

УДК 616.36-004-001.12:612.014.462.9

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ АДСОРБИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Д.Е. Кутепов¹, Н.В. Блохина², И.Н. Пасечник²,¹ФГБУ «Клиническая больница № 1», ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр», г. Москва.*Кутепов Дмитрий Евгеньевич – e-mail: eml@volynka.ru*

Обследовали 31 больного (18 мужчин и 13 женщин) с циррозом печени в стадии декомпенсации. Все больные были разделены на 2 группы: больным 1-й группы проводили медикаментозную терапию, у больных 2-й группы дополнительно использовали МАРС-терапию. Установили, что комбинированное лечение с применением МАРС позволяет увеличить выживаемость пациентов в течение 1 года.

Ключевые слова: цирроз печени, медикаментозная терапия, МАРС.

Comprehensive examination treatment was performed in 31 patients (18 males and 13 females) with liver cirrhosis in the stage of decompensation. All the patients were divided into two groups: the patients of the first group received drug therapy, the second – additionally MARS. The findings have indicated that combination treatment using MARS makes to improve prognosis of the disease.

Key words: with cirrhosis, drug therapy, MARS.

Цирроз печени (ЦП) является финальной стадией ряда заболеваний. По современным представлениям ЦП – анатомическое понятие, под которым имеют ввиду диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и образованием узлов, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов. У больных ЦП формируется печеночная недостаточность, которая проявляется желтухой, энцефалопатией, снижением синтетической способности печени, портальной гипертензией, асцитом [1, 2, 3]. На ранних стадиях заболевания симптоматика может отсутствовать или не отличаться специфичностью. Формирование печеночной недостаточности на фоне декомпенсированного ЦП влечет за собой снижение или полную утрату детоксикационной, метаболической и регулирующей функции печени, что ведет к развитию жизнеугрожающих осложнений, таких как почечная недостаточность, печеночная кома и нарушение гемодинамики [4, 5]. Смертность при наличии этих осложнений достигает 50–90% [1, 6, 7, 8, 9].

При декомпенсации ЦП единственной возможностью сохранить жизнь больному является операция по трансплантации печени. Однако количество больных, нуждающихся в трансплантации печени, во всем мире постоянно растет, в то время как количество донорских органов остается неизменным. В связи с этим целью врача является компенсация функции печени и продление жизни пациента до возможной операции.

Терапевтические мероприятия у больных с ЦП подразумевают профилактику и лечение осложнений (остановка желудочно-кишечного кровотечения, ликвидация анемии, контроль инфекции), диету (ограничение поступления белка) и поддерживающую медикаментозную терапию (МТ), включающую применение препаратов, снижающих уровень аммиака в крови, инфузионно-детоксикационную терапию, лечение коагулопатии.

Дополнительно для поддержания функции печени и детоксикации широко используются экстракорпоральные методы лечения: плазмаферез, плазмосорбция, гемофильтрация,

гемодиализация и гемодиализ [4, 10, 11]. Еще одним экстракорпоральным методом, применяемым для лечения печеночной недостаточности, является молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС) или альбуминовый диализ. В основе методики МАРС лежит концепция диализа и сорбции, а также применение альбумина в качестве диализата, что дает возможность удаления не только водорастворимых, но и альбуминсвязанных токсинов (желчные кислоты, ароматические аминокислоты, жирные кислоты), которые не элиминируются в процессе гемодиализа и гемофильтрации. Альбуминовый диализ уже доказал свою эффективность и является своеобразным «мостом» к трансплантации печени. В ряде случаев МАРС-терапия создает условия для восстановления функции печени без трансплантации [12, 13]. Сообщается о положительном влиянии МАРС на состояние центральной нервной системы, печени, почек, что в конечном итоге увеличивает шансы на восстановление функции печени без ее пересадки. Данные исследования показали хорошие результаты выживаемости, как минимум, в течение 3 месяцев [5, 14, 15, 16, 17].

Целью исследования была оценка эффективности МАРС-терапии в сравнении с медикаментозным лечением у больных с декомпенсированным ЦП, определение продолжительности периода выживаемости.

Материал и методы

В исследование был включен 31 больной (18 мужчин и 13 женщин) с декомпенсированным ЦП в возрасте от 41 до 69 лет (средний возраст – 57,7±5,9 года), характеристика больных представлена в таблице 1. Отдаленные результаты лечения были прослежены в течение 12 месяцев.

Больные были разделены на две группы: больным 1-й группы (n=20) проводили МТ, больным 2-й группы (n=11) МТ дополнили сеансами МАРС. Все пациенты в период госпитализации и в амбулаторных условиях получали МТ, применяемую при лечении ЦП.

Показаниями для решения вопроса о проведении альбуминового диализа было: неэффективность МТ,

прогрессирование ПЭ \geq 2-й степени, увеличение степени тяжести состояния больного, оцененной по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) >20 баллов.

Для проведения сеансов MAPC-терапии использовали аппарат «искусственная почка F-4008E» (Fresenius, Германия), устройство для работы альбуминового контура – монитор MAPC (Gambro, Швеция). Экстракорпоральный контур монитора MAPC заполнялся 600 мл 20%-го раствора альбумина. Скорость кровотока составляла 150–200 мл/мин., скорость альбуминового насоса – 150–200 мл/мин., поток диализата – 300–500 мл/мин. Объем ультрафильтрации зависел от степени гипергидратации.

Контроль за состоянием пациентов с ЦП осуществляли на основании клинической картины и инструментально-лабораторных методов. В плазме крови исследовали концентрацию альбумина, холестерина (ХС), общего билирубина, число тромбоцитов, определяли тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО). Функциональное состояние центральной нервной системы оценивали с помощью теста связи чисел (ТСЧ). Стадии печеночной энцефалопатии определяли в соответствии с критериями, принятыми Международной ассоциацией по изучению болезней печени (Брайтон, Великобритания, 1992 год).

Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале MELD и Чайлд-Пью.

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили при поступлении больного в стационар, на 10-е сутки от начала терапии, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев динамического наблюдения.

Полученные результаты обработаны статистически. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t-критерию Стьюдента. Изменения считались достоверными, если величина p не превышала 0,05.

Результаты и их обсуждение

В клинической картине до начала лечения у всех больных наблюдались признаки декомпенсации ЦП: гипербилирубинемия, угнетение синтетической функции печени, проявляющееся в виде удлинения МНО, ТВ, снижение уровня ХС и альбумина и тромбоцитопения (таблицы 2, 3). Выраженность энцефалопатии равнялась II–III степени, ТСЧ превышал 100 сек. Различий между группами на этом этапе исследования не было. Тяжесть состояния больных соответствовала классу С по Чайлд-Пью. У больных 1-й группы тяжесть состояния по шкале MELD составила $23,8 \pm 0,7$, у больных 2-й группы – $24,7 \pm 0,9$ балла. Вероятность летального исхода в течение 30 и 90 суток равнялась 55,6% и 66,7% соответственно.

На 10-е сутки динамического наблюдения у больных 1-й группы не выявили достоверных изменений в лабораторных показателях, ТСЧ изменился недостоверно. Медикаментозное лечение не приводило к улучшению состояния больных с декомпенсированным ЦП. Более того, у части пациентов было отмечено нарастание энцефалопатии и развитие коматозного состояния. Летальность в данной группе в течение 30 суток составила 55% и не отличалась от вероятной летальности, рассчитанной по MELD. Таким образом, к концу 1-го месяца наблюдения в живых осталось 9 больных.

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика пациентов с ЦП

Показатели	Значения	
	первая группа	вторая группа
Число пациентов	20	11
Пол, м/ж	11/9	7/4
Возраст, годы	$56,7 \pm 4,3$	$55,6 \pm 3,8$
Этиологический фактор: алкоголь/вирусный гепатит/микст	6/11/3	2/8/1
Количество сеансов MAPC-терапии/количество повторных сеансов MAPC-терапии	-	29/5

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей гомеостаза у пациентов первой группы

Показатель	до начала лечения	10-е сут. наблюдения	1-й мес. наблюдения	3-й мес. наблюдения	6-й мес. наблюдения
Альбумин, г/л	$25,1 \pm 2,7$	$25,6 \pm 2,8$	$24,9 \pm 2,5$	$24,2 \pm 2,9$	$23,8 \pm 3,0$
ХС, ммоль/л	$2,8 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$
МНО	$2,4 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,5$
ТВ, сек.	$26,5 \pm 2,7$	$26,3 \pm 2,8$	$25,7 \pm 2,9$	$26,1 \pm 2,7$	$27,4 \pm 2,8$
Число тромбоцитов, тыс.	$138,5 \pm 14,6$	$135,9 \pm 15,5$	$139,6 \pm 13,6$	$128,4 \pm 13,4$	$133 \pm 17,4$
Общий билирубин, мкмоль/л	$153,9 \pm 19,3$	$150,1 \pm 18,5$	$149,7 \pm 16,5$	$142,1 \pm 16,7$	$159,8 \pm 14,1$
ТСЧ, сек.	$102,6 \pm 10,6$	$99,3 \pm 9,5$	$98,3 \pm 10,5$	$98,6 \pm 11,3$	$105,8 \pm 11,9$

ТАБЛИЦА 3.

Динамика показателей гомеостаза у пациентов второй группы

Показатель	До начала лечения	10-е сут. наблюдения	1-й мес. наблюдения	3-й мес. наблюдения	6-й мес. наблюдения	12-й мес. наблюдения
Альбумин, г/л	$25,3 \pm 2,4$	$29,4 \pm 2,9^*$	$30,5 \pm 2,8^*$	$31,4 \pm 3,2^*$	$33,2 \pm 3,4^*$	$29,7 \pm 2,8^*$
ХС, ммоль/л	$2,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3^*$	$3,6 \pm 0,4^*$	$3,6 \pm 0,4^*$	$3,5 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,4^*$
МНО	$2,5 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,5 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,2^*$
ТВ, сек.	$26,4 \pm 2,4$	$20,6 \pm 2,1^*$	$19,7 \pm 1,8^*$	$18,4 \pm 1,9^*$	$20,8 \pm 2,0^*$	$21,4 \pm 1,9^*$
Число тромбоцитов, тыс.	$137,7 \pm 13,7$	$167,4 \pm 15,9^*$	$177,6 \pm 16,8^*$	$181,7 \pm 15,6^*$	$188,2 \pm 17,7^*$	$173,2 \pm 15,1^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$157,2 \pm 16,2$	$132,4 \pm 13,56^*$	$86,4 \pm 10,4^*$	$78,4 \pm 9,9^*$	$58,4 \pm 8,4^*$	$64,5 \pm 6,7^*$
ТСЧ, сек.	$103,4 \pm 9,9$	$79,3 \pm 8,4^*$	$49,4 \pm 5,7^*$	$44,8 \pm 4,5^*$	$39,4 \pm 4,6^*$	$51,3 \pm 5,6^*$

*Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.*

У пациентов 2-й группы, где МТ сочеталась с сеансами альбуминового диализа, на 10-е сутки регистрировали улучшение синтетической функции печени, о чем свидетельствовало увеличение содержания альбумина и ХС, уменьшение МНО и ТВ (табл. 3). Одновременно снижался уровень общего билирубина и возрастало число тромбоцитов ($p < 0,05$). На данном этапе наблюдения нами было отмечено уменьшение времени, которое больные затратили на выполнение ТСЧ, в среднем на 24% ($p < 0,05$). Положительная динамика исследуемых показателей сохранялась к 1-му месяцу наблюдения. Все пациенты были выписаны из стационара.

При дальнейшем наблюдении мы не выявили у больных 1-й группы положительных эффектов МТ. Через 3 месяца исследуемые показатели не отличались от исходных, декомпенсации функции печени не наступало, от осложнений (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка) умерло еще 2 больных. Летальность была близка к

прогнозируемой по шкале MELD. К 6-му месяцу МТ также не было отмечено положительных клинико-лабораторных сдвигов. К 8-му месяцу наблюдения все больные погибли от осложнений декомпенсированного ЦП.

У больных 2-й группы на протяжении последующих 11-и месяцев наблюдения исследуемые показатели оставались стабильными (таблица 3). Наблюдение за больными 2-й группы показало, что выживаемость в течение 12 месяцев составила 71,4%. Двое пациентов умерло за время наблюдения от внепеченочной патологии.

В дальнейшем у 4 больных 2-й группы в период от 12 до 16 месяцев были диагностированы клинико-лабораторные признаки ухудшения течения заболевания. Трём пациентам были проведены повторные сеансы МАРС-терапии, одному больному – коррекция МТ. В конечном итоге все больные были выписаны из стационара в состоянии относительной компенсации печеночной функции. Стоит отметить, что повторная декомпенсация ЦП у больных 2-й группы наступала в среднем через $14,7 \pm 3,1$ месяца. Статистику летальности проследить в этой группе не удалось, т. к. часть больных в течение второго года наблюдения исчезала из поля зрения или отказывались от медикаментозной терапии и повторных сеансов МАРС.

Как свидетельствуют наши результаты, у больных, которым в комплекс лечения был включен альбуминовый диализ, отмечалась положительная динамика в исследуемых параметрах и наступала относительная компенсация печеночной функции: уменьшение выраженности энцефалопатии, оцененной по ТСЧ, улучшение лабораторных показателей. Представляется актуальным обсудить, с чем связан эффект МАРС. В случае развития печеночной недостаточности печень не способна в полной мере нейтрализовать как водорастворимые токсины (аммиак), так и связанные с альбумином (жирные кислоты, эндогенные бензодиазепины, желчные кислоты). Результатом этого является накопление продуктов обмена, которые способствуют возникновению вторичной дисфункции органов – гепаторенальному синдрому, нарушениям гемодинамики, печеночной энцефалопатии и коме. Поэтому рассматривать вопросы терапии больных с ЦП необходимо с позиций временной поддержки нарушенной функции печени в надежде на ее восстановление. МТ показала низкую эффективность, что связано с накоплением в организме больного токсических метаболитов, различающихся по химическому составу, физическим свойствам и не в полном объеме элиминируемые почками. МАРС способен удалять широкий спектр токсических веществ, что в конечном итоге отражается на клинико-лабораторных показателях, представленных в нашем исследовании.

Заключение

Использование МАРС-терапии у больных с декомпенсированным ЦП позволяет уменьшить выраженность печеноч-

ной недостаточности и увеличить выживаемость пациентов в течение года. Уменьшение выраженности эндогенной интоксикации и степени энцефалопатии повышает качество жизни пациентов ЦП и позволяет подготовить больных к операции трансплантации печени. Кроме того, увеличение продолжительности жизни больных с печеночной недостаточностью позволяет выиграть время для подбора донорского органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mathurin P. Alcohol and liver. *Gastroenterol. Clinique et Biologique*. 2009. Vol. 33 (8-9). P. 840-849.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. 864 с.
3. Manosa A.E., Ordeig A.M. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterol. Hepatol*. 2010. Vol. 33 (2). P. 126-134.
4. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. et al. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. P. 351-363.
5. Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002. Vol. 20. P. 252-261.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. № 1. С. 4-8.
7. Маевская М.В. Алкогольные болезни печени. *Consilium medicum*. 2001. Т. 3. № 6. С. 256-260.
8. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003. № 2. С. 13-20.
9. Liang W., Chikritzhs T., Pascal R. et al. Mortality rate of alcoholic liver disease and risk of hospitalization for alcoholic liver cirrhosis alcoholic hepatitis and alcoholic liver failure in Australia between 1993 and 2005. *Intern. Med. J.* 2011. Vol. 41 (1a). P. 34-41.
10. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002. Vol. 22. (2). P. 5-13.
11. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: ООО «МАО», 2009. 240 с.
12. Stadlbauer V., Davies N.A., Sen S. et al. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2008. Vol. 28 (1). P. 96-109.
13. Hasaanein T.I., Tofteng F., Brown Jr R.S. et al. Randomized Controlled Study of Extracorporeal Albumin Dialysis in Cirrhotics with Hepatic Encephalopathy. *Hepatol*. 2007. Vol. 46 (6). P. 1853-1862.
14. Stadlbauer V., Davies N.A., Sen S. et al. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2008. Vol. 28 (1). P. 96-109.
15. Steiner C., Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS. Registry. *Liver*. 2002. Vol. 22 (2). P. 20-25.
16. Tran-Zweifel D., Goubaux B., Bornard L. et al. Molecular adsorbent recirculating system in patients with acute liver failure: prospective follow-up. *Crit. Care*. 2010. Vol. 14 (1). 539 p.
17. Nevens F., Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 26. P. 17-26.
18. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl.* 2005. Vol. 11 (11). P. 21-24.