

ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Лурін І.А., Мельник В.М., Кішко Р.М., Мороз С.М., Шевчук О.В.

Головний військово-медичний клінічний центр "ГВКГ" Міністерства оборони України, Київ

The Use of Extracorporeal Detoxication Systems in Patients with Hepatic Failure

I.A. Lurin, V.M. Melnyk, R.M. Kishko, S.M. Moros, A.V. Shevchuk

Main Military Clinical Hospital, Defence Ministry, Ukraine

Received: February 17, 2010

Accepted: February 25, 2010

Адреса для кореспонденції:

Відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральних методів детоксикації
Головний військовий клінічний госпіталь МО України
вул. Госпітальна, 18
Київ, Україна, 01133
Тел.: +38-044-521-84-17

Summary

Hepatic failure is characterized by such syndromes as encephalopathy, haemodynamic disorders, splanchnic discirculation, renal and respiratory failure. It is featured with increased bilirubin, urea nitrogen, sgot/sgpt levels and raised leukocytal/nuclear intoxication indexes. The prognosis is poor in majority of cases. This article describes new technology of extracorporeal hepatic and renal support, which allows decreasing mortality rates, when used in combined treatment of such patients.

Key words: acute hepatic renal failure, extracorporeal hepatic support.

Гостра печінкова дисфункція і недостатність відносяться до найбільш тяжких ускладнень ряду хірургічних, терапевтичних, інфекційних захворювань та гострих отруєнь, відзначаються мультифокальністю ураження організму та високою летальністю [2].

Проблема надання невідкладної допомоги при ураженнях печінки залишається до кінця не виріше-

ною. Смертність при даній патології залишається досить високою і становить 60-100% [2]. Низька ефективність лікування пов'язана з відсутністю патогенетичної терапії. Однією з основних задач лікування гострої печінкової недостатності є підтримка дезінтоксикаційної функції печінки протягом критичного періоду. Такий підхід обумовлений значними резервними можливостями органу щодо відновлення своїх життєво важливих функцій [6]. При печінковій недостатності в крові хворого накопичуються токсичні речовини, що визначає клінічну картину і тяжкість стану пацієнта. Крім того, у більшості випадків розвивається гостра ниркова недостатність з накопиченням уремічних токсинів — синдром гострої печінково-ниркової недостатності. Незадовільні результати лікування хворих з синдромом гострої печінково-ниркової недостатності традиційними методами диктують необхідність пошуку нових [5].

В Науково-дослідному інституті швидкої допомоги ім. Скліфосовського (Москва) сумісно з Інститутом

проблем кріобіології та кріомедицини (Харків) проведено дослідження ефективності "клітинного діалізу" з використанням кріоконсервованих аллогепатоцитів. В основу "клітинного діалізу" покладений принцип звичайного гемодіалізу, проте в якості діалізуючого розчину використана суміш гепатоцитів в розчині Хенкса. Виділені із печінки клітини мають органоспецифічні властивості. Можуть використовуватись фетальні гепатоцити, які отримують з плідного матеріалу. За даними окремих авторів [2] використання аллогенних гепатоцитів супроводжується позитивною динамікою клініко-біохімічних показників, сприяє зменшенню проявів гепато-церебральної недостатності, дозволяє значно знизити летальність (на 27,7%) при гострій печінковій недостатності.

Лікарями Stange J. і Mitzner S. в Університеті м. Росток (Німеччина) в кінці 90-х була розроблена молекулярна адсорбційна рециркуляційна система (МАРС), в якості підтримуючої терапії при захворюваннях печінки. МАРС технологія була розроблена для селективного та ефективного видалення молекул малого та середнього розмірів із комплексних рідин, наприклад, з крові. МАРС поєднує специфічне видалення токсинів печінкової недостатності та видалення водорозчинних токсинів як при гемодіалізі за рахунок "розумного" мембраною транспорту — видаляються тільки молекули розміром до 50 мкдальтон [4]. Кров пацієнта надходить через катетер у екстракорпоральний контур, оснащений спеціальною мембраною з порожнистих волокон. Зовнішня сторона цієї мембрани очищується шляхом рециркуляції розчину людського донорського альбуміну. "Печінкові токсини" транспортуються за рахунок зв'язування з білком, при цьому даний механізм виробляє рушійну силу, необхідну для проходження цих токсинів через мембрану МАРС. Зв'язуючий розчин потім відновлюється в замкнутому контурі одночасно з роботою системи (печінкова детоксикація) і піддається діалізу з використанням водного буферного розчину (ниркова детоксикація) [4]. Після цієї регенерації мембрана МАРС може знову очищатися очищенням альбуміновим розчином. Цей принцип дозволяє заміщати детоксикаційну функцію печінки [3].

Американські вчені медичного центру "Сидерс-Синай" під керівництвом Demetriou A. розробили і успішно випробували абсолютно новий підхід до лікування гострої печінкової недостатності. Вони створили апарат, в якому дезінтоксикаційну функцію печінки людини беруть на себе спеціальним чином приготовані клітини свинячої печінки. Пропускаючи кров пацієнта через таку "біоштучну печінку", вдавалося значно поліпшити його шанси на одужання. Вчені створили пристрій, в якому з крові відділяються формені елементи, а плазма, що вийшла, пропуска-

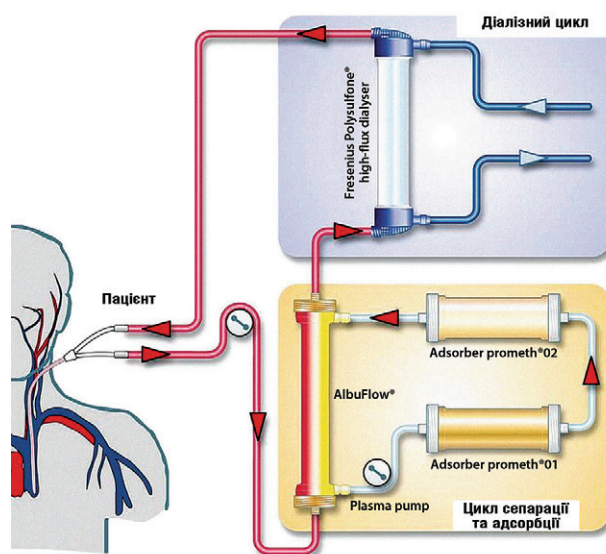


Рис. 1

Схема екстракорпорального контуру.

ється через фільтр, збагачується киснем і прямує в "біореактор", де за роботу беруться 7 мільярдів свинячих клітин. Клітини заготовлюються, заморожуються і розморожуються перед використанням за спеціальною технологією, розробленою в "Сидерс-Синай". Кров забирається з певною швидкістю, очищується від токсинів, обробляється в різних відділах біореактора і повертається пацієнтові з такою ж швидкістю.

Вченими німецької компанії *Fresenius Medical Care* спільно з *Danube University Krems* розроблена в 2001 році та презентована в 2003 році унікальна система для екстракорпоральної підтримки функції печінки і нирок — апарат *4008H-PROMETHEUS*. Це комбінована система діалізу і селективних сорбційних технологій. Апарат забезпечує заміщення детоксикаційної функції печінки і полегшує можливість регенерації гепатоцитів. В апараті використана on-line технологія виділення власного альбуміну з плазми пацієнта, його очищення — детоксикація методом прямої адсорбції і повернення в кров'яне русло. Екстракорпоральна детоксикація на системі *PROMETHEUS* не потребує використання донорського альбуміну і може успішно застосовуватись для лікування печінкової, ниркової і поліорганної недостатності. Система *PROMETHEUS* забезпечує екстракорпоральне очищення крові шляхом *high-flux* гемодіалізу, сепарації і адсорбції фракціонованої раніше плазми (*FPSA*) в режимі *on-line*, так як в діалізний апарат *4008H* вмонтований інтегрований модуль для сепарації та адсорбції фракціонованої плазми (*FPSA*). Екстракорпоральна детоксикація крові в режимі "штучна печінка" заснована на одночасному включенні двох контурів: гемодіалізного і альбумінового [1].

Методика проведення процедури з використанням системи *PROMETHEUS* здійснюється наступним чином:

1. Діалітичний цикл: в гемодіалітичний контур з *high-flux* діалізатором послідовно підключається мембранний альбуміновий фільтр *AlbuFlow* (перед діалізатором);
2. Цикл сепарації та адсорбції (*FPSA*): до альбумінового фільтру за допомогою магістралей приєднуються послідовно два адсорбери *prometh 01* і *prometh 02*, створюючи окремий альбуміновий контур безперервного руху плазми (рис. 1).

Таким чином, кров від пацієнта, потрапляючи на мембранний альбуміновий фільтр, сепарується. При цьому в крові утримуються клітини і великі молекули. Виділений в *FPSA* контур альбумін перфузується через два адсорбери (*prometh 01* і *prometh 02*), де зв'язані з альбуміном токсини захоплюються в процесі прямого контакту з високоселективним адсорбуючим матеріалом адсорберів. Потім очищений від токсинів альбумін повертається назад в кров пацієнта через вхідний порт альбумінового фільтру. Далі кров пацієнта рухається по діалітичному контуру, потрапляючи в діалізатор, де в процесі гемодіалізу через високопроникну полісульфонову *high-flux* мембрану ефективно видаляються водорозчинні токсини (аміак, креатинін, сечовина, прямий білірубін). Після діалізатора кров повертається до пацієнта. Одночасно в процесі цієї процедури працюють два контури: протягом 4-8 годин у режимі *on-line*: кров одночасно звільняється як від водорозчинних, так і пов'язаних з альбуміном (непрямий білірубін, жовчні кислоти, бензодіазепіни, індол, феноли та ін) речовин.

Всі матеріали системи *PROMETHEUS* мають високу біосумісність і не викликають жодних реакцій з боку організму пацієнта. Мембрана фільтра *AlbuFlow* з волокон *Polysulfone* проникна для альбуміну і речовин, що зв'язані з ним, але надійно утримує великі молекули імунної і коагуляційної систем в контурі крові. У процесі шестигодинної процедури *FPSA* забезпечується достовірно високий кліренс білірубину: загального — 38%, кон'югованого — 56%, некон'югованого — 16% [1].

До першого січня 2008 року з використанням системи *PROMETHEUS* у світі проліковано більше 1000 пацієнтів та виконано більше 4000 операцій *FPSA*, з них 220 в Росії та Білорусії.

3 грудня 2008 року система для екстракорпоральної підтримки функції печінки і нирок — апарат *4008H-PROMETHEUS* встановлено в Центрі детоксикації Головного військово-медичного клінічного центру "ГВКГ". У центрі ведеться ретельний підбір хворих, що потребують замісної терапії. Такий складний симптомокомплекс як гепаторенальна недостатність виникає не кожен день. Після операції гемодіалізу, сепарації і адсорбції фракціонованої плазми накопичення токсинів проходить протягом тривалого періоду часу. Тому виробники системи *PROMETHEUS* забезпечили можливість роботи цього апарата в автономному режимі діалізу. Апарат може працювати в двох режимах: тільки для проведення гемодіалізу ("штучна нирка") і для підтримки функції печінки (*FPSA*) з одночасним гемодіалізом ("штучна печінка"). Використання апарата *PROMETHEUS* забезпечує заміщення детоксикаційної функції печінки, тим самим, покращує можливість регенерації клітин печінки. Застосування даної системи дає шанс на життя хворим у тяжкому та вкрай тяжкому стані з ураженням печінки, а також пацієнтам, що чекають на пересадку органу.

Література

1. Гриценко С.Н., Костыненко Т.В. (2009) Прометеус — система поддержания функции печени адсорбцией и диализом в лечении гепаторенального синдрома и острого тубулярного некроза. Сучасні медичні технології. 1: 87-88
2. Лебедева Ю.Н., Суббота Н.П., Кебало А.Б. (2001) Применение изолированных клеток печени для лечения больных с печеночной недостаточностью. Український медичний часопис. 3 (23): 104-111
3. Kreymann B., Seige M., Schweigart U., Kopp K.F., Classen M. (1999) 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. Hepatol. 31: 1080-1085
4. Mitzner S., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. (2001) Extracorporeal detoxification using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure. J. Am. Soc. Nephrol. 12: 275-282
5. Rahman T.M., Hodgson H.J.F. (1999) Review article: liver support systems in acute hepatic failure. Aliment. Pharmacol. Ther. 13: 1255-1272
6. Riordan S.M., Williams R. (2000) Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure. J. Hepatol. 1; 32: 63-76