

ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.61-008.64-036.11-02:617.12-089]-085.38

Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Репьева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. акад. А.Н. Бакулева РАМН, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) после операций на сердце и сосудах в большинстве случаев развивается в рамках синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и сопровождается ростом показателей летальности. Несмотря на прогресс методов консервативной терапии ОПечН, важную роль в комплексной интенсивной терапии в настоящее время играют методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Цель настоящего исследования — анализ эффективности и безопасности систем экстракорпоральной поддержки печени MARS и Prometheus у пациентов с ОПечН после операций на сердце и сосудах.

Методы. В ходе исследования обследованы 26 взрослых пациентов после операций на сердце и сосудах, послеоперационный период которых осложнился развитием СПОН с присоединением ОПечН. В 1-ю группу вошли 9 больных, получавших MARS-терапию (10 процедур), во 2-ю группу — 17 больных, получавших Prometheus-терапию (44 процедуры). Критерием включения служило наличие клинических и лабораторных признаков ОПечН: уровень общего сывороточного билирубина более 180 мкмоль/л, наличие синдрома цитолиза гепатоцитов, снижение уровня сывороточной холинэстеразы и рост сывороточной концентрации аммиака. В ходе исследования оценивали динамику клинических и биохимических показателей. Первичной конечной точкой служила 28-дневная выживаемость.

Результаты. Пациенты 1-й группы получили по 1—2 сеанса MARS-терапии (продолжительность каждого не менее 6 ч), 2-й группы — по 2—14 сеанса Prometheus-терапии (продолжительность каждого не менее 6 ч). На фоне экстракорпоральной терапии наблюдалась стабилизация показателей гемодинамики (повышение АД_{ср} на 17% в 1-й группе ($p = 0,005$) и 10% во 2-й группе ($p = 0,001$)), рост индекса оксигенации (на 12,5% в группе Prometheus-терапии ($p = 0,07$)), снижение концентрации общего билирубина (8,6% в 1-й группе ($p = 0,028$) и 33% во 2-й группе ($p < 0,001$)) и неконъюгированного билирубина (29% в группе Prometheus, $p = 0,003$), а также снижение выраженности цитолитического синдрома и положительное влияние на синтетическую функцию печени (рост сывороточной холинэстеразы на 12% в 1-й группе ($p = 0,87$) и 8% во 2-й группе ($p = 0,86$)). Осложнений, связанных с проведением экстракорпоральной гемокоррекции, не отмечалось. 28-Дневная выживаемость составила 22% ($n = 2$) в группе альбуминового диализа и 35% ($n = 6$) в группе, получавшей Prometheus-терапию. Заключение. Экстракорпоральная гемокоррекция с использованием систем MARS и Prometheus является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ОПечН после открытых операций на сердце.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность; билирубин; MARS; Prometheus; кардиохирургия.

ARTIFICIAL LIVER SUPPORT DEVICES IN PATIENTS WITH ACUTE LIVER FAILURE AFTER CARDIAC SURGERY

Yaroustovsky M.B., Abramyam M.V., Komardina E.V., Repyeva E.V., Nazarova E.I., Krotenko N.P., Geptner R.A.

Bakoulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Sciences, 121552, Moscow, Russian Federation

BAC KGROUND & AIMS: Acute liver failure (ALF) usually develops in multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and carries a high mortality risk in patients after cardiac surgery. Artificial liver support devices aim to remove albumin-bound and water-soluble toxins arising as a result of liver failure. The currently most used devices combine haemodialysis with albumin dialysis (MARS) or plasma separation and adsorption (Prometheus). The aim of this study was to assess safety and efficacy of use MARS or Prometheus in elderly patients with ALF, have been operated for heart diseases.

METHOD: We studied 26 elder patients with ALF and MODS as postoperative complication after cardiac surgery. Patients were assigned to groups, given a combination of MARS and standard medical therapy (SMT) (MARS-group, $n=9$) or Prometheus and SMT (Prometheus-group, $n=17$). Inclusion criteria were clinical and laboratory signs of ALF: serum total bilirubin level >180 mkmol/L, 2-fold increasing serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), low serum cholinesterase and high serum ammonia levels. A variety of clinical and biochemical parameters were assessed. Primary end point was survival probabilities at day 28.

RESULTS: MARS was used to provide 1 to 2 rounds (minimum of 6 hours each) and Prometheus was used to provide 2 to 14 rounds (minimum of 6 hours each). There were amelioration of haemodynamic instability, especially in MARS-group (increase in AD_{mean} was 17% in MARS ($p=0.005$) and 10% in Prometheus-group ($p=0.001$)), increase in P/F ratio (12% in Prometheus-group ($p=0.07$)), decrease in serum total bilirubin (8.6% in MARS-group ($p=0.028$) and 33% in Prometheus-group ($p<0.001$)) and unconjugated bilirubin levels (29% in Prometheus-group ($p=0.003$)), also we had decreasing in serum aminotransferase levels and trend to increasing in serum cholinesterase level (12% in MARS-group ($p=0.87$) and 8% in Prometheus-group ($p=0.86$)). There were no side effects of extracorporeal liver support in both

patients groups. Survival of patients with ALF, treated with MARS was 22%, in Prometheus group — 35%.

CONCLUSIONS: MARS and Prometheus are found to be safe and effective in patients with ALF after cardiac surgery. Further studies are needed to assess whether therapy might be beneficial in specific subsets of patients.

Key words: Acute liver failure (ALF); multiple organ dysfunction syndrome (MODS); bilirubin; MARS; Prometheus; cardiac surgery

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) после операций на сердце и сосудах в большинстве случаев развивается в рамках СПОН. Частота развития СПОН после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) относительно невысока (4,7%), однако сопровождается летальностью до 61,2% [1], а присоединение ОПечН повышает ее до 90% [2]. Несмотря на прогресс методов консервативной терапии ОПечН, внедрение новых гепатопротекторов и разработку терапевтических рекомендаций для данной группы больных, важную роль в комплексной интенсивной терапии в настоящее время играют методы экстракорпоральной гемокоррекции. Эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции при ОПечН определяется способностью элиминации связанных с альбумином гидрофобных субстанций, что позволяет ограничить объем повреждения гепатоцитов и обеспечить время для восстановления функций органа или выполнения трансплантации печени. По данным исследований, одной из задач экстракорпоральной терапии ОПечН также является повышение связывающей способности альбумина в результате удаления альбуминсвязанных субстанций [3].

В настоящее время существуют две группы экстракорпоральных методов поддержки функций печени: системы, включающие биологические субстанции (человеческие или полученные от животных гепатоциты), и методики, не использующие биологические субстраты.

Экстракорпоральные методы, основанные на перфузии крови пациента через экзогенные гепатоциты, не получили широкого распространения по причине их высокой сложности и стоимости, невозможности обеспечения минимального объема гепатоцитов, необходимого для регенерации печени (400 г), а также низкой биосовместимости и риска инфицирования пациентов.

К современным методикам экстракорпоральной гемокоррекции, не включающим биологические компоненты, относятся высокообъемный плазмообмен, альбуминовый диализ (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (MARS) и single-pass albumin dialysis (SPAD)) и методы, сочетающие плазмосепарацию и адсорбцию (фракционная сепарация и адсорбция плазмы (Prometheus)).

Проведение плазмообмена при острой печеночной недостаточности обеспечивает снижение билирубинемии, однако это достигается лишь при высоких объемах обмена (до 10 л), а отсутствие специфичности и высокий риск аллергических и инфекционных осложнений снижают преимущества данного метода [4].

При SPAD-терапии используется стандартное оборудование для заместительной почечной терапии, а обогащение диализного раствора альбумином при условии применения высокопроницаемого гемофильтра обеспечивает удаление гидрофобных субстанций. MARS-терапия основана на применении фильтра, проницаемого для крупномолекулярных субстанций массой до 50 кДа. Токсины, промежуточно накопленные на мембране фильтра, в дальнейшем связываются с донорским альбумином, исполь-

зуемым в качестве диализата. Раствор альбумина в свою очередь поступает на низкопроницаемый диализатор, где освобождается от водорастворимых соединений. Последовательное прохождение двух адсорберов, содержащих активированный уголь и ионообменную смолу, обеспечивает удаление гидрофобных связанных с альбумином молекул с последующей циркуляцией очищенного раствора альбумина в качестве диализата. По данным ряда авторов, MARS-терапия и SPAD обеспечивают сопоставимый клиренс водорастворимых и гидрофобных субстанций [5, 6, 27].

Принцип системы Prometheus — плазмосепарация на фильтре, проницаемом для молекул размером до 250 кДа, в том числе для альбумина, факторов свертывания и фибриногена, и регенерация плазмы пациента при последовательном ее прохождении через адсорберы с ионообменной и нейтральной смолами. Удаление водорастворимых низкомолекулярных соединений обеспечивается прохождением крови пациента через гемофильтр или диализатор. Данная методика наиболее эффективна для элиминации неконъюгированного билирубина и желчных кислот [7, 8].

Многоцентровых проспективных исследований по использованию данных методик при ОПечН немного, а результаты их применения у пациентов после кардиохирургических вмешательств в отечественной литературе единичны.

Цель настоящего исследования — анализ эффективности и безопасности систем экстракорпоральной поддержки печени MARS и Prometheus у пациентов с ОПечН после операций на сердце и сосудах.

Материал и методы. В ходе исследования были изучены результаты комплексной интенсивной терапии, включавшей проведение процедур MARS или Prometheus за 2010—2013 гг. в ОРИТ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Исследуемую группу составили 26 пациентов, послеоперационный период которых осложнился развитием СПОН с присоединением ОПечН. В 1-ю группу вошли 9 больных, получавших MARS-терапию (10 процедур), во 2-ю группу — 17 больных, получавших фракционную сепарацию и адсорбцию плазмы (Prometheus) (44 процедуры). Распределение больных по группам экстракорпоральной поддержки печени носило случайный характер. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 58 лет, во 2-й — 62 года. В группе MARS-терапии было 6 мужчин, в группе Prometheus — 7 мужчин. Все больные оперированы по поводу врожденной или приобретенной патологии сердца и магистральных сосудов (табл. 1). Продолжительность ИК в 1-й группе составила 196 (152 ... 289) мин, длительность пережатия аорты — 95 (68 ... 112) мин; во 2-й группе — 230 (222 ... 325) и 135 (127 ... 190) мин соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Структура кардиохирургической патологии

Тип кардиохирургической патологии	1-я группа (MARS) (n = 9), %	2-я группа (Prometheus) (n = 17), %
Приобретенные пороки сердца	44	50
Врожденные пороки сердца	11	28
Ишемическая болезнь сердца	34	11
Расслаивающаяся аневризма аорты	11	11

Информация для контакта:

Ярустовский Михаил Борисович;

Correspondence to:

Yaroustovskiy Mikhail Borisovich; e-mail: mbyar@yandex.ru

Характеристика больных

Показатель	1-я группа (MARS) (n = 9)	2-я группа (Prometheus) (n = 17)
	Me (25 ... 75)	Me (25 ... 75)
Возраст, годы	58 (54 ... 62)	62 (57 ... 66)
Продолжительность ИК, мин	196 (152 ... 289)	230 (222 ... 325)
Время пережатия аорты, мин	95 (68 ... 112)	135 (127 ... 190)
Шкала APACHE II, баллы	30 (26 ... 34)	25 (20 ... 30)
Шкала MELD, баллы	30 (27 ... 38)	34 (32 ... 35)
СПОН, %	100 (n = 9)	100 (n = 17)
Сепсис, %	89 (n = 8)	72 (n = 13)
Гипоксический гепатит, %	11 (n = 1)	33 (n = 6)
Уровень сознания (ШКГ), баллы	11	12
Синдром низкого СВ, %	22 (n = 2)	56 (n = 10)
ВАБК, %	22 (n = 2)	39 (n = 7)
ИВЛ, %	100 (n = 9)	100 (n = 17)
ОПП (стадия Failure по RIFLE), %	56 (n = 5)	94 (n = 16)

Примечание. ИК — искусственное кровообращение, APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, MELD — Model For End-Stage Liver Disease, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ШКГ — шкала комы Глазго, СВ — сердечный выброс, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОПП — острое почечное повреждение.

В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов отмечалось развитие синдрома низкого сердечного выброса: на фоне высоких доз комбинированной кардиотонической поддержки, а в ряде случаев и применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), фракция выброса левого желудочка (по данным трансторакальной ЭхоКГ) в среднем составляла 40% в 1-й и 38% во 2-й группах больных. Присоединение ОПЕЧН в среднем отмечалось на 17-е сутки послеоперационного периода в 1-й и на 31-е сутки во 2-й группе; к этому моменту дозы кардиотонической поддержки снижались до терапевтических (в 1-й группе: адреналин 0,05 (0,05 ... 0,09) мкг/кг/мин, норадреналин 0,05 (0,05 ... 0,1) мкг/кг/мин, допамин 2 (1 ... 5) мкг/кг/мин; во 2-й группе: адреналин 0,04 (0,027 ... 0,07) мкг/кг/мин, норадреналин 0,03 (0,02 ... 0,05) мкг/кг/мин, добутамин 2 (1 ... 4) мкг/кг/мин, допамин 5 (3 ... 7) мкг/кг/мин), синдром низкого сердечного выброса сохранялся в 22% (n = 2) и 56% (n = 10) случаев соответственно. Уровень ЦВД поддерживался в пределах 9—10 мм рт. ст. У всех пациентов наблюдалась дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки; индекс оксигенации до начала экстракорпоральной поддержки печени в среднем составлял 2,1 в группе MARS-терапии и 2,0 в группе больных, получавших Prometheus. На момент включения в исследование уровень сознания в 1-й группе соответствовал умеренному оглушению у 2 больных, глубокому оглушению у 4 больных, сопору у 2 пациентов, у 1 больного диагностирована умеренная кома; во 2-й группе 3 пациентов находились в ясном сознании, 6 — в глубоком оглушении, 6 — в сопоре, у 1 больного верифицирована умеренная кома, у 1 больного — глубокая кома. Оценка степени тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II составляла 30 (26 ... 34) баллов в 1-й и 25 (20 ... 30) баллов во 2-й группах. Оценка по шкале MELD до применения экстракорпоральной поддержки печени в группе MARS-терапии составила 30 (27 ... 38) баллов, у больных, получавших Prometheus, — 34 (32 ... 35) балла. В 89% случаев (n = 8) в группе MARS-терапии и у 72% больных (n = 13) группы Prometheus был диа-

Показания к применению систем экстракорпоральной поддержки печени у пациентов после операций на сердце и сосудах

Показатель	Значение
Общий билирубин, мкмоль/л	> 180
Аспаргатаминотрансфераза, ЕД/л	> 80
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	> 80
Сывороточная холинэстераза, ЕД/л	< 4500
Аммиак, ммоль/л	> 60

гностирован сепсис (SIRS + наличие очага инфекции). При бактериологическом исследовании в гемокультуре обеих групп преимущественно выявлены *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, при проведении бронхоальвеолярного лаважа — культуры *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. СПОН на момент проведения процедур экстракорпоральной поддержки печени верифицирован у всех больных обеих групп. На момент начала экстракорпоральной поддержки печени в 56% (n = 5) и 94% (n = 16) случаев соответственно также было верифицировано острое почечное повреждение (ОПП) (стадия Failure по RIFLE), что требовало проведения заместительной почечной терапии (ежедневной гемодиализации в режиме on-line или бикарбонатного гемодиализа).

Показанием к применению ОПЕЧН-терапии или процедур Prometheus служило наличие ОПЕЧН, проявлявшейся снижением детоксикационной и синтетической функций печени: уровень сывороточного билирубина более 180 мкмоль/л, наличие синдрома цитолиза гепатоцитов (увеличение концентрации АСТ и АЛТ не менее чем в 2 раза от нормы), снижение уровня плазменной холинэстеразы и рост сывороточной концентрации аммиака (табл. 3).

Методика проведения процедур

Альбуминовый диализ проводили с использованием аппаратов MARS (Gambro, Швеция) и искусственная почка Fresenius 4008B (Fresenius, Германия) и терапевтического комплекта MARS (табл. 4). В качестве диализата использовали 600 мл 20% раствора альбумина. Скорость кровотока и альбуминового диализата составляла 180 мл/мин, бикарбонатного диализата — 500 мл/мин; длительность процедуры 6 ч.

Фракционную сепарацию и адсорбцию плазмы проводили с использованием аппарата Prometheus (Fresenius, Германия) и терапевтического набора для проведения фракционной сепарации и адсорбции плазмы (см. табл. 4). Скорость кровотока составила 240—260 мл/мин, плазмостока — 300 мл/мин, бикарбонатного диализата — 500 мл/мин; длительность процедуры 6 ч.

Системная антикоагуляция осуществлялась гепарином: в 1-й группе доза составила в среднем 12,3 ЕД/кг/ч, во 2-й — 11,6 ЕД/кг/ч; уровень АСТ поддерживался в пределах 180—220 с. У пациентов обеих групп осуществляли мониторинг показателей гемодинамики и газового состава крови, биохимические показатели оценивали до начала и непосредственно после окончания экстракорпоральной терапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Учитывая малый объем выборки (26 больных), в описании данных принята форма Me (25-й, 75-й процентиля). Для сравнения двух групп по количественным признакам использовали критерий Манна—Уитни, для сравнения количественных признаков внутри группы — критерий Вилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам проводили путем оценки таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе MARS-терапии суммарно выполнено 10 процедур, в группе Prometheus — 44 процедуры; ни в одном случае не наблюдалось геморрагических осложнений, пирогенных

Таблица 4

Технические характеристики экстракорпоральных методов поддержки печени

Параметр	Метод	
	MARS	Prometheus
Характеристики фильтра	Проницаемость 50 кДа; коэффициент просеивания для альбумина 0,1; площадь мембраны 2,2 м ² ; первичный объем заполнения 152 мл [10]	Проницаемость 250 кДа; коэффициент просеивания: для альбумина 0,6, IgG 0,3, фибриногена 0,1, IgM 0,01; площадь мембраны 1,0 м ² [10]
Метод удаления альбуминсвязанных субстанций	Диализ: 20% раствор альбумина в качестве диализата	Плазмосепарация
Адсорберы	Активированный уголь Анионообменная смола	Анионообменная смола Нейтральная смола
Метод удаления водорастворимых субстанций	Бикарбонатный диализ	

и аллергических реакций, тромбирования экстракорпорального контура.

Ключевым аспектом в оценке безопасности систем экстракорпоральной поддержки печени MARS и Prometheus в группе пациентов после кардиохирурги-

ческих вмешательств служили отсутствие негативного влияния на показатели гемодинамики и оксигенирующей функции легких, а также тяжесть исходной диспротеинемии и коагулопатии.

В ходе исследования отмечена статистически значимая стабилизация показателей гемодинамики при неизменной кардиотонической поддержке: повышение АД_{ср} составило 17% в группе MARS-терапии ($p = 0,005$) и 10% в группе Prometheus ($p = 0,001$). Данные литературы подтверждают более значимый положительный гемодинамический эффект MARS-терапии по сравнению с методикой Prometheus, возможно, вследствие более эффективной элиминации вазоактивных субстанций, в том числе оксида азота [10, 24, 28]. В ходе обоих типов процедур негативных изменений оксигенирующей функции легких не наблюдалось — индекс оксигенации до начала экстракорпоральной поддержки печени в среднем составлял 2,1 и 2,0 соответственно, не изменялся по окончании терапии в группе MARS и возрос на 12,5% ($p = 0,07$) в группе Prometheus. Возможность выполнения ультрафильтрации в рамках процедур экстракорпоральной поддержки печени — одно из важнейших условий применения данных методик у пациентов с кардиореспираторной дисфункцией, позволяющих избежать декомпенсации дыхательной недостаточности, а в ряде случаев и повысить респираторный индекс.

Критерием безопасности экстракорпоральной терапии также служило отсутствие снижения сывороточного альбумина в обеих группах, что немаловажно в условиях исходной диспротеинемии при ОПЧН и применения высокопроницаемых гемо- или плазмофильтров. По данным ряда авторов, концентрация сывороточного альбумина при MARS-терапии остается неизменной,

Таблица 5

Лабораторные данные на момент начала и непосредственно после окончания процедуры экстракорпоральной поддержки печени

Показатель	MARS ($n = 9$) Me (25 ... 75), p (критерий Вилкоксона)			Prometheus ($n = 17$) Me (25 ... 75), p (критерий Вилкоксона)		
	до	после	p	до	после	p
Общий билирубин, мкмоль/л	230 (181 ... 256)	210 (194 ... 234)	0,028	333 (189 ... 450)	223 (162 ... 413)	< 0,001
Неконъюгированный билирубин, мкмоль/л	103 (72 ... 135)	103 (92 ... 150)	0,46	119 (74 ... 166)	84 (46 ... 154)	0,003
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	90 (77 ... 164)	76 (60 ... 107)	1,0	101 (51 ... 165)	93 (47 ... 163)	0,79
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	99 (22 ... 424)	56 (14 ... 150)	0,31	58 (33 ... 89)	43 (30 ... 64)	0,0005
Сывороточная холинэстераза, Ед/л	2700 (2550 ... 2852)	3024 (2820 ... 3115)	0,87	2332 (2019 ... 2728)	2525 (2070 ... 3010)	0,86
Аммиак, ммоль/л	97 (85 ... 105)	83 (73 ... 87)	0,08	49 (36 ... 56)	48 (45 ... 50)	0,79
Креатинин, мкмоль/л	171 (124 ... 222)	136 (108 ... 162)	0,092	141 (112 ... 254)	121 (94 ... 169)	< 0,001
Мочевина, ммоль/л	17 (14 ... 20)	11 (6 ... 16)	0,068	15 (12 ... 21)	10 (8 ... 13)	< 0,001
АЧТВ, с	42 (31 ... 70)	39 (34 ... 49)	0,9	47 (33 ... 58)	63 (49 ... 80)	< 0,001
Альбумин, г/л	32 (30 ... 35)	30 (26 ... 35)	0,05	33 (31 ... 34)	31 (28 ... 36)	0,03
МНО	1,4 (1,2 ... 1,8)	1,5 (1,2 ... 1,9)	0,34	1,6 (1,3 ... 1,8)	1,65 (1,4 ... 2)	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,3 (2,6 ... 3,6)	4 (2,2 ... 4,9)	0,46	3,9 (3,3 ... 4,6)	4 (3,2 ... 4,7)	0,83
Антитромбин III, %	31 (30 ... 33)	—	—	51 (33 ... 62)	60 (51 ... 67)	0,046
Лактат венозной крови, ммоль/л	3,25 (2 ... 6)	2,2 (1,6 ... 2,7)	0,94	2 (1,4 ... 2,6)	1,7 (1,3 ... 2,2)	0,018

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

поскольку диаметр пор фильтра (50 кДа) не превышает размера молекулы альбумина (65 кДа) [11, 12], тогда как при проведении Prometheus потери альбумина в экстракорпоральном контуре могут достигать $2,9 \pm 0,9$ г/л ($p = 0,055$) [13, 14]. По нашим данным, значимой отрицательной динамикой уровня сывороточного альбумина не отмечалось (концентрация альбумина в группе MARS-терапии составила 32 (30 ... 35) 30 (26 ... 35) г/л после экстракорпоральной процедуры ($p = 0,05$), в группе Prometheus — 33 (31 ... 34) и 31 (28 ... 36) г/л соответственно ($p = 0,03$) (табл. 5)), что, вероятно, обусловлено адекватной плановой коррекцией гипопроteinемии и рутинным проведением трансфузий альбумина пациентам с ОПечН. Несмотря на описанные в литературе потери факторов свертывания в экстракорпоральном контуре при проведении процедур Prometheus [15], в ходе настоящего исследования клинически значимых геморрагических осложнений, связанных с проведением экстракорпоральной терапии, не наблюдалось.

При оценке эффективности исследуемых экстракорпоральных методик мы ориентировались на динамику концентраций гидрофобных и гидрофильных токсических субстанций, а также выраженность синдрома цитолиза гепатоцитов и нарушений синтетической функции печени. С целью верификации механической желтухи, а также для оценки выраженности холестатического компонента в составе ОПечН всем пациентам выполнялась оценка концентраций щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП). Полученные данные позволили исключить диагноз внепеченочного холестаза на момент применения экстракорпоральной поддержки функции печени: в группе MARS-терапии уровень ЩФ и ГГТП составил 119 (108 ... 141) и 104 (101 ... 127) Ед/л соответственно; в группе больных, получавших процедуру Prometheus, — 101 (69 ... 410) Ед/л и 73 (40 ... 128) Ед/л соответственно.

Исходный уровень общего билирубина в группе MARS-терапии составлял 230 (181 ... 256) мкмоль/л, в группе Prometheus — 333 (189 ... 450) мкмоль/л; концентрация неконъюгированного билирубина — 103 (72 ... 135) и 119 (74 ... 166) мкмоль/л соответственно (см. табл. 5). Применение методик экстракорпоральной поддержки печени обеспечивало статистически значимое снижение концентрации общего билирубина, составившее 8,6% при MARS-терапии ($p = 0,028$) и 33% при использовании Prometheus ($p < 0,001$). Prometheus-терапия обеспечивала также клиренс неконъюгированного билирубина (29%; $p = 0,003$). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, отмечавших снижение общего билирубина на 26—59% при использовании Prometheus [14, 16—18, 26] и на 23% при альбуминовом диализе [19]. Такие различия методик в снижении общего билирубина прежде всего обусловлены техническими характеристиками мембран, а также различными скоростями перфузии крови и альбуминового диализата/плазмы, клиническими особенностями и сопоставимостью данных групп. Многократно показана большая эффективность системы Prometheus в элиминации неконъюгированного билирубина [7], тогда как при MARS-терапии элиминация последнего достигает лишь 8% [19]. Согласно данным литературы, максимальный клиренс по билирубину при MARS-терапии отмечается на анионообменной смоле — к 8 ч процедуры он сохраняется на уровне $23,2 \pm 1,3$ мл/мин, тогда как клиренс MARS-фильтра по билирубину снижается с $74,7 \pm 4,7$ мл/мин в начале экстракорпоральной процедуры до $17,3 \pm 1,3$ мл/мин через 6 ч терапии [11]. При проведении Prometheus также описано снижение клиренса общего билирубина с $29,3 \pm 5,1$

мл/мин в начале процедуры до $13,7 \pm 3,7$ мл/мин через 6 ч терапии [14]. Это обусловило избранную нами продолжительность процедуры экстракорпоральной поддержки печени не более 6 ч [28].

Согласно данным литературы, MARS и Prometheus в равной степени восстанавливают связывающую способность альбумина [22], а также одинаково эффективны в элиминации желчных кислот (46% при MARS-терапии и 45% при Prometheus) [8].

Сывороточный уровень аминотрансфераз, отражающий синдром цитолиза гепатоцитов, в ходе проведенного нами исследования также претерпевал положительную динамику: снижение АСТ в группе MARS-терапии составило 15,5% ($p = 1,0$), АЛТ — 43% ($p = 0,31$); в группе Prometheus-терапии — 8% ($p = 0,79$) и 26% ($p = 0,0005$) соответственно, косвенно свидетельствуя об уменьшении поражения печеночной паренхимы (см. табл. 5). По данным зарубежных коллег, снижение концентраций сывороточных аминотрансфераз при применении Prometheus достигает 56% для АСТ и 46% для АЛТ в группах пациентов с преимущественно токсической этиологией ОПечН [17].

Маркером нормализации синтетической функции печени в настоящем исследовании служила сывороточная холинэстераза — фермент с изолированным синтезом в гепатоцитах и коротким периодом полураспада (до 2 ч). Рост ее концентрации на фоне проведения экстракорпоральной поддержки печени составил 12% в группе MARS-терапии ($p = 0,87$) и 8% в группе Prometheus ($p = 0,86$), что предполагает наличие положительного влияния методик на синтетическую функцию печени. О снижении синтетической функции печени также свидетельствовал исходно низкий уровень антитромбина III в обеих группах пациентов (в группе MARS-терапии 31% (30 ... 33), в группе Prometheus — 51% (33 ... 62) (см. табл. 5)). При этом в группе Prometheus отмечен статистически достоверный рост данного показателя на фоне экстракорпоральной терапии (до 60% (51 ... 67), $p = 0,046$), что также отражает положительное влияние данного метода на синтетическую функцию печени. Уровень фибриногена, косвенно отражающий степень синтетической дисфункции печени, в нашем исследовании был неинформативен — отсутствовало исходное снижение показателя, а различия до начала и после окончания экстракорпоральной терапии в обеих группах были невелики и статистически незначимы (см. табл. 5), возможно, вследствие преобладания в группах пациентов с синдромом системного воспаления и сепсисом, а также небольшого размера выборок. Поскольку большая часть пациентов на момент включения в исследование получала заместительную почечную терапию, исходный уровень азотемии в обеих группах был невысок и составил в группе альбуминового диализа мочевины 17 (14 ... 20) ммоль/л, креатинин 171 (124 ... 222) мкмоль/л; в группе Prometheus-терапии мочевины 15 (12 ... 21) ммоль/л, креатинин 141 (112 ... 254) мкмоль/л. На фоне применения экстракорпоральной поддержки печени в 1-й группе снижение уровня мочевины составило 35%, креатинина — 20% ($p = 0,092$), во 2-й группе отмечено снижение мочевины на 33% ($p < 0,001$) и креатинина на 14% ($p < 0,001$), что свидетельствует о достаточно высокой эффективности обеих методик в элиминации водорастворимых токсических субстанций и позволяет применять их при одновременном наличии ОПП и ОПечН.

Проведение заместительной почечной терапии у большей части пациентов на момент включения в исследование снижало информативность сывороточной концентрации аммиака в качестве маркера тяжести печеночной

энцефалопатии. Существенной динамики данного показателя в группе Prometheus-терапии выявлено не было (исходный уровень 49 (37 ... 56) ммоль/л, концентрация через 12 ч после окончания процедуры 48 (45 ... 49) ммоль/л; $p = 0,79$), вероятно, вследствие постоянного роста концентрации этого метаболита в условиях ОПечН. В группе MARS-терапии получены схожие результаты (исходный уровень 97 (85 ... 105) ммоль/л, концентрация через 12 ч после окончания процедуры 83 (73 ... 87) ммоль/л; $p = 0,08$). Одним из основных критериев эффективности методик экстракорпоральной поддержки печени служило их влияние на клинический исход. На фоне комплексной интенсивной терапии, включавшей применение экстракорпоральной поддержки печени, 28-дневная выживаемость составила 22% ($n = 2$) в группе альбуминового диализа и 35% ($n = 6$) в группе, получавшей Prometheus-терапию. Летальные исходы связаны с прогрессированием СПОН на фоне персистирования синдрома низкого СВ и ССВР. Ни в одном из наблюдений ОПечН не послужила непосредственной причиной летального исхода.

По данным литературы, выживаемость на фоне применения Prometheus-терапии варьирует от 41,6 до 44%, достигая 66% при условии проведения множественных процедур (8—11 процедур на пациента) в группах больных без ортотопической трансплантации печени (ОТПП) [18, 22] и составляет 48—53,8% при лечении, включающем ОТПП [17, 18]. Годичная выживаемость при использовании альбуминового диализа составляет 21,3% в группе пациентов, не ожидающих ОТПП [19]. В одном из проспективных исследований полугодичная выживаемость на фоне применения MARS-терапии составила 82,9% ($p = 0,5$) по сравнению с 75,5% в группе консервативной терапии; столь потрясающие результаты обусловлены выполнением ОТПП в 66 из 102 наблюдений, а также коротким временным интервалом с момента рандомизации до выполнения ОТПП (в среднем 16,2 ч) [23].

В одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании выживаемость больных с гипоксическим повреждением печени в результате кардиогенного шока составила 50% в группе, получавшей альбуминовый диализ, и 32% в контрольной группе [21]. Следует заметить, что одним из критериев исключения в данном исследовании служил сепсис (лейкоциты более $12,5 \cdot 10^9$ /л, положительная гемокультура и гипердинамический тип кровообращения на момент включения в исследование).

По данным ряда авторов, влияние экстракорпоральных методов гемокоррекции на выживаемость при ОПечН статистически незначимо. Однако результаты многоцентровых проспективных рандомизированных исследований по данной проблеме не столь однозначны. В исследовании RELIEF у 189 больных с обострением хронической печеночной недостаточности выживаемость в группе MARS-терапии составила 41,2% по сравнению с 40% в группе консервативной терапии. Однако при учете сопутствующих факторов, повышение выживаемости в группе MARS достигало 13% [24]. В исследовании HELIOS у 145 больных с острой дисфункцией печени на фоне хронической печеночной недостаточности, получавших от 8 до 10 процедур Prometheus-терапии, повышение общей выживаемости не было статистически значимым, однако в подгруппе наиболее тяжелых пациентов — больных с гелаторенальным синдромом I типа и оценкой по шкале MELD более 30 баллов — выявлен статистически значимый рост выживаемости [25]. Учитывая такие результаты, по нашему мнению, целесообразна дифференцированная оценка эффективности экстракорпоральной терапии, в том числе ее влияния на выживаемость, в отдельных подгруппах пациентов.

Заключение

Результаты клинического применения экстракорпоральных методов гемокоррекции свидетельствуют об их безопасности и эффективности у больных с ОПечН после операций на сердце и сосудах. С целью повышения эффективности данных методик целесообразна многофакторная оценка состояния больного для определения показаний к их применению.

REFERENCES. * ЛИТЕРАТУРА

1. Babaev M.A. *Multiple Organ Failure Syndrome After Cardiovascular Operations Under Artificial Circulation: Diss.* Moscow; 2011. (in Russian)
2. Daas M., Plevak D.J., Wijdicks E.F., Rackela J., Wiesner R.H., Piepgras D.G. et al. Acute liver failure: results of 5 years clinical protocol. *Liver Transplant. Surg.* 1995; 1 (4): 210—9.
3. Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S., Wiesner R.H., Kim W.R., Me non K.V. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005; 41 (2): 353—8.
4. Davenport A. Extracorporeal support for patients with hepatic failure. *Hemodial Int.* 2003; 7 (3): 256—63.
5. Sauer I.M., Goetz M., Steffen I., Walter G., Kehr D.C., Schwartlander R. et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology.* 2004; 39 (5): 1408—14.
6. Peszynski P., Klammt S., Peters E., Mitzner S., Stange J., Schmidt R. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver.* 2002; 22 (2): 40—2.
7. Krisper P., Haditsch B., Stauber R., Jung A., Stadlbauer V., Trauner M. et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J. Hepatol.* 2005; 43 (3): 451—7.
8. Stadlbauer V., Krisper P., Beuers U., Haditsch B., Schneditz D., Jung A. et al. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J.* 2007; 53 (2): 187—93.
9. Krisper P., Stadlbauer V., Stauber R. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver Int.* 2011; 31 (3): 5—8.
10. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., Elst I.V., Zeeqers M., Zaman Z. et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): R108.
11. Geptner R.A. *Albumin Dialysis in the Intensive Therapy of Patients with Multiple Organ Failure Syndrome After Heart Surgery: Diss.* Moscow; 2009. (in Russian)
12. Stange J., Hassanein T.I., Mehta R., Mitzner S.R., Bartlett R.H. The molecular adsorbent recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs.* 2002; 26 (2): 103—40.
13. Krisper P., Stauber R.E. Technology insight: artificial extracorporeal liver support — how does Prometheus compare with MARS? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3 (5): 267—76.
14. Evenepoel P., Laleman W., Wilmer A., Claes K., Maes B., Kuypers D. et al. Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus — a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif.* 2005; 23 (5): 349—58.
15. Meijers B.K.I., Verhamme P., Nevens F., Hoylaerts M.F., Bammens B., Wilmer A. et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (9): 2195—9.
16. Oppert M., Rademacher S., Petrasch K., J@orres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13 (5): 426—30.
17. Grodzicki M., Kotulski M., Leonowicz D., Zieniewicz K., Krawczyk M. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (8): 3079—81.
18. Sentürk E., Esen F., Ozcan P.E., Rifai K., Pinarbaşı B., Cakar N. et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J. Clin. Apher.* 2010; 25 (4): 195—201.

19. Donati G., La Manna G., Cianciolo G., Grandinetti V., Carretta E., Cappuccilli M. et al. Extracorporeal Detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: Depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif. Organs*. 2013.
 20. Oettl K., Stadlbauer V., Krisper P., Stauber R.E. Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13 (5): 431—6.
 21. El Banayosy A., Kizner L., Schueler V., Bergmeier S., Cobaugh D., Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2004; 50 (4): 332—7.
 22. Kribben A., Gerken G., Haag S., Herget-Rosenthal S., Treichel U., Betz C. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 782—9.
 23. Saliba F., Camus C., Durand F., Mathurin P., Letierce A., Delafosse B. et al. 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.
 24. Bañares R., Nevens F., Larsen F.S. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure. The RELIEF trial. *J. Hepatol.* 2010; 52 (1): 459—60.
 25. Rifai K., Kribben A. Extracorporeal liver support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): A prospective randomized controlled multicenter study. *Jñ Hepatol.* 2010; 52 (1): 3.
 26. Gong D., Ji D., Zhu D., Xu B., Liu Z. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection: a pilot study. *Blood Purif.* 2012; 34 (3—4): 201—8.
 27. Leckie P., Davenport A., Jalan R. Extracorporeal liver support. *Blood Purif.* 2012; 34 (2): 158—63.
 28. Nikulin A.V. *Replacement therapy of acute liver failure by albumin dialysis: Diss. Moscow*; 2010. (in Russian)
- * * *
1. Бабаев М.А., Еременко А.А., Минболатова Н.М., Дземешкевич С.Л. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 2: 119—23.
 28. Никулин А.В. *Заместительное лечение острой печеночной недостаточности методом альбуминового диализа: Дисс. ... канд. мед. наук. М.*; 2010.

Received. Поступила 20.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.61-089.843-07:616.633

Еременко А.А., Минболатова Н.М., Каабак М.М., Бабенко Н.Н.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН (U-NGAL) В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Отделение реанимации и интенсивной терапии — 2 ФГБУ Российского научного центра
хирургии им. акад. Б.В. Петровского, 119992, Москва, Россия*

Ранняя дисфункция трансплантационной почки — серьезное осложнение, которое может привести к преждевременной потере трансплантата. Длительная ишемия донорской почки приводит к нарушению функции трансплантата, которая является одной из форм посттрансплантационного острого почечного повреждения, что обуславливает актуальность поиска ранних маркеров для его диагностики.

Цель исследования. Оценка диагностической значимости определения содержания в моче нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина (u-NGAL) у больных в раннем периоде после аллотрансплантации почки.

Методы. Открытое рандомизированное ретроспективное сравнительное исследование у 80 пациентов, которым выполняли аллотрансплантацию почки от живого родственного донора (1-я группа, 50 пациентов) и от донора с установленной смертью мозга (2-я группа, 30 больных) в условиях общей анестезии. У 20 пациентов 2-й группы наблюдалось быстрое восстановление функции трансплантата (группа 2а), а у 10 больных (группа 2б) проводили сеансы заместительной почечной терапии в связи с признаками постшемического острого почечного повреждения. В течение первых 5 посттрансплантационных суток исследовали биохимические анализы крови и мочи, а также маркер u-NGAL.

Результаты. Поскольку трансплантация почки выполнялась пациентам с терминальной стадией ХПН, высокие значения шлаков крови в 1-е посттрансплантационные сутки отражали тяжесть исходного состояния больных. У пациентов, которым выполняли родственную трансплантацию почки, отмечалась более благоприятная картина лабораторных показателей. Показатель u-NGAL в этой группе был нормальным с 1-х суток посттрансплантационного периода, что свидетельствовало об отсутствии значимых ишемических повреждений трансплантата. У 30 пациентов с пересадкой трупной почки средний показатель u-NGAL уже с 1-х суток посттрансплантационного периода превышал нормальные значения (160 нг/мл) в 14 раз, в то время как у 50 больных из группы с родственной пересадкой — только в 2 раза. В 1-е сутки в группе 2а среднее значение u-NGAL снизилось до нормального, в то время как в группе 2б, где заместительная почечная терапия проводилась начиная с 1-х суток, оставалось крайне высоким (более 2000 нг/мл) в течение всех 5 сут. Проведение сеансов гемодиализа в 1-ю неделю требовалось 10 пациентам группы 2б, во 2-ю неделю — 9 пациентам, на 3-ю и 4-ю неделю — 5, на 5-ю — 3 больным.

Выводы. В связи с длительной ишемией органа при трансплантации почки от донора с установленной смертью мозга уровень u-NGAL у этих пациентов значимо выше, чем при трансплантации почки от живого родственного донора. У пациентов после трансплантации динамика u-NGAL позволяет определить пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата и необходимостью проведения заместительной почечной терапии уже на ранних сроках послеоперационного периода.