

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
МАССОБМЕННОГО УСТРОЙСТВА
ДЛЯ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ «ГЕМОСБЕЛ»
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изучены гемосовместимость и характер лечебного действия массообменного устройства в группах пациентов с хронической печеночной недостаточностью, с гнойно-септическими осложнениями хирургических заболеваний, с острым абстинентным синдромом.

С помощью метода флуоресцентного зондирования показано, что включение гемокарбоперфузии, с использованием разработанного массообменного устройства, в комплексное лечение пациентов с тяжелыми заболеваниями хирургического профиля и сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, приводит к повышению связывающей способности альбумина.

Впервые выявлены разнонаправленные тенденции изменения связывающей способности альбумина в зависимости от тяжести печеночной недостаточности.

Ключевые слова: гемокарбоперфузия, гемосорбент, гемосорбция.

F. I. Kazakov

FEATURES OF CLINICAL APPLICATIONS MASSEXCHANGE DEVICE FOR HEMOCARBOPERFUSION «HEMOSBEL» IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS INTOXICATION VARIOUS GENESIS

Hemocompatibility studied and character the therapeutic action of the massexchange device in groups of patients with chronic liver disease, with septic complications of surgical diseases, acute withdrawal syndrome.

Using a fluorescent probe method is shown that the inclusion hemoperfusionusing developed massexchange devicein complex treatment in groups of patients with severe disease surgical profile accompanied endogenous intoxication syndrome, developed by using the massexchange device leads to increased albumin binding capacity.

For the first time showed mixed trends in albumin binding capacity, depending on the severity of liver failure.

Key words: hemocarboперфузия, гемосорбент, гемосорбция.

Гемокарбоперфузия (ГКП) один из высокоэффективных методов, применяющийся в комплексном лечении широкого спектра заболеваний и состояний, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ) [1]. Метод ГКП получил широкое клиническое распространение в комплексном лечении гнойно-септических осложнений хирургических заболеваний, самым опасным из которых остается абдоминальный сепсис – распространенный перитонит (РП), смертность при котором достигает 25–30%, при развитии синдрома полиорганной дисфункции, доходит до 98% [10].

Согласно данным ВОЗ, во всем мире насчитывается более 2 миллиардов человек, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы, с тенденцией к росту числа этой патологии [2]. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тысяч до 1 миллиона человек, страдающих той или иной патологией печени и желчевыводящих путей [3]. Цирроз печени (ЦП) и связанные с ним осложнения занимают 1 место среди неонкологических причин смертности, 6–7 место в структуре общей смертности [4]. При ежегодном увеличении числа наркозависимых пациентов, активные потребители опиума, его алкалоидов до момента появления симптоматики нарастания дефицита дозы и из-за боязни «ломки» не обращаются в медицинские учреждения. В учреждениях здравоохранения на первый план рациональной терапии наркомании выходит купирование острого абстинентного синдрома (ОАС) связанного с синдромом отмены героина, отличающегося особой тяжестью [5].

Цель исследования. Изучить характер лечебного действия, разработанного одноразового МУ с непокрытым угольным гемосорбентом в комплексном лечении групп пациентов, резистентных к традиционной медикаментозной тера-

пии: с хронической печеночной недостаточностью (ХПЧН) различного генеза, с гнойно-септическими осложнениями хирургических заболеваний, ОАС на почве опиатной наркомании.

Материалы и методы. Для изучения характера лечебного действия ГКП с использованием МУ «Гемосбел-К» однократного применения с непокрытым угольным гемосорбентом «КАРБОН», выпускаемым Институтом сорбции и проблем эндоэкологии НАН Украины, были определены группы пациентов с тяжелыми функционально-метаболическими проявлениями СЭИ, исследованы образцы плазмы и крови 75 пациентов, получавших лечение в отделениях реанимации и портальной гипертензии УЗ «9-я ГКБ» г. Минска в период 2012–2014 годов. Изучен характер лечебного действия МУ в группах пациентов: 1 группа – 35 пациентов с ХПЧН, группа в зависимости от тяжести состояния пациентов разделена на 3 подгруппы: группа 1 а (n = 14, или 40%) – класс А по шкале Child-Pugh, группа 1 в (n = 14, или 40%) – класс В по шкале Child-Pugh, группа 1 с (n = 7, или 20%) – класс С по шкале Child-Pugh), 2 группа – 26 пациентов с гнойно-септическими осложнениями острых хирургических заболеваний, 3 группа – 14 пациентов с ОАС, 4 группа здоровых лиц – 30 доноров отделения переливания крови УЗ «9-я ГКБ» г. Минска.

Во всех группах пациентов характер лечебного действия ГКП оценивался по общему состоянию пациентов, уровню их сознания, динамике жалоб, ЧСС, ЧД, АД, а также патогенетически значимым биохимическим тестам, в группе 1, дополнительно, по показателям наиболее информативно отражающим тяжесть функционального состояния печени. Сравнительный анализ лабораторных и клинических показателей проводился до начала гемосорбции (ГС), на 20 минуте от на-

❑ Оригинальные научные публикации

чала перфузии до- и после массообменника, и после завершения ГКП. Связывающую способность альбумина (ССА) оценивали по пиковой интенсивности флуоресценции зонда АНС – $I_{АНС}$ и интенсивности флуоресценции зонда АНС, нормированной на единицу молярной концентрации альбумина, описываемую как приведенную I_n [6, 7]. Для сравнения с аналогичными в группах пациентов, среднее значение показателя I_n группы № 4 принято за 100% (таблица 1). Проведение

ГС осуществляли по вено-венозному типу. Каждому пациенту исследуемых групп в среднем выполнено 3 ± 2 манипуляции, со средней скоростью перфузии, $v - 80 \pm 20$ мл/мин, с продолжительностью перфузии, $t - 110 \pm 20$ мин и объемом $V - 8800,0 \pm 300,0$ мл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы обработки электронных таблиц «Microsoft Excel 2007» и системы «Statistika 8.0».

Таблица 1. Контрольные показатели (М ± м) группы № 4 здоровых доноров (n = 30)

Возраст, лет	о. белок, г/л	альбумин, г/л	глобулин, г/л	а/г коэффициент	$I_{АНС}$, о. е.	I_n , о. е. мкМ/л
37 ± 11	75,8 ± 4,2	48,5 ± 4,5	27,3 ± 4,8	1,8 ± 0,5	144,3 ± 11	19,9 ± 2

Результаты и обсуждение. Как показали наши исследования, комплексная терапия с многократным применением ГС у большинства пациентов с ХПЧН n = 27 (77% случаев) приводила к предотвращению углубления проявлений ПЧН, обеспечивала улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем [8]. Гемодинамические показатели во время проведения ГС в постсорбционном периоде оставались стабильными, на 9% увеличилась сатурация тканей кислородом, суточный диурез возрос в среднем в группе на $20 \pm 8\%$, при идентичном досорбционном объеме инфузионной терапии и дозе диуретических препаратов.

Сравнительное изучение состава периферической крови до- и после завершения ГКП показало, что количество эритроцитов в постсорбционном периоде снижалось, однако динамика процесса носила недостоверный характер. Такая же тенденция выявлена и при изучении уровня гемоглобина. Уровни нейтрофильного сдвига и токсической зернистости нейтрофилов недостоверно уменьшались. По сравнению с группой доноров, уровень показателя общего белка в 1 группе был снижен на 15% за счет фракции альбумина, изначальный уровень которого был на 33% ниже этого показателя в группе здоровых лиц. После проведения ГС уровень показателя общего белка снизился на 6% от исходного уровня, при этом уровень альбумина достоверно не изменился. Гемоперфузия в объеме 1,5–2,0 ОЦК приводила к достоверному снижению концентрации обще-

го билирубина в среднем в группе на 33%. Фракция прямого билирубина при этом в группе снижалась в среднем на 42%.

Показатели активности аминотрансфераз плазмы крови в 89% случаев снижались в постсорбционном периоде, оставаясь, тем не менее, выше нормальных значений. Было выявлено, что выполнение ГКП не оказывало какого-либо существенного влияния на уровень основных электролитов плазмы. Показатели мочевины и креатинина у некоторых пациентов достоверно снижались. Исследование уровня МСМ, одного из основных маркеров тяжести и динамики СЭИ, показало достоверное снижение их концентрации после ГКП в 1 группе в среднем на 25%, независимо от стадии ПЧН (таблица 2).

Учитывая особую важность гидрофобных соединений в патогенезе ХПЧН проведено сравнительное изучение степени загруженности основного транспортного белка крови – альбумина гидрофобными соединениями. Изучение ССА по $I_{АНС}$ и I_n проведено в 3 группах пациентов с ЦП в различных стадиях этого патологического процесса по шкале Child-Pugh. Изучение закономерности изменений ССА у пациентов группы 1а, класс А, показало, что досорбционное значение уровня I_n к анионным гидрофобным метаболитам, в среднем в группе на 27% выше этого показателя, чем в группе здоровых доноров. В постсорбционном периоде в среднем в группе 1а, этот показатель еще более увеличился до 48%. При изучении данных ССА к анионным гидрофоб-

Таблица 2. Динамика изменения уровня гидрофильных и гидрофобных метаболитов (по ССА) до и после проведения ГКП в группе пациентов с ХПЧН

Группы Показатели	Группа 1а, класс А, (n = 14)		Группа 1в, класс В, (n = 14)		Группа 1с, класс С, (n = 7)	
	до ГКП	после ГКП	до ГКП	после ГКП	до ГКП	после ГКП
МСМ, г/л	1,9 ± 0,5	1,5 ± 0,5	2,4 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,7 ± 0,6	2,0 ± 0,4
I_n , о. е./мкМ/л	25 ± 4	29 ± 2	21 ± 2	24 ± 3	12 ± 4	17 ± 4

ным лигандам пациентов группы 1в, класс В, до ГС отмечено 6% превышение этого показателя в среднем в группе, по сравнению с группой здоровых доноров. Недостоверное увеличение этого показателя в совокупности со снижением концентрации альбумина в группе 1в, класс В, свидетельствует о дальнейшем развитии патологического процесса, когда компенсаторных конформационных изменений альбумина еще достаточно для выполнения детоксикационно-транспортной функции, однако уже есть достоверные признаки ее истощения. Проведение ГКП пациентам с ХПЧН группы 1в, класс В по шкале Child-Pugh, приводит к росту этого показателя на 22%, восстановлению ССА и улучшению транспортной функции ЧСА.

Согласно полученным нами данным, по мере углубления патологического процесса ЦП и перехода из класса тяжести В в класс тяжести С, отмечается резко выраженная гипоальбуминемия в сочетании со значительным снижением транспортных возможностей ЧСА. Так у пациентов группы 1с, с циррозом печени класса С, отмечено резкое снижение ССА к анионным гидрофобным метаболитам по сравнению с группами 1а, 1в и группой здоровых доноров. Значение этого показателя в досорбционном периоде оказалось на 42% ниже аналогичного в группе здоровых лиц. После проведения ГКП, значение ССА по данным I_n возрастало на 41%, не достигая при этом значений этого показателя группы доноров. Процесс образования патологических метаболитов на этой стадии печеночной недостаточности принимает лавинообразный характер и выполненной ГКП было не достаточно для полного восстановления ССА.

Результаты лечения группы пациентов с ХПЧН зависели от стадии патологического процесса. Так у всех пациентов группы 1а, класс А по шкале Child-Pugh, комплексная терапия с применением ГКП позволила добиться улучшения их состояния и перевода на амбулаторное лечение. В группе 1в, класс В, включение в комплексное лечение данной методики на разработанном МУ в 57% ($n = 8$) случаев приводило к улучшению, а у 43% ($n = 6$) пациентов не обеспечивало отчетливого лечебного эффекта, для достижения которого требовалось проведение повторных ГКП. В группе 1с, класс С, не смотря на максимальное количество выполненных в комплексной терапии ГС, их проведение приводило лишь к кратковременной положительной клинико-лабораторной стабилизации состояния пациентов, с последующим быстрым нарастанием явлений ХПЧН. Выживаемость в группе пациентов с хронической печеночной недостаточностью 1в, класс В по шка-

Таблица 3. Показатели выживаемости в группе пациентов с ХПЧН, в комплексное лечение которых включена ГКП на разработанном МУ

Группы пациентов	Всего пациентов	Выжили	Умерли	Летальность, %
Группа 1а, класс А	14	14	0	0
Группа 1в, класс В	14	12	2	14,29
Группа 1с, класс С	7	4	3	42,86

ле Child-Pugh, в комплексное лечение которых включалась ГКП на разработанном МУ, составила 85,71%, в группе 1с, класс С – 57,14% (таблица 3).

До начала применения экстракорпоральных методов детоксикации общее состояние пациентов группы с гнойно-септическими осложнениями острых хирургических заболеваний, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, оценивалось как тяжелое или крайне тяжелое [9]. Включение ГКП на разработанном МУ в комплексное лечение пациентов с РП позволило отметить в раннем послеоперационном периоде улучшение функции сердечно-сосудистой системы. При склонности части пациентов к гипотензии в процессе ГКП отмечена стабилизация этого показателя, статистически значимое снижение ЧСС в среднем на 20% по сравнению с досорбционным показателем. В постсорбционном периоде также отмечено достоверное увеличение сатурации тканей кислородом в среднем в группе на 11%. В первые сутки после применения ГКП, состояние пациентов было наиболее тяжелым, а эффект лечебного действия в постсорбционном периоде наименее отчетливым. После проведения первой ГС проявления СЭИ, как правило, в постсорбционном периоде нарастали вновь, что предполагало повторное проведение ГКП. Межсорбционный интервал при лечении этих больных при этом существенно различался по времени и колебался от 2–3 часов до суток и более. По нашим наблюдениям, позитивный характер лечебного действия ГКП на предложенном МУ, проявлялся в статистически значимом увеличении почасового диуреза, в среднем в группе на 38%, на фоне стандартного объема инфузионной терапии. После первой ГКП наблюдалось наиболее выраженное увеличение экскреторной функции почек, особенно у пациентов с явлениями олигурии. В постсорбционном периоде выраженность олигурических проявлений уменьшилась. Дальнейшее комплексное лечение приводило к восстановлению экскреторной функции почек. До начала проведения ГС признаки перистальтической активности желудочно-кишечного трак-

□ Оригинальные научные публикации

та отсутствовали у пациентов группы в 85 % случаев ($n = 22$). После выполнения первой ГС у 5 пациентов отмечено появление коликообразных и спастических болей в животе. В постсорбционном периоде аускультативно регистрировалось наличие единичных шумов и вялая перистальтика с последующим затуханием в постсорбционном периоде. Проведение ряда повторных манипуляций данного типа способствовало стойкому восстановлению моторики кишечника у 7 пациентов. У других 7 пациентов группы восстановление пассажа с отхождением газов и появление стула произошло после очередной 3-й ГКП. Восстановление моторно-эвакуаторной функции в свою очередь способствовало регрессу СЭИ.

В постсорбционном периоде снижались количество эритроцитов и уровень гемоглобина, однако динамика этого процесса не носила статистически значимого характера. Проведение ГКП приводило к статистически значимому снижению уровня лейкоцитоза, в среднем в группе на 32%, нейтрофильного сдвига влево на 47%. В то же время происходило повышение количества моноцитов и лимфоцитов. Количество тромбоцитов в постсорбционном периоде понижилось в среднем в группе на 4%, отмечено также снижение СОЭ на 21%. Позднее, в межсорбционном периоде, нарастания СОЭ отмечено не было.

Исходный показатель уровня общего белка у пациентов контрольной группы на 22% был ниже этого показателя в группе здоровых лиц. При этом уровень альбумина до начала комплексной терапии понижен на 52% от значений этого показателя группы доноров. Следует отметить, что проведение ГКП приводило к достоверному снижению показателя уровня общего белка на 7%. У 23% пациентов группы ($n = 6$) показатель МСМ снижался в постсорбционном периоде до 70% от исходного уровня, и в среднем группе это снижение составило 33 %. Проведение этой манипуляции обеспечивало извлечение из крови и уменьшение в плазме уровня билирубина. Снижались до нормальных значений промежуточные и конечные продукты метаболизма белка мочевины и креатинина. В содержании K^+ , Na^+ , Cl^- не было отмечено каких-либо достоверных изменений.

Изучение динамики изменения ССА по данным I_n , полученные методом флуоресцентного зондирования у пациентов группы показало, что этот показатель был снижен по сравнению с таковым в группе здоровых лиц на 29%, что свидетельствует о лимите компенсаторных детоксикационных возможностей организма. Проведение ГКП приводило к повышению ССА на 32%. При этом значение I_n на 7% оставалось ниже конт-

рольного значения этого показателя группы доноров.

Показанием для применения гемоперфузии у пациентов с ОАС было отсутствие положительного эффекта от проводимой ранее реабилитационной и лечебной терапии. К моменту обследования средняя продолжительность систематического употребления наркотических средств составила $4,2 \pm 2,7$ года (от 5 месяцев до 7 лет).

После включения в комплексное лечение ГКП, часть пациентов отмечала уменьшение выраженности явлений абстиненции с невропсихическими расстройствами уже в интрасорбционном и раннем постсорбционном периоде. Однако через несколько часов после начала комплексной терапии у части пациентов регистрировалось усиление явлений ОАС, как правило, с проявлениями психического и вегетативного компонентов во всем разнообразии. 4 больных из этой группы оценили свое состояние как удовлетворительное. У остальных пациентов сохранялись гиперсаливация, слезотечение, тахикардия, у 3 пациентов повторялась рвота, 7 больных предъявляли жалобы на выраженные мышечные и костно-суставные боли «выламывающего характера» в руках, ногах, пояснице, дискомфорт, слабость, бессонницу, в 4 случаях отмечено психомоторное возбуждение.

После проведения третьей ГКП 2 пациента не отметили значительной положительной динамики симптомокомплекса ОАС. Удаление из крови части патогенетически значимых метаболитов в процессе ГС в постсорбционном периоде у всех пациентов обеспечило значительное улучшение их общего состояния. Это выражалось уменьшением тревоги, депрессии, бессонницы, частоты и тяжести озноба, потливости, повышением аппетита и двигательной активности, полным исчезновением других симптомов острой абстиненции.

При исследовании динамики концентрации общего белка и альбумина плазмы крови отмечено, что ГКП не приводила к достоверному снижению уровня этих показателей. Исследование уровня МСМ показало статистически значимое снижение их концентрации после ГКП в среднем на 28% по сравнению с досорбционным уровнем. Выполнение ГКП не оказывало какого-либо существенного влияния на уровень основных электролитов плазмы. Исследование количества тромбоцитов показало снижение их концентрации после ГКП в среднем в группе на 6 % от начальных значений. Показатели мочевины и креатинина у некоторых пациентов снижались до 20%. ССА по данным I_{AHC} и I_n в постсорбционном периоде незначительно понижалась, незначительно превышая уровень ССА в группе 4.

Выводы

1. Применение ГКП в группе пациентов с ХПЧН различного генеза с использованием МУ «Гемосбел» позволяет достичь позитивного клинического эффекта, существенно снижать клинико-биохимические проявления СЭИ за счет извлечения из крови широкого спектра гидрофобных и гидрофильных субстанций, снижения летальности в группе до 14,29%. Проведение ГС на МУ «Гемосбел» может выполнять протезирование дезинтоксикационной функции печени.

2. Опыт включения отечественных МУ «Гемосбел» в комплексное лечение пациентов с гнойно-септическими осложнениями хирургических заболеваний показал хороший клинический эффект, заключающийся в стабилизации гемодинамики, снижении признаков СЭИ (уменьшение лейкоцитоза, лейкоцитарного сдвига, СОЭ, нормализация температуры, ЧД и др.), а также улучшении микроциркуляции (нормализация показателей сатурации), увеличении почасового диуреза. Комплексная терапия с применением МУ позволила предупредить возникновение таких грозных осложнений РП как ранняя спаечная кишечная непроходимость, резидуальные абсцессы брюшной полости, а также появление и развитие полиорганной дисфункции. Регрессия клинических признаков СЭИ и стабилизация функционирования систем органов естественной детоксикации привела к сокращению сроков пребывания больных в ОИТР и стационаре, а так же к снижению уровня послеоперационной летальности с 30% до 7,69%.

3. Применение гемоперфузии на отечественных МУ с непокрытым угольным гемосорбентом в комплексном лечении пациентов с ОАС, позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов данной категории, сократить сроки редукции признаков интоксикации и время пребывания в стационаре с 12 суток до 5 суток. В тоже время следует учитывать тот факт, что после проведенного таким образом лечения наркотической зависимости для достижения стойкой ремиссии наиболее сложным является этап психологической адаптации и социальной реабилитации этой группы пациентов.

Литература

1. Кирковский, В. В. Применение гемосорбции в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации / В. В. Кирковский, В. А. Остапенко // Хирургическая патология гепатобилиарной системы / Минск. гос. мед. ин-т; под ред. В. Г. Астапенко. – Минск, 1983. – С. 202–216.
2. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: рук. для врачей / В. Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
3. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
4. Юргель, Л. А. Выживаемость больных циррозом печени неуточненной этиологии при различных показателях стандартной шкалы тяжести Чайлд-Пью / Л. А. Юргель, В. И. Козловский, М. Л. Доценко // Мед. панорама. – 2008. – № 9. – С. 57–59.
5. Казаков, Ф. И. Метод гемокарбоперфузии в комплексном лечении пациентов с острым абстинентным синдромом на почве опиатной наркомании / Ф. И. Казаков, В. В. Кирковский // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: тез. докл. VII съезда анестезиологов-реаниматологов, Минск. 31 мая–1 июня 2012 г. / Белорус. мед. акад. последипл. образования [и др.]; под ред. Г. В. Илюкевича. – Минск, 2012. – Вып. 7. – С. 124–127.
6. Оценка методом флуоресцентного зондирования связывающей способности основных транспортных белков плазмы крови при циррозе печени / Е. А. Короленко [и др.] // Журн. приклад. спектроскопии. – 2007. – Т. 74, № 4. – С. 507–511.
7. Казаков, Ф. И. Массообменное устройство «ГЕМОСБЕЛ» с непокрытым угольным гемосорбентом «КАРБОН» и его влияние на связывающую способность гидрофобных субстанций / Ф. И. Казаков, В. В. Кирковский // Актуальные проблемы медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итог. науч. сессия Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. – Гомель, 2013. – С. 95–98.
8. Использование экстракорпоральных методов лечения в терапии печеночной недостаточности / Д. Е. Кутепов [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – № 2. – С. 65–70.
9. Казаков, Ф. И. Применение гемокарбоперфузии в комплексном лечении больных с гнойно-септическими заболеваниями / Ф. И. Казаков, В. В. Кирковский, А. В. Старостин // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Респ. Беларусь / Витебск. Гос. мед. ун-т; ред. А. Н. Косинец. – Витебск, 2010. – С. 166.
10. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials / F. Zhou // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 580–637.