

**II Школа токсикологов:
клиническая токсикология и
эфферентная терапия**

**The II Toxicologists' School:
Clinical Toxicology and
Efferent Therapy**

УДК 616-08:611.36.11

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф.

Краевой нефрологический центр, Краснодар, Россия

Ключевые слова: печеночно-клеточная недостаточность, гепатит, экстракорпоральные методы лечения

Печеночно-клеточная недостаточность — это истинная, эндогенная, первичная недостаточность печени. Применительно к острым гепатитам ее обозначают как молниеносную (фульминантную) печеночную недостаточность [1]. Летальность при печеночно-клеточной недостаточности достигает 50-85% [2, 3]

К этому варианту относят наиболее тяжелые формы недостаточности печени, возникающие при остром вирусном и алкогольном гепатитах, при использовании больших доз парацетамола, пропоксифена, фторотана, отравлении бледной поганкой. К этому варианту также относится острая жировая дистрофия печени беременных. При печеночно-клеточной недостаточности развитие комы наступает быстро и в течение нескольких дней приводит к летальному исходу. Пациенты с III или IV стадией энцефалопатии имеют плохой прогноз. Риск смертности при поражении печени увеличивается с развитием каких-либо осложнений, которые включают отек мозга, почечную недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, коагулопатии и инфекции [4, 5].

До недавнего времени при поражении печени традиционно применялись несколько методов экстракорпоральной детоксикации таких как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [6, 7, 8, 9].

Впервые успешно применили гемосорбцию Ю.М. Лопухин и соавторы в 1978

году [10]. Однако при проведении гемосорбции до 70% тромбоцитов разрушается, что приводит в некоторых случаях к кровоизлиянию в мозг и смертельному исходу.

Плазмасорбция сочетает в себе все преимущества таких методик, как плазмообмен и гемосорбция, и в тоже время метод лишен отрицательных факторов воздействия, свойственных этим методикам по отдельности. **Плазмасорбция** — это метод выведения из крови экзогенных и эндогенных патологических субстанций путем экстракорпорального разделения крови на фракции, выделение плазмы, ее перфузии через сорбент и возврата в кровоток. Описана положительная динамика биохимических, иммунологических, реологических показателей крови до и после проведенной плазмасорбции [11]. Отмечают улучшение общего состояния, уменьшение симптомов интоксикации, исчезновение явлений токсической энцефалопатии и кожного зуда при проведении плазмасорбции у больных с печеночной недостаточностью. Так, после проведения плазмасорбции концентрация веществ средней молекулярной массы (ВСММ) снижалась на 55%, общий билирубин на 35%, активность ферментов печеночного профиля уменьшалась на 47%. Поэтому данные авторы отдают предпочтение плазмасорбции, считая ее более экономичным и высокоэффективным методом при печеночной недостаточности.

Германские исследователи Mitzner

S.R. и Stange J. [12] для решения проблемы временного замещения функции печени у пациентов с показаниями для трансплантации печени, разработали метод альбумин-опосредованной гемодиализации. Метод был назван ими «молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система» - MAPC. По данным Mitzner S.R. и соавт. [13], MAPC – позволяет радикально снизить летальность у пациентов с печеночной недостаточностью, способствует более быстрому и полноценному восстановлению функций печени и позволяет достичь периода ожидания трансплантата печени до 30 дней у 25 % больных. В последние годы использование MAPC сыграло важную роль в лечении больных с печеночной недостаточностью [14, 15].

Данный метод лечения основан на транспорте лигандов через высокопроницаемую мембрану с использованием в качестве диализата 20 % раствора альбумина, для обеспечения клиренса некоторых альбумин-связанных веществ из крови пациента [16].

Идеальная система очистки крови для поддержки печени должна быть способной к удалению липид-, водорастворимых и белоксвязанных токсинов/метаболитов, но и главное достигать адекватной их элиминации, способствовать восстановлению функций печени. Восстановление функций печени один из важнейших факторов выживаемости больных при поражении печени.

Цель работы: провести сравнительную характеристику основных параметров гомеостаза и гемостаза при проведении плазмосорбции (ПС) и молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (MAPC) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

Материал и методы исследования

Обследованы и пролечены 41 пациент с острой печеночно-клеточной недостаточностью. Все пациенты в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами - MAPC или ПС. Возраст больных составлял от 18 до 58 лет.

Тяжесть состояния всех пациентов оценивали по системе APACHE III [17], MODS [18] и по шкале Child-Pugh [19].

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 10 мужчин, 7 женщин ($n = 17$) с печеночно-клеточной недостаточностью, которым в комплексе интенсивной терапии применялась MAPC.

Вторая группа - 24 человека, у которых заместительная терапия включала проведение ПС (мужчин — 19, женщин — 5).

Характеристика исследованных больных представлена в таблице 1.

Обследование больных включало рутинные клинико-биохимические тесты по стандартным методикам на биохимическом анализаторе «Olympus AU640 (Япония). Гематологические параметры и количество тромбоцитов исследовались на автоматическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония), концентрация веществ средней молекулярной массы (BCMM) - на спектрофотометре UNICO-82100UV (США), глюкозы - Biosen C-line (Германия). Исследование общей (ОКА) и эффективной концентраций

Таблица 1

Характеристика больных, пролеченных экстракорпоральными методами лечения (альбуминовым диализом и плазмосорбцией)

Нозология	I группа		II группа	
	Кол-во чел.	Летальность чел/%	Кол-во чел.	Летальность чел/%
Отравление бледной поганкой	5	3/60	-	-
Острый вирусный гепатит	3	1/33	10	6/60
Жировой гепатоз беременных	2	0/0	-	-
Острый панкреатит, панкреонекроз	1	1/100	2	2/100
Токсический гепатит	2	0/0	7	3/43
Политравма	2	0/0	1	1/100
Сепсис	1	0/0	2	1/50
Лекарственный гепатит	-	-	2	0/0
Карцинома	1	1/100	-	-
Итого	17	6/35,3	24	13/54,2

альбумина (ЭКА) проводили на анализаторе “Зонд-2” (Россия). Кислотно-основной гомеостаз и электролиты – соответственно, на анализаторе ABL5 «Радиометр» (Дания) и иономере ЗЕФ-НК (Германия).

Проводилось гемостазиологическое обследование на полуавтоматическом коагулометре «Star» (Франция). Исследовали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое (ПТВ) и тромбиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), VII фактор. Для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димеров, продуктов деградации фибрина (ПДФ) использовали наборы реагентов фирмы «Roche» Кровь на исследование бралась непосредственно перед началом экстракорпоральной процедуры, на 1, 3 и 5-е сутки по окончании процедуры.

Время между госпитализацией в блок интенсивной терапии и началом процедуры не превышало 12 часов, в среднем составило $6,7 \pm 3,2$ часа.

Всем больным проводился «стандартный» комплекс интенсивной терапии при данной патологии.

Продолжительность процедуры альбуминового диализа составляла 10 часов, что, по мнению Ямпольского А.Ф. [20], обеспечивает оптимальное функционирование MAPC-системы. Для проведения процедуры использовался аппарат для молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы «MAPC» «Teraclin» (Германия) и стандартные расходные материалы: гемодиалит (MARS-flux), массообменник с катионообменной смолой (diaMAPC IE 250) и с углеродным сорбентом (diaMAPC AC 250). Как компонент MAPC-диализа выполнялась гемодиалитизация в режиме on-line с помощью аппарата 4008 H («Fresenius»), что позволяло увеличить объем конвекции и замещения потерь жидкости до 2 литров в час. В данном исследовании все пациенты получали MAPC терапию в совокупности с гемодиалитизацией и для обеспечения её

проведения мы производили замену MAPC low-flux диализатор (dia FLUX) на высокопроницаемый, высокопоточный гемодиалитизатор HdF100S (Фрезениус, Германия). При проведении всех процедур использовался бикарбонатный диализирующий раствор. Время процедуры MAPC составляло 10 часов, скорость потока крови составляла 250-280 мл/мин, поток диализата – 500 мл/мин, использовался бикарбонатный диализирующий раствор.

В комплексе интенсивной терапии пациенты могли получать лечение другими экстракорпоральными методами (гемосорбция, плазмаферез, гемодиалитизация) до процедуры MAPC, но по клиническим и лабораторным данным в дальнейшем принималось решение о применении альбуминового диализа. У 2-х пациентов перед MAPC терапией были проведены плазмаферез, а также сочетанное применение плазмафереза и гемосорбции зарегистрировано также в 2-х случаях до поступления пациентов в специализированное отделение нефроцентра. У двух пациентов из 17 проведено по 2 и 3 процедуры MAPC, соответственно. В остальных случаях больным проведено по одной процедуре MAPC.

Процедура ПС проводилась с использованием плазмофилтра PlasmaFlux PSu1S (Fresenius, Германия) и угольного сорбента «Карбокол» (Киев, Украина). Процедура плазмофилтрации и сорбции проводилась одновременно с использованием двух роликовых насосов. Плазма, получаемая путем плазмофилтрации, подавалась на гемосорбент путем роликового насоса и затем сразу возвращалась в кровяное русло больного. Продолжительность процедуры составляла 2-3 часа. Скорость ролика до плазмофилтра составляла 100 мл/мин, скорость второго ролика – 50 мл/мин. Замещения плазмой или альбумином во время процедур не производилось.

Во 2 группе исследуемых больных методы гемодиалитизации и гемосорбции не применялись, им в комплексе интенсивной терапии применялась только

плазмосорбция. Частота применения экстракорпоральных методов в этой группе больных составила от 1 до 5 процедур за период лечения.

В качестве антикоагулянта во всех процедурах использовались низкомолекулярные гепарины. Сосудистым доступом служили двухпросветные катетеры для гемодиализа.

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics Version 4.03 и Microsoft Excel. Производили вычисление медианы (Me) и

перцентилей (P_{25}, P_{75}). Достоверность различий полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистики. Для определения внутригрупповых изменений использован критерий Уилкоксона, а для сравнения между исследуемыми группами использован критерий Крускала–Уоллиса. Проведена ранговая корреляция по Спирмену [21].

Результаты и их обсуждение

Пациенты с острой печеночно-клеточной недостаточностью при поступлении в отделение интенсивной терапии имели высокие значения по балльным шкалам оценки тяжести (рис 1, 2).

Позитивные изменения (регрессия энцефалопатии, нормализация электролитного и кислотно-основного баланса, уменьшение гипербилирубинемии, стабильный уровень тромбоцитов, нормализация показателей коагуляционного звена гемостаза) после проведения MAPC терапии подтверждалось снижением балльной оценки тяжести состояния по шкале APACHE III (рис.1). Аналогичная динамика отмечена и по шкалам MODS, и Child-Pugh (рис.2). Во II группе больных балльные оценки по трем шкалам незначительно отличались от исходных значений, свидетельствуя об отсутствии значимого эффекта процедуры плазмосорбции

Динамика неко-

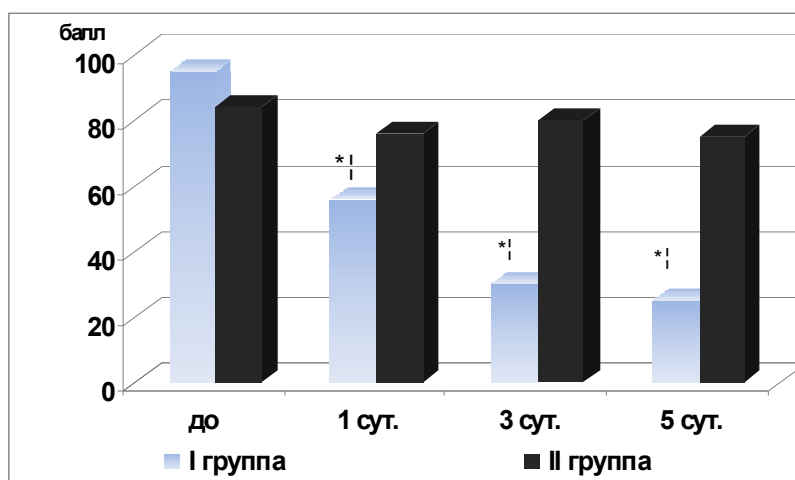


Рис. 1. Динамика балльной оценки по шкале APACHE III

* - достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$)
 ? - достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$)

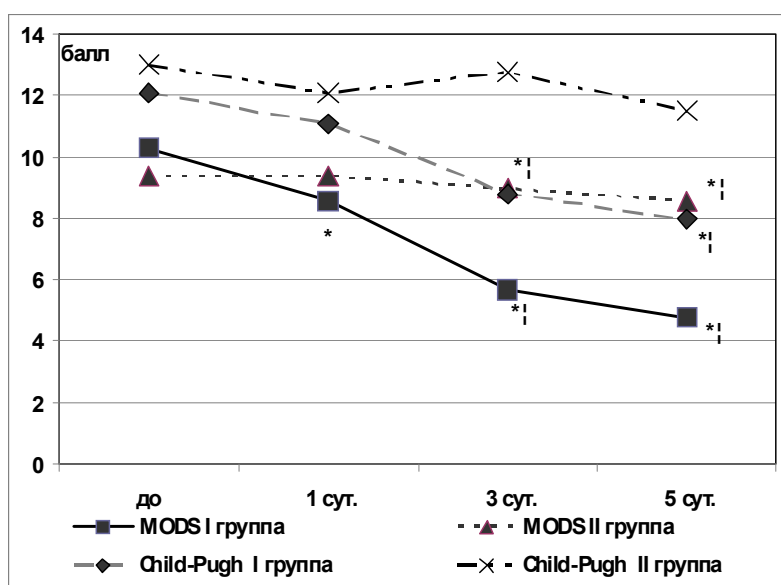


Рис. 2. Динамика балльной оценки по шкалам MODS и Child-Pugh

* - достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$)
 ? - достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика некоторых биохимических параметров при проведении экстракорпоральных методов лечения у пациентов исследованных групп

Параметры	Норма показателей	группа	До процедуры	Через сутки после процедуры	Через 3 суток после процедуры	Через 5 суток после процедуры
Общий белок	60-78 г/л	I	51,1 (46,5-55,3)	50,29 (46,50-53,51)	51,12 (45,9-55,4)	54,09 (48,3-57,01)
		II	52,8 (48,3-56,7)	54,08 (52,8-58,71)	53,12 (50,8-57,78)	52,60 (52,02-57,04)
Сывороточный альбумин	35-50 г/л	I	26,9 (22,1-31,4)	33,75* (32,5-39)	38,4* (34,5-42,25)	38,91* (27,3-39,8)
		II	29,2 (24,7-32,4)	21,5* ^о (18,8-23,5)	22,2* ^о (20,1-26,6)	22,8* [?] (18,3-26,4)
ЭКА	35-50 г/л	I	17,2 (15,5-19,2)	21,5 (19,1-24,0)	24,2* (22,5-31)	29,8* (21,5-35,5)
		II	18,7 (16,5-20,4)	19,3 (17,8-20,3)	16,7 ^о (13,4-17,9)	17,3 ^о (13,0-19,2)
Общий билирубин	3,4-20,5 мкмоль/л	I	115,4 (58,1-183,5)	53,2* (35,3-89,5)	61,5* (21,2-101,5)	42,5* (18,5-104,1)
		II	123,4 (66,7-221,2)	105,2* ^о (87,5-218,8)	100,8* ^о (80,3-191,7)	90,5* ^о (50,3-187,6)
Непрямой билирубин	1,7-17,1 мкмоль/л	I	73,3 (33,8-144,3)	31,1* (13,8-38,9)	20,2* (16,1-44,2)	17,3* (11,3-35,1)
		II	81,4 (40,2-167,1)	71,1 ^о (43,8-151,2)	65,3 ^о (38,9-112,4)	54,1 ^о (32,8-92,2)
АСаТ	до 0,5 мкмоль/л	I	35,2 (20,6-35,3)	8,1* (6,8-9,8)	1,99* (1,35-2,71)	1,0* (0,9-1,5)
		II	29,7 (17,0-31,1)	27,3 ^о (23,1-50,7)	26 ^о (22,6-55)	21,2* ^о (19,8-47,2)
АЛаТ	до 0,7 мкмоль/л	I	39,4 (25,9-41,3)	28,3 (20-29,4)	5,1* (4,4-11,5)	3,8* (2,9-4,7)
		II	37,7 (23,8-47,1)	23 (16,5-44,0)	14,8* ^о (13,2-35,2)	13,9* ^о (12,3-33)
глюкоза	3,5-5,5 ммоль/л	I	3,3 (2,9-5,1)	5,52* (5,09-6,72)	5,52* (5,09-6,72)	5,02* (4,3-6,2)
		II	3,84 (2,0-4,8)	4,74* (4,09-5,09)	4,94* (4,27-5,57)	5,4* (4,67-5,8)
Абсолютное число лимфоцитов	2000-4500 у.е.	I	859,4 (596,7-1022,0)	1336,8* (1106,5-1801,3)	1488,1* (1296,9-1896,3)	2110,4* (1735,5-2250,6)
		II	979,2 (673,0-1201,4)	972,5 ^о (709,3-1504,3)	1023,6 ^о (899,2-1487,2)	1242,6* ^о (900,8-1596,2)

*- достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$)

°- достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$)

торых биохимических параметров при проведении экстракорпоральных методов лечения представлена в таблице 2.

В обеих группах отмечена гипопроteinемия и гипоальбуминемия, достоверных различий в изменении этих показателей после проведения MAPC и ПС не отмечено. Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) у исследуемых больных была существенно ниже его общей концентрации, что было обусловлено высокой степенью связывания альбумина токсичными лигандами и, отчасти, снижением его общей концентрации. Достаточно интересно выглядела динамика ЭКА при проведении экстракорпоральных методов, которая достоверно и существенно возростала по окончании процедуры MAPC, удерживаясь в дальнейшем без дополнительной про-

граммной коррекции донорским альбумином или свежезамороженной плазмой. Важно отметить, что полученные изменения при проведении MAPC-терапии удерживались практически на достигнутом уровне в течение 1-5-х суток постперфузионного периода. Разумеется, отделить влияние гемодиализационного и собственно альбуминового компонентов процедуры MAPC на улучшение транспортных функций альбумина в нашем исследовании не представлялось возможным. У пациентов II группы этот показатель оставался на прежнем уровне.

Концентрация глюкозы крови у больных при поражении печени может быть очень низкой и представляет серьезную опасность. Гликемия связана с нарушениями синтеза гликогена в печени и глюко-

неогенеза. В результате нарушения углеводного обмена в печени исчерпываются запасы гликогена, поэтому она не в состоянии энергетически обеспечить основной обмен. Нарушается энергетический баланс и тканевой метаболизм. У исследованных нами пациентов обеих групп исходно отмечалась гипогликемия, которую удавалось компенсировать при проведении интенсивной терапии и экстракорпоральных методов.

Обследованные пациенты характеризовались увеличением концентрации билирубина крови в 5-10 раз, преимущественно за счет непрямого. Наиболее выраженными токсическими свойствами обладает именно непрямой (неконъюгированный) билирубин, помимо церебротоксического влияния оказывающий прямое влияние на митохондрии, угнетая тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование [22]. Динамика билирубина у пациентов при проведении МАРС соответствовала данным опубликованными другими авторами, т.е. примерно 25-50% снижение его концентрации к концу процедуры [9, 23]. У больных I группы концентрация билирубина превышала норму в 2 раза к исходу 5-х суток после МАРС-терапии. При проведении ПС отмечено незначительное снижение этого показателя (таблица 3), уровень его оставался достаточно высоким даже к 5-м суткам постперфузионного периода.

Пациенты обеих групп исходно имели высокий уровень активности трансаминаз (повышенный в десятки раз), свидетельствующий о выраженном цитолизе печеночных клеток. Активность аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз достоверно снижалась в процессе МАРС и к 5-ым суткам превышала физиологические значения только в 2 раза. Купирование явлений агрессивного цитолиза уже к концу первых суток в I группе клинически совпадало с регрессом основных проявлений и полным исчезновением энцефалопатии. Проведение ПС не привело к достоверным изменениям этих показателей и, соответственно, не отмечено изме-

нений в течение энцефалопатии.

В обеих группах отмечались достаточно стабильные показатели артериального давления, которые не имели достоверных отличий за период наблюдения. Однако у части больных I группы, имевших нестабильную гемодинамику с гипотензией, требовавшей постоянной инфузии вазопрессоров, их доза уменьшалась или необходимость в их введении исчезала к концу процедуры. Положительное влияние МАРС на гемодинамику показана и другими исследователями [24]. Во II группе такого влияния ПС на гемодинамику не отмечено.

Абсолютное число лимфоцитов было исходно снижено по отношению к норме у исследуемых больных и достоверно возросло уже к 1-ым суткам после процедуры МАРС нормализуясь к 5-му дню, отражая эффект стимуляции клеточного иммунитета. Во II группе отмечен рост абсолютного числа лимфоцитов только к 5-ым суткам постперфузионного периода.

Исходный уровень веществ средней молекулярной массы у исследованных пациентов был выше нормы в 2 раза. Повышение их свидетельствует о накоплении метаболитов и нарушении их деградации и экскреции у лиц с дисфункцией и/или недостаточностью двух и более органов/систем. Достоверных отличий в их динамике при проведении экстракорпоральных методов лечения нами не отмечено.

Печеночная недостаточность сопровождается развитием коагулопатии, характеризующейся изменением всех звеньев системы гемостаза. Динамика гемостазиологических параметров у исследованных пациентов представлена в таблице 3.

Исходная тромбоцитопения была обусловлена портальной гипертензией и гиперспленизмом с секвестрацией тромбоцитов, а также снижением продукции костным мозгом тромбопоэтина [11]. Тромбоцитопения при поражении печени связана не только с сокращением производства тромбопоэтина, но и сокращением жизни тромбоцитов. У части больных

Таблица 3

Динамика гемостазиологических параметров у пациентов исследованных групп

Параметры	Нормы	Группа	До процедур	1-е сутки после процедуры	3-е сутки после процедуры	5-е сутки после процедуры
Тромбоциты	180-320 тыс/мкл	I	111,3 (83,1-141,5)	126 (45,2-147,4)	96* (79,1-128,3)	116 (88,8-149,1)
		II	119,2 (95,3-122,9)	89*? (51,5-150,3)	60,9* (53,3-132,1)	72,2*? (56,7-121,0)
АЧТВ	25-40 сек	I	73,9 (54,6-128,1)	50,9 (39,2-100,6)	43,5* (40,3-71,25)	37,2* (32,8-46,2)
		II	71,5 (44,6-133,2)	159,4*? (120,9-200,1)	120,2*? (110,5-120,3)	75,4*? (60,6-100,3)
ПТВ	12-15 сек	I	35,1 (29,7-79,4)	27 (16,4-32,7)	21,45* (15,9-26,9)	17,1* (14,7-19,5)
		II	38,7 (27,2-81,0)	32,9 (19-39,7)	38,1*? (19,4-42,6)	26,9*? (16,2-30,9)
Тромбиновое время	12-19 сек	I	32,6 (25,4-43,5)	23,4* (21,6-33,8)	25,85 (20,8-35,15)	25 (16,9-35,5)
		II	34,1 (27,2-45,2)	25,1 (20,9-33,2)	23,1* (19,8-38,9)	21,8* (17,1-33,2)
фибриноген	2-4 г/л	I	1,69 (0,65-2,28)	1,8 (0,9-2,2)	1,7 (1,35-2,18)	2,1* (1,9-3,9)
		II	1,99 (0,74-2,33)	2,1 (1,9-2,4)	2,1 (1,95-2,4)	2,2* (2,0-3,1)
ПДФ	<5 мг/мл	I	2,03 (1,03-2,64)	2,11 (1,17-2,59)	1,98 (1,1-2,32)	1,67* (1,43-1,99)
		II	2,13 (1,09-2,32)	2,11 (1,32-2,49)	1,89 (1,37-2,11)	1,78 (1,4-2,08)
Д-димер	<5 мг/мл	I	2,08 (1,45-2,34)	1,79 (1,34-2,11)	1,43* (0,79-1,91)	1,46 (0,83-1,93)
		II	2,1 (1,75-2,0)	1,75 (1,23-3,01)	1,38 (0,88-1,74)	1,23* (0,5-1,75)
VII фактор (проконвертин)	85-110%	I	57,2 (39,7-81,8)	69,0 (45,3-87,5)	74,2 (46,9-91,9)	83,2* (58,1-98,2)
		II	54,9 (37,3-85,0)	65,0 (61,1-88,1)	68,9 (51,2-87,7)	71,2 (53,2-97,1)
МНО	0,84-1,26	I	1,49 (1,24-1,63)	1,52 (1,25-1,75)	1,25 (0,91-1,54)	1,22 (1,02-1,51)
		II	1,29 (1,16-1,55)	1,43 (1,24-1,65)	1,53 (1,21-1,73)	1,36 (1,32-2,05)

* - достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$)

? - достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$)

наблюдаются расстройства функции тромбоцитов: нарушаются адгезия, агрегация пластинок и реакция высвобождения, увеличение оксида азота и простаглицлина, может привести к дефектной активации тромбоцитов.

У больных 2 группы, в которой проводилась ПС, наблюдалось достоверное усугубление тромбоцитопении по сравнению с исходным уровнем (особенно в 1-3 сутки после процедуры). В отличие от ПС после терапии MAPC характерен стабильный уровень количества тромбоцитов.

В обеих группах исходно, до выполнения экстракорпоральных методов, наблюдалось удлинение протромбинового времени, МНО и АЧТВ (таблица 3). Это объясняется тем, что печень — главный орган синтеза большинства факторов

свертывания и при ее поражении имеется дефицит факторов как внешнего, так и внутреннего пути коагуляции [1, 16]. Она не только синтезирует такие важнейшие компоненты свертывающей системы крови, как протромбин, фактор VII, но и наряду с другими органами участвует в образовании гепарина [25]. VII фактор имеет самый короткий период полураспада (около 7 часов), он первым уменьшается при печеночной недостаточности и первым восстанавливается при коррекции [26]. Исходно сниженный у пациентов обеих групп фактор VII возрастал при проведении экстракорпоральных методов лечения, достигая нижней границы нормы к 5-ым суткам постперфузионного периода.

По данным некоторых авторов одним из предвестников летальности при острой

Таблица 4

Гомеостатические системы и их изменения после проведения МАРС и ПС у больных с острой печеночно-клеточной недостаточностью

Параметры, выявленные у исследуемых пациентов	Эффект процедуры	
	МАРС-терапия	Плазмасорбция
Печеночная энцефалопатия	Регрессия клиники	Нет динамики
Проявления цитолиза	Купирование явлений цитолиза	Сохранение цитолиза
Гипербилирубинемия	Снижение на 50-70% от исходного уровня	Сохранение гипербилирубинемии
Гипоальбуминемия	Рост общей концентрации альбумина	Сохранение гипоальбуминемии
Транспортные свойства альбумина	Улучшение транспортной функций (де-лигандизация) альбумина	Высокая лигандизация альбумина
Коагуляционный гемостаз	Нормализация параметров	Печеночная коагулопатия
Тромбоцитарное звено	Стабильное количество тромбоцитов	Усугубление тромбоцитопении
Гемодинамические нарушения	Стабилизация гемодинамики, снижение потребности в инотропной поддержке	Сохранение гипотензии на фоне введения вазопрессоров
Нарушения кислотно-основного состояния	Компенсация алкалоза/ацидоза	Сохранение ацидоза/алкалоза
Абсолютное число лимфоцитов	Стимуляция клеточного иммунитета	Дефицит клеточного иммунитета
Электролитные нарушения	Нормализация	
Гипогликемия	Нормализация	

печеночной недостаточности является повышение ПТВ [27, 28]. У пациентов II группы через сутки после проведения процедуры отмечалось удлинение АЧТВ, ПТВ по сравнению с исходным уровнем. Нормализации данных параметров не удалось достичь к 5-ым суткам после ПС. Проведение МАРС сопровождалось, начиная с 1-ых суток постперфузионного периода, тенденцией к нормализации АЧТВ и ПТВ. Значения данных параметров достигли диапазона нормы к 5-ым суткам наблюдения. Не только удлинение ПТВ, а и, соответственно, МНО, свидетельствует о снижении синтетической функции печени. У пациентов исследованных групп МНО был на верхней границе нормы или несколько превышал её, достоверных изменений этого показателя при проведении процедур не отмечено.

Выявленная у исследуемых пациентов, гипофибриногенемия была следствием как снижения его синтеза в печени, так и формирования патологического фибриногена, приводящего к неправильной полимеризации фибрина, что в свою очередь сопровождалось удлинением тромбинового времени [18]. В обеих группах отмечено снижение тромбинового времени и рост фибриногена к 1-ым суткам постперфузионного периода. Достоверных различий между группами не отмечено.

У исследованных больных отмечено повышение уровня маркеров активации

системы гемостаза – ПДФ и Д-димера, что свидетельствует о формировании ДВС – синдрома при поражении печени. Достоверных изменений ПДФ и Д-димера в постперфузионном периоде между группами и по отношению к исходному уровню не отмечено. Тем не менее, отмечена тенденция к снижению ПДФ на 5-е сутки после МАРС-терапии.

Проведение экстракорпоральных методов заместительной терапии у больных с признаками коагулопатии имеет повышенный риск геморрагических осложнений, так как контакт крови с искусственной поверхностью сам по себе вызывает комплекс изменений со стороны системы гемостаза [29]. Активация тромбоцитов внутри системы экстракорпоральной циркуляции может привести к усугублению имеющейся тромбоцитопении. Контактная активация коагуляционного каскада истощает факторы свертывания, усугубляя, тем самым, коагулопатию потребления. Таким образом, у больных с печеночной недостаточностью ключевым критерием безопасности проводимой заместительной терапии является ее влияние на состояние системы гемостаза.

Мнение Vachli EB, и соавт. [29] — «...проведение альбуминового диализа часто осложняется кровотечением, что приводит к летальным исходам за счет активации коагуляции», нашими данными не подтверждено.

По полученным нами данным, существенное влияние на течение печеночной энцефалопатии и нормализацию функций печени оказывает процедура MAPC в отличие от ПС (таблица 4). По шкале Chuld-Rugh проявления энцефалопатии в 1 группе больных составила 2,47 балла, тогда как через сутки терапии - 2,17. Если представить у исследованных пациентов энцефалопатию в % отношении по данной шкале, то получится следующее.

До процедуры 1 балл (отсутствие энцефалопатии) имело 3 из 17 пациентов (17,65%); 2 балла (умеренная энцефалопатия) у 4 больных (23,52%); 3 балла (тяжелая энцефалопатия) у 10 пациентов (58,82%).

Через сутки после MAPC-терапии: 1 балл имело 5 из 17 пациентов (29,41%); 2 балла — у 4 больных (23,52%); 3 балла — у 8 пациентов (47,06%).

Положительная динамика течения энцефалопатии (в зависимости от стадии) у части пациентов характеризовалось исчезновением спутанности сознания, появлялась реакция на болевые и звуковые раздражители, пациент начинал ориентироваться в пространстве, отмечалось, исчезновение бреда, больные начинали выполнять простые команды. Даже у некоторых пациентов в III стадии энцефалопатии уже в конце процедуры MAPC появлялись положительная динамика (открывание глаз, реакция на звуковые и болевые раздражители)

Применение MAPC-терапии в сочетании с базисной интенсивной терапией у больных с печеночно-клеточной недостаточностью позволяет значительно улучшить прогноз (летальность в I группе составила 35,3%, во II группе — 54,2%).

Выводы

Таким образом, процедура MAPC в отличие от ПС, обеспечивает: регрессию, одного из наиболее грозных проявлений печеночной недостаточности – энцефалопатии, стабилизацию гемодинамики даже у больных с высокими дозами вазопрессоров, обеспечивает исчезновение цитоли-

за, снижение гипербилирубинемии, рост общей концентрации сывороточного альбумина, улучшение его транспортной функции, нормализацию параметров коагуляционного гемостаза, электролитных нарушений и кислотно-основного гомеостаза стимуляцию клеточного иммунитета, стабилизацию количества тромбоцитов.

Проведение MAPC снижает летальность на 18,9 % по сравнению с плазмосорбцией.

Литература

1. Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349: 1081-1085
2. Rusu EE, Voiculescu M, Zilisteanu DS, Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009 Sep;18(3):311-6.
3. Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, Mirza DF, Mayer D, Buckels J, Bramhall SR. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*. 2009;11(5):429-34.
4. Davenport A. Гепаторенальный синдром. Сборник материалов 4-ой международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». Москва 27-28 мая 2004: 5-13.
5. Краковский А. И., Магарян Ю. А., Пискунов В. П. Лечение печеночной недостаточности и механической желтухи. *Хирургия* 1983: 31-36.
6. Chang T. M. S. *Artificial Cells*. Thomas Publisher, Springfield 1972: 1-207,
7. Kondrup J., Almdal T., Vilstrup H. et al. High-volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs*. 1992; 15: 669-676.
8. Larsen F.S., Hansen B.A., Jorgensen L.H. et al. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.* 1994;26: 1788
9. Samir S. A., Preston B. R., Srinivas K, et al. Characteristics of an Albumin Dialysate Hemodiafiltration System for the

- Clearance of Unconjugated Bilirubin. *ASAIO Journal* 1997; 43: M745-749
10. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. М.: Медицина; 1978.
 11. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова. Способ лечения заболеваний печени. Патент на изобретение № 2002103462/14 от 27.11.2003.
 12. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Extracorporeal detoxification using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S75-82
 13. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2000; Vol.6 (3): 277-286
 14. Stange J., Mitzner S., Freytag J. et al. Extracorporeal liver support therapy for patients suffering from acute or chronic hepatic failure (AOCHF) results in an improvement of Child-Turcotte-Pugh (CTP). *J. Hepatol* 1999; Vol. 30 (1): 79.
 15. Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф. Заемственная терапия при синдроме печеночной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. Москва 2006; 6: 26-30.
 16. Panasiuk A., Prokopowicz D., Zak J. et al. Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis in liver cirrhosis. Relation to thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51: 1124-1128.
 17. Knaus W.A., Wagner D. P., Draper E.A. et al. The APACHE-III prognostic system. *Chest* 1991; Vol.100 (6): 1619-1636.
 18. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple Organ. Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-52.
 19. Pugh RNH, Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *British Journal of Surgery* 1973; 60: 649.
 20. Ямпольский А.Ф. Молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (МАРС) – новый метод лечения печеночной недостаточности. Первый собственный опыт. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (1): 15-20.
 21. Гланц С., Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
 22. Александрова И.В., Первакова Э.И., Васина Н. В. и соавт. Комплексная экстракорпоральная коррекция печеночной недостаточности: Сборник материалов. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». Москва 2006: 34.
 23. Awad S.S., Rich P.B., Kolla S. et al. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO* 1997; (43): M745-749.
 24. Schmidt L.E., Sorensen V.R., Suendsen L. B. et al. Improvement of systemic vascular resistance and arterial pressure in patients with acute or chronic liver failure during treatment with the molecular adsorbent recycling system. *Hepatology* 2000; 32: A401.
 25. Lisman T., Leebeek F.W., De Groot P.G. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002; 37: 280-287.
 26. Blanchard R.A., Furie B.C., Jorgenson M.J. et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 242-248.
 27. Acharya S.K., Dasarathy S., Kumer T.L. et al. Natural course of fulminant hepatic failure: The scenario in Bangladesh and the differences from the west. *Hepatology* 2003; Vol. 23 (6): 1448 – 55.
 28. Harrison P.M., O'Grady J., Keays R.T., et al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Br Med J*. 1990;

301: 964-6

29. Bachli E.B., Schuepbach R.A., Maggiorini M. et al. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver International*. 2007; Vol. 27 (4): 475 – 484

Резюме

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф.

Цель работы: провести сравнительную характеристику основных параметров гомеостаза и гемостаза при проведении плазмосорбции (ПС) и молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (МАРС) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

Обследованы 41 пациент с печеночно-клеточной недостаточностью. Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкалам APACHE III, SOFA, MODS и Child-Pugh. Все пациенты в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами - I группа ($n = 17$) (МАРС-терапия) и II группа ($n = 24$) (плазмосорбция). Возраст от 18 до 65 лет.

Процедура МАРС в отличие от ПС, обеспечивает: регрессию, одного из наиболее грозных проявлений печеночной недостаточности – энцефалопатии, стабилизацию гемодинамики даже у больных с высокими дозами вазопрессоров. МАРС-терапия обеспечивает исчезновение цитолиза, снижение гипербилирубинемии, рост общей концентрации сывороточного альбумина и улучшение его транспортной функции, нормализацию параметров коагуляционного гемостаза, стабилизацию количества тромбоцитов, позволяет проводить коррекцию электролитных нарушений и кислотно-основного гомеостаза.

Проведение МАРС является процедурой выбора при лечении пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью.

Летальность в I группе составила 35,3%, во II группе — 54,2%.

Ключевые слова: молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система, плазмосорбция, острая печеночно-клеточная недостаточность.

Summary

**EXTRACORPORAL METHODS OF
TREATMENT IN PATIENTS WITH
HEPATOCELLULAR INSUFFICIENCY**

Eremeeva L.F., Yampolskiy A.F.

To compare the characteristics of the main parameters homeostasis and hemostasis during plasmosorbtsii (PS) and molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with hepatocellular insufficiency.

We examined 41 patients with hepatocellular insufficiency. Assessment of severity of the condition of patients was carried out on scales APACHE III, SOFA, MODS and Child-Pugh. All patients in the complex intensive therapy received treatment with extracorporeal methods - I group ($n = 17$) (MARS-therapy) and group II ($n = 24$) (Plasmosorbtion (PS)). Age from 18 to 65 years.

MARS unlike PS, provides: regression, one of the most terrible manifestations of liver failure - encephalopathy, hemodynamic stabilization, even in patients with high-dose vasopressors. MARS-therapy provides disappearance assay, reducing hyperbilirubinemia, the growth of the total concentration of serum albumin and improvement of its transport function, the normalization of parameters of coagulation hemostasis, stabilization of the platelet count, allows for correction of electrolyte imbalance and acid-base homeostasis.

MARS is the procedure of choice in patients with hepatocellular insufficiency. Mortality in group I was 35,3%, in group II, - 54,2%.

*Впервые поступила в редакцию 03.08.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*