

**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА
Институт последипломного образования
кафедра анестезиологии и реаниматологии
с курсом скорой неотложной медицинской помощи**



**Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая
система – альбуминовый диализ в клинической
практике**

методическое руководство

Алматы, 2014

ББК 54.5

Д 70

Д 70 Альбуминовый диализ в клинической практике:

Методическое руководство, Алматы, 2014-03-05

Составители:

1.Ералина С.Н., заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи ИПО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

2.Исмаилов Е.Л., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи ИПО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

ISBN 9965 – 15 – 446 – 7

В данном методическом руководстве рассматриваются вопросы инновационной технологии лечения печеночной недостаточности - альбуминовый диализ (MARS-терапия - молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система), которая на сегодняшний день является единственной эффективной методикой лечения у больных с острой и хронической печеночной недостаточностью на этапах трансплантации печени, до и после неё, при мультиорганной дисфункции у больных в критических состояниях. Уникальной методике можно обучиться на циклах ИПО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи.

Рассчитано на врачей реаниматологов, гепатологов, гастроэнтерологов, трансплантологов, для врачей работающих в отделении гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации и на широкий круг медицинских работников. Данная методическая рекомендация утверждена на методическом совете ИПО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова от _____ 2014 г

Рецензенты:

Шарипов К.Ш. д.м.н., проф. каф. Анестезиологии и реаниматологии с курсом неотложной помощи ИПО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Д 410805000

00(05)04

ISBN 9965 – 15 – 446 – 7

© **Казахский Национальный
медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова**

И ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнанно, что в организме не существует главных и второстепенных органов и систем, но, в то же время общеизвестно, что печени отводится центральное место в сложных процессах преобразования, накопления и синтеза различных форм белков, жиров, углеводов, пигментов и биологически активных веществ. Печень играет важную роль в детоксикации токсичных и инфекционных агентов как эндогенного, так и экзогенного происхождения, осуществляя барьерную и защитную функцию. Процесс детоксикации токсичных веществ в печени осуществляется благодаря образованию комплексов средних молекул, связанных с белком.

Детоксикационная функция и поддержание на постоянном уровне основных компонентов жизнедеятельности организма — два основных направления деятельности печени, тесно между собой взаимосвязанных.

С определенной долей условности выделяют следующие основные функции печени: поддержание стабильного содержания глюкозы в сыворотке крови (эта функция, безусловно, является жизненно важной);

поддержание стабильного содержания аминокислот в сыворотке крови;

поддержание стабильного содержания высокодисперсных белков сыворотки крови за счет синтеза и разрушения;

удаление большей части продуктов метаболизма азотистых соединений, в первую очередь путем превращения аминокислот, включая аммиак в мочевины;

усвоение пищевых триглицеридов и жирных кислот—носителей энергии;

производство желчи, включая синтез двух ее компонентов — холестерина и желчных кислот;

участие в обмене гормонов, в первую очередь поддержание их уровня в крови

участие в метаболизме и деградации лекарств и других ксенобиотиков.

Нарушение функциональной состоятельности печени или печеночная недостаточность - симптомокомплекс, характеризующийся нарушениями функций печени разной степени выраженности вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы (гепатоцитов).

Проблема лечения печеночной недостаточности сохраняет свою актуальность и в наши дни, являясь одной из важных и сложных проблем медицины. Отмечается тенденция к значительному росту заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени, а также аутоиммунных поражений печени и поражений печени при трансплантации.

Различают острую и хроническую печеночную недостаточность и 3 стадии ее: I стадию - начальную (компенсированную), II стадию - выраженную (декомпенсированную) и III стадию терминальную (дистрофическую).

Острая печеночная недостаточность - это клинический синдром, развивающийся в результате массивного некроза гепатоцитов, вызванного различными причинами и проявляющегося внезапным тяжёлым нарушением функции печени [С.Д.Подымова, 1993]

Частота острой печеночной недостаточности – 5 случаев на 6000 госпитализаций [Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2002, 2006.*]

Хроническая печеночная недостаточность - синдром, свойственный поздним стадиям цирроза печени, а также состояниям после операций портосистемного шунтирования [С.Д.Подымова, 1993]

Терминальная стадия печеночной недостаточности заканчивается печеночной комой, и к сожалению, прогноз в данном случае неблагоприятен.

Печеночная недостаточность может быть причиной развития полиорганной недостаточности, но чаще всего полиорганная недостаточность сопровождается печеночной недостаточностью и, в этих случаях согласно литературным данным показатель смертности достигает 90%.

При печеночной недостаточности происходит накопление в организме токсичных продуктов метаболизма, что приводит к появлению симптомов функциональной несостоятельности других органов и систем, в частности нарушения функций центральной нервной системы, кровообращения, почек, изменений в работе органов кроветворения и иммунной системы. Кроме того, накопленные в организме токсины отрицательно воздействуют на оставшиеся жизнеспособными клетки печени и препятствуют регенерации поврежденных гепатоцитов, что приводит к замыканию порочного патологического круга.

И если в отношении других систем проблема временного протезирования функциональных способностей в той или иной степени решена (гемодиализ, искусственная вентиляция легких, искусственное кровообращение, парентеральное питание, инфузионная терапия и т.д.), то в отношении детоксикационной функции печени, в особенности связанной с инактивацией гидрофобных, нерастворимых и связанных с белками токсичных субстанций вопрос решается только применением эффективной инновационной технологии, которой является - Альбуминовый диализ (MARS-терапия-молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система).

Основной проблемой являлось то, что нерастворимые в воде токсины не могут быть выведены из организма почками и продолжают циркулировать в виде связанного с белками плазмы комплекса, сохраняя при этом свою токсическую активность.

В течение нескольких последних десятилетий исследователями проводился поиск методов, способных временно эффективно замещать функции поврежденного органа. В настоящее время методики экстракорпоральной поддерживающей терапии в комплексе лечения печеночной недостаточности подразделены, главным образом, на два подхода: с применением биологических субстанций и без таковых. Если *биологические* системы включают гепатоциты или целые органы (имеющие человеческое происхождения или полученные от животных), то подход *без биологических субстратов* базируется на диализной, фильтрационной или адсорбционной методиках.

Важными вехами в истории разработки *биоискусственных методов* лечения печеночной недостаточности стали Берлинская система экстракорпоральной поддержки печени (перфузия плазмы через полые волокна, отделяющие свиные или человеческие клетки); система ELAD - Extracorporeal Liver Assist Device (половолоконный биореактор, заполненный клетками гепатомы человека); биоискусственная печень - гибридная технология сепарации плазмы с последующим прохождением через культуру свиных гепатоцитов и покрытый древесный уголь. Однако большинство из этих методик были прекращены уже на стадии клинических испытаний.

В истории эволюции методов, используемых при печеночной недостаточности, первым внедренным методом была *карбогемоперфузия или гемосорбции*. Первый пилотный опыт применения имел обнадеживающие результаты, однако, позже была показана его неэффективность. Оказалось, что использование неспецифических сорбентов позволяло при контакте с кровью или плазмой эффективно удалять токсические молекулы, но развитие биологической несовместимости осложняло проведение процедуры.

Применение *высокообъемного плазмообмена* при печеночной недостаточности не сопровождалось снижением летальности, хотя и наблюдались стабилизация параметров кровообращения и снижение внутричерепного давления. Однако и этот метод также не лишен таких побочных эффектов, как анафилактикоидные реакции, инфицирование и т.п. Кроме того, серьезными недостатками являются неспецифичность и невозможность эффективного очищения в рамках внутрисосудистого объема.

Применение традиционных методов заместительной почечной терапии, таких как *гемодиализ, гемофильтрация* или *гемодиафильтрация*, не приводит к удалению из плазмы токсинов связанных с белками, обеспечивая только контроль средне- и низкомолекулярных водорастворимых субстанций. Несмотря на то, что эти методы эффективно удаляют высокотоксичное водорастворимое соединение аммиак и

соответственно, прямым образом влияют на выраженность симптомов печеночной энцефалопатии, не было отмечено улучшение показателей выживаемости.

Предпринимались попытки сочетать различные методы с целью увеличения биосовместимости технологии с сохранением высокой эффективности очищения крови от альбуминсвязанных молекул.

В последние годы коммерчески доступной стала система под названием *Prometheus*, в которой на специальной, высокопроницаемой мембране (проницаема для субстанций до 250 kDA) происходит плазмосепарация с получением плазмофилтрат с преобладающей альбуминовой фракцией. Далее этот плазмофилтрат проходит через нейтральную и анионообменную смолу с целью его отчистки от альбуминсвязанных токсинов. Кровь в этой системе отдельно проходит через высокопроницаемый диализатор для удаления водорастворимых субстанций перед ее возвратом пациенту. Известно несколько контролируемых исследований, показавших значимое снижение уровня билирубина и желчных кислот, но без положительной динамики в течение печеночной энцефалопатии. Научный поиск оптимального метода экстракорпорального очищения крови, эффективного в отношении удаления как водорастворимых, так и гидрофобных, связанных с белком-переносчиком токсических агентов продолжался. В исследовании F.Nalesso и C.Ronco описывается методика *плазмосепарации с последующей плазмосорбцией* и привлечением очищенной плазмы в качестве диализирующего раствора. Первые положительные результаты связывают с возможностью удаления среднемoleкулярных гидрофобных субстанций.

В последние несколько лет в клинической практике нашел место метод **альбуминового диализа (МАРС - молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система)**, который включался в комплексную интенсивную терапию острой и декомпенсированной хронической печеночной недостаточности различной этиологии.

Метод основан на использовании альбумина в диализирующем растворе. Диализ происходит на высокобиосовместимой высокопроницаемой мембране с последующей очисткой альбуминового диализирующего раствора посредством прохождения через активированный уголь, анионообменную смолу и низкопроницаемый диализатор. Последний элемент обеспечивает связь альбуминового контура с традиционным бикарбонатным диализирующим раствором. Таким образом, появилась возможность селективного удаления альбумин связанных субстанций с одновременным контролем уровня водорастворимых молекул.

Традиционная современная диализная технология замещает функцию почек при острой почечной недостаточности, ожидая их восстановления, аналогичная ситуация складывается и при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации при остром повреждении легких. Подобная идеология лежала в основе разработок методик в лечении печеночной недостаточности различной этиологии, особенно учитывая высокую регенераторную способность гепатоцитов.

II Методика Альбуминового диализа

Методика альбуминового диализа в качестве поддерживающей терапии при заболеваниях печени была разработана врачами Jan Stange и Steffen Mitzner, в Университете г. Ростока, Германия. Эта терапия использует **Молекулярную Адсорбирующую Рециркулирующую Систему** для лечения пациентов с печеночной недостаточностью, вызванной острым или хроническим заболеванием печени.

Методика МАРС терапии сочетает в себе эффективность сорбента, используемого для удаления альбумин связанных молекул, с биосовместимостью современных диализных мембран. Удаление связанных с белком молекул является селективным за счет использования альбумина как специфического носителя токсинов в крови. Таким образом, МАРС – это экстракорпоральная система для замещения детоксикационной функции печени, объединяющая концепцию диализа с использованием специфической мембраны

(проницаемость до 50 kDA и коэффициент просеивания для альбумина менее 0,1) и альбумина в качестве диализирующего раствора. Альбумин выступает в роли специфического молекулярного адсорбента, который восстанавливается в непрерывном режиме в рециркулирующей системе. Благодаря притягивающему эффекту альбумина, система обладает высоко эффективным уровнем элиминации токсических гидрофобных веществ, таких как желчные кислоты и билирубин, которые не удаляются при гемофильтрации. Мембрана, используемая при альбуминовом диализе, благодаря ее физико-химической способности взаимодействовать с липофильно-связанными доменами, способна высвобождать имеющиеся в крови альбуминовые лигандные комплексы. Технически метод альбуминового диализа требует использования аппарата для гемодиализа или модуля для проведения заместительной почечной терапии, а также MAPC монитора для перфузии альбуминового диализирующего раствора (Gambro-Teraklin, Germany). Для проведения альбуминового диализа применяются терапевтические наборы: MARS для взрослых (площадь мембраны 2,2м² и первичный объем заполнения 152мл) или MARS-mini для детей (площадь мембраны 0,6м² и объем заполнения 57мл). Антикоагуляция в контуре обычно поддерживается инфузией нефракционированного гепарина, доза которого подбирается в соответствии со временем активированного свертывания крови (140-180 с). Скорость кровотока поддерживается в пределах 150-200 мл/мин. Скорость бикарбонатного диализирующего раствора -300-500 мл/мин. Кровь проходит через непроницаемую для альбумина мембрану (MARS flux; Gambro-Teraklin). Закрытый альбуминовый контур, заполненный 600 мл 20% раствора альбумина, перфузируется со скоростью 150-200 мл/мин. Альбуминовый диализирующий раствор проходит через кровяной фильтр с диализной стороны мембраны, после чего происходит его регенерация бикарбонатным диализатом. Далее он проходит через колонку с непокрытым углем и колонку с анионообменной смолой. Время процедуры 6-24 часов. Альбуминовый диализ влияет на течение и прогрессирование печеночной недостаточности за счет удаления связанных с альбумином и водорастворимых субстанций из крови больного, которые накапливаются у этого контингента пациентов.

III ПОКАЗАНИЯ к проведению альбуминового диализа

Хроническая печеночная недостаточность в стадии декомпенсации вследствие: вирусной инфекции (хронический HBV / HCV / другие гепатотропные вирусы) или суперинфекции, осложнившей течение хронической печеночной недостаточности; злоупотребления алкоголем (алкогольный гепатит / декомпенсация алкогольного цирроза печени); *(более половины всех случаев цирроза печени в Европейских странах напрямую связано с хроническим, а в большинстве случаев многолетним злоупотреблением алкоголем. Среди всех случаев цирроза печени примерно у 25% пациентов в Германии есть указание на вирусный гепатит).*

активации аутоиммунных механизмов (хронический активный аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, болезнь «трансплантат против хозяина» и т.п.);

метаболической дисфункции- болезнь Уилсона-Коновалова, (гемохроматоз*);

Лекарства, токсины, химикаты

криптогенного цирроза печени *(несмотря на современные диагностические возможности, приблизительно в 25% случаев причина цирроза печени остается невыясненной).*

***Гемохроматоз** (пигментный цирроз, бронзовый диабет) — наследственное, генетически обусловленное заболевание, проявляется нарушением обмена железа с накоплением его в тканях и органах. Железо поглощается из пищи и чрезмерно накапливается в органах и тканях: печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, коже, эндокринных железах и других местах. Избыточное накопление железа в организме может спровоцировать

развитие ряда заболеваний: цирроз печени, сердечная недостаточность, сахарный диабет, артрит. По данным Института расстройств железа (Гринвилл, Южная Каролина) в США насчитывается около 1 млн. человек, предрасположенных к гемохроматозу и около 150 тыс. больных, у которых эта болезнь диагностирована. Таким образом, вероятность развития гемохроматоза составляет 0,33%.

Цели, преследуемые назначением альбуминового диализа в случае декомпенсации хронической печеночной недостаточности – это достижения состояния функциональной состоятельности печени, предшествовавшего декомпенсации, длительная многоступенчатая подготовка или непосредственная подготовка к пересадке печени. Основными **показаниями** к применению альбуминового диализа в случае прогрессирования печеночной недостаточности являются:

Неэффективность проводимой консервативной терапии;
Прогрессирующий холестаз (уровень билирубина > 15мг/дл (255μmol/l));
Печеночная энцефалопатия;
Нарушение функции почек / гепаторенальный синдром;
Спонтанный бактериальный перитонит;
Сепсис;
Гемодинамическая нестабильность (артериальная гипотония);
Полиорганная недостаточность
Трансплантация печени (до или после)

Лабораторными критериями для обоснования необходимости назначения альбуминового диализа являются:

Повышенный или нарастающий уровень билирубина в плазме;
Увеличение протромбинового времени (ПТВ, ПТИ);
Низкий уровень альбумина в плазме крови;
Повышение АСТ / АЛТ;
Снижение уровня плазменной холинэстеразы;
Повышение уровня аммиака

Противопоказания для терапии с использованием МАРС при обострении хронической печеночной недостаточности:

среднее артериальное давление (на фоне использования вазопрессоров) < 55 мм.рт.ст.;
активное кровотечение;
тяжелая коагулопатия / тромбоцитопения (гиперфибринолиз / диссеминированное внутрисосудистое свертывание может усиливаться экстракорпоральным кровообращением).

Острая (фульминантная) печеночная недостаточность

Этиология:

Вирусная инфекция (HAV, HBV, HEV и другими гепатотропными вирусами);
Отравления (передозировка парацетамола, отравление грибами, галотаном);
Полиорганная недостаточность при различных состояниях (на пример, вызванная тяжелым сепсисом);
Сосудистые причины (синдром Budd Chiari);
Неадекватная перфузия печени – ишемический гепатит (после хирургических операций, окклюзия печеночной артерии опухолью);
Другие причины (острая жировой гепатоз (печень у беременных)/синдром Рейе* и пр.);
Неизвестные причины (криптогенные)

* *Синдром Рейе (Reye's syndrom) – гепатоцеребральный синдром – внезапный отек головного мозга в сочетании с жировым перерождением печени и почечных канальцев у детей после инфекции верхних дыхательных путей.*

Фульминантная форма (В16.0, В16.2, В17.0) чаще обусловлена сочетанным действием HBV и HDV (70–90%) и характеризуется острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение – МНО > 1,5, протромбиновый индекс – ПТИ <40%) и/или энцефалопатией с отсутствием у пациентов указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития перечисленных симптомов выделяют сверхострый, острый, подострый, поздно развившийся (вплоть до 24 недель от появления желтухи), фульминантный и субфульминантный гепатит. Указанные формы фульминантного гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. Так, известно, что при сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1-й недели после появления желтухи, отмечается самый высокий по сравнению с другими формами фульминантного гепатита средний показатель выживаемости – до 30–40%. При острой печеночной недостаточности, когда ОПЭ развивается в период от 8 дней до 4 недель от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности ОПЭ развивается в период от 5 до 12 недель после появления желтухи, выживаемость также низкая (10–20%) несмотря на то, что при данной форме реже наблюдается развитие отека мозга и менее выражены признаки печеночной недостаточности. В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени (ОТП) летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%. При развитии острой (молниеносной) печеночной недостаточности МАРС-терапия актуальна в целях длительной многоступенчатой подготовки к пересадке печени или достижению полного выздоровления в зависимости от этиологической причины острой печеночной недостаточности.

Клиническими критериями необходимости проведения альбуминового диализа в случае острой печеночной недостаточности являются:

- печеночная энцефалопатия;
- гепаторенальный синдром с почечной недостаточностью (олигоанурия);
- спонтанный бактериальный перитонит,
- сепсис;
- гемодинамическая нестабильность (артериальная гипотензия);
- полиорганная недостаточность
- трансплантация печени (до или после)

Лабораторные критерии:

- Увеличение протромбинового времени (ПТВ, ПТИ);
- Возможное повышение трансаминаз (АлТ, АсТ);
- Уровень билирубина может варьировать (*диагностическое значение данного маркера ограничено*, так как в данном случае возможно отсутствие синдрома холестаза);
- Снижение уровня плазменной холинэстеразы;
- Повышение уровня аммиака

Острая печеночная недостаточность при других состояниях:

Максимально раннее начало терапии с использованием МАРС при молниеносной печеночной недостаточности вследствие передозировки парацетамола или отравления грибами может помочь избежать трансплантации печени или по крайней мере улучшить

состояние пациента и подготовить к пересадке печени (рекомендуется непрерывное лечение). В случае ишемического поражения печени/печеночной недостаточности лечение с использованием МАРС должно быть начато немедленно при первых же признаках ишемического повреждения печени (рекомендуется непрерывное лечение). В случае молниеносной печеночной недостаточности при болезни Вильсона (БВ) терапия с использованием МАРС может стабилизировать состояние пациента и дать больше времени для подготовки к пересадке печени (рекомендуется непрерывное лечение). У большинства пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью имеется характерная клиническая картина:

- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза;
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К;
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности;
- относительно небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз (обычно менее 2000 МЕ/л) с самого начала клинических проявлений;
- нормальное или субнормальное значение щелочной фосфатазы (ЩФ) – обычно менее 40 МЕ/л;
- соотношение «мужчины – женщины» 2 : 1.

Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, включаются в высшую приоритетную группу листа ожидания для трансплантации печени по статусу 1А United Network for Organ Sharing независимо от наличия у них хронического заболевания печени. Альбуминовый диализ доказал свою способность к стабилизации состояния пациентов с острой печеночной недостаточностью и может отсрочить, но не отменить трансплантацию печени.

Противопоказания для проведения лечения с использованием МАРС при острой/молниеносной печеночной недостаточности:

среднее артериальное давление (на фоне использования вазопрессоров) < 55 мм.рт.ст.; активное кровотечение;

тяжелая коагулопатия / тромбоцитопения (гиперфибринолиз / диссеминированное внутрисосудистое свертывание может усиливаться экстракорпоральным кровообращением).

В литературе описаны показания к применению МАРС после операций на печени (трансплантация, дисфункция трансплантата, резекции печени и т.п.). Опыт применения альбуминового диализа при трансплантации печени позволяет широко рекомендовать его и на этапе подготовки к пересадке печени и после него, для восстановления дисфункции трансплантата печени.

Режимы лечения:

Прерывистое лечение

(гемодинамически стабильные пациенты, не нуждающиеся в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ))

Продолжительность лечения: 6 – 8 часов

Скорости потоков:

Клинические проявления	Кровоток (мл/мин)	Поток альбумина (мл/мин)	Поток диализата (мл/мин)
Нет нарушения функции почек	150 - 200	100 - 150	300
Дополнительная почечная дисфункция	200 - 300	150 - 200	300 – 500

первые три курса в течение трех дней;
 начиная с 4-го дня – дальнейшее проведение периодических курсов лечения, до тех пор, пока уровень билирубина не будет увеличиваться на 1,5 мг / дл / 24 часа (25 μ моль / л / 24 часа) или вновь превысит 15 мг / дл (255 μ моль / л);
 если уровень билирубина вновь будет увеличиваться более чем на 3 мг / дл / 48 часов (50 μ моль / л / 48 ч), необходимо проведение дополнительных курсов лечения.

Непрерывное лечение

(пациенты, нуждающиеся в постоянном лечении в ОРИТ – полиорганная недостаточность – или нестабильная гемодинамика – необходимость применения вазопрессоров)

Продолжительность лечения: 8 – 24 часов

Скорости потоков:

Клинические проявления	Кровоток (мл/мин)	Поток альбумина (мл/мин)	Поток диализата (мл/мин)
Нет нарушения функции почек	150 - 200	100-150	300
дополнительная почечная дисфункция	250 - 300	150-200	300-500

МАРС- комплект необходимо менять каждые 24 часа.

Общие критерии для прекращения терапии с использованием МАРС:

Среднее артериальное давление остается ниже 40 мм.рт.ст в течение более 10 минут;
 Свертывание крови в экстракорпоральном контуре;
 ТМД > 600 (трансмембранное давление);
 Протекание крови в мембране МАРС (нарушение герметичности в системе);
 Развитие/прогрессирование диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;
 Кровотечение.

Использование антикоагулянтов в экстракорпоральном контуре:

Пациенты с заболеваниями печени и печеночной недостаточностью редко нуждаются в применении антикоагулянтов из-за обычных в этих случаях нарушений свертывания крови. Однако, это будет необходимо у пациентов с активированным временем свертывания < 160 секунд. Этот показатель должен быть под постоянным контролем, так как АВС будет изменяться по ходу терапии и восстановления функции печени.

гепарин:

использование зависит от измеренной величины АВС (активированное время свертывания);

Заливка мембраны МАРС со стороны, контактирующей с кровью, 10 000 ЕД гепарина;

измерение АВС до начала терапии и по ходу лечения (каждые полчаса);

поддерживать АВС между 160 и 180 секундами с помощью гепарина

простациклин (эпопростенол):

в литературе отмечено применение в качестве антикоагулянта простациклина.

Преимущества:

Сохраняет как количество тромбоцитов, так и их функцию

Устраняет необходимость использования гепарина или снижает потребность в его применении;

Снижает риск кровотечений;

Не вмешивается в естественный каскад реакций коагуляции;

Если не используется гепарин, нет необходимости повторных измерений АВС

- Режим дозирования:

Простациклин назначается только в виде продолженной инфузии, либо внутривенно, либо в экстракорпоральный контур. Следующие дозировки считаются эффективными у взрослых:

за 30 мин. до начала лечения – 5 нг/кг/мин (начальную скорость введения 1 нг/кг/мин постепенно увеличивают на 1 нг/кг/мин каждые 5-10 мин пока не достигается скорость 5 нг/кг/мин). Во время лечения вводится 5 нг/кг/мин в контур кровообращения до фильтра.

!Простациклин – мощный вазодилататор, поэтому чрезвычайно важно постоянно контролировать гемодинамические показатели пациента, чтобы избежать развития тахикардии и гипотензии.

!Гепарин и Простациклин не следует смешивать в одном флаконе или вводить через одну и ту же магистраль, поскольку различные рН растворов инактивируют простациклин.

Инструментальный и лабораторный мониторинг:

Гемодинамика – неинвазивный мониторинг АД, САД, ЧСС, ЦВД (каждые полчаса во время процедуры);

АВС, в случае применения в качестве антикоагулянта гепарина (каждые полчаса во время лечения);

Неврологический статус – осмотр, неврологические тесты - (каждый час/ежедневно);

Клиническое улучшение с точки зрения асцита, биохимических показателей и т.д.;

Биохимические и другие лабораторные показатели:

Функция печени/Коагулограмма

Минимально: билирубин, альбумин и протромбиновое время ежедневно, если возможно билирубин и альбумин до и после лечения; далее печеночные ферменты, показатели белковосинтетической функции печени, такие как фактор V свертывания крови, холинэстераза и/или другие

Функция почек

Частота проведения проб зависит от состояния функции почек пациента: от ежедневного до 1 раза в три дня

Гемограмма

-гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарная формула, тромбоциты;

-преходящее снижение тромбоцитов отмечалось у нескольких пациентов, сходное с тем, которое наблюдается при других видах экстракорпоральной терапии, как например, гемодиализ или продолженная вено-венозная гемофильтрация

Маркеры инфекции

такие как С-реактивный белок, если есть показания;

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения во всём мире насчитывается 4 миллиона пациентов, страдающих теми или иными заболеваниями печени. Если попытаться представить себе всю масштабность этой проблемы, то можно обратиться к статистике. По данным ВОЗ, два миллиарда человек из числа живущих во всех странах мира заражены вирусом гепатита «В». Ежегодно регистрируется 4 миллиона случаев острого гепатита «В» и около 1 миллиона смертельных исходов от развившегося цирроза или рака печени. Если спроецировать эти цифры на отдельно взятый Казахстан, то после несложных математических расчетов можно предположить, что у нас число носителей вируса гепатита «В» может составить более 10 тысяч человек в год, и около 2,5 тысячи смертельных исходов соответственно. На основании проведенного в 2006-2007 году обследования 129910 человек выяснено: число больных с заболеваниями печени, умирающих в пределах своего возрастного состава 15-24 лет, составляет $0,2 \pm 0,01\%$, тогда как в возрасте 25-34 года - $0,6 \pm 0,02\%$, в возрасте 35-44 года - $0,9 \pm 0,01\%$, а в 45-55 лет - $1,2 \pm 0,02\%$ (И.А.Ашимов). То есть, с 35 до 55 лет от болезней печени (а большую часть составляют циррозы печени) умирает каждый 100-й человек. А ведь это самый активный возраст, когда, казалось бы, можно свернуть горы и наслаждаться жизнью. В недалеком прошлом для лечения пациентов с циррозом печени предпринимались попытки подсадки стволовых клеток в ткань печени, проводились клинические апробации новых лекарственных препаратов – опосредованных гепатопротекторов, но, к сожалению, особо значимых и достоверных с точки зрения доказательной медицины результатов не достигли. На сегодняшний день в нашей стране практически отсутствует опыт проведения трансплантаций печени, хотя определенные шаги в этом направлении уже сделаны: подготовлены специалисты – врачи-хирурги, анестезиологи, проведена первая операция по пересадке донорской печени. Но основной проблемой, оставшейся нерешенной до сегодняшнего дня, являлось то, что нерастворимые токсины не могут быть выведены из организма почками и продолжают циркулировать в виде связанного с белками плазмы комплекса, сохраняя при этом свою токсическую активность. И в этом плане знаковым событием, стало появление в Казахстане аппарата для MARS – терапии- альбуминового диализа, который включается в комплексную интенсивную терапию острой и декомпенсированной хронической печеночной недостаточности различной этиологии.

Первыми в нашей стране эту методику апробировали в Центральной городской клинической больнице города Алматы сотрудники кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи Института последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (заведующая кафедрой Ералина С.Н., доцент кафедры Исмаилов Е.Л.) при поддержке ТОО «Медконцепт» - эксклюзивного дистрибьютора компании Drager Medical GmbH. Сотрудниками кафедры проведены несколько мастер-классов и обучения врачей из разных регионов Казахстана, на циклах усовершенствования по этой методике, непосредственно на кафедре и на выездных циклах.

Сеансы проводились и в других больницах г. Алматы: в городском перинатальном центре, в Центральной клинической больнице Управления Делами Президента РК, в НИИ хирургии имени Сызганова, а также в лечебных учреждениях городов Актау, Астаны, Шымкента. Большинство сеансов, проводились сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи Института последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

В Центральной городской клинической больнице проведено 10 сеансов MARS-терапии 4 пациентам с клиническими проявлениями выраженной печеночной недостаточности, сопровождавшейся печеночной энцефалопатией, гипербилирубинемией, гипераммониемией. Из них 2 с острым гепатитом «С», 1 с акушерской патологией,

осложнившейся полиорганной недостаточностью и абдоминальным сепсисом, 1 с циррозом печени в стадии декомпенсации.

Основные причины, послужившие показанием для проведения альбуминового диализа представлены в таблице №1.

Показания для проведения МАРС-терапии

Таблица №1

№	показатель	1 пациент	2 пациент	3 пациент	4 пациент
1	Неэффективность проводимой консервативной терапии	+	+	+	+
2	Печеночная энцефалопатия	I ст.	I ст.	II ст.	III ст.
3	Повышение уровня билирубина (общий/прямой) мкмоль/л	138/68	240/97	285/92,5	411/180
4	Повышение уровня печеночных ферментов АЛТ/АСТ ед/л	58/42	82/70	87,7/72,8	105/115
5	Снижение синтетической функции печени (ПТИ %)	74	71	59	54

После проведения МАРС-терапии были получены следующие результаты, которые представлены в усредненном виде на диаграмме №1 и 2

Диаграмма №1 Изменение уровня билирубина

Изменения уровня билирубина

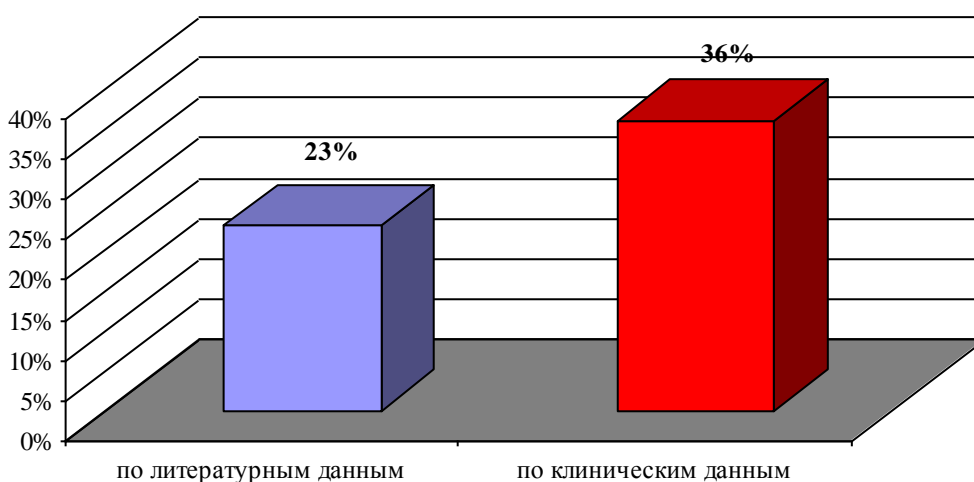
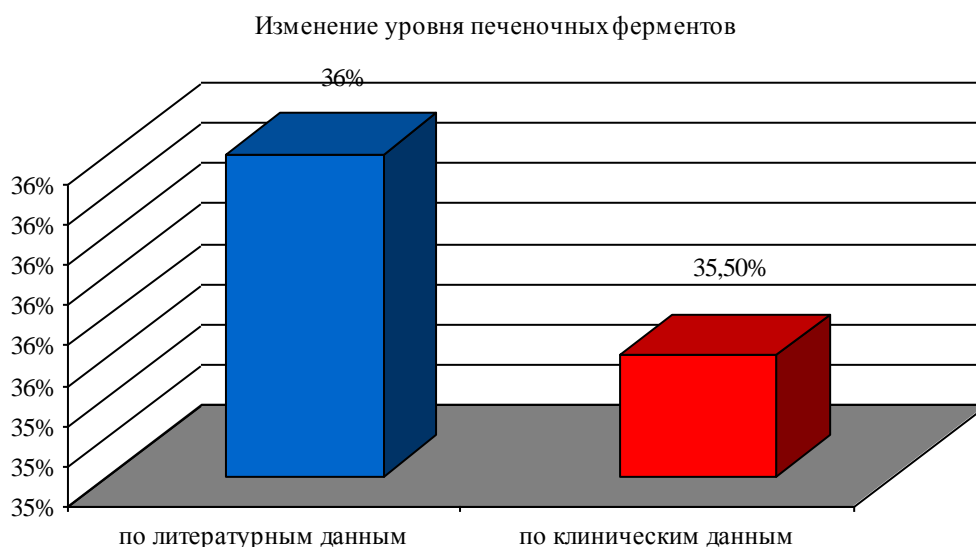


Диаграмма №2 Изменение уровня печеночных ферментов



Хотя малое количество наблюдений и разница в клинических диагнозах пациентов не позволяют построить статистические кривые и сделать достоверные заключения, но всё же первый опыт применения альбуминового диализа в нашей стране позволяет сделать определенные выводы:

Методика эффективна в случаях острой печеночной недостаточности – у 2 пациентов с таким диагнозом достаточно было проведения 1 сеанса альбуминового диализа.

Выраженность клинических проявлений печеночной недостаточности снижалась уже в первые сутки после проведения процедуры – проявления печеночной энцефалопатии, кожные проявления и т.д.

Положительная динамика лабораторных показателей сопоставима с данными, приведенными в статьях ближнего и дальнего зарубежья (билирубин, аминотрансферазы, аммиак, мочевины, креатинин).

Проведение альбуминового диализа возможна у пациентов с нестабильной гемодинамикой – в 3 случаях МАРС-терапия проводилась у пациентов со САД (среднее артериальное давление) 73-76 мм.рт.ст.

Методика может считаться безопасной – ни в одном случае из 10 не отмечалось каких-либо осложнений со стороны жизненно важных органов, систем, гомеостаза.

Первый опыт применения альбуминового диализа в Казахстане с большой долей вероятности подтверждает данные зарубежных специалистов, которые однозначно показывают, что своевременное включение методики альбуминового диализа (MARS) в комплексную интенсивную терапию патологических состояний, сопровождающихся той или иной формой печеночной недостаточности позволяет улучшить показатели выживаемости у данной категории пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При поступлении в стационар пациента с печеночной недостаточностью диагностика и лечение должны проводиться с учетом этиологии, степени тяжести поражения печени, сроков заболевания.

Пациентов с острой печеночной недостаточностью необходимо госпитализировать в отделения реанимации и интенсивной терапии в связи с возможным развитием фульминантного (молниеносного) течения заболевания.

Реанимационные и лечебные мероприятия при фульминантном течении печеночной недостаточности необходимо проводить одновременно с диагностическим процессом.

Для уточнения степени тяжести печеночной недостаточности необходимо в первые сутки пребывания пациента в стационаре, выполнить биохимическое исследование крови, включающее определение уровня общего билирубина и его фракций, активности ферментов цитолиза – аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, ферментов холестаза – щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептиды, синтетической функции печени – уровня общего белка, альбумина, холинэстеразы, маркеров функции почек - мочевины, креатинина, сывороточное содержание калия и натрия. Определить уровень тромбоцитов и параметры гемостаза.

Инструментальная диагностика должна включать ультразвуковое исследование органов брюшной полости и плевральных полостей. Для выявления морфофункциональных изменений и портальной гипертензии выполняется ультразвуковая доплерография сосудов портальной системы и почек, радионуклидная сцинтиграфия печени и почек.

При наличии синдрома портальной гипертензии для оценки степени выраженности варикозного расширения вен пищевода выполняется ЭГДС.

Основой лечебной тактики при печеночной недостаточности является консервативная (стандартная) базовая терапия с использованием по показаниям методов экстракорпоральной детоксикации.

Основным показанием к проведению методов экстракорпоральной детоксикации является отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии и необходимость поддержки пациента в период ожидания донорского органа для выполнения операции трансплантации печени.

Приложение А Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
1-я (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмахитый тремор, изменение почерка
2-я (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия

3-я (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
4-я (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

Приложение В
Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

Приложение С
Определение степени тяжести цирроза печени по критериям Чайлд-Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	0	I-II	III-IV
Асцит	нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Концентрация билирубина крови, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	Более 51 (>3,0)
Уровень альбумина сыворотки крови, г	Более 35	28-35	Менее 28
Протромбиновое время (сек) или протромбиновый индекс	1-3 (> 60)	4-6 (40-60)	Более 6 (< 40)

Литература

1. Александрова, И.В. Альбуминовый диализ (МАРС-терапия) у больных с дисфункцией печеночного трансплантата. / И.В. Александрова, А.С. Ермолов, В.В. Артамонов, С.И. Рей. // Анестезиология и реаниматология. - 2008. №6. – С. 67-70.
2. 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-реаниматология. - 2005. №2 – С.78-83.
3. Гептнер Р. А. Альбуминовый диализ в интенсивной терапии больных, оперированных на сердце (литературный обзор и клинический пример) НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва., 2009.
4. Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона //РЖГГН, №6, 2009
5. Практические рекомендации AASLD (Американской ассоциации по изучению болезней печени)
6. Кутепов, Д.Е. Использование поддерживающей молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) при заболевании печени (первый опыт). / Д.Е. Кутепов, А.В. Попов, Е.В. Моляренко, Н.М. Кушхова, О.И. Рыжова, А.Ю. Денисов, О.Б. Рыбакова, Р.А. Гептнер. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2003. №1 – С.43-46.
7. Попцов, В.Н. Опыт применения альбуминового диализа (MARS-терапия) при первичной дисфункции печеночного трансплантата. / В.Н. Попцов, Я.Г. Мойсюк, Н.А. Кузьмина, С.Г. Ухренков, Р.А. Гептнер, М.Б. Ярустовский. // Шестая международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» Москва. - 2008. - С90.
8. Хорошилов, С.Е. Лечение острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности с применением альбуминового диализа на аппарате MARS. / С.Е. Хорошилов, В.И. Гранкин, С.В. Скворцов, С.В. Пономарев, С.К. Кудряшов, А.И. Хазанов. // РЖГГН. – 2006. №2 - С.49-54.
9. Ямпольский, А.Ф. Молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (MARS) – новый метод лечения печеночной недостаточности. Первый собственный опыт. / А.Ф. Ямпольский. // Нефрология и диализ. – 2003. Приложение №1. т.5 С.15-20.

«О кафедре»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи организована при Центре непрерывного образования Казахского Национального медицинского университета в 2011 г. Заведует кафедрой С.Н. Ералина.

Преподавание проводят высококвалифицированные специалисты, имеющие ученые степени кандидатов и докторов медицинских наук, профессора.

Основная база кафедры Городская клиническая больница №4. В подразделении курируемой кафедрой находятся:

Отделение экстренной реанимации на 12 коек, с экстренным операционным блоком – 5 операционных, отделение трансфузиологии, весь экстренный блок расположен на 1 этаже. Там же имеется 1 учебная комната.

Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации, открыта впервые в 2012 г. Зав. отделением к.м.н., доцент кафедры Исмаилов Е.Л.

В отделении работают только сотрудники кафедры.

Барокамера, где расположен второй учебный класс для курсантов

Отделение плановой реанимации с ожоговой палатой и палатой пробуждения на 18 коек, плановый операционный блок на 12 операционных, экстренный операционный блок на 4 операционных стола, экстренная лаборатория для реанимационных отделений. Так же имеется на территории реанимационного отделения одна учебная комната (консилиум – дистанционный класс).

Основным направлением деятельности кафедры является реализация концепции непрерывного образования в медицине в плане переподготовки и повышения квалификации практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов. Кафедрой проводятся циклы первичной специализации (переподготовки) и повышения квалификации согласно стандартам образования, утвержденным министерством здравоохранения Республики Казахстан. Кафедра является одним из ведущих учебно-методических центров в сфере постдипломной подготовки по специальности анестезиология и реаниматология.

Практическая помощь осуществляется в виде проведения самых сложных анестезиологических пособий, консультирования пациентов, находящихся в критических состояниях на основной клинической базе и других медицинских организаций города Алматы и Республики в целом. Совместная деятельность с органами управления здравоохранения координируется заведующей кафедрой С.Н. Ералиной, являющейся Главным анестезиологом Управления здравоохранения Акимата г. Алматы.

Наряду с преподавательской деятельностью сотрудники кафедры занимаются научными исследованиями, разработкой и внедрением в клиническую практику инновационных методик анестезии и интенсивной терапии, экстракорпоральная детоксикация, организацией и проведением научно-практических конференций, семинаров, мастер-классов, с клинической апробацией новых лекарственных препаратов.

сайт нашей кафедры:
www.kazanesthesia.kz