

На правах рукописи

Комардина Екатерина Викторовна

**Патогенетическая экстракорпоральная терапия
в комплексном лечении
острой печеночной недостаточности
у взрослых пациентов
после операций на сердце и сосудах**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН

Ярустовский Михаил Борисович

Официальные оппоненты:

Громова Елена Георгиевна: доктор медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Бабаев Максим Александрович: доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии II Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «04» июня 2021 г. в «14-00» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России - www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «29» апреля 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Острая печеночная недостаточность (ОпН) — редкая патология, общая частота которой составляет 1–6 случаев на миллион населения ежегодно (Bernal W et al., 2010). После операций на сердце и сосудах ОпН развивается в рамках синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), частота которого невысока (4,7%), однако он сопровождается летальностью до 61,2% (Бабаев М.А., 2011), а присоединение ОпН повышает ее до 90% (Bernal W et al., 2013).

Кардиохирургические вмешательства нередко сопровождаются развитием гипербилирубинемии, частота которой в раннем послеоперационном периоде составляет 10–40% (Sharma P. et al., 2015; Farag M. et al., 2019). Послеоперационная гипербилирубинемия ассоциирована с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ и летальности (Sharma P. et al., 2015; Farag M. et al., 2019; Mastoraki A. et al., 2007; Zhou W. et al. 2019). Персистирование гипербилирубинемии на 5 сутки после операции повышает риск развития ОпН с летальностью до 72,7% (Sharma P. et al., 2015; Mastoraki A. et al., 2007). Гипербилирубинемия чаще развивается после коррекции клапанной патологии (36,2%) (Sharma P. et al., 2015), а после вмешательств по поводу острого расслоения аневризмы аорты достигает 60,9% (Zhou W. et al., 2019). Специфичные для кардиохирургии звенья патогенеза ОпН — применение искусственного кровообращения (ИК) и высокий риск развития синдрома низкого сердечного выброса (СВ), а также исходное наличие сердечной недостаточности. В кардиохирургической клинике ОпН чаще всего представлена ишемическим гепатитом (ИГ) в рамках СПОН или септической острой дисфункцией печени. Частота ИГ составляет 2,5–10%, а госпитальная летальность при его развитии превышает 50% (Shen B. et al., 2018; Chou H. et al., 2020). При невысокой частоте сепсиса в кардиохирургии (0,38–2%), его осложнения также

обуславливают рост летальности и стоимости лечения (Oliveira D. Et al., 2010).

Несмотря на прогресс консервативного лечения ОпН, важную роль в комплексной интенсивной терапии играют методы экстракорпоральной геморрекции. Их эффективность определяется способностью элиминации гидрофобных и водорастворимых соединений, что ограничивает объем повреждения гепатоцитов и предоставляет время для восстановления функций органа или выполнения трансплантации печени (ТП). Ключевую роль в развитии эндотоксемии при ОпН играют связанные с альбумином гидрофобные субстанции (неконъюгированный билирубин, желчные кислоты).

Принцип фракционной плазмосепарации и адсорбции (ФПСА) — отделение плазмы от клеточного компонента крови на фильтре, проницаемом для молекул размером до 250 кДа, и дальнейшая регенерация плазмы при прохождении адсорберов с ионообменной и нейтральной смолой. Водорастворимые низкомолекулярные соединения элиминируются при прохождении крови пациента через гемофильтр или диализатор. По данным литературы, выживаемость на фоне применения ФПСА составляет 41,6–44%, достигая 66% при выполнении множественных процедур у пациентов без ТП (Grodzicki M. et al., 2009; Kribben A. et al., 2012). Многоцентровых проспективных исследований по использованию ФПСА при ОпН немного, а опыт применения данной методики у пациентов после кардиохирургических вмешательств ограничен. Таким образом, высокая частота послеоперационной гипербилирубинемии в кардиохирургии, значительный рост летальности на фоне развития ОпН и невозможность выполнения экстренной ТП пациентам после вмешательства на сердце и сосудах обуславливает актуальность применения ФПСА в кардиохирургической практике.

Цель исследования

Научное обоснование эффективности применения метода ФПСА в составе комплексной интенсивной терапии ОпН у больных после хирургической коррекции заболеваний сердца и магистральных сосудов.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность применения процедур ФПСА у больных с изолированной ОпН или ОпН в составе СПОН после кардиохирургических операций.
2. Изучить влияние ФПСА на показатели гемодинамики, а также на степень тяжести и динамику печеночной энцефалопатии (ПЭ).
3. Определить степень элиминации гидрофобных и водорастворимых токсических субстанций в ходе применения ФПСА у больных после операций на сердце и сосудах.
4. Изучить влияние ФПСА на синтетическую функцию печени.
5. Оценить выживаемость пациентов с изолированной ОпН или ОпН в составе СПОН после кардиохирургических операций на фоне включения в комплексную интенсивную терапию ФПСА.
6. Определить показания к применению ФПСА у критически тяжелых больных с изолированной ОпН или ОпН в составе СПОН после операций на сердце и сосудах.

Научная новизна работы

1. Впервые проведен анализ безопасности и эффективности применения ФПСА в комплексной интенсивной терапии пациентов с изолированной ОпН и ОпН в составе СПОН после кардиохирургических вмешательств.
2. Изучено влияние данного метода на степень тяжести ПЭ и показатели гемодинамики, определена эффективность элиминации гидрофобных и водорастворимых токсических субстанций, а также влияние ФПСА на синтетическую функцию печени у пациентов после операций на сердце и

сосудах. 3. Определена выживаемость пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств на фоне включения в комплексную интенсивную терапию ФПСА, определены показания к применению изучаемой методики у пациентов после операций на сердце и сосудах.

Практическая значимость работы

1. Выполнен анализ прогностического значения исходных клинических и лабораторных показателей у исследуемого контингента больных. 2. Разработан и представлен алгоритм применения ФПСА у пациентов после операций на сердце и сосудах. 3. Показано практическое значение ряда клинико-лабораторных параметров, произведена статистическая оценка достоверности полученных результатов. 4. Проанализированы непосредственные и среднесрочные результаты применения ФПСА, показана значимая эффективность и безопасность данной процедуры.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Включение в комплексную интенсивную терапию процедур ФПСА у пациентов с изолированной ОпН и ОпН в составе СПОН не приводит к значимому ухудшению параметров гемодинамики, развитию аллергических реакций, тяжелых геморрагических осложнений, а также не сопровождается высокой частотой развития тромбозов, что позволяет считать данную методику безопасной у пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств.
2. Отсутствие значимых изменений уровней антитромбина (АТ) и псевдохолинэстеразы (ПХЭ) в результате выполнения ФПСА позволяет исключить негативное влияние данного метода на синтетическую функцию печени.
3. Проведение ФПСА у больных с ОпН после операций на сердце и сосудах способствует снижению степени тяжести ПЭ, что подтверждается

ростом балльной оценки по шкале West Haven и шкале комы Глазго (ШКГ).

4. Выполнение ФПСА у пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств оказывает положительное влияние на показатели гемодинамики, сопровождается ростом среднего АД на фоне применения неизменных доз инотропной и вазопрессорной поддержки.

5. Эффективная элиминация гидрофобных и водорастворимых токсинов в ходе ФПСА позволяет рекомендовать данную методику у кардиохирургических пациентов с гепаторенальным синдромом.

6. Применение ФПСА в комплексе интенсивной терапии значительно повышает выживаемость пациентов с изолированной ОпН и ОпН в составе СПОН после кардиохирургических вмешательств.

7. Показаниями к включению ФПСА в комплексную интенсивную терапию кардиохирургических больных с ОпН являются клинически выраженная ПЭ (3 балла по шкале West Haven), оценка по шкале MELD 40 баллов и по шкале SOFA 15 и более баллов.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в работу отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии с дневным стационаром нефрологического профиля и отделений реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ. Полученные результаты целесообразно использовать в работе медицинских учреждений, занимающихся лечением пациентов с ОпН.

Апробация работы

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии с дневным стационаром нефрологического профиля, отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослых больных, группы клинической

микробиологии (бактериологии) и антимикробной терапии диагностической лаборатории отдела клинической и производственной трансфузиологии с диагностической лабораторией ФГБУ, лаборатории гематологии, отделения анестезиологии-реанимации, отделения реконструктивной хирургии и корня аорты, отделения кардиомиопатий, отделения кардиологии приобретенных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева».

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи в зарубежной печати, а также 5 тезисов.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 29 таблицами. Библиография включает 211 источников, из которых 15 отечественных и 196 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Изучены результаты лечения 80 взрослых пациентов с ОпН, развившейся после кардиохирургических вмешательств. Группу исследования составили 40 пациентов, получивших консервативное лечение ОпН и ФПСА в период 2011–2018гг., всего в данной группе выполнено 40 процедур. Группа сравнения была сформирована ретроспективно методом подбора пар по следующим критериям: сходный уровень гипербилирубинемии к аналогичным суткам послеоперационного периода и включала 40 пациентов, получивших только консервативное

лечение ОПН в период 2011–2016 гг. Исходные характеристики изучаемых групп представлены в таблицах 1 и 2.

Критерии включения: гипербилирубинемия свыше 120 мкмоль/л, рефрактерная к консервативной терапии в течение 3 суток; снижение уровня ПХЭ ниже 3500 ЕД/л; снижение оценки по ШКГ в динамике.

Критерии исключения: атоническая кома (оценка по ШКГ 3 балла и менее); продолжающееся кровотечение; панцитопения как проявление тяжелой иммуносупрессии.

Медиана сроков включения в исследование в обеих группах составила 10 (7–17) сутки. ФПСА выполняли со скоростью кровотока 220–240 мл/мин, скоростью плазмотока 140–180 мл/мин и потоком бикарбонатного диализата 500 мл/мин. Антикоагуляцию экстракорпорального контура (ЭКК) осуществляли гепарином, средняя дозировка составила 18 ЕД/кг/ч; уровень активированного времени свертывания (АСТ) поддерживали в пределах 160–180 с. Планируемая длительность процедуры составляла 6 ч. Показаниями к экстренному окончанию процедуры были остро возникшее кровотечение; артериальная гипотензия, резистентная к вolemической нагрузке/коррекции инотропной и вазопрессорной поддержки; признаки тромбоза ЭКК.

Всем пациентам обеих групп (в группе исследования — перед проведением ФПСА и на следующие сутки после процедуры, в группе сравнения — в аналогичные сутки послеоперационного периода) выполняли оценку клинических и лабораторных показателей. В обеих группах оценивали выживаемость пациентов к 28 и 50 суткам, дальнейшее наблюдение пациента ограничивалось сроками его пребывания в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ.

Таблица 1. Исходные характеристики изучаемых групп*:

Клинические показатели на момент включения в исследование

Критерий сравнения		Группа исследования		Группа сравнения		Значение p
Возраст, годы		59 (47–64)		59 (51–67)		0,176
Пол, мужской		50%		37,5%		НП
Сепсис		67,5%		52,5%		НП
Ишемический гепатит		32,5%		47,5%		НП
Время ИК, минуты		225 (159–312)		222 (158–315)		0,115
Время Ао, минуты		129 (84–182)		105 (72–139)		0,499
И/о кровопотеря, мл		700 (300–1200)		500 (300–1100)		0,368
SOFA, баллы		14 (12–16)		17 (12–19)		0,652
MELD, баллы		40 (28–40)		40 (39–40)		0,754
ШКГ, баллы		11 (10–11)		10 (9–10)		0,368
West Haven, баллы**	1 балл	n=1	2,5%	n=4	10%	НП
	2 балла	n=24	60%	n=6	15%	
	3 балла	n=12	30%	n=20	50%	
	4 балла	n=3	7,5%	n=10	25%	
АД среднее, мм рт ст		77 (72–86)		71 (63–80)		0,910
Адреналин, мкг/кг/мин		0,07 (0,05–0,1)		0,1 (0,05–0,15)		0,368
Норадреналин, мкг/кг/мин		0,05 (0–0,17)		0,09 (0,05–0,21)		0,499
Допамин, мкг/кг/мин		3 (0–5)		0 (0–5)		0,115
(PaO ₂ /FiO ₂), %		2 (1,85–3)		1,2 (1–2,3)		0,989
KDIGO, баллы**	0 баллов	n=3	7,5%	n=4	10%	НП
	2 балла	n=17	42,5%	n=14	35%	
	3 балла	n=20	50%	n=22	55%	

*Для описания центральной тенденции использованы медиана (25–75 процентиля); сравнительная оценка выполнена с применением Wald-Wolfowitz Runs Test; **Для описания переменных использованы абсолютные значения; приведено количество пациентов с соответствующей тяжестью поражения; НП – неприменимо; НД – нет данных

**Таблица 2. Исходные характеристики изучаемых групп*:
Лабораторные данные на момент включения в исследование**

Критерий сравнения	Группа исследования (n=40)	Группа сравнения (n=40)	Значение p**
Общий билирубин, мкмоль/л	189 (160–251)	186 (168–235)	0,652
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	115 (90–143)	124 (94–155)	0,563
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	119 (74–244)	91 (54–279)	0,732
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	78 (47–263)	72 (31–271)	0,652
Антитромбин, %	47 (38–60)	39 (28–50)	0,597
Псевдохолинэстераза, ЕД/л	2877 (2280–3910)	НД	НД
Креатинин, мкмоль/л	193 (128–271)	164 (122–214)	0,821
Мочевина, ммоль/л	17 (14–24)	16 (12–30)	0,307
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	81 (52–119)	НД	НД
Гаммаглутамилтранспептидаза, ЕД/л	52 (35–103)	60 (47–109)	0,827
Общий белок, г/л	61 (55–66)	60 (57–67)	0,995
Альбумин, г/л	33 (29–35)	31 (29–35)	0,169
Фибриноген, г/л	3,99 (3,12–5,48)	4,9 (3–6,2)	0,180
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	72 (57–120)	86 (46–144)	0,013
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	14,2 (11,7–17,5)	15,7 (10,8–24,5)	0,648
Прокальцитонин, нг/мл	5,1 (2,4–15,9)	5,5 (2,7–10,8)	0,343

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ «Microsoft Excel» и статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

Оценка безопасности ФПСА

В группе исследования тромбоз ЭКК наблюдался в 4 случаях (10%): у 2 пациентов (5%) это не повлияло на продолжительность процедуры, еще в 2 наблюдениях (5%) потребовалось экстренно прекратить ФПСА, продолжительность лечения в этих случаях составила 4 и 5 ч.

Таблица 3. Показатели гемостаза у пациентов с тромбозом ЭКК в ходе ФПСА

Тромбоз ЭКК	АТ, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Фибриноген , г/л	Гепарин, ЕД/кг/ч	АСТ, сек
Пациент № 1: тромбоз венозной ловушки	18	27	2,9	16	155
Пациент № 2: тромбоз гемофильтра	62	41	3,2	15	147
Пациент № 3: тромбоз гемо- и плазмофильтра	41	157	4,8	32	138
Пациент № 4: тромбоз гемо- и плазмофильтра	48	71	2,8	43	144

Остро возникшее кровотечение, ассоциированное с проведением ФПСА, наблюдалось у 3 пациентов (7,5%), во всех случаях развилось после окончания ФПСА и не потребовало экстренных трансфузий. Поскольку исходные уровни тромбоцитов и фибриногена у пациентов с кровотечениями и тромбозами ЭКК существенно не отличались (таблицы 3 и 4), предполагаемой причиной развития кровотечений служила остаточная антикоагуляция.

Таблица 4. Показатели гемостаза у пациентов с кровотечением после ФПСА

Остро возникшее кровотечение	АТ, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Фибриноген , г/л	Гепарин, ЕД/кг/ч	АСТ, сек
Пациент № 1: Кровотечение из трахеи	31	109	5,4	40	148
Пациент № 2: Кровотечение из трахеи	32	77	3,7	10	152
Пациент № 3: Кровотечение из сосудистого доступа	50	86	7,7	26	157

Наличие и степень тяжести тромбоцитопении не были обязательным условием развития кровотечения и не препятствовали тромбозу ЭКК (таблицы 3 и 4). Учитывая лабораторные данные пациентов, важным фактором риска развития тромбоза ЭКК, вероятно, служил низкий уровень АТ. Коррекция уровня АТ не была предусмотрена протоколом исследования.

На фоне выполнения ФПСА у 9 пациентов (22,5%) наблюдалось снижение среднего АД в начале процедуры, в большинстве случаев обусловленное значительным объемом заполнения ЭКК (1000 мл). Волемическая нагрузка позволила стабилизировать гемодинамику в 8 наблюдениях (20%), в одном случае потребовалась коррекция вазопрессорной поддержки: доза норадреналина была увеличена на 40% (с 0,05 до 0,07 мкг/кг/мин). Ни одна процедура ФПСА не была прервана по причине дестабилизации гемодинамики. Аллергических реакций, ассоциированных с выполнением ФПСА, зафиксировано не было. Значимой отрицательной динамики уровня фибриногена, альбумина и тромбоцитов на фоне выполнения ФПСА не отмечалось (таблица 6).

Клиническая эффективность ФПСА

1) Влияние ФПСА на степень тяжести ПЭ

Перед проведением ФПСА в *группе исследования* 24 больных (60%) находились в глубоком оглушении, 11 пациентов (27,5%) — в сопоре, 4 больных (10%) — в коме и 1 пациент (2,5%) был в ясном сознании. На следующие сутки после ФПСА отмечено увеличение количества больных с глубоким оглушением (32 пациента/80%) и уменьшение числа пациентов в коме (1 пациент/2,5%); снижения уровня бодрствования в группе исследования не наблюдалось. В *группе сравнения* в аналогичные сутки послеоперационного периода наблюдалось увеличение количества пациентов, находящихся в коме, и прогрессирование тяжести коматозного состояния, обусловленное естественным течением ОпН.

2) Влияние ФПСА показатели гемодинамики

На фоне ФПСА у 9 пациентов (22,5%) в начале процедуры наблюдалось снижение среднего АД (в среднем, на 12,5%), в 8 наблюдениях (20%) обусловленное значительным объемом заполнения ЭКК. Увеличение вазопрессорной поддержки потребовалось 1 пациенту (2,5%). В аналогичный промежуток времени в группе сравнения снижение среднего АД (в среднем, на 20%), обусловленное естественным течением ОпН, было зафиксировано у 18 больных (45%). Волемическая нагрузка позволила стабилизировать АД у 10 пациентов (25%), 8 больным (20%) была увеличена вазопрессорная поддержка, но в 4 случаях целевые показатели среднего АД не были достигнуты.

После ФПСА наблюдался значимый рост среднего АД (медиана исходно 77 (72–86,5) мм рт ст, после процедуры 90 (83–101) мм рт ст; $p < 0,001$), тогда как в группе сравнения аналогичная динамика отсутствовала (таблица 5). Дозы инотропной поддержки в обеих группах оставались без изменений; к моменту окончания ФПСА доза норадреналина возросла с 0,05 (0–0,17) мкг/кг/мин до 0,06 (0–0,13) мкг/кг/мин ($p = 0,043$), в группе сравнения за аналогичный промежуток времени доза норадреналина увеличилась с 0,09 (0,05–0,21) мкг/кг/мин до 0,1 (0,08–0,26) мкг/кг/мин ($p = 0,098$) (таблица 5).

3) Влияние ФПСА на функцию дыхания

Увеличение индекса оксигенации с момента включения в исследование было зафиксировано в обеих изучаемых группах: в группе исследования с 2 (1,85–3) до 2,5 (2,0–3,5) ($p = 0,036$), в группе сравнения — с 1,2 (1–2,3) до 1,8 (0,8–2,6) ($p = 0,365$), но динамика показателя была статистически значима лишь в группе исследования (таблица 5).

Таблица 5. Динамика клинических показателей в изучаемых группах*

Критерий сравнения		Группа исследования (n=40)				Группа сравнения (n=40)					
		До ФПСА		После ФПСА		р	В аналогичные сутки				р
SOFA, баллы		14 (12–16)		13 (10–15)		<0,001	17 (12–19)		18 (12–20)		0,705
ШКТ, баллы		11 (10–11)		11 (11–11)		0,005	10 (9–10)		10 (5–10)		0,046
West Haven, баллы**	1 балл	n= 1	2,5%	n= 1	2,5%	НП	n= 4	10%	n= 4	10%	НП
	2 балла	n =24	60%	n =32	80%		n =6	15%	n =6	15%	
	3 балла	n =12	30%	n =5	12,5%		n =20	50%	n =17	42,5%	
	4 балла	n =3	7,5%	n =2	5%		n =10	25%	n =13	32,5%	
АД среднее, мм рт ст		77 (72–86)		90 (83–101)		<0,001	71 (63–80)		74 (57–83)		0,605
Адреналин, мкг/кг/мин		0,07 (0,05–0,1)		0,06 (0,05–0,1)		0,123	0,1 (0,05–0,15)		0,1 (0,05–0,15)		0,168
Норадреналин, мкг/кг/мин		0,05 (0–0,17)		0,06 (0–0,13)		0,043	0,09 (0,05–0,21)		0,1 (0,08–0,26)		0,098
Индекс оксигенации (PaO ₂ /FiO ₂), %		2 (1,85–3)		2,5 (2,0–3,5)		0,036	1,2 (1–2,3)		1,8 (0,8–2,6)		0,365
KDIGO, баллы**	0 баллов	n= 3	7,5%	n= 3	7,5%	НП	n= 4	10%	n= 4	10%	НП
	2 балла	n =17	42,5%	n =18	45%		n =14	35%	n =14	35%	
	3 балла	n =20	50%	n =19	47,5%		n =22	55%	n =22	55%	

*Для описания центральной тенденции использованы медиана (25–75 процентиля); парные сравнения выполнены с применением Wilcoxon Matched Pairs Test; **Для описания переменных использованы абсолютные значения; приведено количество пациентов с соответствующей тяжестью поражения; НП - неприменимо

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей в изучаемых группах*

Критерий сравнения	Группа исследования (n=40)			Группа сравнения (n=40)		
	До ФПСА	После ФПСА	p	В аналогичные сутки		p
Общий билирубин, мкмоль/л	189 (160–251)	130 (109–176)	<0,001	186 (168–235)	186 (157–238)	0,713
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	115 (90–143)	75 (50–100)	<0,001	124 (94–155)	118 (78–174)	0,779
АСТ, ЕД/л	119 (74–244)	93 (52–157)	<0,001	91 (54–279)	109 (54–195)	0,837
АЛТ, ЕД/л	78 (47–263)	63 (32–184)	<0,001	72 (31–271)	75 (29–175)	0,062
Антитромбин, %	47 (38–60)	40 (35–57)	0,163	39 (28–50)	47 (36–65)	0,686
ПХЭ, ЕД/л	2877 (2280–3910)	2590 (2041–3064)	0,251	НД	НД	НД
Креатинин, мкмоль/л	193 (128–227)	128 (95–187)	<0,001	164 (122–214)	164 (117–211)	0,245
Мочевина, моль/л	17 (14–24)	10 (7–14)	<0,001	16 (12–30)	15 (10–25)	0,879
Общий белок, г/л	61 (55–66)	57 (53–64)	0,059	60 (57–67)	58 (52–63)	<0,001
Альбумин, г/л	33 (29–35)	31 (28–35)	0,309	31 (29–35)	31 (28–34)	0,024
Фибриноген, г/л	3,99 (3,12–5,4)	4,1 (2,8–5,3)	0,192	4,9 (3–6,2)	5,9 (3,7–6,9)	0,554
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	72 (57–120)	71 (46–102)	0,059	86 (46–144)	71 (40–137)	0,556
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	14,2 (12–17)	14,3 (12–19)	0,901	15,7 (11–24)	15,7 (10–28)	0,124
Прокальцитонин, нг/мл	5,1 (2,4–15,8)	6,1 (2,3–19,4)	0,184	5,5 (2,7–10,8)	8,1 (1,3–11,5)	0,916

*Для описания центральной тенденции использованы медиана (25–75 процентиля); парные сравнения выполнены с применением Wilcoxon Matched Pairs Test; НД – нет данных

4) Влияние ФПСА на функцию почек

На момент включения в исследование острое почечное повреждение (ОПП) зафиксировано в 37 случаях (92,5%) в группе исследования и в 36 наблюдениях (90%) в группе сравнения (таблица 5); заместительную почечную терапию получали 26 (65%) и 23 (57,5%) пациента, соответственно. В группе исследования разрешение ОПП после ФПСА наблюдалось у 3 пациентов; положительная динамика течения ОПП в группе сравнения отсутствовала. Учитывая значительный объем заполнения ЭКК, у пациентов с анурией ФПСА заканчивали в два этапа: после возврата части ЭКК, содержащей плазму пациента, процедуру переводили в режим гемодиализа для выполнения ультрафильтрации в объеме 700 (500–1000) мл, что позволяло вернуть кровь пациенту без дополнительной волеической нагрузки.

Динамика лабораторных показателей на фоне применения ФПСА

Клинически значимое снижение концентраций альбумин-связанных токсинов отмечалось лишь в группе исследования и составило 31% для общего билирубина (со 189 (160–251) мкмоль/л до 130 (109–176) мкмоль/л; $p<0,001$) и 35% для конъюгированного билирубина (со 115 (90–143) мкмоль/л до 75 (50–100) мкмоль/л; $p<0,001$). В группе исследования также наблюдалось статистически значимое снижение уровня трансаминаз: АСТ на 22%, АЛТ на 19%. ФПСА обеспечивала эффективную элиминацию водорастворимых субстанций: снижение концентраций мочевины и креатинина составило 34% и 41%, соответственно и было статистически значимо (таблица 6).

В группе исследования АТ демонстрировал тенденцию к снижению (медиана исходно 47 (38–60) %, после процедуры 40 (35–57) %; $p=0,163$), вероятно, обусловленную потерями на адсорберах. Выполнение ФПСА не сопровождалось клинически и статистически значимым ростом

сывороточной концентрации ПХЭ (медиана исходно 2877 (2280–3910) ЕД/л, после процедуры 2590 (2041–3064) ЕД/л; $p=0,251$) (таблица 6).

Исходы лечения пациентов с ОпН

К 28 суткам с момента включения в исследование **выживаемость** в группе, получавшей ФПСА, составила 30% (12 больных) против 10% (4 больных) в группе сравнения (logrank $p<0,001$); выживаемость в течение 50 суток составила 27,5% и 5%, соответственно (logrank $p<0,001$). Общая выживаемость с момента включения в исследование составила 25% для группы исследования и 2,5% для группы сравнения (logrank $p<0,001$).

При оценке **взаимосвязей между предикторными переменными и частотой выживания** значимое прогностическое влияние на риск смерти в популяции пациентов, включенных в исследование, оказывала оценка по шкале West Haven и SOFA (таблица 7).

Таблица 7. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск смерти

Переменная	Референсные значения	Коэффициент (β)*	р-значение	Отношение рисков**
Оценка по шкале West Haven	Увеличение на единицу	0,379	0,05	1,461
Оценка по шкале SOFA	Увеличение на единицу	0,138	0,006	1,148

*Положительный коэффициент регрессии означает ухудшение прогноза с увеличением значений; **Отношение больше 1 указывает на повышенный риск

Другие изученные показатели (этиология ОпН, возраст, сроки начала ФПСА, соотношение фракций билирубина, а также степень тяжести, сроки развития и динамика гипербилирубинемии) значимо не влияли на риск неблагоприятного исхода и не могут служить показанием или противопоказанием к ФПСА.

Для оптимизации показаний к ФПСА и сроков ее начала был выполнен **анализ выживаемости отдельных подгрупп пациентов**

(таблица 8). ФПСА оказывала значимое положительное влияние на 28-дневную выживаемость больных с максимальной оценкой по шкале MELD, пациентов с оценкой 15 и более баллов по шкале SOFA, а также при клинически выраженной ПЭ (3 балла по шкале West Haven). Выполнение ФПСА сопровождалось ростом 28-дневной выживаемости пациентов с септической ОпН (30% против 0%, в группе исследования и сравнения, соответственно, logrank test, $p=0,0009$) (таблица 8).

Таблица 8. 28-дневная выживаемость отдельных подгрупп пациентов

Критерий	Группа исследования	Группа сравнения	Logrank test, p
1.Этиология ОпН			
ИГ	15,4% (2 больных из 13)	10,5% (2 больных из 19)	0,1
Сепсис	30,8% (8 больных из 26)	0% (0 больных из 20)	0,0009
2. Оценка по шкале MELD			
40 баллов	14% (3 больных из 21)	3% (1 больной из 30)	0,007
39 баллов и менее	22% (4 больных из 18)	0% (0 больных из 9)	0,054
3.Оценка по шкале SOFA			
15 баллов и более	11% (2 больных из 18)	0% (0 больных из 28)	0,0006
14 баллов и менее	33,3% (7 больных из 21)	9% (1 больной из 11)	0,14
4.Оценка по шкале West Haven			
1 балл	100% (1 больной из 1)	25% (1 больной из 4)	0,12
2 балла	29% (7 больных из 24)	16,6% (1 больной из 6)	0,53
3 балла	18% (2 больных из 11)	0% (0 больных из 19)	0,002
4 балла	0% (0 больных из 3)	0% (0 больных из 10)	0,17
5.Потребность в заместительной почечной терапии			
Да	17% (5 больных из 29)	3,5% (1 больной из 28)	0,073
Нет	50% (5 больных из 10)	0% (0 больных из 11)	0,065

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплексную интенсивную терапию процедур ФПСА у пациентов с изолированной ОпН и ОпН в составе СПОН после кардиохирургических вмешательств не приводит к значимому ухудшению параметров гемодинамики, развитию аллергических реакций, тяжелых геморрагических осложнений, а также не сопровождается высокой частотой развития тромбозов (не более 5%), что позволяет считать ФПСА безопасной у данной категории больных.
2. Отсутствие значимых изменений активности АТ (снижение на 14,8%; медиана исходно 47 (38–60)%, после процедуры 40 (35–57)%; $p=0,163$) и концентрации ПХЭ (снижение на 10%; медиана исходно 2877 (2280–3910) ЕД/л, после процедуры 2590 (2041–3064) ЕД/л; $p=0,251$) на фоне выполнения ФПСА позволяет исключить негативное влияние данного метода на синтетическую функцию печени.
3. Проведение ФПСА у больных с ОпН после операций на сердце и сосудах способствует снижению степени тяжести ПЭ, что подтверждается ростом балльной оценки по шкалам West Haven (повышение оценки на 1 балл в 22,5% наблюдений) и шкалы комы Глазго (повышение оценки на 1 балл в 25% наблюдений).
4. Выполнение ФПСА у пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств положительно влияет на показатели гемодинамики, сопровождается ростом среднего АД (увеличение на 17%; медиана исходно 77 (72–86,5), после процедуры 90 (83–101); $p<0,001$).
5. ФПСА обеспечивает эффективную элиминацию гидрофобных токсинов: общего билирубина (снижение на 31%; медиана исходно 189 (160–251) мкмоль/л, после процедуры 130 (109–176) мкмоль/л; $p<0,001$) и конъюгированного билирубина (снижение на 35%; медиана исходно 115 (90–143) мкмоль/л, после процедуры 75 (50–100) мкмоль/л; $p<0,001$).

6. Значимое снижение в ходе ФПСА сывороточных концентраций креатинина (на 34%; медиана исходно 193 (128–227) мкмоль/л, после процедуры 128 (95–187) мкмоль/л; $p < 0,001$) и мочевины (на 41%; медиана исходно 17 (14–24) ммоль/л, после процедуры 10 (7–14) ммоль/л; $p < 0,001$) позволяет рекомендовать данную методику у кардиохирургических пациентов с гепаторенальным синдромом.
7. Применение ФПСА в комплексе интенсивной терапии значительно повышает выживаемость пациентов с изолированной ОпН и ОпН в составе СПОН после кардиохирургических вмешательств по сравнению с изолированным использованием консервативной терапии (к 28 суткам наблюдения выживаемость в группе ФПСА составила 30% против 10% в группе сравнения (logrank $p < 0,001$); к 50 суткам наблюдения — 27,5% и 5%, соответственно (logrank $p < 0,001$)).
8. Показаниями к включению ФПСА в комплексную интенсивную терапию кардиохирургических больных с ОпН являются клинически выраженная ПЭ (3 балла по шкале West Haven), оценка по шкале MELD 40 баллов и по шкале SOFA 15 и более баллов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс интенсивной терапии пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств рекомендуется включение методики ФПСА как эффективного и безопасного метода коррекции гомеостаза у больных с ПЭ и нестабильной гемодинамикой после коррекции тяжелой патологии сердца.
2. ФПСА рекомендована к применению в наиболее тяжелой когорте пациентов с ОпН после кардиохирургических вмешательств с выраженной ПЭ (3 балла и более по шкале West Haven), максимальной оценкой по шкале MELD (40 баллов) и оценкой по шкале SOFA 15 и более баллов.

3. ФПСА является методом выбора у пациентов с септической ОпН после кардиохирургических вмешательств: 28-дневная выживаемость пациентов с септической ОпН составляет 30% против 0% в группе больных, не получавших ФПСА (logrank test, $p=0,0009$).
4. Этиология ОпН, возраст пациентов, сроки начала ФПСА, соотношение фракций билирубина, а также степень тяжести, сроки развития и динамика гипербилирубинемии не оказывают значимого влияния на риск неблагоприятного исхода и не могут служить показанием или противопоказанием к применению ФПСА.
5. Учитывая значительный объем заполнения ЭКК для ФПСА, во избежание волемической перегрузки у пациентов с олигурическим острым почечным повреждением рекомендовано поэтапное окончание экстракорпоральной процедуры: частичный возврат ЭКК (возврат плазмы), перевод процедуры в режим гемодиализа для выполнения УФ в объеме до 1000 мл с последующим возвратом пациенту оставшегося объема ЭКК.
6. Во избежание геморрагических и/или тромботических осложнений, учитывая возможность снижения уровня АТ на 14,8% ($p=0,251$) в ходе ФПСА, рекомендован динамический контроль активности АТ и рассмотрение вопроса о его коррекции по индивидуальным показаниям.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Репьева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств. «Анестезиология и реаниматология». 2014; (5): 4–10.
2. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности. «Клиническая физиология кровообращения». 2016; 13 (2): 75–84.

3. Yaroustovsky M., Komardina E., Abramyan M., Plyushch M. Prometheus therapy for the combined treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery: single centre experience. «Kardiochirurgia Torakochirurgia Polska». 2017; 14 (4): 230–235.
4. Yaroustovsky M., Abramyan M., Komardina E., Nazarova E. Blood purification in intensive care patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis after cardiac surgery. «Vessel plus». 2017; (1): 49–60.
5. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Назаров Н.С., Комардина Е.В., Волкова С.С. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2018; 19(3): 318–327.
6. Комардина Е.В., Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. Эффективность экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии печеночной недостаточности. «Анестезиология и реаниматология». 2019; (6): 65–71.
7. Абрамян М.В., Комардина Е.В., Назарова Е.И., Бекетовский В.Ю., Есаян А.А., Нефедова И.Е., Ярустовский М.Б. Успешное применение экстракорпоральных методов гемокоррекции у ребенка с массой тела 2,5 кг при комплексной интенсивной терапии полиорганной недостаточности. «Анестезиология и реаниматология». 2020; (5): 77–84.
8. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Комардина Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний. «Вестник РАМН». 2016; 71 (4): 281–287.
9. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в педиатрической интенсивной терапии критических состояний после кардиохирургических операций. «Вестник РАМН». 2016; 71 (5): 341–349.

10. Komardina E, Yaroustovsky M, Abramyan M, Plyushch M. Prometheus therapy for the treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery. The 26th Annual Meeting of the ASCVTS, May 24-27, 2018. Moscow Lectures, Abstracts p.407.
11. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Острая печеночная недостаточность у пациентов после кардиохирургических операций. Сборник трудов совместного симпозиума НЦССХ им. Бакулева (РФ) и Госпиталя Дж. Хопкинса (США), Москва, ноябрь 2014. С. 104 – 109.
12. Комардина Е.В., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Назарова Е.И., Репьева Е.В., Ярустовский М.Б. Экстракорпоральная терапия в лечении острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2013; 14 (6): 204.
13. Комардина Е. В., Абрамян М. В., Кротенко Н. П. Назарова Е. И., Репьева Е. В., Ярустовский М. Б. Экстракорпоральная терапия в лечении острой печеночной недостаточности у больных после кардиохирургических вмешательств. Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии» Москва, 13 декабря 2013 г. С.18–20.
14. Комардина Е.В., Абрамян М.В., Репьева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А., Ярустовский М.Б. Результаты использования систем MARS и Prometheus у пациентов с острой почечной и печеночной недостаточностью в составе синдрома полиорганной дисфункции после кардиохирургических вмешательств. Девятая Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» 22–23 мая 2014г. Сборник материалов. С. 69.