

© М.Б. ЯРУСТОВСКИЙ, 2013

УДК 616.12-089.168:616-083.98

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Б. Ярустовский

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва

Стремительное развитие в последние десятилетия интенсивной терапии, новых хирургических направлений привело к значительному увеличению числа пациентов с явлениями дисфункции почек в ближайшем послеоперационном периоде. За последние 20 лет значительно изменилась роль методов экстракорпоральной детоксикации при замещении функции почек, расширились также показания к ее применению. К методам заместительной почечной терапии относятся: гемодиализ, перитонеальный диализ, постоянная гемофильтрация или гемодиофильтрация, гибридные методы замещения функции почек. Возможности этих методов во многом зависят от клиренса веществ с различной молекулярной массой, свойств используемых мембран, скорости кровотока, диализирующего раствора и ультрафильтрации.

Плазмаферез представляет собой двухэтапную процедуру, в ходе которой отфильтрованная плазма подвергается дальнейшей обработке с помощью адсорбционной методики, после чего возвращается больному, а не удаляется. Плазмообменная терапия показана при денатурации крови, постишемическом синдроме, кризе отторжения с высоким титром антител в посттрансплантационном периоде. Плазмасорбция легла в основу новой экстракорпоральной методики очищения крови – комбинированной плазмофильтрации-адсорбции. Она объединила регенерацию отфильтрованной плазмы путем адсорбции на неселективном сорбенте и гемофильтрацию цельной крови до ее возвращения в кровоток пациентов, что позволяет увеличивать клиренс сепсисассоциированных среднемолекулярных субстанций. В экспериментальных исследованиях было показано, что применение сорбционных методик позволяет достичь эффективной элиминации эндотоксина, достоверно снизить концентрацию медиаторов воспаления, что увеличивает выживаемость опытных животных по сравнению с контрольной группой.

Доказательства ведущей роли альбуминсвязанных метаболитов в патогенезе развития полиорганной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени и необходимость в безопасной и биосовместимой технике лечения привели к развитию концепции альбуминового диализа. Первые результаты проведения альбуминового диализа свидетельствуют о возможности его использования у больных (в том числе у детей) с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация; гемодиализ; гемофильтрация; плазмаферез; альбуминовый диализ.

MODERN DETOXICATION METHODS USED IN THE INTENSIVE CARE UNIT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

M.B. Yarustovskiy

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, 121552, Moscow, Russian Federation

During the recent years the rapid development of intensive care and new surgical directions has led to the significant increase of number of patients with signs of renal dysfunction in the early postoperative period. For the last twenty years the role of methods of extracorporeal detoxication has changed considerably while replacing renal function and indications for its application have widened. The renal replacement therapy includes hemodialysis, peritoneal dialysis, continuous hemofiltration and hemodiafiltration, hybrid options for renal function replacement. The possibilities of these methods largely depend on the clearance of components with different molecular weight, properties of membranes, blood flow velocity, dialysis solution and ultrafiltration.

Plasmapheresis is a two-staged procedure during which the filtered plasma is further treated with the help of adsorption technique after which it returned to a patient and not removed. Plasma exchanged therapy is recommended for patients with the blood denaturation, post-ischemic syndrome, rejection crisis with high antibody titre in the post-transplant period. Plasmasorption was put in the basis of a new extracorporeal technique of blood purification, i. e. the combined plasmafiltration-adsorption. It combined regeneration of filtered plasma by means of adsorption on the non-selective sorbent and hemofiltration of the whole blood before its return into the patient's blood flow which allowed increasing clearance of sepsis-associated mean molecular substances. The experimental trials have reported that the use of sorption techniques permits to reach effective elimination of endotoxin, to reduce significantly the concentration of inflammation mediators thus increasing the survival rate of animals in comparison with the control group. The proof of the leading role of the albumin-binding metabolites in the pathogenesis of development of polyorganic insufficiency in patients with liver diseases and necessity in the safe and bio-compatible technique of treatment have led to development of albumin dialysis conception. The first results of performance of albumin dialysis have reported the possibility of its use in patients (including children) with hepatic failure.

Key words: extracorporeal detoxication; hemodialysis; hemofiltration; plasmapheresis; albumin dialysis.

В последние десятилетия стремительное развитие в мире интенсивной терапии, новых хирургических направлений, и в первую очередь кардио- и нейрохирургии, трансплантологии и торакоабдоминальной хирургии, привело к значительному увеличению числа пациентов с явлениями дисфункции почек в ближайшем послеоперационном периоде. Частота встречаемости острой почечной недостаточности (ОПН) в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) общехирургического профиля составляет 5,8 %, а среди пациентов кардиореанимации она возрастает до 20–27 %, причем почти в 72 % случаев эти больные нуждаются в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. За последние 20 лет значительно изменилась роль методов экстракорпоральной детоксикации при замещении функции почек, расширились также показания к ее применению. Несмотря на то что развитие ОПН, безусловно, способствует увеличению летальности больных в ОИТ, важно понимать, что почечная дисфункция развивается чаще всего как следствие другой патологии и больные умирают именно от нее, а не от острой почечной недостаточности. В этой связи надежда на то, что изобретение «идеальной машины» для ЗПТ остановит гибель больных с ОПН в условиях ОИТ, является иллюзорной [2]. Экстракорпоральная терапия должна рассматриваться как промежуточное лечение, позволяющее пациенту пережить период до момента восстановления функционирования нативных почек. При кажущейся идентичности показаний к проведению ЗПТ у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии и у пациентов с ОПН в отделении реанимации принципиально важным является максимально раннее включение методов экстракорпоральной детоксикации в комплексную интенсивную терапию. Однако следует отметить, что специально выработанных критериев для проведения ЗПТ у пациентов в критическом состоянии до настоящего времени практически не существует. Современные методы детоксикации позволяют безопасно и эффективно проводить очищение крови у таких пациентов и дают возможность специалистам ОИТ дифференцированно подходить к выбору метода ЗПТ для повышения качества и оптимизации результатов лечения больных.

Какие же методы заместительной почечной терапии наиболее часто применяются в послеоперационном периоде в ОИТ? К методам ЗПТ относятся: гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ (ПД), постоянные гемофильтрация или гемодиафильтрация, гибридные методы замещения функции почек. Прежде всего, следует подчеркнуть, что возможности этих методов во многом зависят от клиренса веществ с различной молекулярной массой, свойств используемых мембран, скорости кровотока, диализирующего раствора и ультрафильтрации (УФ).

При ГД используется диффузионный механизм массопереноса, когда ведущую роль играет градиент осмотического давления по обеим сторонам полупроницаемой мембраны. Диффузионный механизм транспорта наилучшим образом подходит для фильтрации низкомолекулярных веществ, в большом количестве растворенных в плазме, и он менее эффективен при увеличении молекулярной массы и снижении концентрации удаляемых веществ.

Эффективность перитонеального диализа основана на транспорте воды и растворенных в ней веществ через брюшину благодаря диффузии и ультрафильтрации за счет градиентов осмотического и гидростатического давления.

В основе гемофильтрации и плазмообмена лежат принципы ультрафильтрации (через высокопроницаемую мембрану) и конвекции, причем транспорт веществ осуществляется за счет градиента гидростатического давления. Гемофильтрация — это прежде всего конвективная методика, при которой ультрафильтрат либо частично, либо полностью замещается стерильными растворами. В случае необходимости более эффективного и быстрого удаления низкомолекулярных веществ у пациентов с гиперкатаболизмом, что часто наблюдается в ОИТ, используется принцип сочетания конвекции и диффузии, например при проведении гемодиафильтрации. Гемодиафильтрация представляет собой гибрид гемофильтрации и гемодиализа, и в качестве такового применяется противоток диализата к потоку крови в гемофильтрационном контуре.

И наконец, при гемоперфузии используется принцип сорбции веществ на поверхности сорбента.

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ — это безопасная и сравнительно недорогая разновидность заместительной почечной терапии. Первую попытку замещения функции почек с помощью ПД у больного с ОПН выполнил G. Ganter в 1923 г. [3]. Брюшина выполняет роль полупроницаемой диализной мембраны, площадь которой соответствует площади поверхности тела пациента, а кровоток — почечному кровотоку (1200 мл/мин). Следует отметить, что клиренс низкомолекулярных веществ при ПД существенно ниже, чем при ГД. Однако учитывая, что процедура перитонеального диализа постоянная (круглосуточная), суммарный клиренс при ней бывает порой выше, чем при интермиттирующем гемодиализе. Принцип метода ПД основан на диффузионном массопереносе жидкости и растворенных в ней веществ из сосудистого русла и окружающих тканей в диализирующий раствор через полупроницаемую мембрану — брюшину. Скорость диффузионного транспорта зависит от концентрационного

градиента между кровью и диализирующим раствором, молекулярной массы веществ и резистентности брюшины. Чем выше концентрационный градиент, тем выше скорость перитонеального транспорта, поэтому частая смена диализата в брюшной полости может поддерживать высокий уровень массопереноса при проведении процедуры ПД.

Во многих клиниках мира отдают предпочтение «острому» перитонеальному диализу в качестве ЗПТ у новорожденных и грудных детей, учитывая минимальное неблагоприятное воздействие этого метода на показатели гемодинамики, а также отсутствие необходимости в сосудистом доступе и применении системной антикоагуляции. С практической точки зрения важно то, что ПД — методически простой и доступный для любого ОИТ способ ЗПТ, не требующий сложной и дорогостоящей аппаратуры и больших трудозатрат персонала. Наиболее грозным осложнением перитонеального диализа, безусловно, является перитонит. Действительно, до середины XX столетия данное осложнение крайне ограничивало использование этого метода в клинической практике. Однако с 70-х годов прошлого века с внедрением мягких силиконовых катетеров (типа Tenckhoff), коммерческих, фабрично изготовленных диализирующих растворов, модификации замков соединений диализных линий и при полном соблюдении асептики и правил проведения процедуры угроза развития перитонита значительно снизилась.

«Классический» гемодиализ

В экспериментальных условиях возможность экстракорпорального очищения крови с применением ГД была впервые показана J. Abel в 1913 г. Но только спустя 30 лет, в 1943 г., W.J. Kolff сконструировал аппарат, пригодный для клинических условий [4]. Под термином «классический гемодиализ» следует понимать интермиттирующую (продолжительностью не более 3–4 ч) терапию, с частотой 3 раза в неделю, с использованием высоких скоростей кровотока (250–300 мл/мин), диализирующего раствора (до 30 л/ч) и дозы диализа (Kt/V , по меньшей мере, более 1). В отношении оправданности применения «классического» гемодиализа в ОИТ у больных с ОПН, который является одной из составляющих лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), до настоящего времени ведется острая полемика среди специалистов, и вопрос далек от окончательного решения. Прежде всего это связано с тем, что применение гемодиализа нередко оказывало угнетающее влияние на систему кровообращения.

Нестабильность гемодинамики при использовании стандартного гемодиализа у больных в отделении реанимации чаще всего обусловлена,

с одной стороны, скоростью и объемом УФ, а с другой — снижением осмолярности плазмы. Во время процедуры ГД имеет место диффузионный транспорт осмотически активных субстанций из крови в диализат благодаря градиенту концентраций. Поскольку этот транспорт превышает транспорт воды во время обычного гемодиализа, происходит снижение осмолярности плазмы, что вызывает еще большее уменьшение объема внеклеточной жидкости, которая устремляется в клетку. В стабилизации гемодинамических показателей при проведении экстракорпоральных процедур большую роль играет температура диализирующего и замещающего растворов. Применение прохладных (комнатной температуры) растворов существенно влияет на возможность предотвращения артериальной гипотензии за счет возникновения умеренной вазоконстрикции и повышения общего периферического сопротивления сосудов. Однако следует учитывать, что выраженная вазоконстрикция, безусловно, может ухудшить перфузию тканей и производительность сердца. Наиболее оправдано применение интермиттирующего ГД прежде всего у пациентов с явлениями ОПН, когда требуются быстрая и эффективная фильтрация уремических токсинов, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. «Классический» гемодиализ при лечении ОПН у пациентов в отделении реанимации, находящихся в критическом состоянии, к сожалению, глубоко нефизиологичен, поскольку предполагает, с одной стороны, более интенсивное (агрессивное), а с другой — кратковременное лечение, с большими временными промежутками (более суток) между процедурами. Более того, применение в ОИТ методики «классического» ГД не позволяет осуществлять адекватную нутритивную поддержку из-за опасности возникновения выраженной перегрузки жидкостью и развития отека легких в междиализные промежутки времени. И наконец, к возможным осложнениям этой методики интенсивного диализа следует отнести быстрое снижение концентрации растворенных веществ (осмотически активных натрия и мочевины), что приводит к значительным изменениям содержания воды в тканях мозга и повышению внутричерепного давления у больных с риском развития или с уже развившимся отеком мозга.

Таким образом, применение «классического» ГД является не лучшим выходом при лечении ОПН в условиях отделения интенсивной терапии. Не вызывает сомнений, что в традиционном варианте эта методика ЗПТ не может обеспечить ни безопасность, ни должную эффективность терапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

Постоянные методы заместительной почечной терапии (гемофильтрация /гемодиализация)

Развитие и совершенствование технологий экстракорпорального очищения крови привели к формированию новых принципов и систем для лечения ОПН в отделении интенсивной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

В 1977 г. доктор Р. Крамер и соавт. опубликовали первые результаты применения нового метода лечения, названного ими постоянной артериовенозной гемофильтрацией (ПАВГФ) [5]. Метод основан на использовании высокопроницаемой мембраны в гемофилт্রে, который соединен с артерией и веной с помощью модифицированных гемодиализных магистралей. Градиент артериовенозного давления создает возможность продвижения крови по экстракорпоральному контуру без применения насоса. ПАВГФ основана только на конвекции, то есть очищение крови достигается за счет УФ и замещения жидкости, потерянной при фильтрации, в то время как диффузия не применяется. Безусловным преимуществом метода является отсутствие негативного влияния на состояние системы кровообращения при возможности адекватного контроля за балансом жидкости. Кроме того, ПАВГФ дает возможность проведения больным с олигоанурией адекватного интенсивного лечения, включающего инфузионно-трансфузионную и лекарственную терапию, парентеральное и энтеральное питание. Однако у данного метода выявлены и определенные ограничения. Весьма важным недостатком артериовенозного доступа является нестабильная скорость кровотока в экстракорпоральном контуре из-за снижения артериовенозного градиента при гипотензии, часто наблюдаемой у больных в ОИТ, или тромбоза циркулирующего контура и филтра.

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику двухпросветных катетеров и перфузионных модулей нового поколения для постоянных методов замещения функции почек наибольшее распространение получили постоянная вено-венозная гемофильтрация и постоянная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ). При данных видах лечения для обеспечения кровотока по экстракорпоральному контуру применяется перфузионный модуль, а их эффективность, особенно ПВВГДФ, за счет использования и конвекции, и ультрафильтрации, и диффузии значительно повышается. Безусловно, ПВВГДФ в сравнении с «классическим» гемодиализом обеспечивает большую стабильность гемодинамики, неограниченный контроль за жидкостным балансом, позволяет осуществлять адекватную нутритивную поддержку, контролировать концентрацию даже самого небольшого количества растворенных веществ, корректировать или преду-

преждать развитие электролитного дисбаланса. Опубликованные в 2000 г. С. Ronco и соавт. результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что при постоянных методах ЗПТ увеличение объема гемофильтрации может повысить выживаемость больных с ОПН и сепсисом в ОИТ [6].

Высокообъемная гемофильтрация

Экспериментальные, а затем и клинические исследования, проведенные в последние годы, выявили преимущества использования высокообъемной вено-венозной гемофильтрации у больных с полиорганной недостаточностью и сепсисом. Улучшение сердечной деятельности и показателей гемодинамики было отмечено в экспериментах на животных при скорости УФ до 120 мл/кг/ч [7]. В ходе клинических исследований выявлено, что повышение дозы гемофильтрации выше обычной «почечной дозы» оказывает положительное влияние на показатель выживаемости [8]. Высокообъемная вено-венозная гемофильтрация является методом, позволяющим значительно снижать концентрацию в плазме большинства медиаторов воспаления, обеспечивая тем самым возможность «управления» системной воспалительной реакцией. Однако маловероятно, что филтры и мембраны, применяемые для ГФ при лечении ОПН, в связи с величиной пор и коэффициентами просеивания будут иметь существенное значение при экстракорпоральной терапии сепсиса.

Гемофильтрация с использованием гемофилтров с высокопроницаемыми мембранами

Для увеличения клиренса «средних» молекул при проведении процедур экстракорпоральной детоксикации недавно было предложено использовать гемофилтры с высокопроницаемыми мембранами (до 100 кДа). Результаты первых исследований свидетельствуют о достоверном увеличении элиминации медиаторов воспаления, причем клиренс этих субстанций при конвекционном и диффузионном принципах массопереноса с использованием высокопроницаемых мембран был сходным. Клиническое применение этих гемофилтров настораживает прежде всего из-за опасности высокой потери белковых фракций. Однако проведенное недавно рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности использования высокопроницаемых и стандартных мембран гемофилтров у больных с ОПН и сепсисом показало отсутствие достоверного снижения концентрации альбумина через 48 ч от начала процедуры в обеих группах пациентов и существенно больший клиренс IL-6 и IL-1ra к концу первых суток в группе больных, у которых применялись высокопористые филтры [9].

Сосудистый доступ для проведения постоянной заместительной почечной терапии

При проведении ПАВГФ для катетеризации артерий и вен используются катетеры наибольшего диаметра, чтобы обеспечить достаточный градиент, способствующий продвижению крови через экстракорпоральный контур. Проблема сосудистого доступа наиболее остро встает при необходимости проведения процедуры у новорожденных и детей первого года жизни из-за маленького калибра как артерий, так и вен. У детей с массой тела до 5 кг обычно выполняют катетеризацию либо бедренных, либо пупочных артерий и вен, пользуясь однопросветными катетерами размером от 3,5 до 5 Fr. Применение двухпросветных венозных катетеров практически решило проблему сосудистого доступа у больных в ОИТ при проведении как интермиттирующих, так и постоянных вено-венозных процедур.

Оценка методики постоянной заместительной терапии

Настолько ли идеальна методика постоянной ЗПТ для больных в ОИТ? Несмотря на более чем успешный двадцатилетний опыт применения такой терапии в реанимационной практике, и эта методика не лишена целого ряда недостатков. Во-первых, значительно возрастает риск возникновения кровотечений из-за необходимости постоянного применения системной антикоагуляции. Во-вторых, возможно существенное снижение концентрации инотропных препаратов, антибиотиков и других дорогостоящих лекарств из-за их постоянной ультрафильтрации или адсорбции на мембране фильтра. В-третьих, постоянная ЗПТ не всегда эффективна для коррекции уремии, особенно у пациентов с гиперкатаболизмом. В-четвертых, круглосуточная ЗПТ затрудняет проведение целого ряда диагностических и лечебных процедур, увеличивает потребность в седации и ограничивает подвижность пациентов. И наконец, в-четвертых, нельзя сбрасывать со счетов высокую себестоимость и трудоемкость лечения, особенно в случаях тяжелого сепсиса и СПОН, когда необходимо проведение высокообъемных процедур (УФ более 6 л/ч). Таким образом, несмотря на широкую популярность методов постоянной ЗПТ в отделении интенсивной терапии, эти методы ЗПТ по ряду причин также далеко неидеальны [10].

Гибридные методы заместительной почечной терапии

В последние годы появились публикации, в которых авторы приводят результаты рандомизированных исследований, демонстрирующие отсутствие существенной разницы в выживаемости при применении постоянных или интермиттирующих процедур ЗПТ. У обоих методов есть свои преимущ-

ества и недостатки, а попытки улучшения обеих методик привели к тому, что в последнее время они становятся все более похожими друг на друга. Прежде всего, хотя доза диализа для лечения больного в ОИТ окончательно не определена, для пациентов в критическом состоянии считается необходимым проведение ежедневных сеансов интермиттирующей ЗПТ. Кроме того, в ОИТ все шире применяются методики интермиттирующей высокообъемной гемодиализации. В то же время постоянная ЗПТ становится все более сложной процедурой, а концепция «легкой в применении методики», не требующей соответствующего оборудования, уже давно вытеснена использованием высокотехнологичных аппаратов, позволяющих проводить высокообъемную гемофильтрацию [11]. В связи с этим возникла идея создания гибридных методик, объединяющих лучшие качества как интермиттирующей, так и постоянной ЗПТ, для использования при лечении пациентов с полиорганной недостаточностью, находящихся в критическом состоянии. Эти методы обеспечивают наилучший баланс между преимуществами и недостатками постоянной ЗПТ и интермиттирующего диализа и, судя по результатам первых немногочисленных исследований, количество осложнений при применении «традиционных» экстракорпоральных методов очищения крови снизилось.

Первоочередной задачей использования «гибридных» методов является предотвращение негативного влияния интермиттирующего лечения на гемодинамику путем выведения жидкости и растворенных в ней веществ за более длительное время, что позволяет избежать быстрого колебания концентрации растворенных веществ и/или снижения внутрисосудистого объема. Вторая задача применения таких методов — необходимость повышения дозы диализа у больных с полиорганной дисфункцией и высоким уровнем катаболизма, поскольку доза диализа играет очень важную роль в исходе лечения послеоперационных осложнений. Увеличение дозы, а следовательно, и эффективности интермиттирующей ЗПТ в настоящее время возможно только за счет продления времени процедуры, а также увеличения диффузионного компонента лечения [4].

Антикоагуляция

Любые методы экстракорпорального очищения крови требуют использования антикоагулянтной терапии для профилактики тромбообразования в экстракорпоральном контуре. Однако чрезмерная антикоагулянтная терапия может быть причиной возникновения серьезных осложнений, прежде всего кровотечения, частота которого составляет 25 % случаев.

Наибольшее распространение в качестве антикоагулянта получил нефракционированный гепарин.

Преимуществами использования этого препарата являются стандартная методика, удобство ее применения, относительно низкая стоимость и возможность проведения адекватного мониторинга дозировки при помощи ряда доступных тестов. Следует отметить, что одно из важных достоинств гепарина – возможность быстрой нейтрализации действия протамина сульфатом. Однако его использование связано с высоким риском развития кровотечения.

Возможность быстрого связывания гепарина и нейтрализация его активности протамина сульфатом легли в основу метода региональной антикоагуляции. В процессе проведения процедуры ЗПТ гепарин вводят перед фильтром для предотвращения его тромбирования, а необходимую дозу протамина сульфата – после фильтра при строгом контроле уровня антикоагуляции в экстракорпоральном контуре. Безусловно, этот метод в определенной степени снижает риск развития геморрагических осложнений. Однако при его применении нельзя исключить гепарининдуцированную тромбоцитопению, а также аллергические реакции на введение протамина сульфата и развитие гипотонии, бронхоспазма и других проявлений, которые крайне опасны для больных в ОИТ. Регионарная цитратная антикоагуляция снижает риск возникновения кровотечения, но требует использования специального способа проведения экстракорпоральной терапии и контроля за концентрацией ионизированного кальция. Эта методика позволяет достичь эффективной антикоагуляции, но требует постоянного добавления кальция в экстракорпоральный контур. Кроме того, поскольку метаболизм цитрата в печени, почках и скелетных мышцах сопровождается выработкой бикарбоната, одним из побочных эффектов этой методики антикоагуляционной терапии является развитие метаболического алкалоза.

В последние годы широко применяются низкомолекулярные гепарины (молекулярная масса около 5 кДа), в частности фраксипарин, эноксипарин, клексан и др. Хотя использование таких препаратов несколько снижает риск развития геморрагических осложнений, их стоимость по сравнению со стоимостью гепарина значительно выше, а применение требует специального и более дорогого мониторинга.

Плазмаферез и плазмообменные методики

Терапевтический плазмообмен (ТПО) и плазмаферез являются эффективными методиками экстракорпоральной детоксикации и отличаются друг от друга тем, что первая – это одноэтапная процедура, в процессе которой плазма фильтруется через высокопористый фильтр или подвергается центрифугированию для удаления субстанций с большой молекулярной массой или молекул, связанных с белком. В свою очередь, плазмофильтрат

замещается альбумином (20 % объема) и свежезамороженной плазмой (80 % объема). Плазмаферез представляет собой двухэтапную процедуру, в ходе которой отфильтрованная плазма подвергается дальнейшей обработке с помощью адсорбционной методики, после чего возвращается больному, а не удаляется. В ОИТ плазмообменная терапия показана при денатурации крови (посттрансфузионный или постперфузионный гемолиз), постишемическом синдроме (миоглобинемия), кризе отторжения с высоким титром антител в посттрансплантационном периоде.

Экстракорпоральная терапия на основе сорбентов

Применение традиционных методов диализной терапии не позволяет удалить из плазмы связанные с белками токсины, поскольку эти методики обеспечивают контроль только водорастворимых молекул, а использование сорбционных методик, тем более в комбинации с методами ЗПТ, дает возможность эффективно удалять связанные с альбумином гидрофобные комплексы, а также водорастворимые субстанции.

Сорбенты делятся на две большие группы: специфические и неспецифические. Первые основаны на специально подобранных лигандах или антителах, обеспечивающих высокую целевую специфичность. Неспецифическая адсорбция обычно основана на применении древесного угля и ионообменных смол, обладающих способностью связывать токсины и гидрофильными свойствами. Хотя на первых порах клиническому применению сорбентов препятствовали нередко возникающие лейкопения и тромбоцитопения, недавнее усовершенствование конструкции аппарата ГД и появление биосовместимых покрытий возродили интерес к этой вспомогательной методике очистки крови [12].

В 2006 г. С. Ronco и соавт. была предложена новая комбинированная методика – плазмофильтрация плюс адсорбция плюс диализ, которая, по данным авторов, может иметь большое практическое значение при комплексной терапии СПОН и сепсиса [13].

Плазмсорбция легла в основу новой экстракорпоральной методики очищения крови – комбинированной плазмофильтрации-адсорбции (CPFA). Она объединила регенерацию отфильтрованной плазмы путем адсорбции на неселективном сорбенте и гемофильтрацию цельной крови до ее возвращения в кровоток пациентов, что позволяет увеличивать клиренс сепсис-ассоциированных среднемолекулярных субстанций. Неселективное удаление воспалительных медиаторов происходит посредством адсорбции на гидрофобной смоле, имеющей значительную сорбционную способность в отношении большинства воспалительных медиаторов и цитокинов и высокую степень сродства с ними. В основе методики CPFA лежат различные механизмы массопереноса: диффузия,

конвекция и адсорбция, которые в комплексе выполняют иммуномодулирующую роль [4]. С. Ronco и соавт. первыми описали опыт клинического применения CPFA, отметили улучшение показателей гемодинамики уже после одной процедуры, длившейся 10 ч. Более того, было выявлено, что плазменные моноциты, прошедшие через сорбционную колонку, были вновь способны отреагировать на выброс эндотоксина. На основании этих данных предполагалось, что CPFA — процедура очищения крови при септическом шоке, модулирующая иммунный ответ и восстанавливающая баланс между про- и противовоспалительными медиаторами [15].

Несмотря на данные о повышении выживаемости [14], необходимы дальнейшие, более крупные исследования для определения потенциальных возможностей CPFA при лечении пациентов с сепсисом.

В экспериментальных исследованиях было показано, что применение сорбционных методик позволяет достичь эффективной элиминации эндотоксина, достоверно снизить концентрацию медиаторов воспаления, что увеличивает выживаемость опытных животных по сравнению с контрольной группой. Более того, снижение циркулирующей концентрации цитокинов сочетается с уменьшением связывающей активности ядерного фактора $\kappa\beta$, что свидетельствует о регрессе активности воспалительного процесса на тканевом уровне [12].

Недавно на европейском рынке появились селективные, биосовместимые картриджи для LPS-адсорбции, изготовленные компанией Alteco (Лунд, Швеция), и колонки (Toxamuxin™, Toray, Япония) для адсорбции эндотоксинов при гемоперфузии. Экспериментальные работы по исследованию эффективности применения адсорбера Alteco при моделировании сепсиса у животных, проведенные в Швеции, показали достоверное снижение концентрации в крови липополисахарида, медиаторов воспаления, улучшение показателей гемодинамики и прежде всего сердечного выброса. В России имеется опыт лишь единичных процедур гемоперфузии с использованием селективных к эндотоксину колонок у тяжелых больных с инфекционно-септическими осложнениями [16]. Адсорбер Alteco LPS — это сорбционная колонка, состоящая из 20 пористых полиэтиленовых пластин, суммарная площадь поверхности которых составляет 3,3 м², а объем заполнения — 20 мл. Toxamuxin PMX-F — сорбционная колонка, содержащая волокнистый адсорбент, где полимиксин В ковалентно связан с α -хлорацетамидметилированным полистироном, иммобилизован к полипропиленовым волокнам. Высокая сорбционная способность колонки Toxamuxin объясняется большой площадью волокон, обусловленной малым диаметром (30–40 μm) и их высокой пористостью. Отражением микробной нагрузки являются высокие *титры эндотоксина*

в крови при проведении LAL-теста (метод каскадной ферментативной реакции — гель-тромб тест) и использовании нового для биохимической диагностики метода, оценивающего уровень активности эндотоксина (ЕАА). В экспериментальных исследованиях было выявлено, что повышение уровня ЕАА *in vitro* соответствует увеличению концентрации LPS в крови [17]. По данным исследования J. Marshall и соавт. [18], низкий уровень эндотоксина соответствовал летальности 11 %, тогда как при среднем и высоком ЕАА она составляла уже 13 и 17 % соответственно. В проведенном в 2007–2008 гг. D. Klein и соавт. проспективном исследовании среди 53 пациентов с септическим шоком выявлена летальность 16 % при значении ЕАА менее 0,4 и 34 % при ЕАА в интервале 0,4–0,59, тогда как при уровне активности эндотоксина более 0,6 летальность возросла до 50 % [15].

Анализ результатов исследования, проведенного в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, показал увеличение 28-дневной выживаемости пациентов с грамотрицательным тяжелым сепсисом. Выявленное повышение среднего артериального давления (АДср) и фракции выброса левого желудочка на фоне неизменной дозы кардиотонической поддержки находит подтверждение и в ранее опубликованных работах [19, 20]. В ряде исследований было также отмечено снижение уровня ЕАА [21]. Положительная динамика концентрации эндотоксина продемонстрирована в мультицентровом исследовании EUPHAS. Полученные в этом исследовании данные отражают позитивное влияние селективной гемоперфузии Toxamuxin PMX на уровень эндотоксина в крови, индекс оксигенации, АДср и дозу вазопрессоров, а также 28-дневную выживаемость [22]. При сепсисе происходит глубокая дисрегуляция циркулирующих иммунных модуляторов (нарушенный баланс про- и противовоспалительных медиаторов), ответственных за повреждение клеток и тканей организма [23]. При оценке динамики изменений выброса циркулирующих медиаторов воспаления в процессе сорбционной терапии отмечена тенденция к восстановлению иммунного равновесия.

В мировой литературе до настоящего времени имеется чрезвычайно мало публикаций, в которых представлены объективная оценка эффективности клинического применения адсорбера Alteco LPS у больных с грамотрицательным сепсисом в целом и влияние этих процедур на уровень цитокинемии в частности [22, 24, 25].

Экстракорпоральные методы в терапии печеночной недостаточности

Доказательства ведущей роли альбуминсвязанных метаболитов в патогенезе развития полиорганной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени и необходимость в безопасной

и биосовместимой технике лечения привели к развитию концепции альбуминового диализа – молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС-терапия). Система МАРС представляет собой метод, сочетающий эффективность сорбента, используемого для элиминации связанных с альбумином молекул, и биосовместимых современных диализных мембран. Удаление связанных с белком молекул является селективным за счет использования альбумина как специфического носителя токсинов в крови человека. Мембрана фильтра, применяемая в процессе альбуминового диализа, благодаря ее физико-химическим характеристикам позволяет высвободить имеющиеся в крови альбуминовые лигандные комплексы. Сама мембрана является непроницаемой для альбумина и других ценных белков, таких как гормоны, факторы свертывания крови, антитромбин III. Две колонки с активированным углем и анионообменной смолой в качестве сорбентов и диализатор позволяют удалять как связанные с белком, так и водорастворимые продукты метаболизма. При проведении МАРС-терапии отмечаются значимые позитивные клинические изменения у большинства больных и с фульминантной, и с декомпенсированной хронической печеночной недостаточностью. Прежде всего это касается реверсии печеночной энцефалопатии, стабилизации системной гемодинамики, улучшения функции печени и почек. Наблюдается также уменьшение интенсивности кожного зуда при первичном билиарном циррозе. В настоящее время имеются сведения об улучшении синтетической функции печени после применения альбуминового диализа [26].

Первые результаты проведения альбуминового диализа свидетельствуют о возможности его использования у больных (в том числе у детей) с печеночной недостаточностью. Можно предположить, что чрезвычайно интересными могут быть сравнительные исследования эффективности МАРС-терапии и новой, недавно появившейся на рынке медицинской аппаратуры для применения технологии Prometheus, основанной на принципе фракционирования плазмы с использованием мембраны, высокопроницаемой для молекул альбумина, с последующей перфузией фильтрата через обменные смолы. Имеющиеся в Западной Европе публикации о первых результатах применения технологии Prometheus в лечении печеночной недостаточности показывают достаточно высокую ценность методики [7].

Литература

1. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2005; 17: 813–8.
2. Van Biesen W., Lameire N. SLEDD and Hybrid RRT for Acute Renal Failure in ICU. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine; 2003: 663–75.
3. Boen S.; ed. K.D. Nolph. History of peritoneal dialysis. Peritoneal dialysis. 1990: 1–12.

4. Marshall M.R. et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19: 877–84.
5. Kramer P., Wigger W., Rieger J. et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin. Wochenschr.* 1977; 55: 1121–2.
6. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 26–30.
7. Grootendorst A.F., van Bommel E.F., van der Hoven B. et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics of endo-toxin-induced shock in the pig. *J. Crit. Care*. 1992; 7: 67–75.
8. Honore P.M., Jomez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med.* 1998; 28: 3581–7.
9. Morgera S. et al. Pilot study of the effects of High Cutoff Hemofiltration on the need for Norepinephrine in Septic patients with ARF. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 2099–104.
10. Bellomo R., Baldwin I., Naka T. et al. Длительная интермиттирующая почечно-заместительная терапия в отделении реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 2: 74–8.
11. Mehta R.L., McDonald B. et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001; 60: 1154–63.
12. Kellum J.A., Song M., Venkataraman R. Hemoabsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (3): 801–5.
13. Nalesso F. et al. Plasma Filtration Adsorption Dialysis: A New Experimental Approach to Treatment of Sepsis and MOF. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine; ed. J.-L. Vincent. 2006: 697–705.
14. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.; eds C. Ronco, R. Bellomo, J.A. Kellum Coupled Plasma Filtration Adsorption. Acute Kidney Injury. Contrib. Nephrol. Basel: Karger, 2007; 156: 405–10.
15. Opal S.M. Hemofiltration absorption systems for the treatment of experimental sepsis: is it possible to remove the «evil humors» responsible for septic shock? *Crit. Care Med.* 2000; 28: 1681–2.
16. Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). *Therap. Apheresis and Dialysis*. 2007; 1: 108–14.
17. Klein D., Monti G., Bottiroli S. et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (12, suppl.): 462.
18. Marshall J., Foster D., Vincent J. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 527–34.
19. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В. и др. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6: 27–34.
20. Yaroustovsky M., Abramyam M., Popok Z. et al. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif.* 2009; 28: 227–33.
21. Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 2): 134.
22. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early Use Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 445–2452.
23. Попцов В.Н., Сускова В.С., Воронина И.В. и др. Результаты применения липополисахаридной адсорбции в кардиохирургии с пролонгированным искусственным кровообращением. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2009; 10 (3, прил.): 125.
24. Blomquist S. et al. Clinical experience with novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2009; 24: 13–7.
25. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scan.* 2008; 52 (7): 1024–5.
26. Evenepoel P. et al. Prometheus Versus Molecular Adsorbents Recirculating System: Comparison of Efficiency in Two Different Liver Detoxification Devices. *Artificial Organs*. 2006; 30 (4): 276–84.
27. Kolff W.J. et al. Clinical Medical Research Award. The artificial kidney and its effect on the development of other artificial organs. *Nat. Med.* 2002; 8: 1063–5.
28. Mitzner S. et al. Albumin Regeneration in Liver Support – Comparison of Different Methods. *Therap. Apheresis and Dialysis*. 2006; 10 (2): 108–17.

References

1. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2005; 17: 813–8.
2. Van Biesen W., Lameire N. SLEDD and Hybrid RRT for Acute Renal Failure in ICU. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine; 2003: 663–75.
3. Boen S.; ed. K.D. Nolph. History of peritoneal dialysis. Peritoneal dialysis. 1990: 1–12.
4. Marshall M.R. et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19: 877–84.
5. Kramer P., Wigger W., Rieger J. et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin. Wochenschr*. 1977; 55: 1121–2.
6. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 26–30.
7. Grootendorst A.F., van Bommel E.F., van der Hoven B. et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics of endo-toxin-induced shock in the pig. *J. Crit. Care*. 1992; 7: 67–75.
8. Honore P.M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med*. 1998; 28: 3581–7.
9. Morgera S. et al. Pilot study of the effects of High Cutoff Hemofiltration on the need for Norepinephrine in Septic patients with ARF. *Crit. Care Med*. 2006; 34: 2099–104.
10. Bellomo R., Baldwin I., Naka T. et al. Long intermittent renal replacing therapy in the intensive care unit. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 2: 74–8 (in Russian).
11. Mehta R.L., McDonald B. et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001; 60: 1154–63.
12. Kellum J.A., Song M., Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (3): 801–5.
13. Nalesso F. et al. Plasma Filtration Adsorption Dialysis: A New Experimental Approach to Treatment of Sepsis and MOF. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine; ed. J.-L. Vincent. 2006: 697–705.
14. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.; eds C. Ronco, R. Bellomo, J.A. Kellum Coupled Plasma Filtration Adsorption. Acute Kidney Injury. Contrib. Nephrol. Basel: Karger, 2007; 156: 405–10.
15. Opal S.M. Hemofiltration absorption systems for the treatment of experimental sepsis: is it possible to remove the «evil humors» responsible for septic shock? *Crit. Care Med*. 2000; 28: 1681–2.
16. Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). *Therap. Apheresis and Dialysis*. 2007; 1: 108–14.
17. Klein D., Monti G., Bottiroli S. et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (12, suppl.): 462.
18. Marshall J., Foster D., Vincent J. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis*. 2004; 190: 527–34.
19. Yarustovskiy M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V. et al. Efficacy of application of selective hemoperfusion with immobilized Polymyxin B in complex treatment of infective septic complications in cardiac surgery patients. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2009; 6: 27–34 (in Russian).
20. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z. et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex surgical treatment of cardiac patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif*. 2009; 28: 227–33.
21. Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 2): 134.
22. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early Use Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 445–2452.
23. Poptsov V.N., Suskova V.S., Voronina I.V. et al. Results of application of lipopolysaccharide adsorption in cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass. *Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences*, 2009; 10 (3, Supplement): 125 (in Russian).
24. Blomquist S. et al. Clinical experience with novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2009; 24: 13–7.
25. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scan*. 2008; 52 (7): 1024–5.
26. Evenepoel P. et al. Prometheus Versus Molecular Adsorbents Recirculating System: Comparison of Efficiency in Two Different Liver Detoxification Devices. *Artificial Organs*. 2006; 30 (4): 276–84.
27. Kolff W.J. et al. Clinical Medical Research Award. The artificial kidney and its effect on the development of other artificial organs. *Nat. Med*. 2002; 8: 1063–5.
28. Mitzner S. et al. Albumin regeneration in livers support – comparison of different methods. *Therap. Apheresis and Dialysis*. 2006; 10 (2): 108–17.