

На правах рукописи

ГЕПТНЕР РОМАН АЛЬФРЕДОВИЧ

**АЛЬБУМИНОВЫЙ ДИАЛИЗ
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ И СОСУДАХ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2009

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Михаил Борисович Ярустовский

Официальные оппоненты:

Борис Романович Гельфанд – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Сергей Евгеньевич Хорошилов - доктор медицинских наук, начальник отделения гемодиализа и трансплантации органов Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко

Ведущая организация: Российский научный центр хирургии имени Б.В. Петровского РАМН

Защита диссертации состоится «_30_» _октября_ 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «_____» _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Динара Шавкатовна Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Развитие синдрома низкого сердечного выброса (НСВ) достаточно часто приводит к манифестации полиорганной недостаточности (ПОН), составной частью которой более чем в 40% случаев является тяжелая дисфункция печени (Schrier R., 2003).

В настоящее время, очевидно, что лечение ПОН в исходе кардиогенного шока требует комплексного подхода, в том числе широкого применения экстракорпоральных методов лечения (Бокерия Л.А., 2005).

К настоящему моменту исследованы различные варианты экстракорпоральных методик в комплексе лечения печеночной недостаточности. Ранее исследователями были предприняты попытки использования методов экстракорпоральной гемоперфузии через взвесь гепатоцитов животных или трансформированных гепатоцитов человеческой гепатомы. Результаты применения этих систем противоречивы, а использование экзогенных клеток печени связано с потенциальным риском заражения пациента свинным ретровирусом или развитием иммунного конфликта, что ограничивает их применение (Davenport A., 2001). Другим направлением экстракорпоральной поддержки печени является применение методов, не использующих в своем составе биологических субстратов (карбогемоперфузия, плазмообмен, гемодиализ, гемофильтрация). Однако исследование метода карбогемоперфузии не показало снижения летальности по сравнению с группой больных, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия (O'Grady G., 1988). Применение высокообъемного плазмообмена при печеночной недостаточности также не приводило к снижению летальности, хотя и наблюдалось положительная клиническая динамика в виде стабилизации системы кровообращения и снижения интракраниального давления. (Tygstrup N., 1997). Использование традици-

онных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) позволяет контролировать лишь уровень водорастворимых молекул, не обеспечивая возможности элиминации связанных с альбумином токсинов, что не приводит к увеличению показателей выживаемости при применении диализно-конвекционных методик (Davenport A., 2003).

Своевременное эффективное и селективное удаление связанных с альбумином субстанций способно приводить к регрессу нарушений функции печени и создавать условия для регенерации гепатоцитов. (Mitzner S., 2004).

В последнее время в литературе появились публикации, посвященные методу альбуминового диализа (МАРС терапия), где в роли адсорбента используется донорский альбумин. Гемокоррекция происходит с использованием высокобиосовместимой, высокопроницаемой мембраны с последующей очисткой альбуминового диализирующего раствора от гидрофобных эндотоксинов при прохождении через активированный уголь и анионообменную смолу, а от низкомолекулярных веществ - через низкопроницаемый диализатор. (Stange J, 1999).

В проведенных ранее исследованиях отмечена положительная роль МАРС в комплексном лечении гепаторенального синдрома (Mitzner S, 2000), печеночной недостаточности токсического генеза (Jalan R., 2001) и лечении ишемического гепатита, развившегося после кардиохирургических вмешательств (El Banayosy A., 2004). В недавно проведенном исследовании эффективности альбуминового диализа у больных с печеночной недостаточностью различной этиологии был отмечен регресс энцефалопатии, восстановление гемодинамики, увеличение объема диуреза и снижение билирубинемии (Хорошилов С.Е., 2006). Однако данных о возможности и безопасности использования МАРС у больных с печеночной

недостаточностью после кардиохирургических вмешательств в отечественных публикациях найдено не было.

Цель исследования:

Научно обосновать возможность применения альбуминового диализа (МАРС терапии) в комплексной интенсивной терапии полиорганной недостаточности у больных после операций на сердце и сосудах.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние альбуминового диализа на показатели гемодинамики и оксигенирующую функцию легких.
2. Определить возможность элиминации связанных с альбумином молекул, а также низкомолекулярных субстанций при применении МАРС терапии.
3. Изучить изменения активности маркеров цитолиза гепатоцитов при проведении процедур МАРС терапии.
4. Оценить влияние метода альбуминового диализа на синтетическую функцию печени.
5. Исследовать изменения концентрации альбумина, билирубина, мочевины и креатинина в экстракорпоральном контуре.
6. Определить показания к применению альбуминового диализа у больных в критическом состоянии после операции на сердце и сосудах.

Научная новизна:

Впервые в России изучен метод альбуминового диализа в комплексной интенсивной терапии печеночной дисфункции в составе ПОН у больных после кардиохирургических операций. Впервые проведено исследование у больных с ПОН после операций на сердце и сосудах, показавшее благоприятное влияние методики МАРС на показатели центральной и периферической гемодинамики, оксигенирующей функции легких и биохимических показателей крови. Получены данные, доказывающие

возможность эффективного и безопасного применения метода альбуминового диализа у тяжелого контингента пациентов с нестабильной гемодинамикой. Впервые определены и научно аргументированы показания и принципы проведения МАРС у пациентов разных возрастных групп после операций на сердце и сосудах.

Практическая значимость:

Установлено, что альбуминовый диализ необходимо включать в комплексную интенсивную терапию у кардиохирургических больных, в том числе с нестабильной гемодинамикой как при острой печеночной, так и при печеночно-почечной недостаточности, что дает возможность эффективной коррекции гомеостаза в послеоперационном периоде. Разработаны показания к применению МАРС терапии у больных с развившейся ПОН после операции на сердце и сосудах. Определена оптимальная продолжительности процедуры для взрослых больных и детей, основываясь на временных изменениях клиренса метода по билирубину.

Положения, выносимые на защиту:

1. Включение альбуминового диализа в комплексную интенсивную терапию ПОН показано у кардиохирургических больных, (в том числе у детей) с целью восстановления функций печени и улучшения показателей выживаемости.
2. Безопасность проведения МАРС терапии у больных с нестабильной гемодинамикой после операций на сердце и сосудах подтверждается отсутствием негативного влияния процедуры на кровообращение и оксигенирующую функцию легких.
3. Снижение билирубинемии методом альбуминового диализа указывает на возможность контроля в крови уровня связанных с альбумином токсинов.

4. Эффективная элиминация водорастворимых субстанций дает возможность применения МАРС терапии у больных с печеночно-почечной недостаточностью.
5. Повышение уровня плазменной холинэстеразы и снижение признаков цитолиза гепатоцитов при проведении альбуминового диализа указывает на возможность восстановления функций печени.
6. Длительность альбуминового диализа ограничена снижением клиренса билирубина на МАРС фильтре в процессе проведения процедуры.

Апробация работы:

Результаты исследования одобрены на объединенной конференции отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лабораторий гематологии и биохимии отдела клинической лабораторной диагностики, лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии, лаборатории химии и технологии материалов Научного центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Материал диссертации представлен автором в виде устных и стендовых докладов на 5 отечественных и 3 международных съездах и конференциях: X Ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, (2006), X Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, Москва (2004), IV (2004) и V (2006) международные конференции Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии Москва, 19th Annual Congress Barselona,ESICM (2006), 5th (2003) и 6th (2004) International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease, Rostock, Germany.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе: одна глава в руководстве, 3 статьи, 7 тезисов докладов.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 169 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением полученных результатов, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 13 отечественных и 174 иностранных источников. Диссертация содержит 7 таблиц, иллюстрирована 38 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования:

В основу работы положен клинический анализ комплексной интенсивной терапии 21 больного, послеоперационный период у которых осложнился ПОН с развитием острых нарушений функций печени. С целью коррекции печеночной недостаточности в комплексную интенсивную терапию включили проведение сеансов экстракорпоральной терапии – альбуминового диализа. Всего было выполнено 42 процедуры.

В исследуемой группе пациентов было 11 (52,4 %) больных мужского пола и 10 (47,6 %) женского. Возраст у наблюдаемых пациентов колебался от 4 месяцев до 67 лет. У взрослых пациентов средний возраст составил $48,7 \pm 5,5$ лет, масса тела $69,9 \pm 6,0$ кг. Среди детей были два мальчика (один - 4 месяцев, массой тела 6,8 кг, другой - 2,5 лет, весом 12 кг).

Исследования были проведены у больных после реваскуляризации миокарда, коррекции врожденных и приобретенных заболеваний сердца (табл. 1). Оперативное вмешательство осуществлялось в условиях искусственного кровообращения (среднее время ИК $193,8 \pm 58,6$ минут).

В послеоперационном периоде у всех больных наблюдалась ПОН, пусковым фактором развития которой явился синдром НСВ. Во всех случаях были диагностированы выраженная сердечная недостаточность (сердечный индекс (СИ) менее 2,68 л/мин/м², на фоне необходимости постоянной инфузии адреналина в дозе более 0,1 мкг/кг/мин). У 6 (30%) больных имелась необходимость в применении внутриортальной баллонной контрапульсации. Наличие дыхательной недостаточности у всех больных требовало проведения ИВЛ с фракцией кислорода (FiO₂) во вдыхаемой смеси от 0,5 до 0,75.

Заболевание	Количество больных	Операция
Приобретенные пороки сердца	4	Протезирование митрального клапана
	4	Протезирование аортального клапана
	5	Трехклапанное протезирование
	2	Протезирование митрального клапана с аортокоронарным шунтированием
	1	Удаление миксомы
Ишемическая болезнь сердца	1	Десекция после стентирования
	1	Аортокоронарное шунтирование
Врожденные пороки сердца	1	Пластика ДМЖП, ушивание ДМПП
	1	Радикальная коррекция тетрады Фалло
	1	Операция Раствелли

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от заболевания и выполненного оперативного вмешательства.

Присоединение печеночной недостаточности как одной из составляющих ПОН характеризовалось повышением общего билирубина (307,83±50,00 мкмоль/л) с одновременным увеличением концентрации «печеночных» ферментов в плазме крови в 5-6 раз от нормы, снижением синтетической функции печени оцениваемой по уровню плазменной холинэстеразы (4027,88±575,36 Ед/л) и концентрации факторов свертывания в крови (МНО 2,76±0,72), а также увеличением концентрации аммиака в крови (более 50 мкмоль/л). Кроме того, у 17 пациентов была диагностирована острая почечная недостаточность (ОПН) с возрастанием мочевины более 15 ммоль/л и креатинина более 250 мкмоль/л. У 15 больных

(71,5%) наблюдалась олигурическая форма ОПН, что требовало проведения заместительной почечной терапии. У всех больных в ближайшем послеоперационном наблюдались тяжелые расстройства со стороны ЦНС в виде сопора или комы. При люмбальной пункции величина ликворного давления составляла более 250 мм водного столба.

Оценка степени тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II соответствовала $31,2 \pm 2,3$ баллам.

Основными показаниями к проведению альбуминового диализа являлись прогрессирование симптомов острой печеночной недостаточности, несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию, которое выражалось в нарастании уровня общего билирубина более 200 мкмоль/л на фоне наличия признаков цитолиза гепатоцитов (увеличение концентрации АлАт и АсАт), снижение синтетической функции печени по данным уровня плазменной холинэстеразы, повышение концентрации аммиака крови.

МАРС-терапия проводилась с использованием либо аппарата MARS-M (без теплообменника) или MARS-TC1 (с теплообменником для согревания альбуминового диализирующего раствора) (Gambro, Швеция), в комбинации с искусственной почкой 4008B (Fresenius, Германия). Для проведения альбуминового диализа применяли терапевтические наборы: MARS для взрослых (площадь мембраны $2,2 \text{ м}^2$ и первичный объем заполнения 152 мл) или MARSmini для детей (площадь мембраны $0,6 \text{ м}^2$ и объем заполнения 57 мл). Диализный контур аппарата MARS заполнялся 600 мл 20% раствора альбумина (Bayer, США). Скорость перфузии крови и альбуминового диализирующего раствора составила 50-180 мл/мин, бикарбонатного диализирующего раствора – 300 мл/мин. Антикоагуляция осуществлялась гепарином в дозе 5-10 ед/кг/ч под контролем времени активированного свертывания в диапазоне от 140 до 180 с. Скорость

ультрафильтрации определялась оптимальными для больного значениями ЦВД и требуемым объемом инфузионно-трансфузионной терапии. Для обеспечения адекватного сосудистого доступа при проведении альбуминового диализа всем больным производили пункцию и катетеризацию одной из центральных вен по методике Сельдингера двух просветными катетерами.

Исследования проводились на следующих этапах: I этап – до начала МАРС терапии, II этап – через 30 минут после начала процедуры, III этап – через 2 часа, IV этап – через 4 часа, V этап – при окончании альбуминового диализа, VI этап – через 12 часов после окончания процедуры. Изучали клиническое состояния больных (I, V и VI этапы), гемодинамические (все этапы) и биохимические показатели (I, V и VI этапы), эффективность проводимой терапии по изменениям концентрации альбумина, билирубина и креатинина в экстракорпоральном контуре (II, III, IV, V этапы).

Полученные в процессе обследования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке методами вариационной статистики с вычислением достоверности по t-критерию Стьюдента. Полученные данные представлены в виде – средняя величина $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$) и в процентах. Статистическая обработка данных произведена с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка состояния пациентов.

Оценивая в целом клиническое состояние пациентов в процессе проведения сеансов МАРС терапии, следует отметить, что ни в одном случае не наблюдалось отрицательных расстройств в общем состоянии больных. Определение влияния альбуминового диализа на неврологический статус представляло трудности в отношении клинического определения степени тяжести печеночной энцефалопатии, так как у пациентов с развившейся

ПОН наблюдалось в том числе гипоксическое поражение мозга. Этот факт не позволял провести точную оценку вклада печеночной дисфункции в нарушение неврологического статуса у больных как до начала МАРС терапии, так и в процессе проведения процедуры.

Показатели гемодинамики и оксигенирующей функции легких

Перед началом МАРС терапии у взрослых пациентов наблюдались грубые нарушения в системе кровообращения, для компенсации которых необходимо было назначение высоких доз симпатомиметиков (адреналин $0,12 \pm 0,07$ мкг/кг/мин). При этом удавалось поддерживать фракцию выброса левого желудочка не ниже $39,24 \pm 2,48\%$. Среднее артериальное давление (АДср) составило $79,12 \pm 8,45$ мм рт.ст. (рис.1), что обеспечивало адекватную перфузию органов и тканей, в частности адекватный газообмен в легких (PaO_2 $124,45 \pm 27,09$ мм рт.ст. при FiO_2 0,5 – 0,7). Данные центральной гемодинамики в изначальном колебались в рамках субнормальных значений (СИ $2,68 \pm 0,27$ л/мин/м², общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) $1239,98 \pm 115,72$ (дин·сек)/см⁵м², общее легочное сопротивление сосудов (ОЛСС) $212,13 \pm 29,56$ (дин·сек)/см⁵м²) (рис. 2). Центральное венозное давление (ЦВД) поддерживалось на уровне $12,63 \pm 5,12$ мм рт.ст. за счет применения мочегонных препаратов у пациентов с сохраненным диурезом, а у больных с сопутствующей ОПН, за счет поддержания отрицательного водного баланса во время проведения ЗПТ.

Через 30 минут после начала альбуминового диализа у 6 больных (28,5%) было отмечено снижение АДср на $8,36 \pm 1,31\%$ и СИ на $9,71 \pm 1,84\%$. В трех случаях данные изменения потребовали увеличения скорости инфузии адреналина на 10-13% с целью поддержания АДср более 70 мм рт.ст.

На III этапе исследования параметры гемодинамики оставались в пределах значений наблюдаемых на предыдущих этапах.

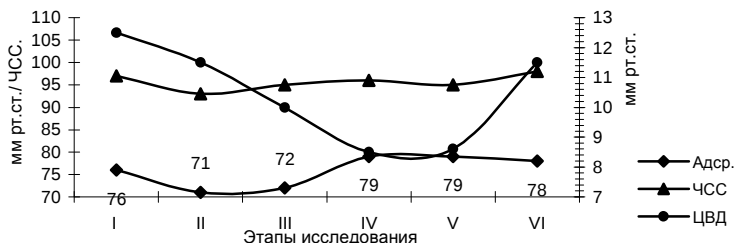


Рисунок 1. Гемодинамические показатели у взрослых пациентов.

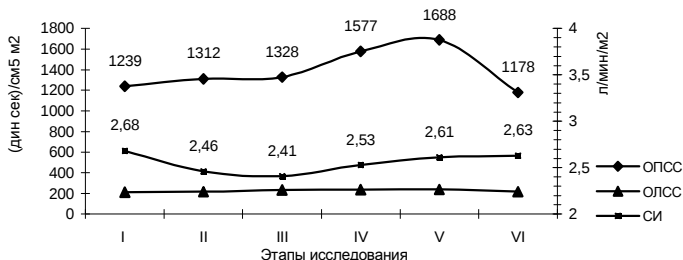


Рисунок 2. Показатели центральной гемодинамики у взрослых больных.

Спустя 4 часа от начала МАРС терапии среди больных, которым требовалось увеличение дозы кардиотонической поддержки, АДср повышалось на 11-12%, что позволило вернуться к исходному уровню кардиотонической поддержки. У 5 пациентов, изначально требующих высоких доз адреналина (более 0,15 мкг/кг/мин) отмечалось улучшение параметров гемодинамики (АДср. увеличилось на 5-7%, СИ на 6-7%), что позволяло снизить скорость инфузии симпатомиметика до 0,1 мкг/кг/мин.

АДср к окончанию МАРС терапии (V этап) составило $79,35 \pm 6,34$ мм рт.ст., а ЦВД, в связи с проводимой во время процедуры ультрафильтрацией ($1300,76 \pm 716,98$ мл за время сеанса) снижалось до $8,62 \pm 3,87$ мм

рт.ст. Уровень кардиотонической поддержки остался неизменным по сравнению с предыдущим этапом исследования. Статистически достоверные позитивные изменения были отмечены на этом этапе относительно увеличения ОПСС на 26% от исходного уровня ($1688,86 \pm 86,09$ (дин·сек)/см⁵·м² $p < 0,05$), а также наблюдалось повышение ОЛСС на 12,7%, ($p > 0,05$), тогда как значения СИ не отличались от первоначального уровня на I этапе исследования.

Через 12 часов после проведения МАРС терапии не отмечено достоверных колебаний параметров гемодинамики по сравнению с V этапом исследования, кроме изменений ОПСС, которое понизилось до $1178,44 \pm 113,89$ (дин·сек)/см⁵·м² ($p < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка имела тенденцию к повышению ($43,25 \pm 4,81\%$). Увеличение дозы адреналина потребовалось 5 больным (23,8%) (скорость введения адреналина была увеличена на 24-28% и составила $0,14 \pm 0,03$ мкг/кг/мин).

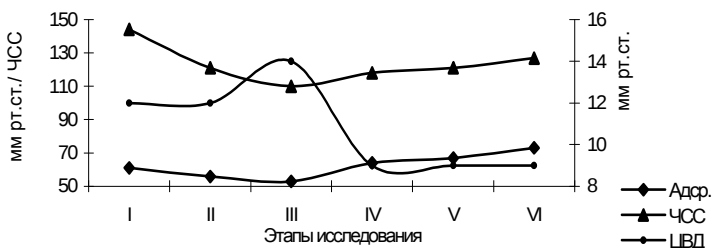


Рисунок 3. Гемодинамические показатели при проведении MARS-терапии у ребенка П.

При проведении МАРС терапии у ребенка, с массой тела 6,8 кг было отмечено снижение АДср. и возрастание ЦВД на фоне урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 115 в минуту (рис. 3) через 2 часа после начала МАРС терапии. Это потребовало увеличения от исходного уровня дозировок инотропных препаратов (адреналин на 73,2%, добутамин на 59,5% и допамин на 57,3%). Одновременно у ребенка была диагностиро-

вана нарастающая гипотермия (минимальное значение t° –33,5°C) с выраженным спазмом периферических сосудов и снижением производительности левого желудочка сердца. Несмотря на достаточно высокую температуру применяемого бикарбонатного диализата (38–39°C) в аппарате искусственная почка и использование теплового матраца с момента начала терапии, причиной гипотермии являлась чрезмерная теплопотеря через экстракорпоральный контур за счет большого его объема и отсутствия теплообменника у данной модели перфузионного модуля для проведения альбуминового диализа. После применения дополнительных физических методов согревания (инфракрасная грелка, теплообменник на возвратной венозной магистрали) удалось стабилизировать температуру тела ребенка, уменьшить спазм периферических сосудов и восстановить гемодинамику. В дальнейшем отмечалась стабилизация гемодинамических показателей, и к окончанию процедуры (V этап) АДср. составило 73 мм рт. ст., что превысило исходный его уровень на 25%, несмотря на снижение на 27% дозы введения инотропных препаратов. У другого ребенка (2,5 лет и массой тела 12 кг) была использована более новая модель аппарата MARS – TC1 с обогревом альбуминового контура, что обеспечивало адекватную поддержку терморегуляции и не приводило к существенным колебаниям температуры тела больного.

Одновременно с исследованием влияния MAPC терапии на показатели системы кровообращения проводился мониторинг оксигенирующей функции легких. Индекс оксигенации перед началом процедуры в среднем составил $236,45 \pm 48,18$, а PaO_2 $124,45 \pm 27,09$ мм рт.ст. Через 30 минут после начала альбуминового диализа (II этап) было отмечено снижение оксигенации артериальной крови (индекс оксигенации $216,67 \pm 28,58$, PaO_2 $112,68 \pm 36,21$ мм рт.ст.), что однако ни в одном случае не потребовало коррекции параметров ИВЛ, поскольку уже к III этапу наблюдалось

восстановление насыщения артериальной крови кислородом до исходного уровня (PaO_2 $121,75 \pm 28,45$ мм рт.ст., индекс оксигенации $231,40 \pm 49,17$), а на IV этапе было зарегистрировано увеличение (9%) по сравнению с исходными показателями (индекс оксигенации $238,12 \pm 67,87$, PaO_2 $136,12 \pm 38,73$ мм рт.ст.) с сохранением этого уровня оксигенации крови до конца процедуры.

Динамика биохимических показателей

Перед началом проведения альбуминового диализа у всех пациентов отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин $307,83 \pm 50,00$ мкмоль/л, конъюгированная фракция $167,30 \pm 35,28$ мкмоль/л, неконъюгированная - $130,77 \pm 54,93$ мкмоль/л). К концу процедуры отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение общего билирубина в среднем на 23,2% от исходного уровня ($235,85 \pm 37,72$ мкмоль/л). Конъюгированная фракция билирубина достоверно ($p < 0,05$) снизилась на 28,8%, а неконъюгированная на 37,3%. Несмотря на то, что снижение неконъюгированной фракции отмечалось в большей степени, ее значения имели большой разброс выборки ($130,77 \pm 54,93$ мкмоль/л на I этапе и $81,50 \pm 27,32$ мкмоль/л на V этапе), что определяло недостоверность изменений. Через 12 часов после окончания МАРС терапии наблюдалось повышение уровня билирубина, однако его значения не достигали концентрации диагностированной до начала альбуминового диализа и были ниже на 13,1% от исходного уровня ($266,91 \pm 46,87$ мкмоль/л). Рассматривая динамику по фракциям, следует отметить, что уровень конъюгированного билирубина был ниже на 13%, а неконъюгированного на 35,8% от значений перед началом МАРС процедур, но эти изменения носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

У детей, которым проводили по одной процедуре МАРС терапии, отмечались сходные изменения, однако они были значительно более выражены, что можно связать с более высокой сорбционной емкостью адсор-

беров МАРС относительно массы тела пациентов. Так снижение общего билирубина у ребенка 4 месяцев составило 76,4% к V этапу, причем эти изменения сохранялись почти на том же уровне спустя 12 часов после окончания альбуминового диализа (75%). Следует отметить более значимое снижение неконъюгированной фракции (80,4 %) от значений на I и V этапах исследования, а через 12 часов диагностировано дальнейшее снижение неконъюгированной фракции (89,7%) в сравнении с I этапом исследования. Конъюгированная фракция снижалась менее значимо на 70,2% и на 55,7% спустя 12 часов. У второго пациента 2,5 лет, снижение общего билирубина составило 30,3% к V этапу и 27% через 12 часов после окончания процедуры, конъюгированная фракция уменьшалась на 28,3 % и 20,4%, соответственно, в то время как значения неконъюгированной имели тенденцию к снижению спустя 12 часов после окончания альбуминового диализа (33,3% и 43,7 %, соответственно).

Исходный уровень азотемии у больных не был высоким, что было связано с проводимой ЗПТ перед необходимостью начала альбуминового диализа. На первом этапе исследования уровень мочевины и креатинина в плазме составили $24,37 \pm 3,05$ ммоль/л и $267,12 \pm 73,27$ мкмоль/л, соответственно. После окончания процедуры МАРС терапии отмечалось снижение уровня мочевины на 55,2% и ее концентрация к завершению сеанса соответствовала $10,75 \pm 3,48$ ммоль/л, ($p < 0,001$), что приближалось к нормальным физиологическим значениям этого показателя. Через 12 часов наблюдался рост уровня мочевины плазмы (на 16,6%). По динамике уровня креатинина отмечались сходные изменения. После окончания МАРС терапии уровень его снижения от исходного соответствовал 58,23 % ($p < 0,05$), а к VI этапу разница концентраций составила 23,4%.

Одной из высокотоксичных водорастворимых субстанций, которая аккумулируется при печеночной недостаточности вследствие нарушения

метаболических процессов в печени, является аммиак. Изначально средняя концентрация аммиака в крови была выше физиологической нормы и составила $97,00 \pm 16,55$ ммоль/л. После проведения процедуры альбуминового диализа (V этап) отмечено снижение аммиака на 30% по сравнению с I этапом исследования. Уменьшение его концентрации до $68,66 \pm 4,16$ ммоль/л было достоверным ($p < 0,05$), однако спустя 12 часов концентрация аммиака крови увеличивалась до $83,33 \pm 10,50$ ммоль/л.

Влияние альбуминового диализа на одну из важнейших функций печени – синтетическую оценивалось по динамике значений плазменной холинэстеразы в крови. Эта субстанция синтезируется исключительно в гепатоцитах и имеет короткий период полураспада в плазме (1,5 – 2 часа), поэтому на ее уровень не оказывают влияния трансфузии препаратов крови. До начала МАРС-терапии у всех пациентов отмечался сниженный или субнормальный уровень плазменной холинэстеразы, что отражало общее угнетение синтеза в гепатоцитах. Средний уровень холинэстеразы перед началом МАРС терапии составил $4027,88 \pm 575,36$ Ед/л. Далее к концу альбуминового диализа (V этап) наблюдались разнонаправленные изменения. Однако суммарно можно констатировать умеренное повышение концентрации холинэстеразы в плазме ($4517,88 \pm 795,91$ Ед/л). Через 12 часов после окончания процедуры отмечено снижение уровня холинэстеразы до практически исходных значений. Следует отметить, что в случае если у больного отмечалось повышение этого показателя к окончанию МАРС терапии с сохранением этой тенденции спустя 12 часов, параллельно наблюдалась стабилизация уровня общего билирубина крови с дальнейшим его снижением в более поздние сроки.

Перед началом МАРС терапии уровень трансаминаз был повышен у всех пациентов (АлАт $346,45 \pm 238,56$ Ед/л, АсАт $210,16 \pm 129,48$ Ед/л). Поскольку сама процедура альбуминового диализа не способна к удалению

высокомолекулярных белковых соединений и их динамика носит опосредованный характер, оценка уровня ферментемии производилась спустя 12 часов после окончания МАРС терапии (VI этап). На этом этапе отмечена тенденция к снижению уровня цитолиза (АсАт $175,34 \pm 58,88$ Ед/л, АлАт $161,92 \pm 122,29$ Ед/л), что может свидетельствовать об уменьшении эндотоксемической нагрузки на гепатоциты. Таким образом, можно предположить наличие опосредованного положительного влияния МАРС терапии на процессы регенерации гепатоцитов в результате временного замещения детоксикационной функции печени.

Для определения эффективности элиминации гидрофобных и гидрофильных субстанций элементами экстракорпорального контура (MARS-flux и Diaflux фильтров, адсорберов с активированным углем и анионообменной смолой) измеряли концентрации билирубина и креатинина с расчетом их клиренсов. Самым эффективным элементом альбуминового контура по удалению билирубина была анионообменная смола, которая сохраняла достаточно высокий клиренс ($23,2$ мл/мин) к 8 часу продолжительности процедуры. Практически не влияло на концентрацию билирубина в альбуминовом диализирующем растворе его прохождение через низкопроницаемый диализатор. Однако этот элемент показывал высокие клиренсы по креатинину (102 мл/мин на II этапе и 56 мл/мин на V этапе), что указывает на его основную роль в контуре в снижении уровня низкомолекулярных веществ плазмы. Клиренс MARS фильтра по билирубину составил на II этапе после начала альбуминового диализа $74,7 \pm 4,7$ мл/мин, в то время как к концу процедуры он снижался до $17,3 \pm 1,3$ мл/мин у взрослых пациентов. При использовании MARSmini фильтра у детей клиренс соответствовал 32 мл/мин в начале терапии и снижался до $1,5$ мл/мин к 18 часу процедуры. Значительное снижение клиренса фильтров по билирубину явилось основанием к окончанию МАРС тера-

пии после 8 часа проведения альбуминового диализа у взрослых больных и через 18 часов у детей.

При измерении уровня альбумина в различных частях экстракорпорального контура нами обнаружено, что существует стойкий, достоверный ($p < 0,001$) градиент концентраций белка между кровью пациента и диализирующим раствором в течение всей процедуры при отсутствии достоверных изменений уровня альбумина в плазме до и после терапии ($35 \pm 8,12$ до и $40,6 \pm 8,64$ после процедуры [$p = 0,37$]). Данные факты свидетельствуют об отсутствии лабораторно значимой проницаемости MARS-фильтра для этих молекул и, соответственно, отсутствию потерь альбумина в процессе альбуминового диализа.

Ни в одном случае не было зафиксировано летальных исходов в процессе проведения альбуминового диализа или в течение 12 часов после его окончания. При проведении комплексной интенсивной терапии, включая MARS, у 8 (38%) из 21 включенного в исследование пациента наблюдали снижение уровня билирубина и восстановление синтетической функции печени, 5 (23,8%) больных, из них двое детей, выжили. Летальные исходы у 16 больных были связаны с прогрессированием ПОН на фоне персистирования синдрома НСВ.

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплексную интенсивную терапию процедур альбуминового диализа у пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной синдромом низкого сердечного выброса, способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики (увеличение ОПСС и АДср.) на фоне уменьшения дозы кардиотонической поддержки (в среднем на 20% от исходной дозы адреналина).

2. В послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с низким сердечным выбросом МАРС терапия способствует улучшению газообменной функции легких (возрастание индекса оксигенации на 9% к 4 часу проведения процедуры) за счет возможности осуществления ультрафильтрации и купирования проявлений интерстициального отека легких.
3. Проведение процедур альбуминового диализа позволяет достоверно снизить уровень общего билирубина плазмы (в среднем на 23% от исходных значений), что указывает на эффективное удаление связанных с альбумином токсинов.
4. Применение альбуминового диализа в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с печеночно-почечной недостаточностью дает возможность адекватно контролировать уровень азотемии (снижение концентрации мочевины и креатинина в крови более чем на 50% к окончанию процедур) и других низкомолекулярных веществ (уменьшение уровня аммиака более чем на 30%).
5. МАРС терапия позволяет снизить уровень ферментемии в среднем на 36% спустя 12 часов после окончания процедуры, что свидетельствует об уменьшении цитолиза гепатоцитов.
6. Повышение концентрации плазменной холинэстеразы в ответ на проведение МАРС терапий свидетельствует о возможности восстановления синтетической функции печени.
7. Концентрация альбумина в экстракорпоральном контуре МАРС на протяжении всей процедуры находится на уровне не ниже 80 г/л, сохраняя концентрационный градиент с кровью больного, что свидетельствует об отсутствии проницаемости мембраны МАРС фильтра для этого белка.

8. Показаниями к началу проведения альбуминового диализа в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных являются прогрессирование острой печеночной недостаточности: повышение концентрации в плазме общего билирубина (более 200 мкмоль/л) и аммиака, увеличение уровня трансаминаз с одновременным снижением активности плазменной холинэстеразы на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс интенсивной терапии больных с острой печеночной или печеночно-почечной недостаточностью, оперированных на сердце и сосудах, рекомендуется включение методики альбуминового диализа, как эффективного метода коррекции гомеостаза в послеоперационном периоде.
2. При повышении концентрации в крови общего билирубина (более 200 мкмоль/л) и аммиака, увеличении активности ферментов, с одновременным снижением активности плазменной холинэстеразы пациентам показано применение альбуминового диализа.
3. Учитывая возможность быстрого развития нарушений в системе терморегуляции, особенно у пациентов раннего детского возраста, рекомендуется осуществлять постоянный контроль за температурой тела в процессе проведения MAPC терапии с возможностью привлечения различных дополнительных методов согревания пациентов.
4. Основываясь на динамике снижения клиренса по билирубину можно считать оптимальную длительность работы MAPC фильтра для взрослых пациентов до 8 часов, для детей - 15 часов.
5. При отсутствии положительной динамики значений концентрации плазменной холинэстеразы рекомендуется проведение биопсии пече-

ни для определения степени повреждения паренхимы и решения вопроса о целесообразности продолжения проведения MAPC терапий

Список трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Yaroustovsky, M. Albumin dialysis in treatment of acute liver failure in patients after cardiovascular surgery. / M.Yaroustovsky, R. Grigoriants, R. Geptner, M. Abramyan, L. Nazarova // 19th ESICM Annual Congress, Abstracts of oral presentations and poster sessions - Barselona, Spain – 2006 - p. S63
2. Yarustovsky, M.B. First experience with the use of MARS therapy in 4-month old infant after radical correction of Fallot's tetralogy. / M.B.Yarustovsky, R.G. Grygoryanz, R.A. Geptner, O.V. Tomarovsky, M.V. Abramyan, A.V. Harkin. // 5th International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease, Abstracts – Rostock - Germany – 2003.
3. Yarustovsky, M.B. Albumin dialysis in complex treatment of multiorgan failure syndrome (MOFS) in patients after heart surgery. / M.B. Yarustovsky, G.V. Lobacheva, R.G. Grygoryanz, R.A. Geptner, O.V. Tomarovsky. // 6th International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease, Abstracts - Rostock - Germany – 2004.
4. Бокерия, Л.А. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт. / Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовский, Р.А. Гептнер, Р.Г. Григорьянц, О.В.Томаровский // «Анестезиология и реаниматология» - 2005 г. - №2 - С.78-83.
5. Бокерия, Л.А. Современные технологии немедикаментозной терапии тяжелой печеночной недостаточности у больных после операций на сердце и сосудах. / Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовский, Р.Г. Григорьянц, Р.А. Гептнер, М.В. Абрамян, Е.И. Назарова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. X Ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2006 г. – т.7 - №3 - С.158.

6. Бокерия, Л.А. Эффективность применения MARS-терапии в кардиореанимации./Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовский, Г.В. Лобачева, Р.Г. Григорьянц, Р.А. Гептнер, М.В. Абрамян, О.В. Томаровский // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. X Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов – 2004 г. - т.5 - №11 - С.244.
7. Гептнер, Р.А. Альбуминовый диализ в интенсивной терапии у больных, оперированных на сердце (литературный обзор и клинический пример). / Р.А. Гептнер // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2009 г. - т.10 - №4 – С.56-61.
8. Ярустовский, М.Б. Экстракорпоральные методы лечения печеночной недостаточности. / М.Б. Ярустовский, Р.А. Гептнер // Трансфузиологическая гемокоррекция. Практическая медицина.–2008г.-Глава 8-С.175-197.
9. Ярустовский, М.Б. Альбуминовый диализ в комплексном лечении полиорганной недостаточности у больных после операций на сердце. / М.Б. Ярустовский, Р.Г. Григорьянц, Р.А. Гептнер, О.В. Томаровский, А.В. Харькин // Сборник материалов IV международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» - 2004 г. - С.119.
10. Ярустовский, М.Б. Альбуминовый диализ при острой печеночной недостаточности. Опыт 3-х летнего применения метода у больных после кардиохирургических операций. / М.Б. Ярустовский, Р.Г. Григорьянц, Р.А. Гептнер, О.В. Томаровский, А.В. Харькин, Е.И. Назарова // Сборник материалов V международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» - 2006 г. - С.38.
11. Ярустовский, М.Б. Первый опыт продолженной заместительной почечной терапии у новорожденных после операции на сердце. / М.Б. Ярустовский, Р.Г. Григорьянц, В.Н. Ильин, Я.В. Банкетов, Р.А. Гептнер // Журнал Анналы хирургии – 1999 г. - №2 - С.37-44.