.н., профессор, врач ОРИТ №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва.

**Кузовлев Артем Николаевич** - д.м.н., заместитель директора-руководитель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), член Президиума общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», г. Москва.

**Лебединский Константин Михайлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Президент ФАР России, Санкт-Петербург

**Лубнин Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, зав. отделением анестезиологии и реанимации ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, председатель Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, Москва

**Осовских Виктор Васильевич** – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Синьков Сергей Васильевич** – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, зам. гл. врача по мед. части ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, Краснодар.

**Хорошилов Сергей Евгеньевич** - д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, начальник отделения гемодиализа, Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва.

**Шадрин Роман Владимирович** – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, Краснодар

**Щеголев Алексей Валерианович**, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, начальник кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, главный анестезиолог-реаниматолог МО

РФ, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, председатель Санкт-Петербургского научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов, член Президиума ФАР, Санкт-Петербург

Все члены рабочей группы являются членами общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов-реаниматологов».

Конфликт интересов отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки методических рекомендаций

Целевая аудитория методических рекомендаций:

1. Врачи-анестезиологи-реаниматологи;

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности доказательств (УДД) и уровню убедительности рекомендаций (УУР) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме, согласно критериям приказа МЗ РФ № 103N от 28 февраля 2019 г.

Таблица А2-1

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2-2

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица А2-3**

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)  
для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления методических рекомендаций**

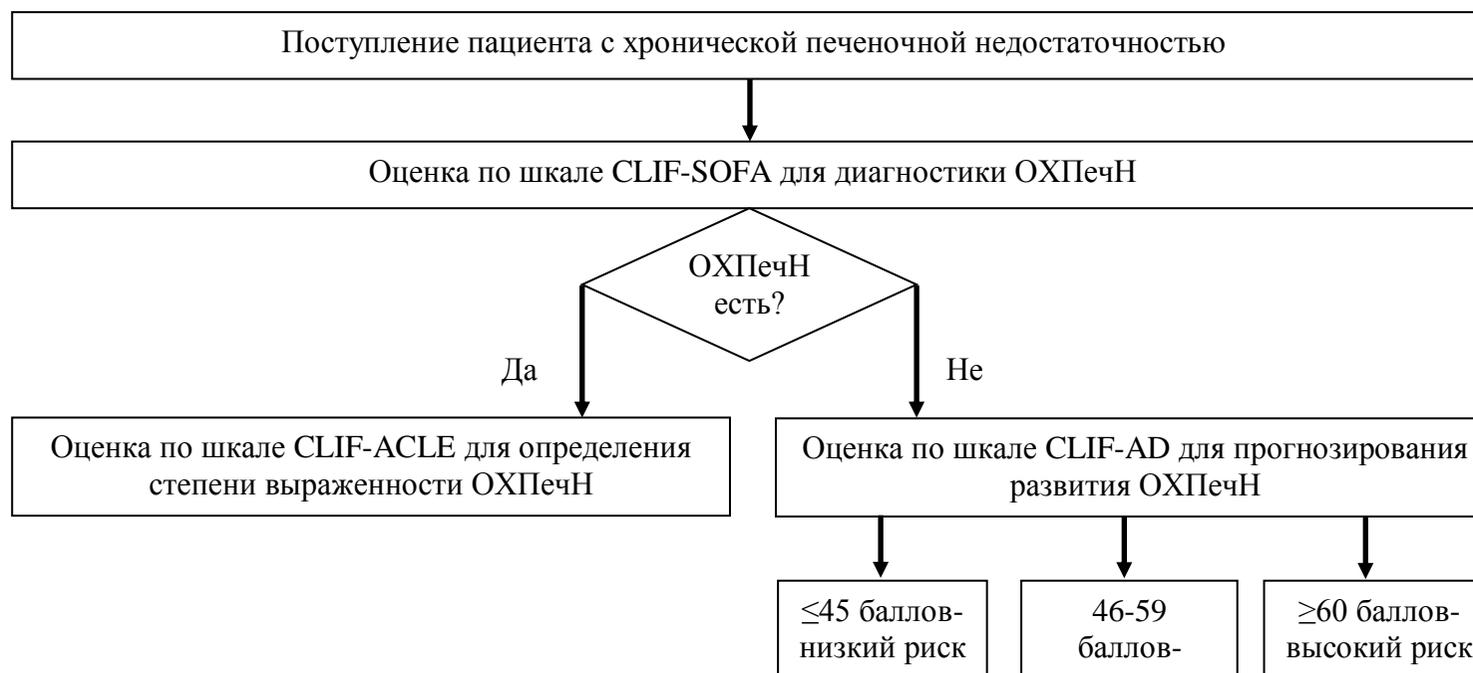
Методические рекомендации обновляются каждые 3 года.

**Приложение А3. Связанные документы**

Данные методические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

- 1) Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 года N 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»
- 2) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
- 3) Приказ Министерства здравоохранения РФ N 103н от 28 февраля 2019 года «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

**Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Диагностический алгоритм применения шкал CLIF- SOFA у пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПечН)**



## Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента. Интенсивная терапия синдромов печеночной недостаточности



## **Приложение В. Информация для пациента**

В связи с наличием у Вас подтвержденного заболевания печени, перед операцией будет изучена функция печени и использованы специализированные оценочные шкалы. Во время оперативного вмешательства при анестезиологическом пособии будут использоваться препараты, оказывающие минимальное влияние на функцию печени. Во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в послеоперационном периоде возможно развитие осложнений, связанных с патологией печени. В этом случае могут быть использованы дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на устранение и предупреждение подобного рода осложнений.

## Приложение Г 1. Шкала АУДИТ (тест расстройств от употребления алкоголя)

1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?				
(0) Никогда	(1) 1 раз в месяц или реже	(2) 2-4 раза в месяц	(3) 2-3 раза в неделю	(4) 4 или более раз в неделю
2. Сколько стандартных порций алкогольного напитка Вы выпиваете в тот день, когда употребляете алкоголь?				
(0) 1 или 2	(1) 3 или 4	(2) 5 или 6	(3) От 7 до 9	(4) 10 или более
3. Как часто Вы выпиваете 6 или более стандартных порций?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год Вы замечали, что, начав пить алкогольные напитки, не можете остановиться?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за чрезмерного употребления алкоголя Вы не смогли сделать то, что делаете обычно?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам необходимо было опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после того, как Вы много выпили накануне?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год Вы испытывали чувство вины или угрызения совести после выпивки?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, потому что вы были пьяны?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-то другой травму по причине чрезмерного употребления вами алкогольных напитков?				
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году		(4) Да, в прошлом году	
10. Кто-нибудь из родственников, друг, врач или другой медицинский работник выражали озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя или предлагали Вам уменьшить количество употребляемого алкоголя?				
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году		(4) Да, в прошлом году	

Примечание: Стандартная порция соответствует 10 мл этилового спирта.

## Приложение Г2. Классификация Child-Turcotte

Параметры	Группы		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (>3,0)
Альбумин, г/л	>35	30-35	<30
Асцит	отсутствует	компенсированный медикаментозно	не поддающийся лекарственной терапии
Неврологические нарушения	отсутствуют	слабовыраженные	Выраженные
Питание	хорошее	пониженное	Кахексия
Операционно- анестезиологический риск	низкий (5%)	умеренный (10%)	высокий (50%)

### Приложение Г3. Система оценки Child-Turcotte-Pugh

Переменные	Баллы		
	1	2	3
Стадия энцефалопатии	нет	1 и 2	3 и 4
Асцит	нет	легкий	выраженный
Билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (>3,0)
Альбумин, г/л	>35	28-35	< 28
Увеличение протромбинового времени (сек) или МНО	1-4 (<1,3)	4-6 (1,3-1,5)	>6 (>1,5)

#### Приложение Г4. Шкала CLIF-C OF для диагностики ОХПечН

Система органов	Оценка = 1	Оценка = 2	Оценка = 3
Печень, билирубин, мг/дл	<6	6-12	>12
Почки, креатинин, мг/дл	<2	2-3,5	≥3,5 или диализ
Головной мозг, степень (критерии Уэст-Хейвен)	0	1-2	3-4
Гемостаз, МНО	<2,0	2,0-2,5	≥2,5
Кровообращение, среднее АД, мм рт.ст.	≥ 70	< 70	Вазопрессоры
Дыхательная система, PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> или SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	>300 > 357	≤300 и >200 > 214 и ≤357	≤200 ≤214

**Приложение Г5. Диагностика печеночной энцефалопатии (критерии West-Haven) (рекомендации Европейской ассоциации по исследованию печени, 2014)**

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
Стадия I (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмахистый тремор, изменение почерка
Стадия II (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствуют	Арефлексия, потеря тонуса