

УДК 616.36-008.64-085.38.246.2

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Р. Э. Якубцевич (jackruslan@tut.by), В. А. Предко (viktor912@rambler.ru)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь, Гродно

Введение. В последние десятилетия экстракорпоральное очищение крови применяется у разных категорий пациентов. Однако механизмы воздействия данных методов на гомеостаз изучены недостаточно. Методика экстракорпоральной поддержки печени, селективно удаляющей альбумин-связанные токсины, используется в крупных отделениях интенсивной терапии. В то же время в ряде центров все же применяют гемокарбоперфузию как альтернативу экстракорпоральной поддержке при печеночной недостаточности.

Материалы и методы. В проспективном, рандомизированном исследовании изучено влияние экстракорпоральной поддержки печени «Prometheus» и гемокарбоперфузии через сорбент «Симплекс-Ф» на транспортные свойства альбумина у 29 пациентов с печеночной недостаточностью. Все пациенты были разделены на две группы. Пациентам группы 1 (19 чел.) в лечение включали от 1 до 3 процедур экстракорпоральной поддержки печени с помощью технологии «Prometheus» (Fresenius, Germany). У 10 пациентов группы 2 использовали гемокарбоперфузию через сорбент «Симплекс-Ф». Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 7.

Результаты. Установлено, что использование гемокарбоперфузии через сорбент «Симплекс-Ф» не оказывает достоверного влияния на транспортную способность альбумина (40,7%).

Заключение. Применение технологии «Prometheus» у пациентов с печеночной недостаточностью позволяет восстановить утраченную транспортную функцию альбумина с 31,5 до 83,2%, удалить альбуминсвязанные и водорастворимые токсины, стабилизировать гемодинамические показатели, уменьшить проявления цитолитического и холестатического синдромов.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, альбумин, транспортные свойства альбумина, гемокарбоперфузия, экстракорпоральная поддержка печени.

APPLICATION OF HEMOCARBOPERFUSION AND EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE DURING THE EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION

R. Je. Jakubceвич , V. A. Predko

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Background. In recent years scientists have actively used extracorporeal blood purification in different categories of patients. However, the way these methods influence homeostasis has been studied insufficiently. The technique of the extracorporeal liver support, selectively removing albumin-bound toxins, is now used in large ICU rather actively. At the same time, the number of centres uses haemocarbo-perfusion as an alternative to extracorporeal support in hepatic failure.

Materials and methods. The effect of extracorporeal liver support with "Prometheus" and haemocarbo-perfusion through the "Simplex-F" sorbent on the transport properties of albumin in 29 patients with hepatic insufficiency has been analyzed in a prospective, randomized trial. All the patients were divided in two groups. Group I (19 patients) underwent 3 extracorporeal liver support procedures with «Prometheus» technology (Fresenius, Germany). In Group II 10 patients got haemocarbo-perfusion through the "Simplex-F" sorbent. The number of sessions ranged from 3 to 7.

Results. As a result, it has been stated that the use of haemocarbo-perfusion through the sorbent "Simplex-F" does not cause any significant impact on the albumin transport ability (40,7%) in patients with hepatic insufficiency.

Conclusion. The use of «Prometheus» technology enables to restore the lost albumin transport function from 31,5% to 83,2%, to remove albumin-bound and water-soluble toxins to stabilize haemodynamics, reduce the symptoms of cytolytic and cholestatic syndromes.

Keywords: liver failure, albumin, transport properties of albumin, haemocarbo-perfusion, extracorporeal liver support.

Введение

Клиницистами в последние годы высказано предположение, что экстракорпоральное очищение крови может улучшить клинические исходы у пациентов с сепсисом, имеющих или не имеющих острое почечное повреждение ввиду

того, что удаление медиаторов воспаления и бактериальных токсинов из циркуляции уменьшает воспалительные реакции, которые приводят к повреждению органов [1]. Использование угольных гемосорбентов на сегодняшний день ограничено в интенсивной терапии ввиду от-

сутствия селективности в экстракции токсинов и ядов, а публикации последних лет указывают на эффективность угольных гемосорбентов лишь при отравлении карбамазепином [2], противэпилептическим препаратом фенитоином [3, 4], амитриптиллином [5], при передозировке метотрексата [6], а также при интоксикации левотироксином [7]. Одной из наиболее новых методик экстракорпорального очищения крови стала методика экстракорпоральной поддержки печени (ЭПП), которая, собственно, совмещает несколько способов детоксикации – плазмаадсорбцию и гемодиализ. Причем в клинических центрах мира используют 2 ее разновидности – это систему MARS (Teraclin-Gambro, Германия) и Prometheus (Fresenius, Германия). Позитивные результаты применения системы MARS установлены в контролируемом, проспективном, рандомизированном исследовании и сообщены S. R. Ash в 2002 г. Автор указал на эффективное снижение билирубина, аммиака, креатинина и IL-1 в плазме после проведения MARS-терапии [8]. Об эффективности MARS-терапии в комбинации с продленной вено-венозной гемодиализацией, в элиминации билирубина, указывали L. S. Chawla и другие [9]. Проспективное клиническое исследование экстракорпоральной поддержки печени с помощью Prometheus было оценено на 10 пациентах с гепаторенальным синдромом. Авторами показано отсутствие осложнений от проведенных процедур, а также снижение уремических показателей, билирубина и коррекции кислотно-основного состояния крови [10].

В качестве маркера критического состояния пациента в литературе описан важный факт: играет огромную роль не только количество белка, но и «качество», его способность связывать и переносить различные вещества, то есть выполнять полноценную транспортную функцию и, следовательно, удалять из организма токсичные метаболиты, медиаторы воспаления, свободные радикалы. Это актуально и у пациентов с печеночной недостаточностью.

Цель исследования – изучить влияние экстракорпоральной поддержки печени и гемокоррекции на связывающую способность альбумина и параметры гомеостаза при печеночной недостаточности.

Материал и методы

В открытое, проспективное, рандомизированное исследование были включены 29 пациентов с печеночной недостаточностью. Основные причины, приведшие к ее возникновению, следующие: фульминантный некроз печени в результате острого отравления бледной поганкой (4 пациента), острое отравление суррогатами алкоголя (6 пациентов), медикаментозный гепатит на фоне лечения рифампицином (2 пациента), синдром

полиорганной дисфункции на фоне сепсиса (10 пациентов), хроническая печеночная недостаточность, развившаяся в результате тяжелого течения парентерального вирусного гепатита С (5 пациентов) и хронической алкогольной болезни печени (2 пациента). У 16 пациентов была отмечена печеночная энцефалопатия в виде сопора, оцененная по Глазго в $7,2 \pm 1,4$ балла. 21 пациент нуждался во вспомогательной вентиляции легких, 12 для поддержания гемодинамики требовали инотропной или вазопрессорной поддержки, у 14 пациентов имело место острое почечное повреждение, оцениваемое нами по шкале RIFLE в стадии F.

Все пациенты получали традиционное лечение: инфузионная детоксикационная терапия (глюкоза, полиэлектrolитные растворы), энтеросорбция (активированный уголь или полифепан), гепатопротекторы (эссенциале, гепатил, гептрал и др.), при хронической печеночной недостаточности – глюкокортикостероиды (преднизолон, медрол). С помощью генератора случайных чисел рандомизировали участников исследования в 2 группы. Пациентам группы 1 (19 чел.) в лечение включали процедуру экстракорпоральной поддержки печени на аппарате «Prometheus». До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Скорость кровотока через двухпросветный, центральный венозный катетер составляла 200-220 мл/мин, скорость тока плазмы – 250 мл/мин, скорость тока диализата – 300 мл/мин. Альбумин из крови отделяли с помощью фильтра «Albuflow». Перфузию альбумина выполняли через адсорберы «Prometh 1» и «Prometh 2». Элиминацию «уремических токсинов», коррекцию электролитного и гидробаланса, а также pH проводили посредством гемофильтра AV600. Длительность процедуры составила 6-9 часов. Число сессий за время лечения было от 1 до 3.

У 10 пациентов группы 2 использовали гемокоррецию через сорбент «Симплекс-Ф». Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 фирмы Fresenius. Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф», после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 100 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 7.

В работе изучали основные гемодинамические, лабораторные (биохимические, гема-

тологические) показатели по общепринятым методикам.

Связывающую способность альбумина изучали способом определения эндогенной интоксикации с использованием тиазолидина [11].

Статистическая обработка материала выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) непараметрическими методами. Данные приведены в виде «медиана (нижняя квартиль – верхняя квартиль)». Сравнение переменных проводили с помощью теста Вилкоксона. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение

При изучении параметров гемодинамики отмечено достоверное снижение тахикардии и увеличения среднего АД после проведения сеанса

Таблица 1. – Клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	Группа 1 («Prometheus»)	Группа 2 («Симплекс-Ф»)
Средний возраст пациентов, годы	47 (41;54)	51 (45;56)
Тяжесть состояния пациентов при поступлении по шкале APACHE II, баллы	12 (9;16)	11 (8;15)

Таблица 2. – Изменение параметров гемодинамики

Показатель	До сеанса		После сеанса	
	Группа 1 «Prometheus»	Группа 2 («Симплекс-Ф»)	Группа 1 «Prometheus»	Группа 2 («Симплекс-Ф»)
Среднее АД, мм рт.ст.	67 (60;78)	69 (62;80)	75 (67;90) p=0,03*	70 (64;79) p=0,7*
ЧСС в 1 мин	103 (88; 117)	102 (85;113)	90 (60;97) p=0,02*	101 (84;110) p=0,3*

Примечание: * – уровень p по отношению к началу лечения

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в ходе проведения экстракорпорального очищения крови

Показатель	До сеанса		После сеанса	
	Группа 1 Prometheus	Группа 2 Симплекс-Ф	Группа 1 Prometheus	Группа 2 Симплекс-Ф
Общий билирубин, мкмоль/л	501 (432;567)	230 (211;301)	250 (221;320) p=0,0001*	211 (197;295) p=0,8*
Общий белок, г/л	55 (50;60)	53 (50;58)	54 (50;57)	53 (50;58)
Мочевина, ммоль/л	7 (5;9)	7 (5;10)	7 (5;9)	8 (6;9)
Креатинин, ммоль/л	115 (90;131)	110 (98;125)	85 (75;97) p=0,06*	107 (97;124) p=0,5*
АсАТ, ЕД/л	1870 (1654;1987)	900 (705;1101)	265 (194;323) p=0,0001*	704 (543;956) p=0,7*
АлАТ, ЕД/л	2997 (2567;3987)	1326 (1234;2591)	200 (154;246) p=0,0001*	1150 (1020;1276) p=0,5*

Примечание: * – уровень p по отношению к началу лечения

«Prometheus» (табл. 2). У пациентов при использовании «Симплекс-Ф» достоверного изменения в параметрах гемодинамики не наблюдалось.

Анализ биохимических параметров представлен в таблице 3.

Изучалась также связывающая способность альбумина после каждой процедуры (табл. 4).

Данные по изменению в системе гемостаза представлены в таблице 5.

Изучалась также связывающая способность альбумина после каждой процедуры (табл. 4).

Данные по изменению в системе гемостаза представлены в таблице 5.

В ходе всех процедур экстракорпоральной поддержки печени замечены позитивные эффекты воздействия данной методики на многие показатели жизнедеятельности организма. Причем клиническое улучшение уже спустя 3 часа после проведения процедуры отметили все без исключения пациенты. Субъективно, пациенты отметили прилив сил, уменьшение слабости. Объективно, уменьшились проявления так называемой печеночной энцефалопатии также во всех случаях, уменьшилась желтуха после проведения 1-й процедуры. Следует отметить, что во время проведения всех процедур экстракорпоральной поддержки печени не выявлено каких-либо гемодинамических катастроф. Напротив отмечено снижение ЧСС и увеличение

среднего артериального давления после процедуры, что, конечно же, обусловлено, по данным литературы, элиминацией сывороточных маркеров циркуляторной дисфункции, таких как плазменный активатор ренина, альдостерон, норэпинефрин, вазопрессин, оксид азота.

У пациентов при использовании «Симплекс-Ф» достоверного изменения в параметрах гемодинамики не наблюдалось. Только лишь 40% пациентов при проведении гемокарбоперфузии отметили уменьшение проявления печеночной энцефалопатии (после 3-й процедуры).

При анализе биохимических параметров выявлено, что имеет место достоверное уменьшение общего билирубина (на 50%) в группе 1, а также аланин- и аспаратаминотрансферазы сразу же после проведения сеанса экстракорпоральной поддержки печени (табл. 3). Уменьшение уровня холестаза, конечно же, связано и с удале-

Таблица 4. – Динамика изменения связывающей способности альбумина

Связывающая способность альбумина, %	Группа 1 «Prometheus»	Группа 2 «Симплекс-Ф»
До 1 сеанса	31,5 (19;44)	37,2 (22,3; 57,1)
p		0,3**
После 1 сеанса	62,3 (47;82)	36,0 (20,7; 54,1)
p	0,0002*	0,1*; 0,012**
После 2 сеанса	82,1 (62;97)	40,5 (35,4; 54,3)
p	0,0001*	0,9*; 0,003**
После 3 сеанса	77,18 (70;81)	43,0 (35,7; 47,0)
p	0,0001*	0,7*; 0,004**
После всех сеансов	83,2 (73;98)	40,7 (31,0; 43,3)
p	0,0001*	0,5*; 0,001**

Примечание: * – уровень p по отношению к началу лечения; ** – уровень p по отношению к исходному этапу лечения в группе 1

Таблица 5. – Динамика параметров гемостаза

Показатель	До сеанса Группа 1	После сеанса Группа 1	До сеанса Группа 2	После сеанса Группа 2
Фибриноген, г/л	3 (2;5)	2,5 (1,5;4) p=0,1*	3 (2,5;4)	5 (4,5;8) p=0,07*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	220 (201;275)	128(105;145) p=0,03*	212 (197;256)	200 (185;230) p=0,09*

Примечание: * – уровень p по отношению к началу лечения

нием желчных кислот и желчных солей, активно накапливающихся при внутрипеченочном холестазае и способных при определенных условиях активизировать процессы апоптоза и некроза гепатоцитов. Кроме того, выявлена тенденция к уменьшению уровня креатинина плазмы после процедуры, несмотря на то, что до процедуры цифра этого показателя была повышена лишь незначительно.

При применении геморкарбоперфузии через сорбент «Симплекс-Ф» после одного сеанса не происходило статистически значимого уменьшения биохимических показателей крови.

В результате применения Prometheus связывающая способность альбумина увеличилась с 31,5 до 62,3% после первой процедуры, а после всех остальных – 83,2%. Напротив, использование гемокорбоперфузии через сорбент

«Симплекс-Ф» достоверно не повлияло на связывающую способность альбумина ни после 1-й процедуры, ни после проведенного курса гемосорбций.

При изучении связывающей способности альбумина отмечено улучшение качественного состава альбумина при использовании технологии Prometheus, что позволило не только удалять токсические вещества, но и улучшить качественные свойства альбуминсвязывающей способности (табл. 4).

Некоторые нежелательные изменения в ходе экстракорпоральной поддержки печени отмечены и в системе гемостаза, которые проявились достоверным снижением числа тромбоцитов после процедуры и тенденцией к уменьшению концентрации фибриногена (табл. 5). Объяснение таких изменений может основываться как на использовании достаточно массивной антикоагуляции, необходимой для адекватного проведения процедуры, так и системы экстракорпорального контура, возможно, способного травмировать элементы гемостаза.

При проведении гемокорбоперфузии наблюдается тенденция к увеличению содержания фибриногена и снижения уровня тромбоцитов.

Выводы

1. Применение экстракорпоральной поддержки печени с помощью системы «Prometheus» у пациентов с печеночной недостаточностью приводит к значительному клиническому улучшению, позволяет стабилизировать гемодинамические показатели, способствует регрессу печеночной недостаточности, восстановлению утраченной транспортной функции альбумина, успешному удалению альбуминсвязанных и водорастворимых токсинов, уменьшению проявления цитолитического и холестатического синдромов.

2. Использование гемокорбоперфузии через сорбент «Симплекс-Ф» не оказывает достоверного влияния на транспортную способность альбумина.

3. Применение многочисленных сеансов гемокорбоперфузии не приводит к значимому изменению связывающей способности альбумина. Проведение лишь одного сеанса ЭПП с помощью «Prometheus», напротив, ведет к достоверному повышению транспортных свойств альбумина.

References

- Shum HP, Yan WW, Chan TM. Extracorporeal blood purification for sepsis. *Hong Kong Med J.* 2016;22(5):478-485.
- Isik Y, Soyoral L, Karadas S, Emre H, Cegin MB, Goktas U. Effectivity of one session charcoal hemoperfusion treatment in severe carbamazepine poisoning. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(8):749-751. doi: 10.5812/ircmj.7516.
- Kumar PP, Lingappa L, Shah MA, Shaikh FA. Charcoal haemoperfusion for phenytoin intoxication. *Indian Pediatr.* 2012;49(2):152-153.
- Anseeuw K, Mowry JB, Burdman EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Laverne V, Nolin TD. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):187-197. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.031.
- Bek K, Ozkaya O, Mutlu B, Dagdemir A, Sungur M, Acikgoz Y, Islek I, Baysal K. Charcoal haemoperfusion in amitripr-

- tyline poisoning: experience in 20 children. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(3):193-197. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.00922.x.
6. Nemoto T, Imai C, Kaneko U, Takachi T, Iwabuchi H, Tanaka A, Nakamura G, Ogose A, Uchiyama M. Effect of charcoal hemoperfusion for removal of plasma methotrexate in a patient with acute renal failure. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;26(7):520-525.
 7. Kreisner E, Lutzky M, Gross JL. Charcoal haemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication. *Thyroid*. 2010;20(2):209-212. doi: 10.1089/thy.2009.0054.
 8. Ash SR. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2002;9(1):3-18.
 9. Chawla LS, Georgescu F, Abell B, Seneff MG, Kimmel PL. Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;45(3):51-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.023.
 10. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif.* 2005;23(4):298-302. doi: 10.1159/000086552.
 11. Stepuro II, Spas VV, Sokolovskaja SN, Kukresh MI, inventors; Institut Biohimii Akademii Nauk BSSR, assignee. Sposob opredelenija jendogennoj intoksikacii. BY patent 1827634. 1993 Feb 07. (Russian).

Поступила: 12.10.2018

Принята к печати: 08.11.2018



Мазанкова, Л. Н. Микродисбиоз и эндогенные инфекции : руководство для врачей / Л. Н. Мазанкова, О. В. Рыбальченко, И. В. Николаева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 336 с. – ISBN 978-5-9704-4701-7.

В руководстве представлены данные об уникальном и до конца не познанном огромном мире микробиоты, заселяющей открытые поверхности организма человека и желудочно-кишечный тракт ребенка и выполняющей как жизненно важные позитивные, так и патогенные функции. Дана характеристика различных представителей микрофлоры кишечника ребенка с презентацией их роли в микробном сообществе.

В книге освещены современные взгляды на состав и особенности формирования микробиоценоза кишечника ребенка, описаны факторы, влияющие на особенности его становления. Особое внимание уделено информации о факторах патогенности условно-патогенной флоры, презентации их патогенных свойств при измененных условиях существования. Рассмотрены важные аспекты феномена транслокации условно-патогенных микробов, который сопровождается развитием эндогенных инфекций - как локализованных, так и генерализованных.

Приведены данные об антибиотико-ассоциированном микродисбиозе, факторах риска и клинических особенностях Clostridia diffi cile-инфекции у детей. Представлена клиническая характеристика эндогенных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой. Дана клиническая оценка применения пробиотиков в детском возрасте, описаны показания и противопоказания при заболеваниях различного генеза с позиций доказательной медицины.

Издание предназначено педиатрам, инфекционистам, неонатологам и гастроэнтерологам, а также клиническим фармакологам и бактериологам.