

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система в лечении печеночной недостаточности

Хлынов И.Б., Назаров А.В., Добрынина О.В.
МУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

Резюме. Консервативная терапия печеночной недостаточности (ПН) недостаточно эффективна, а радикальное решение проблемы в виде трансплантации печени в настоящее время мало доступно. Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система (МАРС) представляет собой модифицированный метод диализа, при котором проводится селективное удаление в том числе альбуминсвязываемых веществ, играющих основную роль в патогенезе печеночной недостаточности. Целью данного нерандомизированного, ретроспективного, контролируемого исследования была оценка влияния МАРС-терапии на клинико - лабораторные маркеры ПН и госпитальную смертность. Показателями для МАРС-терапии выбраны следующие критерии: гипербилирубинемия более 250 мкмоль/л с отсутствием эффекта от консервативной терапии в течение 3 суток, печеночная энцефалопатия (1-4 степени), нарушение синтетической функции печени (гипоальбуминемия - менее 30 г/л, протромбиновый индекс менее 80%). В основную группу для МАРС-терапии вошли 5 пациентов. Группу контроля составили 5 пациентов. Исследование показало, что МАРС - терапия при ПН достоверно влияет на снижение билирубина сыворотки крови и регресс энцефалопатии. Использование МАРС позволило снизить госпитальную смертность от ПН, в конкретном исследовании с 50% до 20%.

Ключевые слова: Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система (МАРС), печеночная недостаточность

Введение

Печеночная недостаточность, как исход острых и хронических заболеваний печени, приобретает все большую актуальность в современной медицине, в связи с неуклонным ростом болезней печени среди населения. С 2002 года в г. Екатеринбурге, когда было зафиксировано 35 летальных случаев от печеночной недостаточности в стационарах города, отмечается значительный и устойчивый рост летальности от данного синдрома. Так, 2003 г. количество умерших от печеночной недостаточности в стационарах г. Екатеринбурга составило 70 человек, а 2004 г. - 75 человек.

По современным представлениям веществ-

вами, обуславливающими развитие печеночной недостаточности, являются водорастворимые вещества (аммиак и креатинин), а так же в большей степени вещества, связанные с белками плазмы крови (билирубин, желчные кислоты, фенол, меркаптан, "ложные" нейротрансмиттеры и др.) [1].

В интенсивной терапии до недавнего времени при печеночной недостаточности применялись в основном три следующих метода экстракорпоральной детоксикации: гемосорбцию, плазмаферез и гемодиализ [2, 3, 4]. Все эти методы имеют ряд известных недостатков, основным из которых является низкая способность удалять токсические вещества, связанные с белками плазмы крови, что и определяет их незначительную эффективность при печеночной недостаточности.

Новая технология экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности - МАРС - была разработана врачами Jan Stange и Steffen Mitzner в Университете г. Росток, Германия. МАРС-технология позволила эффективно удалять как водорастворимые, так и связываемые с белком токсины, управлять

Хлынов Игорь Борисович - канд. мед. наук, заведующий городским гастроэнтерологическим центром;

Назаров Андрей Владимирович - докт. мед. наук, профессор, заведующий центром болезней почек;

Добрынина Ольга Викторовна - врач-ординатор отделения диализа

водно-электролитным и кислотно-щелочным балансом. Система имеет высокую биосовместимость, высокую селективность, бесклеточный рабочий процесс и повышает эффективность затрат за счет рециркуляции токсин связывающих белков.

Сам процесс МАРС-терапии в упрощенном варианте выглядит следующим образом: кровь пациента поступает через катетер в экстракорпоральный контур с гемодиализатом, оснащенный специальной мембраной из полых волокон. Наружная сторона этой мембраны очищается путем рециркуляции раствора человеческого альбумина. "Печеночные токсины" транскортируются за счет связывания с белком, при этом данный механизм производит движущую силу, необходимую для прохождения этих токсинов через мембрану МАРС. Связывающий раствор затем восстанавливается в замкнутом контуре одновременно с работой системы (печеночная детоксикация) и подвергается диализу с использованием водного буферного раствора (почечная детоксикация). После этой регенерации мембрана МАРС может опять очищаться альбуминовым раствором [7].

Цель данной терапии в каждом конкретном случае может модифицироваться и зависит от показаний, стадии и степени печеночной недостаточности и состояния каждого конкретного пациента. Этой целью могут быть полное выздоровление, длительная многоступенчатая подготовка к пересадке печени, подготовка непосредственно перед пересадкой печени или экстренные мероприятия при повреждении печеночного трансплантата. Из побочных эффектов периодически встречается умеренное снижение тромбоцитов [5, 6, 8, 9].

Противопоказания для терапии с использованием МАРС при печеночной недостаточности: систолическое артериальное давление (на фоне использования вазопрессоров) < 55 мм.рт.ст., активное кровотечение, тяжелая коагулопатия/ тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

До настоящего времени доказательная база использования МАРС-терапии насчитывает лишь единичные исследования с небольшим количеством наблюдений [6, 7]. В базе Medien за последние 5 лет опубликовано всего 42 работы по рассматриваемой теме, касающиеся собственного опыта или единичных наблюдений.

Материалы и методы

Проведено нерандомизированное, ретроспективное, контролируемое исследование влияния МАРС-терапии на клинико-лабораторные маркеры и госпитальную смертность при печеночной недостаточности.

Показаниями для МАРС-терапии выбраны следующие критерии: гипербилирубинемия более 250 мкмоль/л с отсутствием эффекта от консервативной терапии в течение 3 суток, печеночная энцефалопатия (1-4 степени), нарушение синтетической функции печени (гипоальбуминемия - менее 30 г/л, протромбиновый индекс менее 80%). Критериями исключения являлись: сепсис, онкологические заболевания, противопоказания для процедуры МАРС (см. выше).

Указанным критериям за 2005 год соответствовали 5 пациентов, из них 4 мужчины и 1 женщина, проходившие лечение в МУ ГКБ №40 г. Екатеринбурга. Средний возраст пациентов 54,6 лет. Трех пациентам установлен диагноз: алкогольная болезнь печени: острый алкогольный гепатит на фоне цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью). У одного пациента констатирован о. холестатический гепатит с печеночной недостаточностью, как следствие ЖКБ: холедохолитиаза, с отсутствием восстановления функции печени в течение 3 суток после устранения механической обструкции. У одного пациента так же установлен о. холестатический гепатит с печеночной недостаточностью, как следствие стриктуры холедоха на фоне псевдотуморозного панкреатита, без восстановления функции печени в течение 3 дней после устранения механической обструкции холедоха. Под восстановлением функции печени после устранения обструкции холедоха понималось: дебит желчи по дренажу холедоха, регресс печеночной энцефалопатии и снижение маркеров внутрисосудистого холестаза.

Группой контроля были 5 пациентов, отвечающих критериям отбора для МАРС-терапии, проходившие лечение в МУ ГКБ №40 (г. Екатеринбурга) в 2004 году, когда рассматриваемой методики в клинике не было. Средний возраст пациентов контрольной группы - 53,2 года, мужчин - 4, женщин - 1. В группе контроля у 3 пациентов установлен диагноз - о. алкогольный гепатит на фоне цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью). У одного пациента Цирроз печени (класс С по Чайлд-Пью) сочетанной этиологии (вирусный и алкогольный). У одной пациентки о. холестатический гепатит, как следствие ЖКБ: холедохолитиаза, с отсутствием восстановления функции печени в течение 3 суток после устранения механической обструкции. В основной и контрольной группах пациенты получали стандартную консервативную терапию печеночной недостаточности: нутритивную поддержку, 90 мл лактулозы в сутки через рот, 40 мл орнитина в сутки внутривенно и антибиотики (цефалоспорины 3

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные сравниваемых групп пациентов до и после лечения

Показатели	Основная группа (n=5)		Контрольная группа (n=5)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
О. белок (г/л)	65,2 ± 9,2	68,6 ± 2,5	63,2 ± 8,7	65,6 ± 7,7
альбумин (г/л)	25,4 ± 1,45	28,0 ± 2,15	24,4 ± 2,4	24,9 ± 2,9
О. билирубин (моль/л)	303,6 ± 22,2	124,4 ± 36,1*	341,6 ± 32,2	245,5 ± 48,1
АСТ (ед)	117 ± 24,4	98,2 ± 21,5	131 ± 24,4	117,7 ± 24,7
АЛТ (ед)	93,0 ± 8,9	72,6 ± 13,5	87 ± 9,9	89,6 ± 13,3
ГГТП (ед)	255,8 ± 40,23	87,13 ± 43,65	215 ± 47,24	124,13 ± 46,53
ЩФ (ед)	798,1 ± 202,2	513,3 ± 75,1	606,0 ± 122,3	482,2 ± 64,1
Мочевина (моль/л)	10,32 ± 1,8	8,26 ± 1,45	11,33 ± 2,2	9,9 ± 1,1
Энцефалопатия (степень)	2,8 ± 0,13	1,6 ± 0,4*	2,67 ± 0,12	2,83 ± 0,37
Госпитальная смертность	1/20%		2/40%	

Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$

поколения) внутривенно. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести печеночной недостаточности.

Пациентам при поступлении и в день выписки контролировали следующие показатели в сыворотке крови: общий билирубин, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровень общего белка и альбумина, мочевину, активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочную фосфатазу (ЩФ). Так же определяли степень энцефалопатии на основании неврологической картины.

Полученные результаты подвергнуты обработке с помощью пакета статистических программ Windows 98. Все результаты выражены средними значениями \pm средняя ошибка показателя. Критерий Стьюдента использовался для анализа различий между средними величинами каждой переменной до и после лечения (парный t-критерий).

Пациенты основной группы получили по 2 сеанса МАРС-терапии с интервалом в 2 дня. Одна пациентка, в связи неэффективностью предыдущих сеансов, получила 3 сеанса.

Процедура проводилась на MARS Monitor 1 TC Teraklin AG, во всех случаях продолжительность процедуры составила 8 часов. Сосудистый доступ осуществлялся через двухпросветный подключичный катетер, который был установлен в правую или левую подключичную вены традиционным способом, с последующим рентген-контролем.

Стабилизация контура производилась гепарином 10 тыс единиц, из них 2 тыс. болюсно, а затем по 1 тыс. единиц в час, под контролем активированного времени свёртывания. Скорость кровотока 150 мл/мин, скорость альбуминового контура - 150 мл/мин. Отмывание контура стандартным раствором NaCl 0,9% до 4000 мл.

В начале процедуры осуществляется сборка незаполненного кровяного, диализного и альбуминового циркуляционных контуров. В качестве массообменников используются диализаторы MARS FLUX1S или MARSFLUX 2.1, diaFLUX 1S или diaFLUX 1.8, адсорбционные патроны diaMARS AC250 или diaMARS1E250.

Затем производится последовательная промывка циркуляционных контуров с помощью раствора для промывки. В качестве раствора для промывки контура использовался 0,9% раствор NaCl в количестве 4,5 л. После промывки производится заполнение циркуляционного контура MARS 20% раствором альбумина (600 мл).

Диализ бикарбонатный, состав диализирующего раствора: HCO_3^- 32, K^+ 4, Na^+ 139, Cl^- 109, Ca^{++} 1,5, Mg^{++} 0,7. Содержание глюкозы в растворе 4,2.

Во время всей процедуры осуществлялся мониторинг состояния пациента: контроль артериального давления, частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, SpO_2 .

Результаты

Все пациенты переносили процедуру МАРС-терапии удовлетворительно. Побочных эффектов во время процедуры не зафиксировано. Результаты лабораторных исследований, динамика энцефалопатии и летальность по группам представлены в таблице 1.

Из данных таблицы видно, что в группе пациентов получавших МАРС-терапию более выражена положительная динамика маркеров печеночно-клеточной недостаточности и внутрипеченочного холестаза, в частности АсАТ/АлАТ, ГГТП, ЩФ, по сравнению с группой контроля. Однако, достоверными статистические различия не были, вероятно,

из-за малого количества наблюдений. Динамика уровня общего белка и альбумина сыворотки так же была более значимой и положительной в основной группе, но статистически недостоверной.

Выявлена статистически достоверная положительная динамика уровня билирубина сыворотки и степени энцефалопатии в основной группе. Основной показатель исследования - госпитальная смертность, был следующим. В группе пациентов получавших МАРС-терапию умерла одна пациентка с алкогольной болезнью печени. Причиной смерти явилась прогрессирующая печеночная недостаточность. В контрольной группе, где пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, умерли 2 пациента. В одном случаях причиной смерти стала прогрессирующая печеночная

недостаточность, а в другом случае острое кровотечение из варикозно - расширенных вен пищевода.

Выводы

Таким образом, по результатам нашего исследования, МАРС-терапия вносит существенный вклад в усовершенствование лечения печеночной недостаточности. МАРС позволяет не только уменьшать проявления печеночной недостаточности как синдрома, но снизить госпитальную смертность пациентов с печеночной недостаточностью.

Внедрение МАРС-терапии в технологию лечения ПН в МУ ГКБ № 40 позволило снизить летальность от данного синдрома в отделениях реанимации нашей клиники с 36,3% в 2004 году до 14,3% в 2005 году.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. - М.:ГЕОТАР; 1999.
2. Girella S, Lorch J. Hemodialysis and hemoperfusion for poisoning. In Ed. L. William, M.D. Henrich, editors. Principles and practice of dialysis. Baltimore: Williams & Wilcims; 1994: 375-392.
3. Kaplan A.A., Epstein M. Extracorporeal blood purification in the management of patients with hepatic failure. Seminars in Nephrol 1997; 17: 576-582.
4. Kasprisin D.O., Strauss R.G., Gichler R.O. Management of metabolic and miscellaneous disorders. J Clin Apheresis 1993; 8: 231-241.
5. Kreymann B., Seige M., Schweigart U., Kopp KF, Classen M. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. J Hepotol 1999; 31: 1080-5.
6. Mitzner S., Stange J., Klammt S., Risler T., Erley S.M., Bader B.D. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective Randomized Controlled clinical trial. Liver Transpl 2000; 6: 277-86.
7. Stange J., Mitzner S., Freitag J. E. Extracorporeal liver support therapy for patients suffering from acute on chronic hepatic failure (AOCHF) results in an improvement of Child-Turcotte-Pugh (CTP). J Hepatol 1999; 30 (Suppl 1): 79.
8. Stange J., Mizner S., Rizler T., Erley C.M., Lauchart W., Goehl H., Klammt S. et al. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)-Clinical results of a new membrane based blood purification system for bioartificial liver support. Artif Organs 1999; 23: 319-33.
9. Seige M., Kreymann B., Jeschke B., Schweigart U., Kopp K.F., Classen M. Long - term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. Transplant Proc 1999; 31: 1371-5.