

УДК: 616.36-004-08:616.89-008.441.13

МЕТОДЫ АКТИВНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Д. А. Якубов, М. М. Петрова, В. С. Петров, В. Н. Минченкова, С. В. Николаев

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В обзоре представлена характеристика методов активной детоксикации, применяемых в лечении алкогольного цирроза печени; их влияние на механизмы декомпенсации при данной патологии.

Ключевые слова: активная детоксикация, алкогольный цирроз

METHODS OF ACTIVE DETOXICATION IN COMBINED INTENSIVE CARE IN ALCOHOLIC CIRRHOSIS

D. A. Yakubov, M. M. Petrova, V. S. Petrov, V. N. Minchenkova, S. V. Nikolaev

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

Characteristics of methods of active detoxication with to manage alcoholic cirrhosis have been discussed in the article. Special attention is paid to decompensation mechanisms.

Keywords: active detoxication, alcoholic cirrhosis

Лечение больных циррозом печени продолжает оставаться одной из важнейших проблем медицины вообще и медицины критических состояний в частности. Это обусловлено с одной стороны значительным ростом заболеваемости вирусными гепатитами и алкогольной болезнью печени (АБП), с другой – высокой летальностью этих больных.

Наиболее значимой причиной болезни печени является алкоголь, в результате действия которого у 40–80% больных развивается алкогольный цирроз печени (АЦП) [1, 6, 18].

АЦП характеризуется длительными сроками госпитализации, необходимостью применения интенсивных лечебных мероприятий, часто в условиях реанимационного отделения, и отсутствием тенденции к снижению летальности больных в трудоспособном возрасте [1]. Высокая летальность больных с АЦП связана с прогрессированием полиорганной недостаточности, в формировании которой основное значение принадлежит синдрому системного воспалительного ответа [3, 9]. При этом инициируется ряд взаимосвязанных и отягощающих друг друга патологических процессов: генерализованное повреждение клеточных мембран, эндотоксикоз, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляторного русла, коагулопатии [10, 18, 20, 24, 26]. В связи с этим у большинства пациентов, страдающих указанной патологией, стандартная медикаментозная терапия оказывается мало эффективной [15].

Разрушить сформировавшийся порочный круг можно путем элиминации из сосудистого русла патологических метаболитов, воспалительных факторов и вазоактивных субстанций с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) [5, 7, 12, 23]. На современном этапе развития медицины разработаны и внедрены в клиническую

практику различные методы экстракорпоральной детоксикации: реинфузия асцитической жидкости с асцитосорбцией, ее реинфузия после экстракорпоральной концентрации с помощью лиофилизации, ультрафильтрации, каскадной фильтрации, криомодификации; плазмаферез и его разновидности; вено-венозная гемофильтрация, гемодиализ, альбуминовый диализ (MARS – Molecular Absorbent Recirculating System) [2, 12, 13, 15, 30]. Предпочтение отдается наиболее доступному методу экстракорпоральной детоксикации – плазмаферезу, который обеспечивает детоксицирующее, рео- и иммунокорректирующее действие [4, 5, 8].

Традиционно большинство клиник в нашей стране, придерживается консервативной тактики ведения пациентов. До сих пор нет единого мнения об эффективности плазмафереза и продолженной гемофильтрации при циррозе печени. Несмотря на положительные клинические и лабораторные эффекты, выживаемость при декомпенсации алкогольного цирроза печени остается низкой. Одной из причин высокой смертности является лишь частичное замещение вышеперечисленными методами экстракорпоральной гемокоррекции дезинтоксикационной функции печени, а также отсутствие избирательной селективности к токсическим веществам [5]. Кроме того, часть широко используемых методов детоксикации обладают рядом отрицательных эффектов. Немаловажную роль играет высокая стоимость расходных материалов.

Таким образом, неуклонный рост числа пациентов с циррозом печени, неоднозначность подходов в вопросах лечебной тактики и неудовлетворительные результаты лечения определяют необходимость дальнейшей разработки клинических аспектов применения ЭГК при данной патологии.

Наиболее активно в лечении АЦП применяются плазмаферез, гемофильтрация, альбуминовый диализ.

Плазмаферез (ПФ) оказывает комплексное воздействие на организм. В силу того, что происходит вмешательство в среду, обеспечивающую в целостном организме поддержание метаболического и информационного гомеостаза, возникают многообразные эффекты, которые можно разделить на 3 группы: специфические, неспецифические и дополнительные [7, 8, 14]. Основными специфическими эффектами ЭГК являются детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция. ПФ оказывает выраженное детоксицирующее действие за счет быстрого и эффективного удаления из циркуляции аммиака, нарушающего цикл трикарбоновых кислот в мозговой ткани и вызывающего повреждение мембран нейронов; меркаптанов, сульфоксидов и фенолов, ингибирующих митохондриальное дыхание, АТФ-азу, фосфофруктокиназу; полиненасыщенных жирных кислот, угнетающих активность гликолитических ферментов; ароматических аминокислот, вызывающих энцефалопатию; эндотоксина кишечной палочки, повреждающего гепатоциты и угнетающего процесс мочевинообразования; плазменных факторов, усиливающих тканевое повреждение (медиаторы воспаления, комплементарные факторы, фибриноген, белки «острой фазы»). Иммунокорректирующий эффект достигается за счет элиминации из кровотока избытка циркулирующих иммунных комплексов всех классов и функционально неполноценных иммуноглобулинов, преимущественно классов А и G, цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), продуктов свободнорадикального окисления [14,32]. Однако в некоторых случаях к концу 1-х суток после проведения ПФ уровень различных токсинов может нарастать. Последующие сеансы ПФ способствуют удалению субстратов токсемии, что обеспечивает более полноценную их элиминацию, учитывая, что основная доля токсинов находится во внесосудистом секторе. Поэтому только после 3–4 сеансов отмечается стойкая регрессия эндотоксикоза [7].

По сравнению с другими экстракорпоральными операциями характер эффекта плазмафереза в большей степени зависит от объема и качества плазмозамещения. Благодаря этому экстракорпоральная операция может иметь преимущественно детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность. С учетом вышеперечисленных эффектов существует возможность синдромного воздействия на различные факторы, предопределяющие активность цирротического процесса. Благодаря этому экстракорпоральная операция может иметь преимущественно детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность. Однако имеются указания на то, что ПФ может вызвать ухудшение дыхательной функции легких, вследствие прогрессирования некардиогенного отека легких при включении в инфузионную программу чрезмерного количества кристаллоидных растворов [7]. Этого осложнения

можно избежать правильным качественным замещением удаляемой плазмы. Наряду с этим, возникновение гипердинамического синдрома после указанной операции ЭГК может привести к кратковременному увеличению шунтирования крови в легких и ухудшению оксигенации крови в них [12]. Помимо прочего, ПФ считается «расточительной» операцией, т.к. с плазмой удаляются многие необходимые для организма вещества [7].

Эффективность использования продленной вено-венозной гемофильтрации состоит в улучшении центральной и внутрисердечной гемодинамики за счет повышения систолического АД, среднего АД, снижения центрального венозного давления, что достигается удалением водорастворимых субстанций средней молекулярной массы (мочевина, аммиак, γ -аминобутировая кислота, октапамин), других токсинов, которые в большом количестве циркулируют в плазме при печеночной недостаточности (свободные жирные кислоты, дигоксиноподобные иммунореактивные субстанции, меркаптаны, фенолы) провоспалительных (IL-1, β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF β) как за счет конвекции, так и путем адсорбции на полиамидных и диализных мембранах [19, 27, 29]. Увеличивается скорость клубочковой фильтрации, снижается уровень мочевины и креатинина плазмы. Корректируются электролитные нарушения, в первую очередь гипонатриемия, являющаяся пусковым моментом развития гепаторенального синдрома. Это дает возможность уменьшить дозу диуретических препаратов, что важно для пациентов с отеочно-асцитическим синдромом, годами принимающих диуретики, которые в увеличивающихся дозах вызывают нарушение водно-электролитного баланса, провоцируют развитие синдрома гипонатриемии, способствуют прогрессированию печеночной энцефалопатии и приводят к формированию резистентного асцита [22, 32].

Под влиянием гемофильтрации отмечается существенное улучшение дыхательной функции легких, за счет оптимизации кислородного и углекислого обменов, а также основных параметров функции легочного дыхания. Так в постперфузионном периоде параллельно с улучшением оксигенации крови имеет место уменьшение альвеоло-артериальной разницы по кислороду, увеличение альвеолярной вентиляции, уменьшение альвеолярного шунта. Происходит уменьшение рестриктивных нарушений вентиляции, что сопровождается уменьшением гипервентиляции [19]. Осложнения при гемофильтрации могут быть связаны с экстракорпоральной перфузией (кровотечение, нарушение гемостаза, эмболия), вмешательством в водно-электролитный и кислотно-основной баланс (гипергидратация и дегидратация, гипокалиемия, метаболический алкалоз), стрессом и неселективным очищением (гипогликемия, гипофосфатемия, потеря аминокислот), нарушением теплового баланса (озноб, повышение температуры тела) [22].

Согласно имеющимся данным в генезе развития печеночной, а в дальнейшем полиорганной недостаточности, на сегодняшний день ведущая роль принадлежит связанным с белками и, в первую очередь, с альбумином метаболическим субстанциям. Единственным методом, позволяющим селективно элиминировать их из плазмы, в настоящее время является альбуминовый диализ. MARS дает возможность селективно удалять альбумин-связанные токсические вещества. По градиенту концентрации они переходят из крови больного в концентрированный альбуминсодержащий диализирующий раствор. Снижение альбумин-связанных токсических веществ приводит к уменьшению уровня интоксикации, способствуя регенерации печеночных клеток [11, 23, 30].

В ближайших непосредственных результатах альбуминового диализа можно выделить 3 главных положительных эффекта.

1. Снижение проявлений энцефалопатии за счет резкого уменьшения концентрации аммиака.
2. Снижение гипербилирубинемии, в наибольшей степени, за счет водорастворимой – прямой фракции билирубина. Можно предположить, что альбуминовый диализ убирает компоненты, отрицательно влияющие на растворимость конъюгированного билирубина.
3. Восстановление среднего артериального давления и общего периферического сосудистого со-

противления до физиологического уровня на фоне стабильной частоты сердечных сокращений.

Стабилизация гемодинамики способствует восстановлению фильтрационного давления в почечных клубочках, что приводит к увеличению диуреза. После проведения альбуминового диализа в несколько раз снижается уровень креатинина и мочевины, а также отмечается устранение электролитных расстройств и нарушений кислотно-щелочного состояния [21, 25, 28].

Альбуминовый диализ в последние годы используется как в качестве «моста к трансплантации» [33], так и в качестве самостоятельного средства временного замещения утраченной функции печени. В то же время применение MARS-терапии влечет за собой существенные финансовые затраты, что, в первую очередь, связано с использованием дорогостоящих расходных материалов и большого количества 20% раствора альбумина. Однако единственным радикальным методом лечения больных в данной ситуации на сегодня остается трансплантация печени [17].

Комплексное использование указанных методов экстракорпоральной гемокоррекции, в частности, ПФ, методов заместительной почечной терапии и альбуминового диализа повышает шансы на выживаемость, ранее считавшихся бесперспективными пациентов, продлевая время, необходимое для поиска донорского органа.

Список литературы

1. Белякин С. А., Бобров А. Н., Плюснин С. В. и др. Вклад алкоголя в летальность при циррозе печени // Вестн. Рос. воен. – мед. акад. – 2009. – № 1. – С. 386.
2. Борисов А. Е., Андреева Г. Н., Ибадильин А. С. и др. Реинфузия асцитической жидкости при циррозе печени // Эфферентная терапия. – 1996. – Т.2, № 2. – С. 36–41.
3. Винницкая Е. В., Лазебник Л. Б., Осипов Г. А., Дроздов В. Н. Спонтанный бактериальный перитонит и системная воспалительная реакция у больных циррозом печени // Терапевт. архив, 2011. – № 2. – С. 47–52.
4. Дроздов В. Н., Бордин Д. С., Терьянов М. Б. и др. Роль плазмафереза в профилактике и лечении осложнений цирроза печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 86.
5. Иванов А. Г., Трусов В. В. Оптимизация терапии у больных циррозом печени с энцефалопатией // Клин. мед. – 2008. – № 6. – С. 62–66.
6. Ивашкин В. Т., Уланова И. М. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 8–14.
7. Костюченко А. Л. Экстракорпоральная гемокоррекция при заболеваниях печени // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней. – СПб., 2000. – С. 234–267.
8. Левитан Б. Н., Сальникова Г. Г., Миах С. Механизмы лечебного действия плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 97–98.
9. Левитан Б. Н., Дедов А. В., Умерова А. Р., Кулыгина Л. Е. Синдром эндотоксемии и содержание сывороточных антиэндотоксиновых антител при ХГ и ЦП // Естественные науки. Астрахань. – 2005. – № 10. – С. 63–69.
10. Маевская М. В., Буеверов А. О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // 2009. – Т.19, № 2. – С. 14–19.
11. Никифорова О. Е., Бессонова Е. Н., Лесняк О. М., Строганова О. А. Возможности использования альбуминового диализа при терминальной печеночной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т.20, № 4. – С. 29–35.
12. Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е., Денисов А. Ю., Попов А. В. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения печеночной недостаточности // Вестн. интенсив. терапии. – 2007. – № 4. – С. 47–52.
13. Плоцкий А. Н., Бельских А. Н., Хохлов А. В. Методы эфферентной терапии в лечении цирроза печени, осложненного диуретикорезистентным асцитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 109.
14. Сальникова Г. Г., Левитан Б. Н., Астахин А. В. и др. Интерферониндуцирующий эффект плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 112–113.
15. Ash S. R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. // Adv. Ren. Replace Ther. – 2002. – V.9, N1. – P. 3–18.

16. Becker U., Gronbaek M., Johansen D., Sorensen T. I. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers // *Hepatology*. – 2002. – V.35, N.4. – P. 868–875.
17. Burra P., Senzolo M., Adam R., et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) // *Amer. J. Transplantation*. – 2010. – V.10, N.1. – P. 138–148.
18. Crews F. T., Bechara R., Brown L. A., et al. Cytokines and alcohol // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – V.30, N.4. – P. 720–730.
19. Davenport A. Hemofiltration in patients with fulminant hepatic failure // *Lancet*. – 1991. – № 338. – P. 1604–1608.
20. Dey A., Cederbaum A. I. Alcohol and oxidative liver injury // *Hepatology*. – 2006. – V.43, N.2. – P.63–74.
21. Donati G., Piscaglia F., Coli L. et al. Acute systemic, splanchnic and renal haemodynamic changes induced by molecular adsorbent recirculating system (MARS) treatment in patients with end-stage cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V.26, N.5. – P. 717–726.
22. Gardenas A., Guevara M., Gines P. Prevention and treatment of delusional hyponatremia and hepatorenal syndrome // *Advances in the therapy of liver diseases*. – Spain: Ars medica, 2007. – P. 91–100.
23. Jalan R., Kapoor D., Steiner C., Williams R. MARS in decompensated alcoholic liver disease with multi-organ failure // *Gastroenterol.* – 2001. – N.39. – P.12.
24. Khoruts A., Stahnke L., McClain C. J. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology*. – 1991. – V.13. – P. 267–276.
25. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. 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. – V.10, N.4. – P. 108.
26. Laso F. J., Vaquero J. M., Almeida J., Marcos M., Orfao A. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease // *Cytometry. Clin. Cytom.* – 2007. – V.72, N.5. – P. 408–415.
27. Mathieu D., Gosselin B., Paris J. C., Dautrevaux M., Wattel F. Continuous haemofiltration in encephalopathy associated with hepatic failure (author's transl) // *Nouv. Presse Med.* – 1982. – V.11, N.25. – P. 1921–1925.
28. Mora J. M., Olmedo R., Curiel E. et al. MARS (Molecular Absorbent Recirculating System) as hepatic extracorporeal care in serious acute liver failure of alcoholic etiology // *Med. Intensiva*. – 2006. – V.30, N.8. – P. 402–406.
29. Nakasone H., Sugama R., Sakugawa H. et al. Alcoholic liver cirrhosis complicated with torsade de pointes during plasma exchange and hemodiafiltration // *J. Gastroenterol.* – 2001. – V.36, N.8. – P. 564–568.
30. Novelli G., Morabito V., Pugliese F. et al. Management of sepsis during MARS treatment in acute on chronic liver failure // *Transplant. Proc.* – 2011. – V.43, N.4. – P. 1085–1090.
31. Rossaro L., Graziotto A., Bonato C. et al. Concentrated ascitic fluid reinfusion after cascade filtration in tense ascitic // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – V.13, N.5. – P. 903–908.
32. Sone J., Saibara T., Himeno H. et al. Assessment of bilirubin clearance capacity of a newly developed ion-exchange adsorption column and its possible use as a supportive therapy in hepatorenal syndrome // *J. Clin. Apher.* – 1990. – V.5, N.3. – P. 123–127.
33. Williams R. The pervading influence of alcoholic liver disease in hepatology // *Alcohol*. – 2008. – V.43, N.4. – P. 393–397.