

¹Сантоцкий Е. О., ¹Дзядзько А. М., ²Королик А. К., ²Дусь Д. Д.,
²Кирковский В. В.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ PROMETHEUS У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

² РНПЦ трансплантации органов и тканей, УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Пациенты с печеночной недостаточностью (ПечН) имеют высокий риск развития почечной недостаточности (ОПН). Развитие гепаторенального синдрома (ГРС), особенно 1-го типа, для пациента имеет плохой прогноз с летальностью до 80 % в течение 2 недель.

Первые попытки экстракорпоральной коррекции печеночной недостаточности с целью удаления гидрофобных метаболитов начались с 1965 г., когда впервые для лечения печеночной недостаточности был применен плазмаферез. Искусственные системы поддержки печени создавались, чтобы попытаться либо способствовать скорейшему восстановлению печени при явлениях острой декомпенсации органа, т. о. способствуя ее регенерации, либо служить «мостом» к трансплантации печени. Среди них — гемодиализ, гемосорбция через угольные гемосорбенты и ионообменные смолы, плазмаферез и плазмообмен, биологические системы [1, 2].

Системы искусственной и биологической поддержки печени, как их принято называть, показали большую способность к элиминации билирубина, аммиака, желчных кислот и др. токсинов. Однако масштабные проспективные исследования, направленные на изучение влияния этих систем на выживаемость еще не завершены ввиду крайней сложности дизайна исследований и отсутствия четких показаний для начала включения заместительной печеночной терапии (ЗПчТ) в комплекс интенсивных лечебных мероприятий. В настоящее время проводятся исследования, позволяющие уточнить и расширить показания к применению ЗПчТ с использованием аппаратуры различных классов [1, 2].

Цель: оценить эффективность заместительной печеночной терапии на аппарате Prometheus у пациентов с ГРС.

В ретроспективное обзорное исследование было включено 36 пациентов с острой и хронической ПчН различного генеза, находившихся на лечении в отделении хирургической реанимации. Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологического фактора ПчН и сравнительная клинико-лабораторная характеристика обследованных групп пациентов представлены в табл. 1, 2.

Всем пациентам проводилась комплексная интенсивная терапия (этиопатогенетическая, посиндромная, органопротекторная), которая не давала достаточно положительного клинико-лабораторного эффекта. Показаниями к включению в комплекс лечебных мероприятий ЗПчТ на фоне неэффективной интенсивной терапии являлись: клинические признаки прогрессирующей ПчН, в первую очередь, быстро нарастающая печеночная энцефалопатия 2 степени и выше, общий билирубин > 200 мкмоль/л, АЛТ > 300 ЕД/л, а также креатинин > 200 мкмоль/л,

олиго-анурия за последние сутки. Экстракорпоральная терапия проводилась на аппарате Prometheus (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) в непрерывном режиме в течение 6–8 часов; скорость кровотока составляла 200 мл/мин, плазмотока — 300 мл/мин, диализата — 300 мл/мин, антикоагуляция осуществлялась с использованием нефракционированного гепарина. Интервал между повторными сеансами составил 36 ± 8 ч.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологического фактора печеночной недостаточности

Группы	п, количество пациентов	Диагноз
1 группа	N = 5 (острая печеночная недостаточность)	2 — резекция печени 2 — первичный нефункционирующий трансплантат 1 — отравление грибами
2 группа	N = 6 (хроническая печеночная недостаточность Child-Pugh, класс B)	3 — цирроз печени аутоиммунного генеза 2 — цирроз печени алиментарно-токсического генеза 1 — цирроз печени вирусного генеза
3 группа	N = 25 (хроническая печеночная недостаточность Child-Pugh, класс C)	12 — цирроз печени алиментарно-токсического генеза 7 — цирроз печени аутоиммунного генеза 1 — цирроз печени вирусного генеза

Таблица 2

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика обследованных групп пациентов

	1 группа	2 группа	3 группа
Энцефалопатия	3–4 ст.	1–2 ст.	2–4 ст.
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	150 (± 50)	250 (± 80)	450 (± 170)
Кожный зуд	Нет	Умеренный	Выраженный
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Дефицит факторов свертывания	+++	+	++
ГРС и ОПП *	++	–	+++
Альбумин, г/л	30 (± 5)	27 (± 6)	24 (± 4)
Средние молекулы, г/л	$0,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$

* ГРС — гепаторенальный синдром; ОПП — острое повреждение почек.

Количество сеансов заместительной печеночной терапии составило в группе 1 1,4 (1–2), в группе 2 — 1,3 (1–2), в группе 3 — 1,2 (1–4). Проведение сеансов экстракорпоральной детоксикации у пациентов 1-й группы приводило к снижению степени выраженности энцефалопатии и клинических признаков отека мозга. Помимо регрессии клинических признаков энцефалопатии отмечалась тенденция к стабилизации гемодинамики, брадикардия сменялась нормосистолией, ультразвуковые признаки отека зрительного нерва регрессировали. Проведение сеансов экстракорпоральной детоксикации у пациентов 2-й группы, где степень печеночной энцефалопатии была наименьшей (табл. 2), приводило к быстрому улучшению неврологического статуса и снижению выраженности кожного зуда. У пациентов 3-й группы после проведенных сеансов ЗПЧТ заметной регрессии клинических признаков отека мозга и кожного зуда не отмечалось по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Кроме того, у пациентов 3-й группы

чаще, чем в 1-й и 2-й группах, отмечалось повторное и относительно быстрое нарастание признаков печеночной энцефалопатии и отека мозга после сеанса детоксикации. В течение первых суток после процедуры у пациентов всех групп отмечалось снижение уровня общего билирубина на 35–42 % от исходного, мочевины на 58–63 %, креатинина на 39–43 %. При этом показатели активности факторов свертывания, антитромбина III, фибриногена, а также содержание альбумина в плазме крови пациентов всех групп оставались неизменными. Из этого мы сделали заключение, что проведение ЗПчТ на аппарате Prometheus не оказывает влияния на систему гемостаза и требует стандартного проведения заместительной терапии недостающих компонентов для поддержания баланса гемостаза и/или гипоальбуминемии.

Несмотря на различную степень поражения печени, у ряда пациентов всех групп на фоне проведения ЗПчТ отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Это проявлялось постепенной регрессией признаков заболевания и частичным или полным восстановлением функции печени. У остальных пациентов через 2–3 суток после проведенной ЗПчТ состояние вновь ухудшалось, что требовало проведения повторных сеансов заместительной печеночной терапии. У 4 пациентов (1 — 1 группы, 3 — 3 группы) повторное использование сеансов детоксикации ЗПчТ в режиме через 2–3 суток, позволило создать промежуток времени, необходимый для поиска донорского органа, а также стабилизировать состояние пациентов до возможного проведения оперативного вмешательства и провести трансплантацию печени.

Был проведен ретроспективный анализ 30-дневной летальности, результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

30-дневная летальность в обследованных группах пациентов

		Выжили	Умерли
Группа 1	с ОТП	1	0
	без ОТП	2	2
Группа 2	с ОТП	0	0
	без ОТП	2	4
Группа 3	с ОТП	3	0
	без ОТП	3	19

ОТП — ортотопическая трансплантация печени.

Следует отметить, что в 3-ю группу вошли наиболее «тяжелые» пациенты с хроническими заболеваниями печени по шкале Child-Pugh [3], поэтому уровень смертности среди них без трансплантации оказался чрезвычайно высок, даже с учетом проведения этим пациентам наибольшего количества сеансов ЗПчТ. К сожалению, вопрос прогноза регенерации функции печени, как при острых, так и при ее хронических повреждениях до сих пор остается не решенным. Так, до сих пор не установлена предиктивная важность таких показателей как протромбиновое время в совокупности с концентрацией билирубина плазмы крови и артериальным рН, пониженный уровень фосфатов плазмы крови, повышенный уровень мочевины крови [4–6]. Даже гистологическое исследование не может быть рекомендовано для определения прогноза восстановления функции печени

при фульминантном гепатите [5]. Ряд факторов, частично отражающих возможности восстановления функции печени представлены в King's College Criteria [6]. Тем не менее, несмотря на клинические сложности прогнозирования регенеративных возможностей печени в каждом конкретном случае, проведение сеансов искусственной поддержки печени на аппарате Prometheus давало возможность либо для самостоятельного восстановления функции печени у ряда пациентов, либо позволяло выиграть время для последующей трансплантации органа.

Таким образом, обобщая имеющийся клинический опыт, можно утверждать, что на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии, включение в комплекс лечебных мероприятий заместительной печеночной терапии с использованием аппаратуры Prometheus позволяет выиграть время для регенерации функции печени или поиска донорского органа для трансплантации. Не вызывает сомнений, что решающим фактором, определяющим эффективность лечения печеночной недостаточности и прогноз в целом, является возможная обратимость поражения печени вне зависимости от этиологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кирковский, В. В.* Детоксикационная терапия при перитоните / В. В. Кирковский. Минск, 1997. С. 190.
2. *Stange, J.* The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis : a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers / J. Stange // *Artif. Organs.* 2002. № 26. P. 103–110.
3. *Child, G. C.* Surgery and portal hypertension / G. C. Child, J. G. Turcott // *The Liver and Portal Hypertension* ; ed. by C. G. Child. Philadelphia, PA : Saunders, 1964. P. 50–76.
4. *Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity / L. E. Schmidt [et al.] // Hepatology.* 2002. № 36. P. 659–665.
5. *Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure / C. Hanau [et al.] // Hepatology.* 1995. № 21. P. 345–351.
6. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure / J. G. O'Grady [et al.] // Gastroenterology.* 1989. № 97. P. 439–445.