

Т.В. Мухоедова, З.М. Унароков, А.А. Малов

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЗГА

ФГУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речуновская, 15,
crpsc@nri-cr.ru

УДК 616
БАК 14.01.20

© Т.В. Мухоедова,
З.М. Унароков, А.А. Малов,
2010

Мозг и почки: взаимодействие в норме и при повреждении органов

В нормальных и патологических условиях имеются постоянные взаимосвязи между головным мозгом и почками. Оба органа играют главную роль в поддержании гомеостаза, регулируя водно-солевой, главным образом водно-натриевый, баланс и обеспечивая физиологическую осмолярность и объем вне- и внутриклеточного сектора. Эта регуляция становится особенно важной в острых ситуациях, сопровождающихся отклонениями в статусе гидратации и диснатриемией.

Любое острое повреждение почек с почечной недостаточностью (Acute Renal Failure, ARF) может вызвать церебральные дисфункции и, наоборот, ARF и острое повреждение мозга (Acute Brain Injury, ABI) могут развиваться одновременно, индуцированные одним и тем же пусковым фактором, хотя в медицине критических состояний эти факторы обычно множественны. Основные причины, приводящие к ARF на фоне ABI или их одновременному развитию: нейротравма с травматическим шоком, операционная травма при обширных хирургических вмешательствах, субарахноидальное кровоизлияние (ARF как следствие неконтролируемой артериальной гипертензии), сепсис, абсцессы мозга, менингит и другие тяжелые инфекции, системные васкулиты, включая антифосфолипидный синдром и тромботические тромбопенические ангиопатии (ТТА, HUS), тромбоэмболии (в том числе при эндокардите) или атероэмболии, ятрогенные факторы как нефротоксичные препараты, гиповолемия, фульминантная печеночная недостаточность, обладающая прямым нейро- и нефротоксическим действием.

Нередко причиной «внезапной» ARF у больных с ABI является латентный рабдомиолиз с миоглобинурией вследствие длительной обездвиженности или обширных пролежней.

При ARF и критических состояниях изменения водно-осмолярного равновесия разнообразны и нестабильны. Универсальным является увеличение внеклеточного сектора, с отеком интерстициального пространства и тенденцией к внутриклеточному отеку. Это обусловлено капиллярной утечкой и сохраняется еще 3 недели после выхода больного из критического состояния.

Даже при моноорганной ARF церебральный кровоток часто редуцирован, с альтерациями в гематоэнцефалическом барьере и набуханием астроцитов. Отчасти эти изменения компенсаторны, но по мере истощения церебральной ауторегуляции увеличивается интракраниальное давление с высоким риском церебрального отека. При критических состояниях эти нарушения углубляются нестабильной гемодинамикой и сепсисом. Примечательно, что больные с ARF более чувствительны к энцефалопатии, чем без ARF или с хронической почечной недостаточностью. У них клинические манифестации энцефалопатии регистрируются уже на ранних этапах уремии. Причина заключается как в нарушениях водно-осмолярного баланса, так и в аккумуляции уремических токсинов – но не мочевины, токсичность которой до сих пор не доказана, а средне- и высокомолекулярных субстратов, прежде всего производных гуанидина, индуцирующих синтез свободных аминокислот и нейротрансмиттеров. В отличие от больных с хронической почечной недо-

статочностью, пациенты с ARF не имеют времени адаптироваться даже к небольшой уремии. Наконец, накапливаются данные, что как системный «медиаторный взрыв» при гиперкатаболических состояниях, так и локальная гиперпродукция цитокинов в почках или печени индуцируют воспалительный каскад в мозге. Так, A. Jacob и его сотрудники в эксперименте с животными с септическим шоком и энцефалопатией нашли повышенное содержание TNF- α в цереброспинальной жидкости [2009]. Аналогичные данные, но уже в клинических условиях, приводят G. Wright и его коллеги, установившие при печеночной недостаточности корреляцию между содержанием в артериальной крови TNF α , IL-6, IL-1 и уровнем интракраниального давления [2007]. Авторы считают это косвенным свидетельством гиперпродукции цитокинов клетками мозга.

Особенности современной острой почечной недостаточности в общей популяции и в кардиохирургии

Эволюция современной ARF привела к преобладанию тяжелых, прогностически неблагоприятных форм, ассоциированных с послеоперационным периодом, сепсисом и полиорганными дисфункциями. Поскольку сегодня недоступность диализной терапии является анахронизмом, факторы риска летальных исходов ассоциированной ARF не связаны с самой уремией. Ключевым предиктором летальных исходов общепризнаны другие органые дисфункции. Раннее сочетание ARF с ABI является одним из самых неблагоприятных, с летальностью свыше 60%.

Эта проблема чрезвычайно актуальна в кардиохирургии. Выраженные нарушения гемодинамики, искусственное кровообращение (ИК), индуцирующее системное воспаление и постперфузионные органые дисфункции, травматичность оперативных вмешательств и пр. обуславливают не повышенную частоту «ассоциированной» ARF, но повышенный уровень ее летальных исходов. В патогенезе послеоперационной ARF важное значение придается ишемически-реперфузионному повреждению; последние данные не исключают существенно большее участие гемолиза, чем это предполагалось ранее. Дополнительными патогенетическими факторами ARF могут быть атеро- и тромбоэмболии почечных сосудов, ятрогенные (лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, нефротоксичными антибиотиками, АПФ-ингибиторами, контраст-индуцированная нефропатия). По литературным данным, частота ARF после сердечно-сосудистых операций колеблется от 5 до 20%, а летальность от 45 до 83%, в зависимости от диагностических критериев ARF и характера хирургического вмешательства. При ARF как компоненте полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных практически во всех публикациях сообщается о летальности свыше 60%. Именно эта категория больных представляет одну из самых сложных для интенсивной терапии в целом, в том числе для тактики заместительной почечной терапии.

Экстракорпоральная детоксикация в нейрореаниматологии

В последние годы наблюдается активное внедрение экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) у больных нейрореанимационного профиля. В этой области ЭКД преследует две цели: прежде всего безопасное лечение ARF у больных с отеком мозга или его высоким риском и смягчение отека мозга как такового. Из вышеприведенных данных ясны возможные точки приложения ЭКД в этой сфере: 1) выведение токсических метаболитов и коррекция водно-осмолярных нарушений – единственным методом ЭКД является заместительная почечная терапия; 2) воздействие на сосудистый компонент ABI при васкулитах, реологических нарушениях в церебральной циркуляции – обоснован плазмообмен или селективный реоаферез. В последние десятилетия изучены все модальности заместительной почечной терапии в лечении ARF у этой категории больных.

Перитонеальный диализ малоэффективен в разрешении и полиорганных дисфункций, и церебральной комы. Кроме того, перитонеальные растворы с высокой концентрацией глюкозы могут ухудшать церебральную перфузию и увеличивать интракраниальное давление. В отсутствие других методов можно применять перитонеальный диализ у этих пациентов, но в его прескрипции предусмотреть по возможности минимальные концентрации глюкозы и небольшие колебания в объеме инфлюента.

Изолированная ультрафильтрация, направленная только на удаление жидкости, полностью несостоятельна как метод детоксикации и, кроме того, может привести к опасному снижению волеми и церебральной перфузии. Попытки ее применения для снижения внутричерепного давления или лечения отека мозга были безуспешны.

Интермиттирующий гемодиализ. Давно установлено, что так называемый «традиционный» гемодиализ с высоким потоком диализата может приводить к увеличению интракраниального давления и церебральной воды. Это аналогично «дизэквilibrium-синдрому», описанному еще в 1970-х гг. у больных с острой и хронической уремией на первых сеансах гемодиализа, вследствие быстрого снижения осмолярности плазмы и увеличения осмотического градиента между кровью и клетками мозга. Вначале предполагалось, что дизэквilibrium обязан слишком интенсивному снижению высокого уровня плазменной мочевины. В дальнейшем установлено, что хотя элиминация мочевины из церебрального кровотока идет медленнее, чем из плазмы, но элиминация из серого вещества все же эквивалентна таковой из плазмы. Ведущая роль в возрастании осмотического градиента принадлежит опять же натрию. Чтобы компенсировать быстрые изменения осмолярности, церебральный клеточный метаболит переключается на продукцию фосфатных компонентов и других молекул, названных «идиогенными осмолярами». Но в патогенезе дизэквilibrium-синдрома принимают также участие слишком быстрая коррекция

ацидоза с развитием «парадоксального внутриклеточного ацидоза», интрадиализные гипотензии, обязанные агрессивной ультрафильтрации или высокой концентрации ацетата в диализате. Хотя дизэквилибриум-синдром постепенно ушел в прошлое, благодаря совершенствованию аппаратуры и технологий интермиттирующего гемодиализа, этот метод по-прежнему неприемлем у больных с ABI и высоким риском церебрального отека. В этом контексте уместно добавить, что повреждающее влияние традиционного гемодиализа на ABI увеличивается в несколько раз при нестабильной гемодинамике.

Постоянная, или продолжительная, заместительная почечная терапия (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT). Принципиальные преимущества CRRT на высокопроницаемых мембранах, объясняющие ее широкую популярность у реанимационных больных, заключаются в медленном, но круглосуточном очищении крови аналогично человеческой почке; широкому спектру элиминации токсических субстанций, в том числе медиаторов воспаления, ответственных за развитие органных дисфункций. Медленное изосмотическое удаление воды и растворимых субстанций конвективным массопереносом обеспечивает безопасность и коррекцию водно-осмолярного статуса во всех секторах, включая клеточный, внутрилегочный и церебральный. Это недостижимо для интермиттирующих методов, тем более для традиционного гемодиализа с его быстрым диффузионным массопереносом. По многочисленным исследованиям, CRRT обладает благоприятным влиянием на состояние гемодинамики и интракраниального давления.

При корректной методике на CRRT практически невозможно развитие дизэквилибриум-синдрома. Поэтому именно эта модальность заместительной почечной терапии считается бесспорным методом выбора у больных с ABI и высоким риском отека мозга, по крайней мере, в остром периоде. Имеются публикации о хорошем эффекте CRRT при ARF после нейрохирургических операций. По мнению A. Davenport, в параметрах CRRT при ABI следует придать небольшой положительный натриевый баланс. Отдельную интересную группу представляют пациенты с гиперосмолярными комами, ассоциированными с гипернатриемией. По данным мультицентровых исследований, гипернатриемия обычно (хотя не всегда) сопровождается церебральными повреждениями и увеличенной летальностью. Опасной считается гипернатриемия свыше 150 ммоль/л и особенно свыше 170 ммоль/л. Гипертонический прирост плазменного натрия уменьшает внутриклеточный объем и может привести к церебральной гипогидратации с риском геморрагического инсульта.

Поскольку слишком быстрое снижение натрия индуцирует дополнительный поток воды в мозг, главный принцип интенсивной терапии – снижать на 0,5–1,0 ммоль/л/ч, максимально на 2 ммоль/л/ч и не более чем на 15 ммоль/л/сутки. При неэффективности инфузионной тера-

пии этим больным показана CRRT. Раньше при гиперосмолярных комах использовались нормоосмолярные растворы для CRRT, с содержанием натрия 138–140 ммоль/л. В последние годы появились сообщения о высоконастриевых растворах для постепенного, градуированного разрешения гипернатриемии и профилактики фатального отека мозга. В доступной литературе описано всего 10 случаев, но эффективность такой CRRT оказалась значительно выше, чем с обычными растворами.

Отдельной проблемой CRRT у больных с ABI является длительная антикоагуляция, увеличивающая риск кровоизлияний и субдуральных гематом. Этот риск выше у получающих непрямые антикоагулянты, как в кардиохирургии. Идеальной антикоагуляцией у данной категории больных считается регионарная цитратная.

«Гибридные» методы заместительной почечной терапии – это интермиттирующие, но они проводятся в виде длительных сеансов и в щадящем низкоинтенсивном режиме (Slow Low Efficiency Daily Dialysis or Hemodiafiltration; SLEDD or SLED-HDF). В сущности, они занимают промежуточное положение между традиционным гемодиализом и CRRT, хотя не являются полной альтернативой последней. По мнению A. Davenport, могут применяться при сочетании ARF и ABI, но без выраженного церебрального отека. В доступной литературе данные по этому поводу пока отсутствуют. Уместно добавить, что в России далеко не все аппараты для интермиттирующего диализа обеспечивают ту максимально щадящую SLED-терапию, как за рубежом.

Другие методы ЭКД у больных с церебральным повреждением. При фульминантной печеночной недостаточности с развитием или угрозой печеночной комы в настоящее время оптимальным и эффективным методом признан альбуминовый диализ (системы MARS и PROMETHEUS). Литературные данные о его применении в кардиохирургии немногочисленны. Несмотря на единое мнение авторов этих публикаций о целесообразности и безопасности метода, некоторые выводы противоречивы. Клинические исходы и летальность зависят от тяжести основного заболевания.

Плазмообмен применяется в нейрореаниматологии редко, преимущественно в лечении энцефалопатий, обусловленных системным васкулитом или тромботическими тромбопеническими ангиопатиями. В неотложной медицине представляет интерес новый метод селективного плазмафереза – реоаферез, направленный на избирательное удаление реологически активных субстратов, что улучшает церебральную перфузию. Имеются данные об успешном применении реоафереза на ранней стадии ишемических и геморрагических инсультов.

Анализ собственных данных

Нами проведен проспективный и частично ретроспективный анализ результатов послеоперационной ЭКД

за период 2008–07.2010 г. Всего за этот период различными методами заместительной почечной терапии было пролечено 185 взрослых больных, в возрасте $58,0 \pm 1,3$ года. CRRT была первой или единственной модальностью у 185 (63,8%), SLED-терапия у 105 (36,2%), традиционный гемодиализ не применяется в нашем отделении. Наш алгоритм предусматривает первичный отбор по разработанным критериям на CRRT или SLED-терапию, позже значительная часть пациентов попадала в «cross over»: т.е. после стабилизации состояния перевод с CRRT на SLED-методы или реже, наоборот, при неэффективности SLED-терапии перевод на CRRT.

Основными критериями отбора на CRRT были тяжелая сердечно-легочная недостаточность и полиорганная дисфункция. Исходная тяжесть по APACHE II в группе CRRT составила $28,0 \pm 0,5$ баллов, по сравнению с $18,0 \pm 0,8$ баллов в группе SLED, число органных дисфункций $3,5 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,3$; потребность в инотропной поддержке в 71 и 15% и в ИВЛ в 74 и 20%, соответственно (все различия высокодостоверны, $p < 0,001$). Все больные с церебральными комами, инсультом в остром периоде также отбирались в группу CRRT независимо от состояния гемодинамики. В диагностике корковых и локальных изменений головного мозга применялись ЭЭГ, ЭхоЭГ, компьютерная томография.

Далее в группе CRRT проведен сравнительный анализ периоперационных данных у больных с энцефалопатией ($n = 117$) и без нее ($n = 68$). Убедительных различий в возрасте, доле гериатрических пациентов (65 лет и старше), характере хирургического вмешательства (клапанная коррекция, операции на аорте и крупных сосудах, сочетанные вмешательства) не установлено. Длительность ИК у больных с энцефалопатией была недостоверно больше (180 ± 10 мин, по сравнению с 160 ± 7 мин; $p = 0,07$), как и исходная тяжесть состояния по APACHE II ($30,0 \pm 0,8$ баллов, по сравнению с $26,0 \pm 0,7$ баллов; $p = 0,054$). Средний уровень азотемии в момент инициации CRRT не различался (мочевина $25,5$ ммоль/л, креатинин 270 мкм/л).

CRRT проводилась на аппаратах Prismaflex, реже на Multifiltrate. Средняя доза по эфлюенту составила 35–50 мл/кг/ч, антикоагуляция у большинства пациентов цитратная, реже минимальными дозами гепарина. У 7 больных с прогрессирующей печеночной недостаточностью одновременно с CRRT проведен альбуминовый диализ на аппарате MARS. Тяжесть состояния этих больных была значительной, $29,0 \pm 0,5$ баллов по APACHE II, все на инотропной поддержке, и кроме того трое на механической поддержке миокарда, двое на ЭКМО. Исходный средний уровень общего билирубина 282 мкм/л, конъюгированного 147 мкм/л. Число сеансов MARS от 2 до 4, продолжительностью по 8 ч.

У 10 больных с энцефалопатией, манифестирующей только психозом, и без тяжелой сердечно-легочной недостаточности, проведена SLED-HDF от 1 до 3 сеансов, по собственной щадящей методике на аппарате 5008 (Фрезениус).

Анализ структуры полиорганных дисфункций у больных на CRRT показал следующее: частота почечной недостаточности в 97%, сердечно-легочной в 72%, энцефалопатий в 63%, печеночной в 15% и абдоминальных катастроф в 12% случаев. Таким образом, у наших больных с полиорганной недостаточностью отмечается довольно высокая частота энцефалопатий, постгипоксических или смешанного генеза, сопоставимая с частотой сердечно-легочной недостаточности.

Спектр клинических манифестаций энцефалопатий был широким, от ментальных нарушений и сопора до комы, тяжесть по шкале Glasgow составила $9,8 \pm 0,6$ баллов. Нами неоднократно отмечена следующая особенность клинического течения: у части больных после улучшения или регрессии энцефалопатии наступал ее рецидив при нормальном уровне азотемии, поддерживаемом заместительной почечной терапией. Практически во всех этих случаях причиной тяжелого и часто необратимого рецидива энцефалопатии был вялый текущий сепсис или другая тяжелая инфекция, включая массивную ИВЛ-ассоциированную пневмонию.

У половины больных с энцефалопатией ($n = 59$; в 50,4% случаев) на фоне CRRT или к ее завершению достигнуто значительное улучшение церебральных функций или полная регрессия энцефалопатии. У 9 (в 7,7%) регрессия энцефалопатии наступила значительно позже окончания CRRT. В 6% случаев ($n = 7$) длительная CRRT прекращена ввиду необратимых органных изменений, в том числе при церебральной коме III ст. У 39 больных, преимущественно пролеченных менее 1–2 суток, улучшения церебральных функций не было. Литературных данных о конкретных исходах послеоперационных энцефалопатий, в том числе у кардиохирургических больных, нами не найдено.

Практически у всех пациентов, пролеченных более одних суток, к концу 3 суток была достигнута полная нормализация азотемии и водного баланса, которая поддерживалась весь период нашего лечения. Таким образом, уремия и водный баланс полностью контролировались, и ни в одном случае почечная недостаточность *per se* не была причиной клинической тяжести состояния.

Отдельно следует привести результаты CRRT с гипернатриевыми растворами по собственной методике у 12 больных с гипернатриемией 158 ± 2 (до 170) ммоль/л и выраженными церебральными дисфункциями ($7,5 \pm 1,0$ баллов по шкале Glasgow). У 10 из 12 больных, в том числе с обширным ишемическим инсультом, наступило относительно быстрое разрешение энцефалопатии. Не было эффекта у больных с комой II–III ст.

В лечении острых психозов методом SLED-HDF положительные результаты достигнуты в 6 случаях из 10, поэтому интерпретация эффективности нашей терапии затруднена.

У пролеченных MARS-терапией уровень билирубина снижался, в среднем, на 20% за сеанс. Полная регрес-

сия печеночной и полиорганной недостаточности наступила у 3 из 7, четверо больных умерло. Причины летальных исходов были связаны с основным заболеванием. Эти результаты альбуминового диализа у кардиохирургических больных соответствуют другим публикациям.

Уровень госпитальной летальности среди больных с энцефалопатией и без таковой не различался и составил 53,8 и 54,4%, соответственно. Это сопоставимо с самыми хорошими результатами CRRT, приводимыми о кардиохирургических больных в зарубежных публикациях. Ведущей причиной летальных исходов у больных с энцефалопатией была прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность (58%), из них почти в половине случаев на фоне инфаркта миокарда. Второе по частоте место (21%) занимает сепсис, в том числе в отдаленные сроки после завершения заместительной почечной терапии. В 10% случаев ведущей причиной были тяжелые абдоминальные катастрофы. Не менее чем в 20% причины летальных исходов были сочетанными, преимущественно сердечно-легочной недостаточности и сепсиса. Структура летальных исходов среди больных с полиорганной недостаточностью без энцефалопатий была аналогичной. Это еще раз демонстрирует, что в большинстве случаев острая уремия и водный баланс полностью контролировались, и острая почечная недостаточность не являлась непосредственной причиной летальных исходов.

У кардиохирургических больных с полиорганной недостаточностью отмечена высокая частота энцефалопатий неуремического или смешанного генеза. Тяжесть критических состояний у больных с энцефалопатией и без нее существенно не различается, с преимущественной ролью

сердечно-легочной недостаточности. Послеоперационная энцефалопатия может принимать рецидивирующее течение при вялотекущем сепсисе и массивных пневмониях.

Методом выбора в лечении острой почечной/полиорганной недостаточности, сопровождающейся развитием или угрозой отека мозга, является постоянная заместительная почечная терапия, способствующая разрешению энцефалопатий. После острого периода и в менее тяжелых клинических ситуациях возможна SLED-терапия, а больным с коморбидной тяжелой печеночной недостаточностью показан альбуминовый диализ.

У больных с диализ-зависимой полиорганной недостаточностью с энцефалопатией и без нее уровень летальности и ее структура существенно не различаются. Летальные исходы обусловлены сердечно-легочной недостаточностью или сепсисом, но не почечной недостаточностью.

Мухоедова Тамара Валериановна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Унароков Заур Муратович – младший научный сотрудник группы экстракорпоральной детоксикации ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Малов Андрей Александрович – врач-анестезиолог-реаниматолог ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).