

Методы детоксикации организма



Общая классификация

1. Интракорпоральные методы
 - Методы очищения ЖКТ
 - Энтеросорбция
 - Перитониальный диализ
2. Экстракорпоральная очистка крови
 - Сорбционные
 - Методы гемафереза
 - Диализные
 - Фильтрационные
3. Методы физико-химической гемотерапии
4. Сочетание различных методов с целью усиления действия и/или решения специальных задач детоксикации

Определение термина экстракорпоральной детоксикации (по К.Я. Гуревич с соавт. 2003г.)

Под ЭКД понимают направленное количественное и качественное изменение:

- клеточного
- белкового
- водно-электролитного
- ферментного
- газового состава крови путем обработки крови вне организма

Технологии лежащие в основе методов ЭКД

- Мембранная (гемодиализ, ИУФ, ГФ, ГДФ, плазмофильтрация, ЭКМО)
- Центрифужная (плазма- цитоферез, аппаратный, дискретный)
- Сорбционная (ГС, ПС, ЛС, иммуносорбция)
- Электромагнитная (УФОК, ЛОК, магнитная обработка крови)
- Электрохимическая (НЭХО, озонирование крови)
- Преципитационная (различные методы обработки плазмы)
- Сочетания различных технологий

Основные термины ЭОК

- «**Диффузия**» тип транспорта растворенного вещества через полупроницаемую мембрану, при помощи градиента концентрации.
- «**фильтрационный перенос**» процесс фильтрации воды с растворенными в ней веществами по градиенту гидростатического давления
- «**Конвекция**» процесс, в котором растворенные вещества транспортируются через полупроницаемая мембрана, наряду с движением растворителя (**ультрафильтрация**), при помощи трансмембранного градиента давления
- «**Адсорбция**» и «**абсорбция**» связывание и удержание гидрофобного вещества при помощи различных сил межмолекулярного действия, включая гидрофобные взаимодействия, ионное (или электростатическое) сродство, водородные связи,

Гемосорбция (direct hemoperfusion) к истории

вопроса

- Первую попытку использования сорбентов для ЭКО крови предпринял G.Schreiner в 1958г. при отравлении барбитуратами (из-за развития гемолиза операция оказалась неудачной)
- Впервые успешное клиническое применение гемосорбции осуществили греческие авторы они использовали кокосовый уголь в лечении 2-х больных с барбитуровыми отравлениями с выраженным клиническим эффектом. Опубликовано в статье - **“TREATMENT OF SEVERE BARBITURATE POISONING” YATZIDIS H, OREOPOULOS D, TRIANTAPHYLLIDIS D, VOUDICLARI S, TSAPARAS N, GAVRAS C, STAVROULAKI A.//Lancet. 1965 Jul 31;1(7405):216-7**
- В 1964г. Тот же **Yatzidis H.** Сообщил о 20-ти гемоперфузий у больных с ХПН в статье **“RESEARCH ON EXTRARENAL PURIFICATION WITH THE AID OF ACTIVATED CHARCOAL” YATZIDIS H.//Nephron. 1964;72:310-2.**
- По мнению Лопухина Ю.М., Н.Yatzidis считается пионером клинического применения гемосорбции
- Безусловно заслуживают внимания работы канадского ученого Thomas M.S. Chang разрабатывавшего и первым применившим инкапсулированные сорбенты
- В нашей стране развитие гемосорбции связано с именами Лопухина Ю.М., Молодченкова М.Н., (клиническое применение ГС с 1970г.) во II МГМИ., Комарова Б.Д., Лужникова Е.А., Шиманко И. И., Гольдфарба Ю.С. в НИИСП им. Склифосовского при острых отравлениях, и многих других
- Пик использования гемосорбции в нашей стране пришелся на 80-90гг 20века
- Отечественные НИИ и промышленность, в больших масштабах осуществляла разработку и выпуск различных гемосорбентов, **показания к сорбционным методам беспрецедентно расширились**
- Но после практически 30 летнего использования в широкой клинической практике «эра гемосорбции» к началу 2000годов. постепенно закончилась, **возможно и не вполне обоснованно.**
- **В тоже время гемосорбция, как метод экстракорпоральной детоксикации в значительной степени сохранил свои позиции в токсикологии.**

«О МЕРАХ ПО ВНЕДРЕНИЮ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ МЕТОДОВ СОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ» ПЕРЕЧЕНЬ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ из приказа минздрава СССР №34 1987г.)

Заболевания с иммунными нарушениями преимущественно иммунокомплексной природы:

Болезни сердечно - сосудистой системы

- поражение сердца при аллергических реакциях
- ревматизм
- вирусные миокардиты
- постинфарктные синдромы
- кардиты при болезнях соединительной ткани
- кардиомиопатии при аутоиммунных болезнях и

аутоиммунных кризах

Заболевания органов дыхания

- бронхиальная астма
- гранулематоз Вегенера
- фиброзирующий альвеолит
- хронические пневмонии
- пневмониты при системных заболеваниях
- гемосидероз

Заболевания желудочно - кишечного тракта

- стоматит Сеттона
- болезнь Крона
- неспецифический язвенный колит

Заболевания печени

- аутоиммунный хронический активный гепатит
- гепато - церебральная энцефалопатия

Заболевания эндокринной системы

- сахарный диабет и его осложнения (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия)

- сенсибилизация к инсулину
- болезнь Адиссона

Заболевания почек

- гломерулонефрит иммунокомплексной природы
- синдром Гудпасчура

Аллергические заболевания

- поллинозы
- атопический дерматит
- физическая аллергия (к теплу, холоду, солнечным лучам)
- реакции гиперсенсibilизации

Заболевания нервной системы

- аллергический энцефалит
- димиелинизирующие заболевания ЦНС
- медленно текущие вирусные инфекции ЦНС
- рассеянный склероз
- Миастения

Кожные аутоиммунные болезни

- пузырчатка (пемфигус)
- псориаз
- герпес
- крапивница, отек Квинке
- псориатическая артропатия
- токсикодермия

Системные заболевания соединительной ткани

- системная красная волчанка
- ревматоидный артрит
- системная склеродермия
- дерматомиозит
- смешанная соединительнотканная болезнь

Глазные болезни

- эндокринные офтальмопатии
- увеиты
- псевдотумор (хроническое неспецифическое

ПЕРЕЧЕНЬ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ, ПРИ КОТОРЫХ ПОКАЗАНО ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ СОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (2)

2. Нозологические формы и синдромы, протекающие с преимущественным поражением сосудов:

- Атеросклероз
- гиперлипидемия, наследственная гиперхолестеринемия
- ишемическая болезнь сердца, ее осложнения
- коронаросклероз, нестабильная стенокардия
- дисциркуляторная энцефалопатия

Острые и хронические иммуноконфликтные состояния

- кризы отторжения пересаженных органов
- острая ишемия трансплантата
- лекарственная непереносимость

(сывороточная

иммунокомплексная болезнь)

- Системные васкулиты
- аллергические васкулиты кожи
- геморрагические васкулиты
- криопротеинемии, гипергаммаглобулинемии
- узелковый периартериит

Заболевания сосудов нижних конечностей

- облитерирующий эндартериит
- тромбангиит

3. Эндотоксикозы при злокачественных новообразованиях

4. Гнойно - септические осложнения в хирургии, эндотоксикозы:

- острый перитонит, острый панкреатит
- сепсис (септицемия, септикопиемия)
- хронический сепсис
- бактериальные инфекции

5. Ожоговая болезнь

6. Острая и хроническая почечная недостаточность

7. Тромбо - геморрагический синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), синдром массивных гемотрансфузий

Примечание 1:

сорбционные методы рекомендуется применять в комплексной терапии с традиционными методами, при неэффективности последних.

Примечание 2:

применение сорбционных методов терапии в психиатрии, наркологии и при экзогенных отравлениях разрешается в специализированных центрах

Некоторые причины охлаждения к ГС на основе непокрытых сорбентов

- Очень плохая биосовместимость непокрытых сорбентов (в клинической практике в основном использовались два вида:
- Активированные угли растительного происхождения(кокосовый, торфяной, древесный, косточковый и др.)
- Синтетические (растительный материал, к примеру торфяной уголь, ископаемые угли, подвергались специальной физико-химической обработке) СКТ-6, БАУ, СУГС, ФАС, ВНИИТУ, КАУ,СУМС, очень удачная серия азотсодержащих углей СКН, и другие
- Сорбенты на основе синтетических ионообменных смол в настоящий момент переживают бурное развитие из за их способности сорбировать билирубин и желчные кислоты при острой печеночной недостаточности
- Попытки улучшить биосовместимость путем полимерного покрытия, обработке альбумином и.т.д, приводили к снижению сорбционной емкости (с развитием технологий эта проблема стала решаться, но к сожалению не в родном отечестве)
- С другой стороны попытка обойти контакт с форменными элементами крови, то есть путем плазмосорбции, при отсутствии в то время доступных плазмосепараторов, приводило к значительному усложнению и удорожанию метода

основные отрицательные эффекты непокрытых сорбентов

- Низкая эффективность при сепсисе и ПОН
- Выраженная активация системы комплемента
- Травма форменных элементов – усугубление ССВО и коагулопатий
- Значительная активация агрегации тромбоцитов

Вот далеко не полный перечень отрицательных эффектов прямой гемосорбции

Классификация сорбентов

- Неселективные – основная масса отечественных не покрытых сорбентов (при всех прочих достоинствах и недостатках - низкая стоимость, простота использования) областью применения остается в основном токсикология для недиализируемых токсикантов
- Селективные к ним относятся в основном иммуносорбенты с узкой направленностью, к примеру сорбция ЛПНП, холестерина, антител к АЦХ (при миастении), IgM и.т.д.
- сорбенты на основе синтетических ионообменных смол для сорбции билирубина и желчных кислот, и.т.д.,
- используются как правило при плазмсорбции, есть и исключения - новые сорбенты для лечения сепсиса, применяются для прямой гемоперфузии

Назначение- токсикология



Технические характеристики	Adsorba 300 C	Adsorba 150 C
Вещество сорбента	Активированный уголь для гемосорбции	
Вес сорбента	300 г	150 г
Площадь поверхности	300 000 м ²	150 000 м ²
Покрытие	целлюлоза	
Толщина мембраны	3 – 5 микрон	
Сопротивление при Qb=200мл/мин	20 – 30 мм. рт. ст.	
Размер пор	450 микрон (мезапоры)	
наполнитель	нет	Полипропиленовые шары
Длина колонки	245 мм	
Макс. диаметр	87 мм	
Вес	1 кг	0,9 кг
Объем заполнения	260 мл	

Выпускается приблизительно с конца 70-х годов

Вещество	Категория	Вещество	Категория	Вещество	Категория
Acetaldehyde	3	Barbiton	1	Organophosphates	1
Acetaminophen	1	Dextropropoxyphene	4	Orphenadrine	2
Acetic acid	5	Diazepam	4	Oxazepam	4
Adriamycin	2	Dibenzepine	2	Paracetamol	1
Alcohol	5	Dichloralphenazone	2	Paraldehyde	3
Allobarbitol	2	Diethylallylacetamide	1	Paraquat	1
Amanita phalloides	1	Diethylpentenamide	1	Parathion	1
Amitriptyline	4	Digitoxin	1	Penicilline	1
Ammonia	5	Digoxin	4	Pentobarbital	1
Amobarbital	1	Dimethoate	1	Phenaceton	2
Amphetamine	2	Diphenhydramine	2	Phenformine	2
Amylobarbitol	1	Diphenylhydantoin	1	Phenobarbital	1
Aprobarbital	2	Diquat	4	Phenytoin	1
		Doxepin	4	Primidone	1
Barbital	2			Propoxyphane	4
Barbiturates	1	Ethchlorvynol	1		
Benzene	3	Ethyl alcohol	5	Quinalbarbital	2
Benzodiazepine	4			Quinidine	2
Bromide	5	Gloetharimide	1	Quinine	1
Bromisoval	1				
Butanol-1	3	Hexobarbital	1	Salicylate	1
Butobarbital	1	Imipramine	4	Sacobarbital	1
		Isoniazid	1	Shake-poison	5
Camphor	3	Isopropyl alcohol	3		
Carbamazepine	1			Tetrachloroethylene	1
Carbon tetrachloride	1	Levomepromazine	3	Tetrachloromethane	1
Carbromal	1			Thallium	1
Chloralhydrate	2	Meprobamate	1	Theophylline	1
Chloramphenicol	1	Methadone	2	Thiopental	4
Chlordiazepoxide	4	Methanol	5	Thyroid Hormones	1
Chlorpromazine	4	Methaqualone	1	Thyroxin (T ₄)	1
Chloroquin	1	Metalions	5	Trichloroethanol	2
Codaine	3	Methaaximide	1	Trichloroethylene	2
Colchicine	1	Methyl alcohol	5	Trichloroethyl	2
Cyanide	5	Methylparathion	2	Triclofos	2
Cyclobarbitol	2	Methylphenobarbital	2		
		Methyprylon	1	Tricyclic Antidepressants	4
				Triiodothyronine (T ₃)	1

Лекарственные и токсические вещества разделены на 5 категорий:

Категория 1 =
выраженный эффект

Категория 2 = эффект
умеренно выражен

Категория 3 = Эффективен
in vitro

Категория 4 = эффект не
значительный, т.к.

высокий уровень
распределения в-ва в
организме или прочная
связь с альбумином,
низкий уровень свободной
фракции в крови

Категория 5 = эффекта нет

С чем связано возвращение гемосорбции ?(direct hemoperfusion)

- Появление сорбентов с биосовместимым покрытием
- Селективность в удалении медиаторов воспаления
- Эффективность в элиминации крупномолекулярных соединений
- Простота применения
- Возможность комбинации метода в зависимости от клинической ситуации

Современные сорбенты в лечении сепсиса (1)

- Полимиксин В иммобилизированный волоконный гемосорбент – селективная элиминация липополисахорида А (инициирующий фактор грамм-негативного сепсиса)
- Производство – (Toraymixin; Toray Industries, Osaka, Japan)
- Клиническое использование с 1994 г пролечено более 60.000 пациентов в стране производителе
- Стоимость ~ 250 т.р.



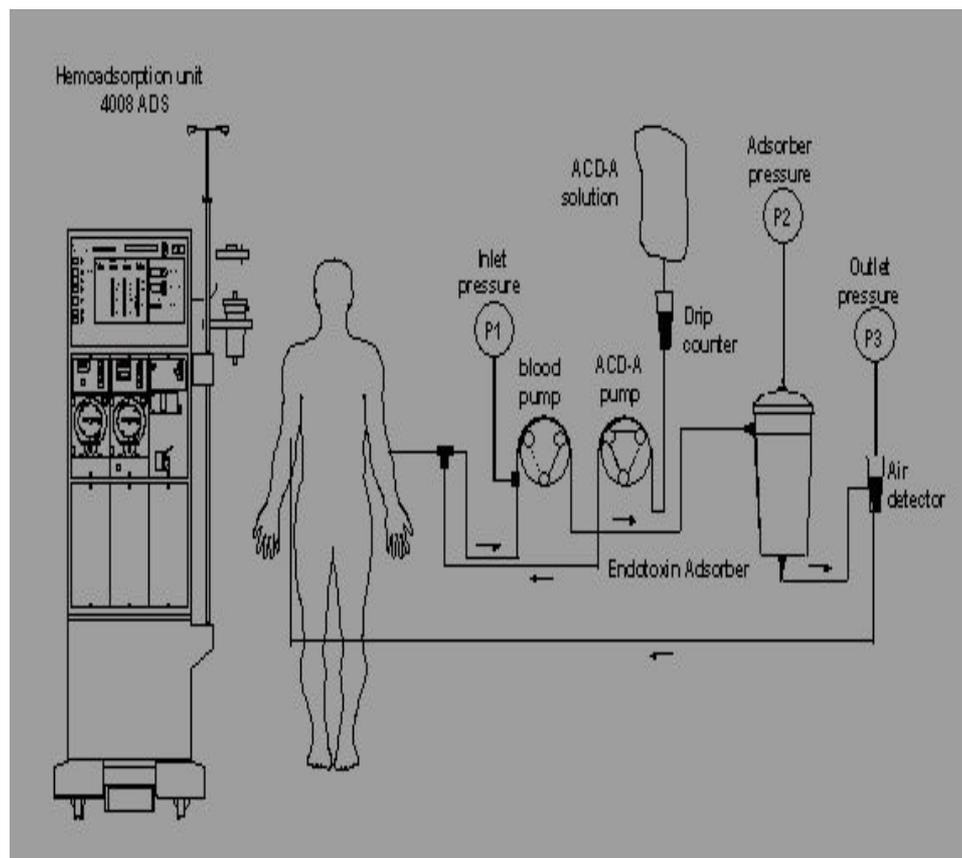
Современные сорбенты в лечении сепсиса (2)

- **ЛПС Адсорбер Alteco®** предназначен для лечения пациентов при эндотоксемии путем селективной адсорбции эндотоксина (липополисахарида) из цельной крови
- В процессе ЛПС Адсорбции отмечается достоверное снижение концентрации в крови эндотоксинов (более 85%-90%), прокальцитонина и провоспалительных цитокинов, стабилизация гемодинамики
- Производство - компания Алтеко Медикал АБ, Швеция
- Стоимость ~ 150 т.р.



Современные сорбенты в лечении сепсиса (3)

- MATISSE® adsorber
иммобилизированный
человеческий альбумин
- Селективная элиминация
липополисахорида А
- Производство (Fresenius
HemoCare Adsorber
Technology GmbH)
- Данные о применении
малочисленны



Современные сорбенты в лечении сепсиса (4)

- CytoSorb™
- гемосорбент предназначен для сорбции цитокинов
- Производство CytoSorbents Corporation USA
- В стадии клинических испытаний 2011-2013гг.



Определения методов

плазмафереза

- Плазмаферез (plasmapheresis) – удаление части плазмы, ввел термин Abel с соавт. (1912г.)
- Плазмообмен (plasma exchange) удаление больших объемов плазмы (от одного и более ОЦП с замещением удаленной плазмы донорской СЗП, альбумином, возмещающими полиионными растворами)
- Терапевтический плазмаферез (ТА -therapeutic apheresis) (TPE-Therapeutic plasma exchange) применяется в основном для обозначения селективных или полуселективных методов обработки плазмы с целью удаления определенного класса веществ, при помощи различных технологий

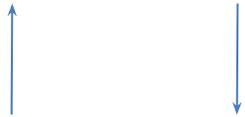
Пространственное распределение общей воды тела (ОВТ) 55-60% МТ

Внутриклеточный = 40%

Внеклеточный = 20%



Интерстициальное пространство = 16%

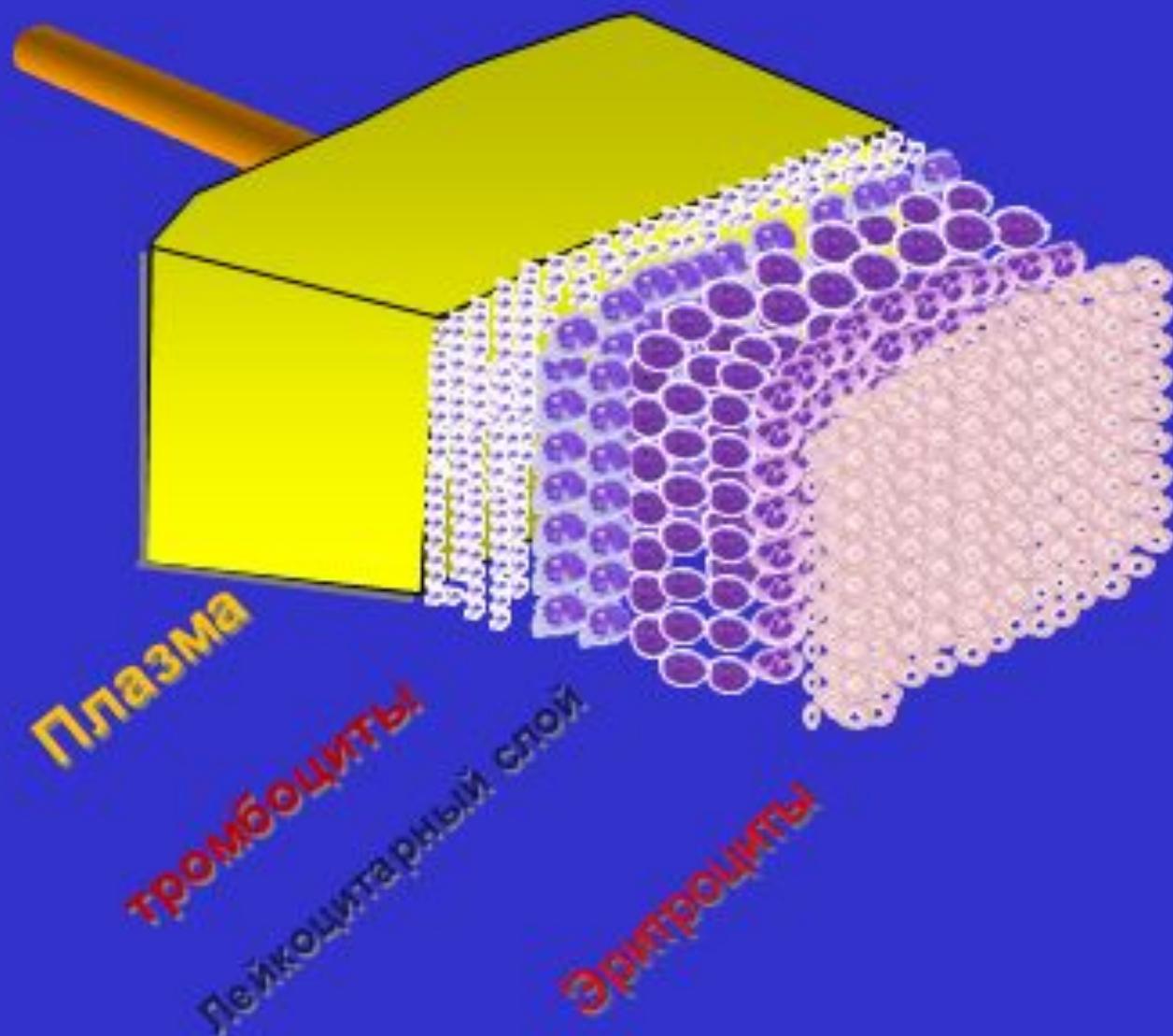


Внутрисосудистое пространство = 4%

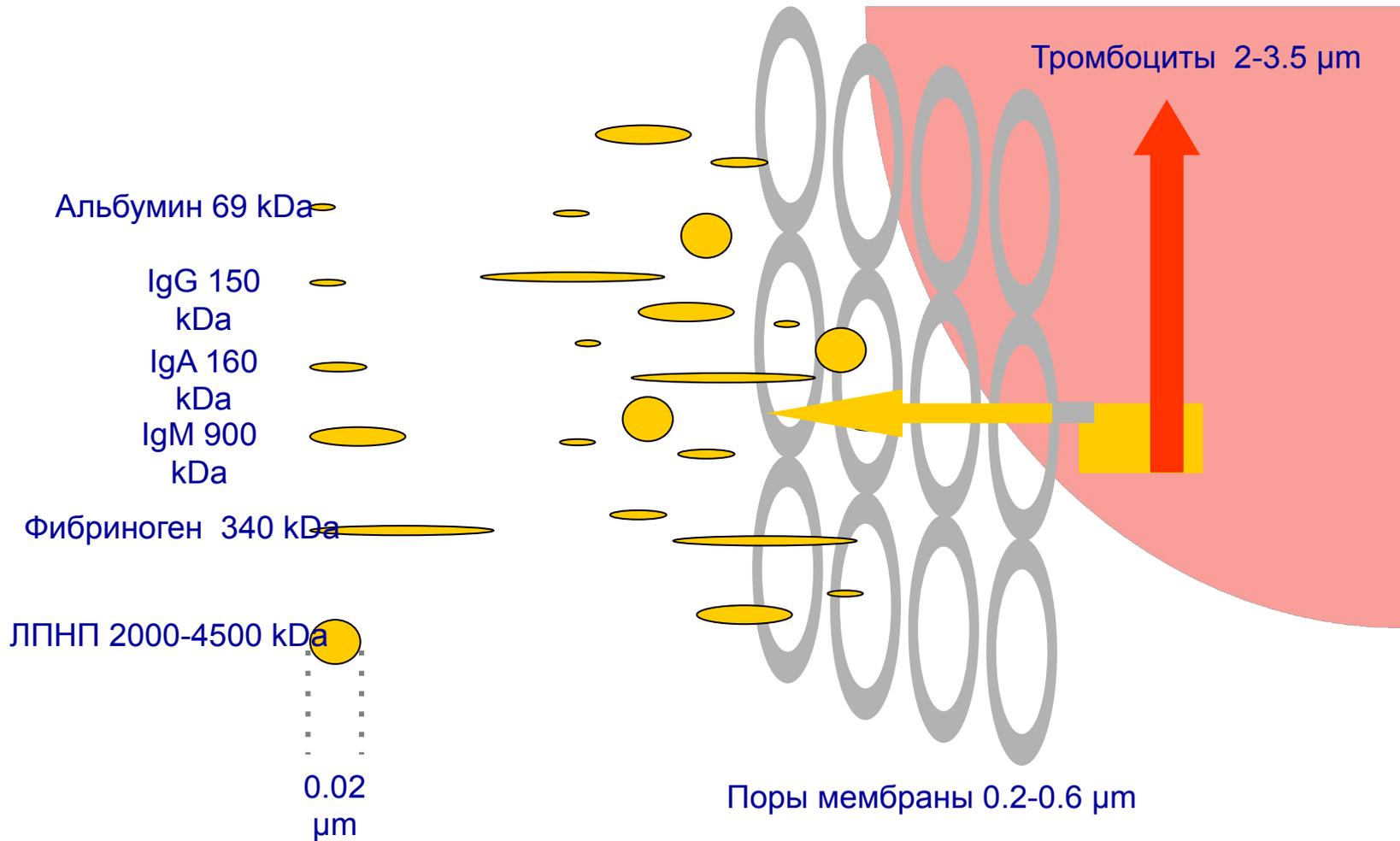


Ванна для ног

Центрифужная сепарация



плазмафильтрация



Аппараты COBE. ®. Spectra™



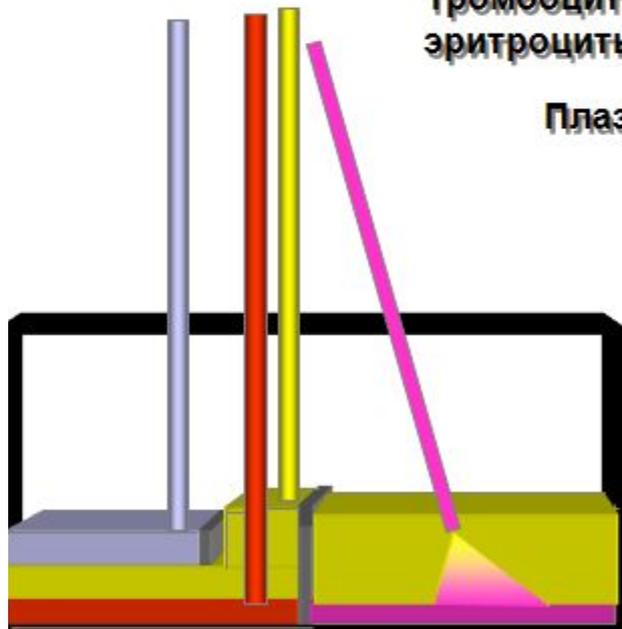
Cobe ®

WB 

лейкоциты 

Тромбоциты и
эритроциты 

Плазма 



Основные эффекты плазмафереза/плазмообмена

• Детоксикация

- элиминация патологических субстанций
- биотрансформации патологических субстанций
- «деблокирование» биосистем детоксикации

• Реокоррекция

- снижение вязкости крови (удаление патологических форм белков крови, тромбоцитарно-фибриновых агрегатов)
- повышение пластичности клеток крови
- снижение агрегационных свойств клеток крови

• Иммунокоррекция

- элиминация антигенов, антител, ЦИК-ов, цитокинов, иммунокомпетентных клеток
- «деблокирование» иммунной системы
- Заместительная иммунокоррекция

Классификация ПА

По технологии

1. Центрифужный

а. Дискретный

(используются пакеты с консервантом и центрифуги)

б. Непрерывный или полунепрерывный (используются сепараторы с роторами)

2. Мембранная – плазмафильтрация осуществляется через мембраны с крупными порами – 0,4-0,6 мк

По принципу элиминации

- 1. Неселективный** (удаляется вся фракционированная плазма с параллельным замещением белковыми, плазмозамещающими и сбалансированными электролитными растворами)
- 2. Полуселективный** (обработка плазмы различными методами преципитации с целью удаления группы веществ к примеру криоглобулинов методом криопреципитации, применение неселективных сорбентов в обработке плазмы, каскадная фильтрация-удаление только крупномолекулярных соединений и сохранение альбумина, реогемаферез, гепариновая преципитация).
- 3. Селективный** (методы иммуносорбционной обработки плазмы на колонках содержащих поликлональные антитела к ЛПНП, специфическим иммуноглобулинам и т.д. (при ряде аутоимунных болезней))

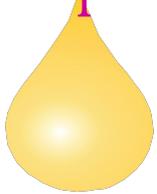
Первичная система

Мембранный фильтр → *Сепарация*

← Центрифуга/центрифуга

Вторичная Система

На выброс



Терапевтический
плазмообмен

Модификация плазмы

Криофильтрация
Гепариновая
преципитация

Плазмафильтрация

Каскадная
фильтрация

Плазмсорбция

Адсорбция на
декстрансульфате
Иммунсорбция

Некоторые современные селективные сорбенты для плазмосорбции

Иммуносорбенты

- колонки ЛНП Липопак® (сорбция атерогенных липидов их холестерина ЛПНП ЛПОНП ЛП(а))
- -колонки Лп(а) Липопак® (эффективная сорбция липопротеида А)
- – колонки Ig Адсопак®. (аутоиммунные заболевания в частности дилатационная кардиомиопатия)

Выпускаются российской компанией НПФ ПОКАРД (коммерческий выпуск с 1998-99гг)

- **Immusorba PH350** (особенно эффективен в лечении миастении и синдроме Гийена-Барре)
- **Immusorba TR350** (рассеянный склероз, ревм. артрит, сист. красная волчанка)

Выпускаются фирмой Asahi Medical co., ltd

Сорбенты на основе синтетических ионообменных смол, применяющиеся для лечения острой печеночной недостаточности

- **Amberlite XAD-7** (покрытый альбумином)
- **Medisorba BL-300**
- **Plasorba BR 350**

Эффективны в сорбции билирубина, желчных и ароматических кислот при фульминантных формах печеночной недостаточности, аналоги используются в системах «MARS» и «Prometheus»

Центрифугирование (дискретное) против мембранной фильтрации



Плюсы для гравитации

- Максимальная простота
- Минимальная антикоагуляция
- Меньше проблем с сосудистым доступом
- Удаление гигантских молекул: аномальные протеины, клеточный детрит, фибрин-тромбоцитарные комплексы (что важно при лечении ДВС и тромботических синдромах)

Минусы

- Ограничение при нестабильной гемодинамике
- Грубая сепарация крови
- Потеря тромбоцитов
- Механический гемолиз
- Цитратная интоксикация
- Длительность процедуры

Плюсы для фильтрации

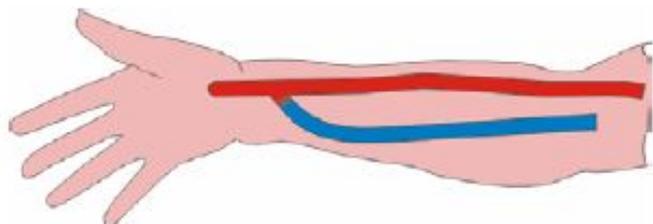
- Нет потерь тромбоцитов
- Постоянный ток плазмы с возможностью «on line» обработки плазмы
- Более стабильная гемодинамика
- Процедура короче

Минусы

- Необходимость в более сложной и дорогостоящей аппаратуре и расходном материале
- Постоянная антикоагуляция
- Тромбоз фильтра
- активация системы комплемента
- механический гемолиз
- Ограничение в удалении гигантских молекул

Сосудистый доступ

- Периферическая вена
- АВ-фистула
- Центральная вена



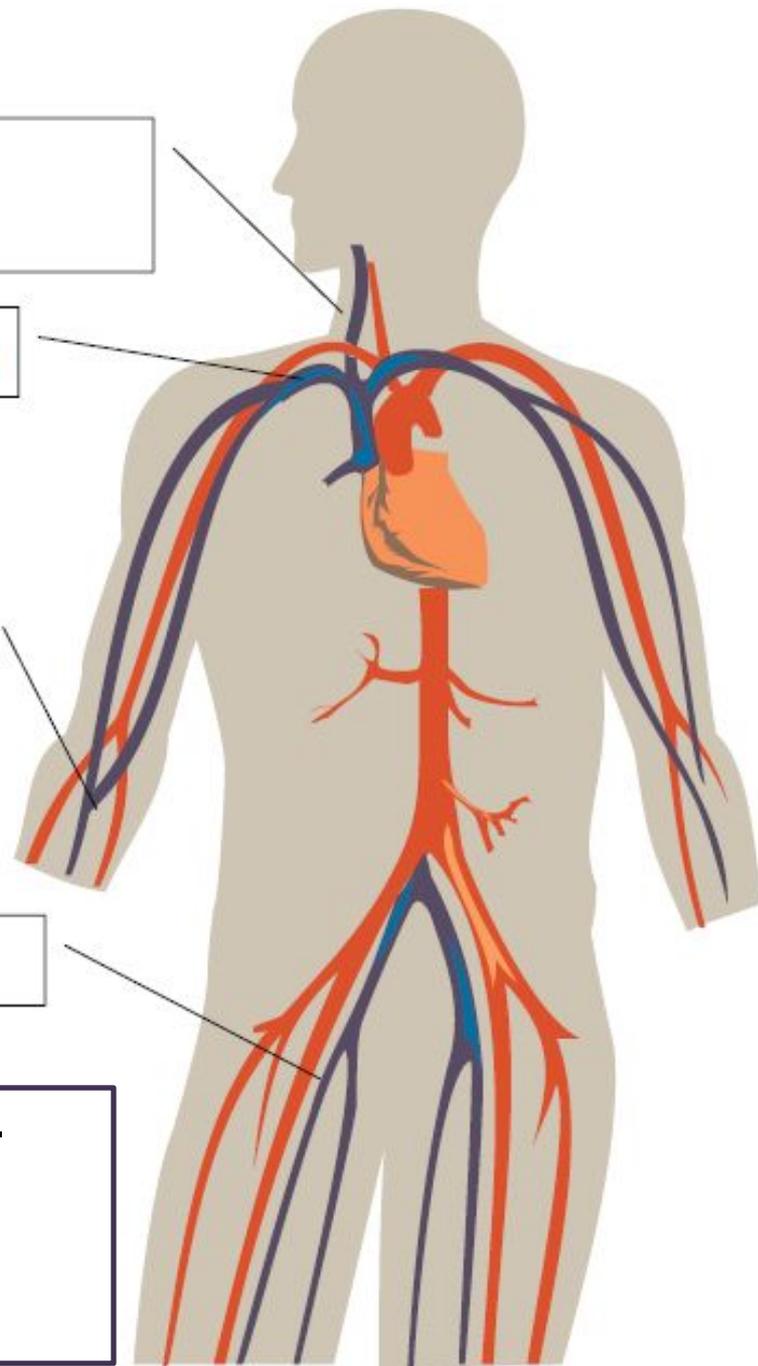
Катетеризация центральной вены 2х-просветным катетером или двух центральных вен

V. jugularis interna

V. subclavia

V. cubitalis

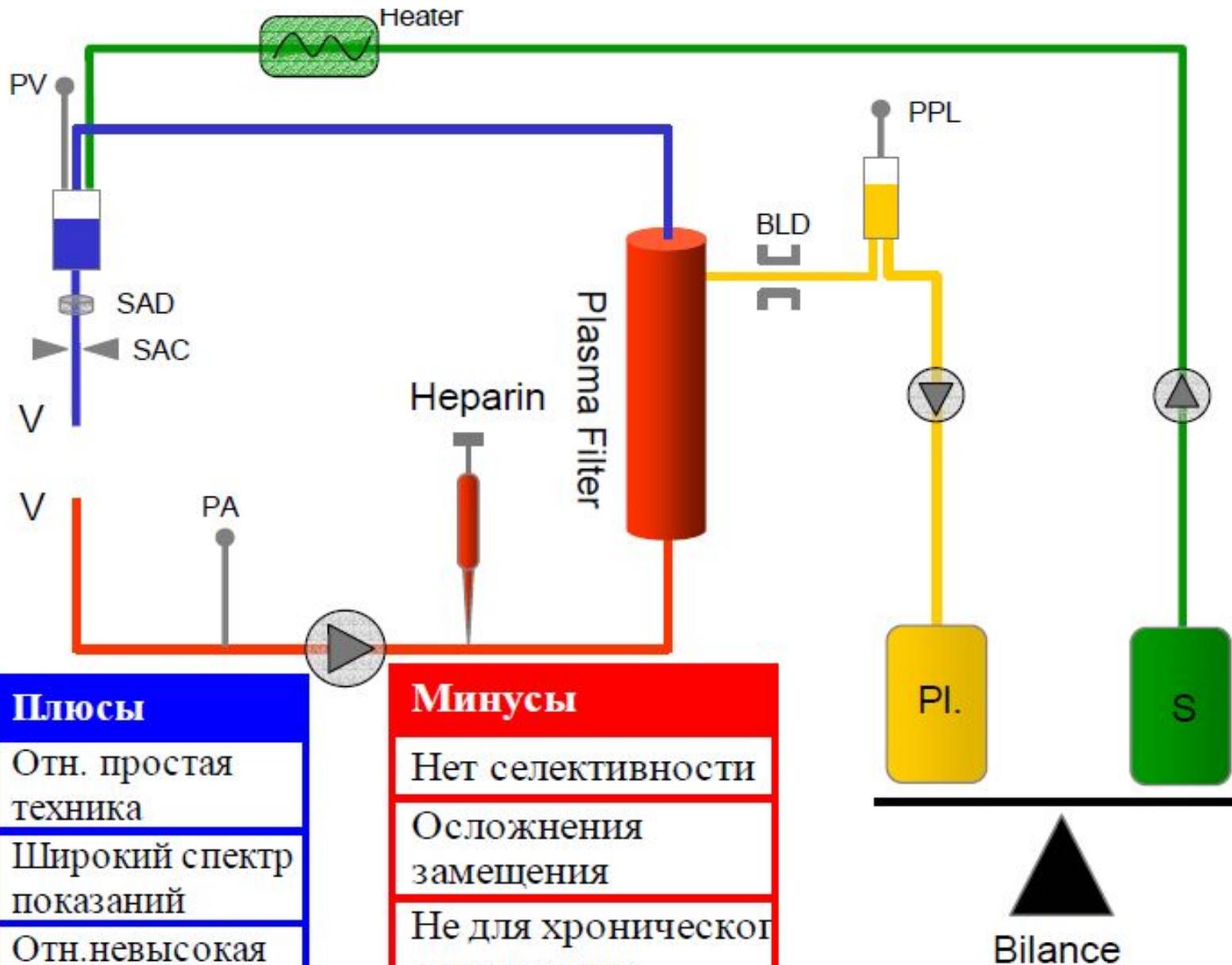
V. femoralis



Антикоагуляция

Гепарин	Стандартный метод, контролируемый по РТТ/АСТ, риск тромбоцитопении, антагонист - протамина
Минимальная гепаринизация	В случае риска кровотечения,
Интермиттирующая гепаринизация	Почасовое введение, риск тромбоцитопении, антагонист – протамина, контроль по РТТ/АСТ
Регионарная гепаринизация	Гепарин – до фильтра, протамина – после фильтра, снижение риска кровотечения
Без гепарина	Циркуляция в течение 30 мин 2 л промывочного раствора с 20000 ЕД гепарина
Низкомолекулярный гепарин	В случае риска кровотечения, контроль по Anti F Ха
Данапаронд	Гепариноподобное соединение. В случае риска кровотечения, контроль по Anti F Ха
Гирудин	При противопоказаниях к гепарину. Период полураспада – 2 дня
Цитрат	Тринатрийцитрат до фильтра, CaCl ₂ после фильтра, гипокальциемия, алкалоз
Простациклин	Часто используется с гепарином, ингибитор агрегации тромбоцитов, гипотензия
Nafamostat Mesilate	Ингибитор образования тромбина

Неселективный плазмообмен (в данном случае фильтрационный)



Плюсы

- Отн. простая техника
- Широкий спектр показаний
- Отн. невысокая стоимость

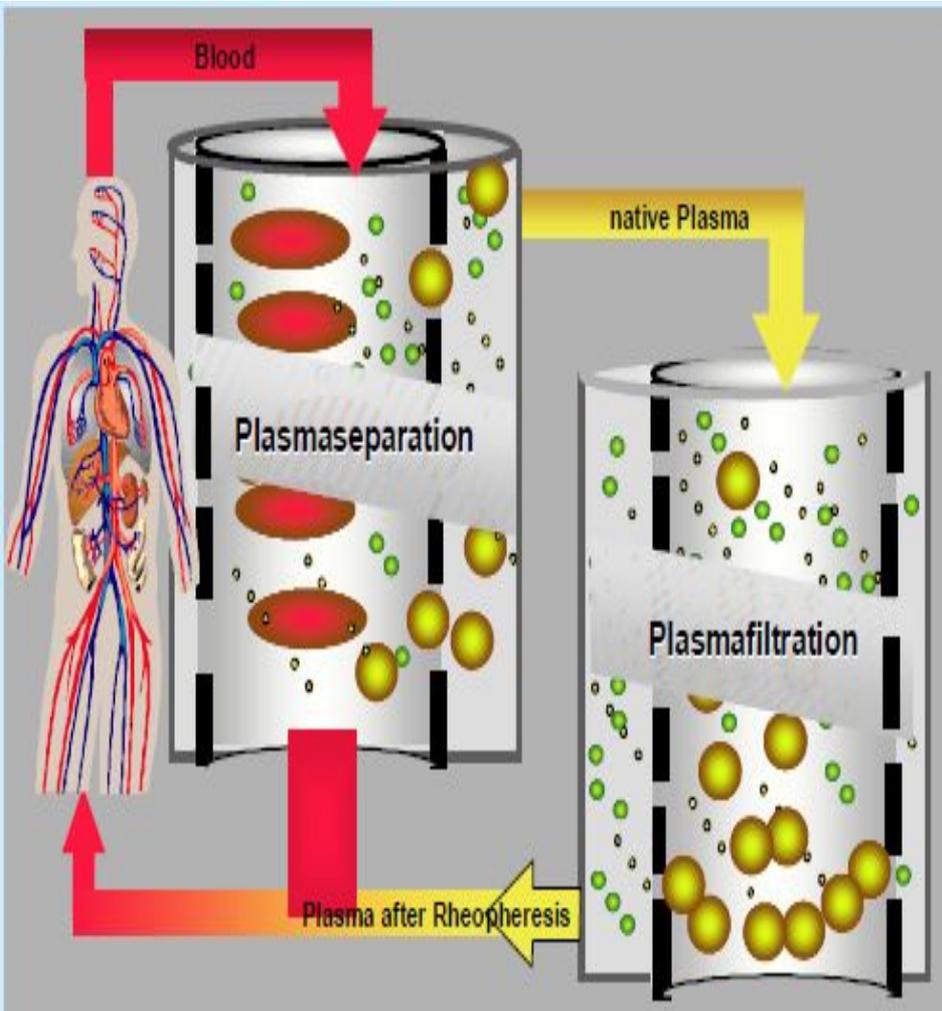
Минусы

- Нет селективности
- Осложнения замещения
- Не для хронической применения

Balance

Схема каскадной плазмафильтрации (реоферез)

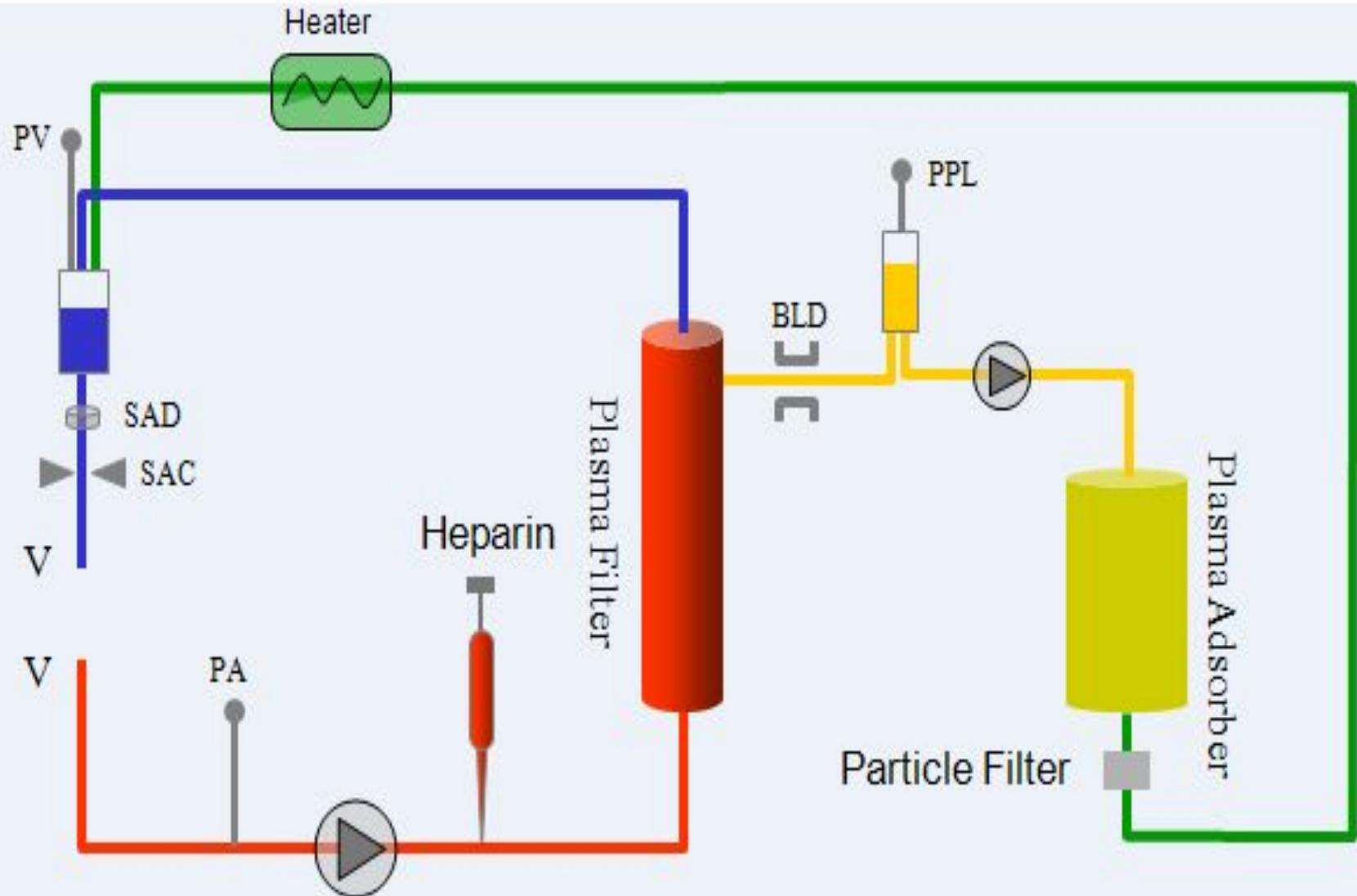
Фильтрация реологически активных крупномолекулярных белков плазмы



-59%	LDL-cholesterol	2.500.000 D 21 nm
-51%	IgM	app. 1.000.000 D
-50%	α 2-Macroglobulin	725.000 D
-43%	Fibronectin	450.000 D
-59%	Fibrinogen	340.000 D
-55%	von Willebrand factor	250.000 D (monomer)

Непосредственный эффект – пульсовое уменьшение вязкости плазмы и как следствие значительное улучшение тканевого плазма- и кровотока

плазмосорбция



ГЕМОДИАЛИЗ

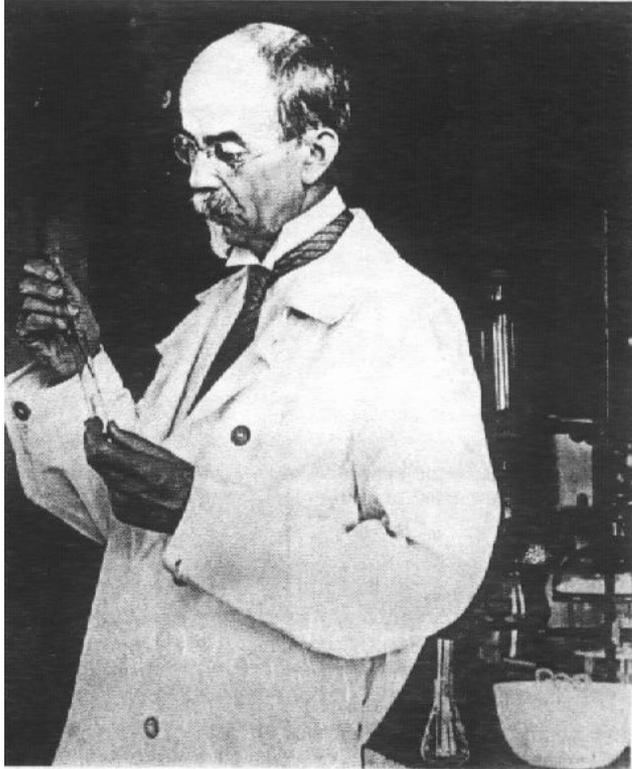
Немного истории (1)



Томас Грэхэм (1805-1869).

В 1854 г. шотландский профессор химии Томас Грэхэм опубликовал свой труд "Осмотическая сила" (Graham T. Osmotic force. Philo Trans R Soc Lond. 1854;144:177-228.), где впервые описал применение полупроницаемой мембраны из обработанного пергамента для разделения коллоидных и кристаллоидных растворов. Томас Грэхэм спроектировал диализатор в форме "обруча", экспериментально доказав **законы диффузии и осмоса, ставшие классическими** и заложившие основы современного диализа. Процесс диффузии кристаллоидов через пергаментную бумагу был назван **диализом** (Graham T. Liquid diffusion applied to analysis. Phil Trans Rov Soc, London 151: 183, 1861.)

Немного истории (2)



Джон Джекоб Абель (1857- 1938).

Следующим важнейшим этапом в истории развития гемодиализа является создание первого устройства для удаления растворенных в крови животных веществ через полупроницаемую мембрану в фармакологической лаборатории Медицинской школы Джона Хопкинса в Балтиморе спустя почти 50 лет. Джон Джекоб Абель и его коллеги Раунтри (Rowntree) и Тёнер (Turner) (3) проводили экспериментальные исследования на нефрэктомированных собаках при помощи своего аппарата "vividiffusion", который они назвали **искусственной почкой**. Они показали, что с его помощью у животных могли быть удалены существенные количества небелкового азота. Однако площадь диализирующей поверхности ($0,32 \text{ м}^2$) в их аппарате была небольшой и недостаточной для применения у человека.

Абель использовал в качестве противосвертывающего средства гирудин, который он получал по собственной методике разрушением головок пиявок.

Немного истории (3)



**Джордж Хаас
(1886-1971)**

Первый клинический гемодиализ больному уреемией выполнил врач из Германии Джордж Хаас в октябре 1924 г. В качестве антикоагулянта он использовал очищенную форму гирудина, антигенные свойства которого не позволили проводить процедуры более 30-60 минут. В 1925 г. Хаас после многих неудач смог произвести свою первую партию гепарина, внимание к которому привлекла работа американских профессоров Ховелла и Холта (1918)*. В экспериментах на животных Хаас выявил высокую эффективность гепарина и в 1927 г. впервые использовал его в лечении больного гемодиализом.

Таким образом, Хаас впервые сложил все части вместе. Он разработал диализатор с большой поверхностью мембраны (1,5-2,1 м²), нашел рабочую мембрану с адекватным распределением крови, стал применять насос по крови и очищенную форму гепарина.

Немного истории (4)

К 1943 г. Кольф совместно с Берком (6) создал аппарат с большой поверхностью мембраны, пригодный для клинического применения.

Аппарат представлял собой цилиндрический барабан, на который наматывали целлофановую трубку длиной 30-40 м. Нижняя часть вращающегося в горизонтальной плоскости барабана погружалась в стационарный резервуар, содержащий 70 л (позднее 100 л) диализирующего раствора.

С 17 марта 1943 г. по 27 июля 1944 г. на его аппарате лечилось 15 больных, и только один выжил. Это был мужчина, леченный сульфаниламидами от долевой пневмонии. Анурия на фоне лечения сульфаниламидами была в то время частым осложнением. Больному проведена одна процедура гемодиализа со снижением мочевины крови от 220 до 102 мг%. На следующий день мочеточники больного были разблокированы от сульфаниламидных кристаллов, и у больного восстановился диурез. Сам Кольф считал, что применение искусственной почки не было определяющим фактором в выздоровлении этого больного.

Поэтому первой больной, которая выжила благодаря лечению искусственной почкой, считается пациент №17 - 67-летняя женщина, поступившая 3 сентября 1945 г. с ОПН, также вероятно вызванной сульфаниламидами, назначенными ей по поводу холецистита. Состояние ее прогрессивно ухудшалось. Уровень мочевины крови увеличился от 200 до 400 мг%. Гемодиализ продолжался 11 часов. Кольфу удалось вывести больную из уремической комы. Функция почек восстановилась, и больная осталась в живых. 11 сентября 1945 г. Кольф смог продемонстрировать, что его устройство эффективно для лечения больных с ОПН. **Это было критической вехой в развитии гемодиализа, потому что впервые был осознан его спасительный потенциал.**



Вильям Кольф

Немного истории (4)



Белдинг Скрибнер, посетив Европу, натолкнулся на один из диализаторов Киила и купил его за 1000 \$. Возвратившись в Сиэтл с устройством, ему удалось за 6 месяцев воспроизвести первый диализатор Киила, который не пропускал и не шунтировал кровь из одной дорожки крови в другую. Важнейшим усовершенствованием было дальнейшее уменьшение объема заполнения кровью за счет сокращения количества секций диализатора до двух (в оригинальной модели было 4 секции) и некоторого изменения геометрии потока диализирующего раствора.

Началом хронического гемодиализа считают 1960 г. Это стало возможным благодаря тому, что Белдингу Скрибнеру и Вейну Квинтону удалось решить проблему долговременного сосудистого доступа. 10 апреля 1960 г. на чикагской встрече ASAIO Квинтон (Quinton), Диллард (Dillard) и Скрибнер впервые сообщили об устройстве, позволившем проводить повторные процедуры гемодиализа больным с ХПН. Две канюли из тонкостенных тефлоновых трубок имплантировались в лучевую артерию и подкожную вену (v. Cephalica) в нижней части предплечья. Наружные концы шунта соединялись изогнутой тефлоновой байпасной трубкой.

Белдинг Скрибнер

1854	Томас Грэхэм (Thomas Graham)	Определение законов диффузии и осмоса , термин " <i>диализ</i> "
1913	Джон Джекоб Абель (John Jacob Abel)	Первый экспериментальный гемодиализ (на собаках), термин " <i>искусственная почка</i> "
1916	Джей Маклин (Jay McLean)	Открытие гепарина
1924	Джордж Хаас (George Haas)	Первый клинический гемодиализ (больной с уремией)
1943	Вильям Кольф (Willem Kolff)	Первый аппарат "Искусственная почка", пригодный для клинического применения
1945		Первый больной, спасенный благодаря гемодиализу
1946		Первое руководство по гемодиализу
1946	Нильс Олваль (Nils Alwall)	Первый диализатор с контролируемой ультрафильтрацией
1960	Фредерик Киил (Frederik Kiil)	Первый эффективный и надежный диализатор
1960	Белдинг Скрибнер (Belding Scribner)	Тефлоновый а/в шунт Скрибнера-Квинтона Начало хронического гемодиализа
1966	Джеймс Чимино (James Cimino)	Артериовенозная фистула
1967	Ричард Стюарт (Richard Stewart)	Капиллярный диализатор

- «Стандартный гемодиализ» – используется в качестве заместительной почечной терапии при терминальной стадии хронической почечной недостаточности и при лечении неосложненных форм острой почечной недостаточности
- Используются низко-проницаемые мембраны «Low-Flux» (удаляются низкомолекулярные водно-растворимые соединения с м.в. до 5000 дальтон)
- Основной способ массопереноса осмотическая диффузия + фильтрационный перенос (ультрафильтрация)
- Эффективный контроль уремии, водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия
- Не эффективен в удалении среднемолекулярных соединений
- Модификации интермиттирующего диализа (длительность не более 12 часов:
 1. продленный ежедневный диализ (Extended Daily Dialysis (EDD))
 2. Медленный низкоэффективный диализ (Slow Low-Efficiency Dialysis (SLED) если используется ежедневно (SLEDD))

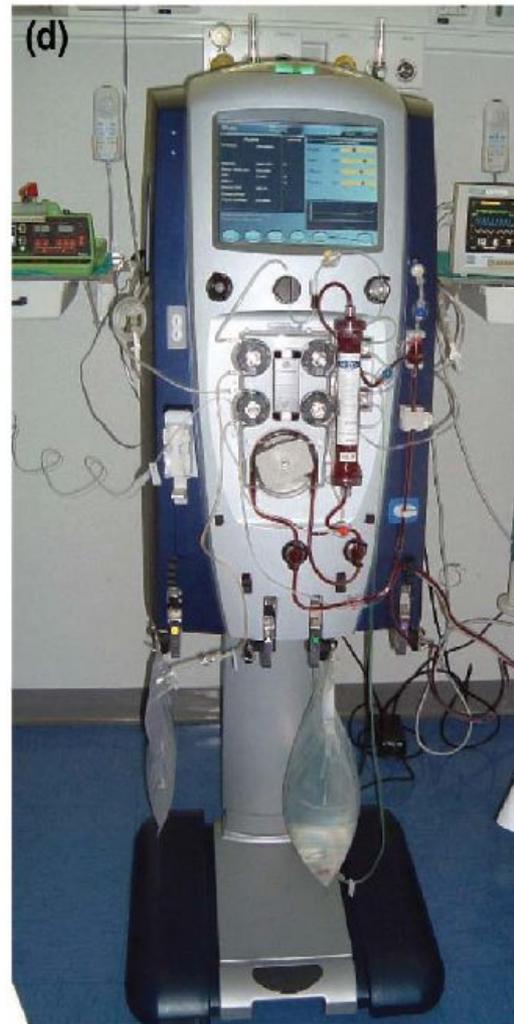
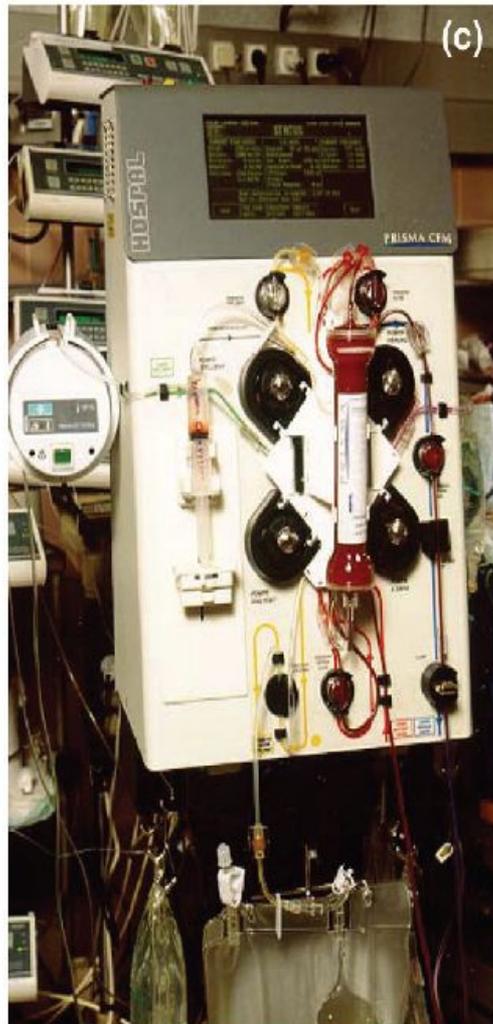
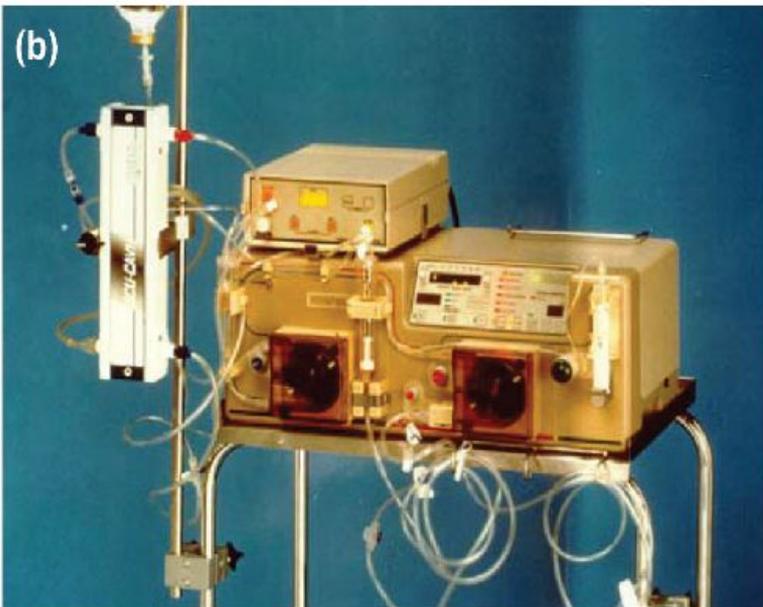
Аппарат «искусственная почка»

- «интермиттирующая» изолированная ультрафильтрация
- «интермиттирующий» гемодиализ (IHD)
- «интермиттирующая» гемофильтрация (с on-line приготовлением возмещающего раствора)
- «интермиттирующая» гемодиафильтрация (on-line)



Гемофильтрация

- первоначально разрабатывалась специалистами гемодиализа для лечения больных с ХПН, когда стало ясно, что существенный вклад в интоксикацию вносят среднемолекулярные вещества, не удаляемые ГД
- Используются высокопроницаемые мембраны «high-flux» проницаемые для веществ с м.в. до 50000 дальтон
- Метод массопереноса конвекция
- Требуются стерильные замещающие растворы (электролитный и буферный состав равноценен нормальному составу плазмы крови)
- Эффективна в удалении водно-растворимых, так называемых, средних молекул
- Низко-эффективна в удалении мочевины и креатинина по сравнению с ГД (за одинаковый промежуток времени)
- Этот недостаток перекрывается длительностью процедуры
- Малоэффективна в удалении протеин-связанных средних молекул
- Гемофильтрация очень быстро привлекла внимание специалистов интенсивной терапии



Multifiltrate



Prismaflex



Diapact CRRT



Acquarius



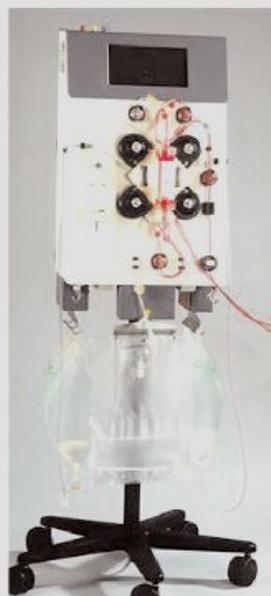
Equa-Smart



BM25



Prisma



HF 400



Hygeia plus



Performer LR



Аппарат LYNDA®



Уникальная методика лечения сепсиса, септического шока
CPFA-спаренная плазмофильтрация адсорбция – лечение сепсиса и септического шока

Методика лечения больных с респираторным дистресс синдромом
AVYLCAP (VV ECCO₂R модификация ECMO) - экстракорпоральная мембранная оксигенация

SCUF - медленная непрерывная ультрафильтрация

CVVH - непрерывная вено-венозная гемофильтрация

IHF-HVHF - прерывистая гемофильтрация/высокообъемная гемофильтрация

CVVHDF - непрерывная вено-венозная гемодиализация

IHDF - прерывистая гемодиализация

Проводятся у больных с выраженной гипергидратацией, сердечной недостаточностью, нарушениями микроциркуляции, перитонитом.

CVVHD - непрерывный вено-венозный гемодиализ

IHD-SLED - прерывистый гемодиализ медленный продолжительный диализ

Позволяют лечить больных с острой и хронической почечной недостаточностью, передозировкой лекарственными препаратами.

HP – гемоперфузия

При острых отравлениях

PEX - плазмаобмен

Проводится при тяжёлой коагулопатии как проявлении ДВС-синдрома, печёночной недостаточности, гемолизе, рабдомиолизе.

МУЛЬТИФИЛЬТРАТ

I max. 12 kg II max. 12 kg

HVCSVH Типы процедур Тест системы 100%

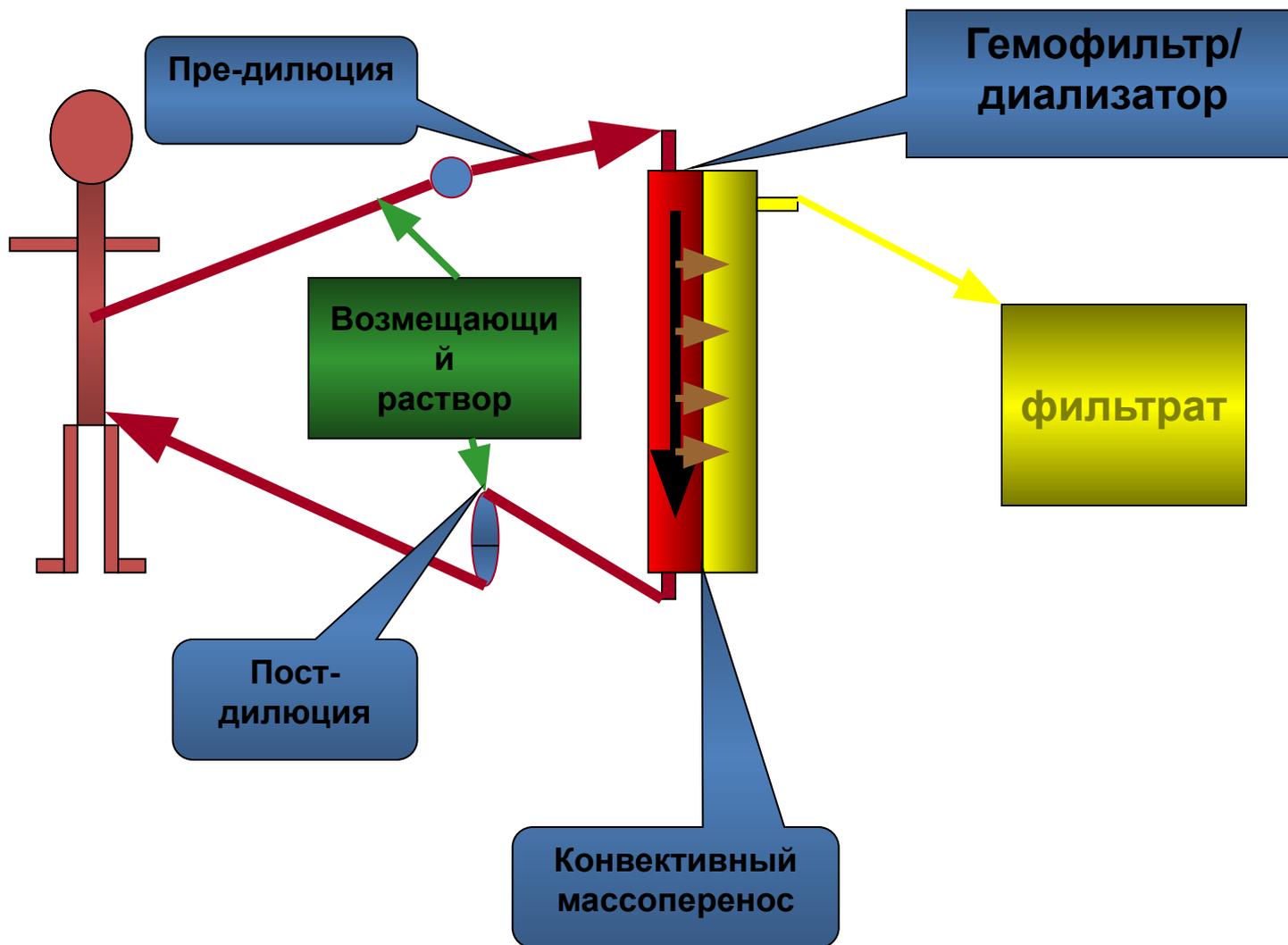
SCUF	Медленная непрерывная ультрафильтрация
CVVH	Непрерывная веновенозная гемофильтрация
HVCSVH	Высокообъёмная веновенозная гемофильтрация
CVVHDF	Непрерывная веновенозная гемодиализация
CVVHD	Непрерывный веновенозный гемодиализ
MPS	Мембранная плазмасепарация
HP	Гемоперфузия

Выберите тип процедуры [OK] для подтверждения!

Типы процедур Подготовка Параметры процедуры Процедура Конец процедуры Системные параметры



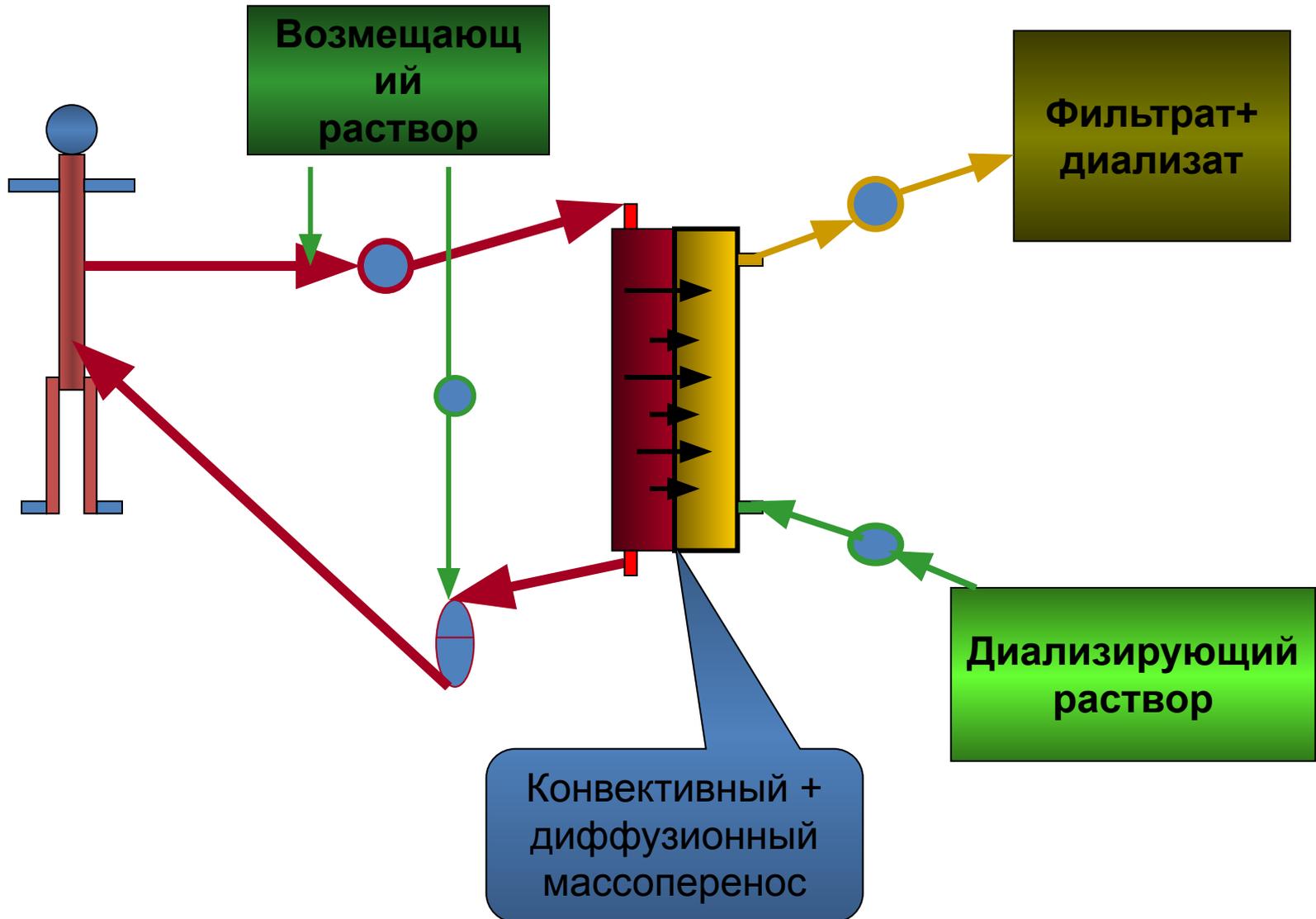
Принципиальная схема гемофильтрации



Гемодиализация

- соединение преимуществ диффузного и конвективного массопереноса
- Является “**ЗОЛОТЫМ**” стандартом лечения осложненных форм острой почечной недостаточности в интенсивной терапии и реанимации, особенно если ОПН компонент ПОН
- Используются высокопроницаемые мембраны
- Требуются стерильные замещающие и диализирующие растворы (электролитный и буферный состав равноценен нормальному составу плазмы крови)

Принципиальная схема гемодиализации

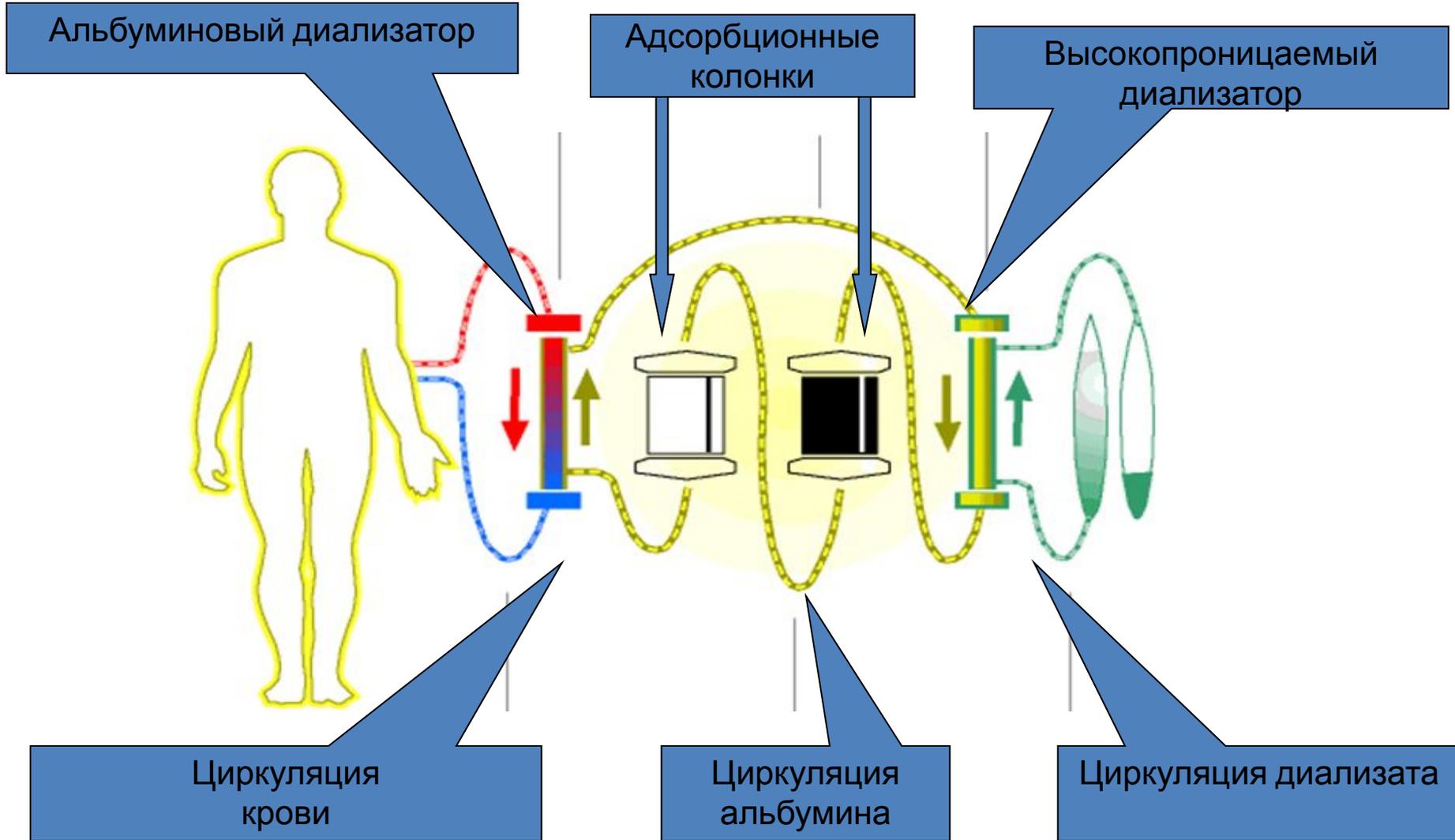


**искусственная печень » MARS, Prometheus, »
одноходовой альбуминовый диализ (SPAD)**

**Необходимость создание этих систем
обусловлена:**

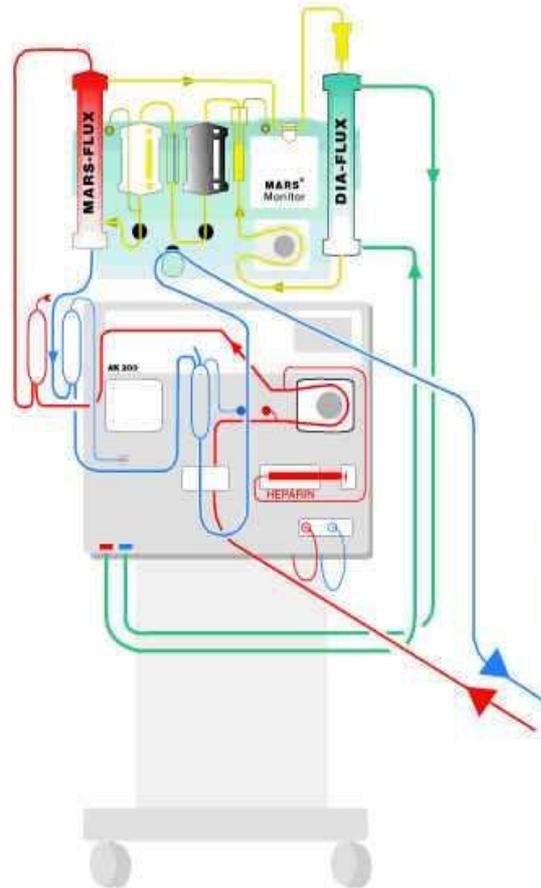
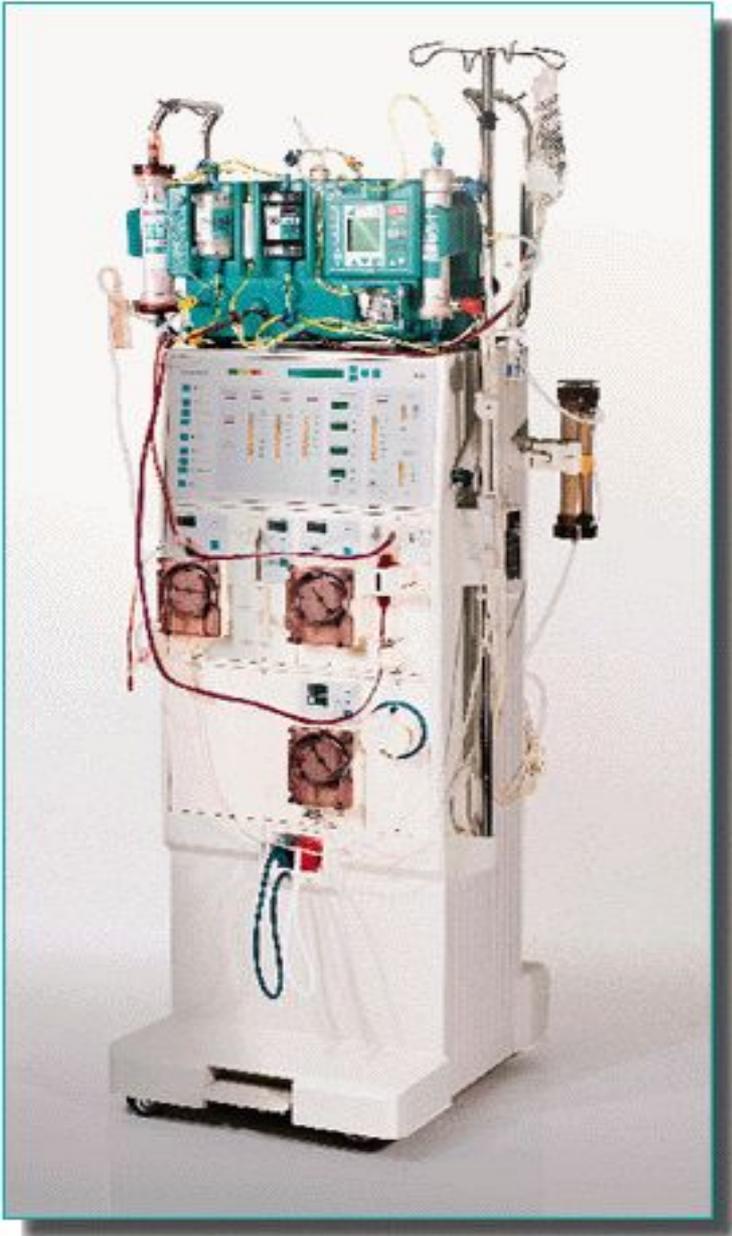
- Отсутствием эффективных методов детоксикации при печеночной недостаточности
- Низкой эффективностью существующих методов в удалении билирубина, желчных кислот и.т.д.
- Необходимостью удаления средне- и крупномолекулярных соединений связанных с белком, гидрофобных соединений.

Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система (MARS)

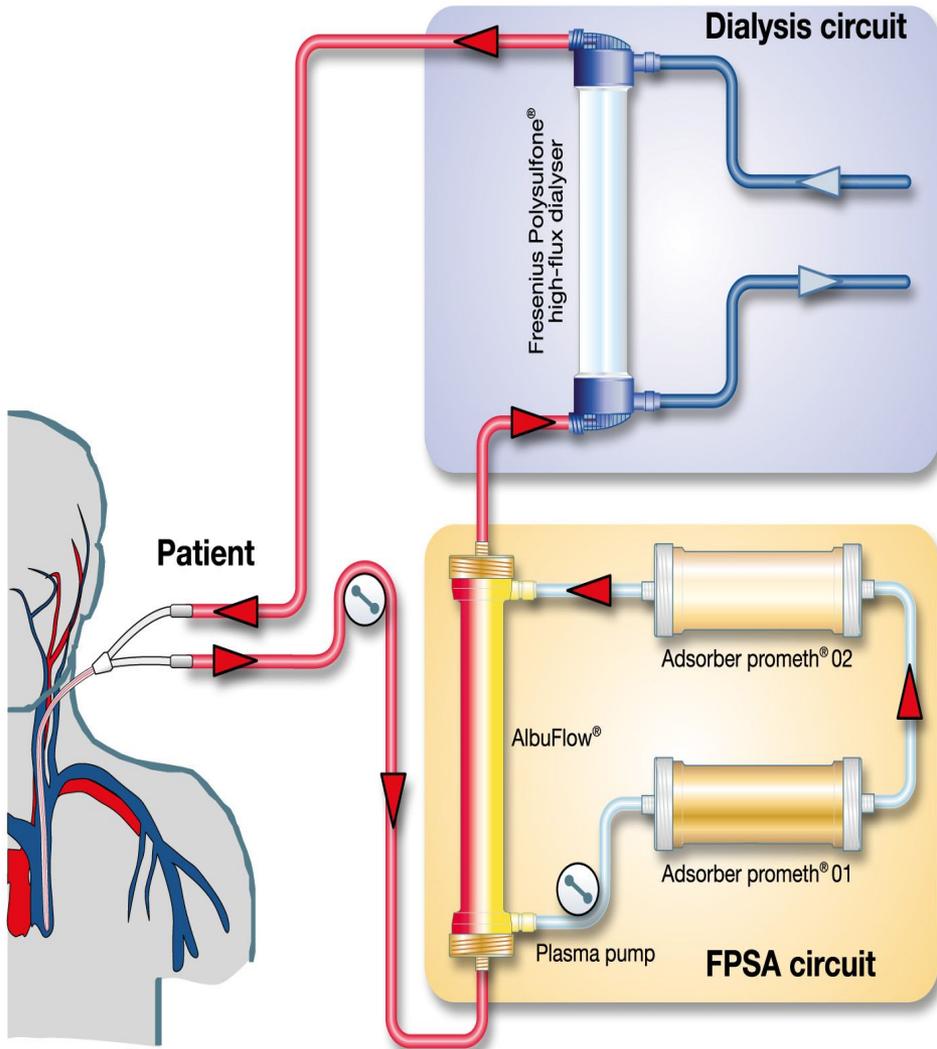


MARS

MARS[®] and Gambro AK 200



Prometheus



Что можно элиминировать?

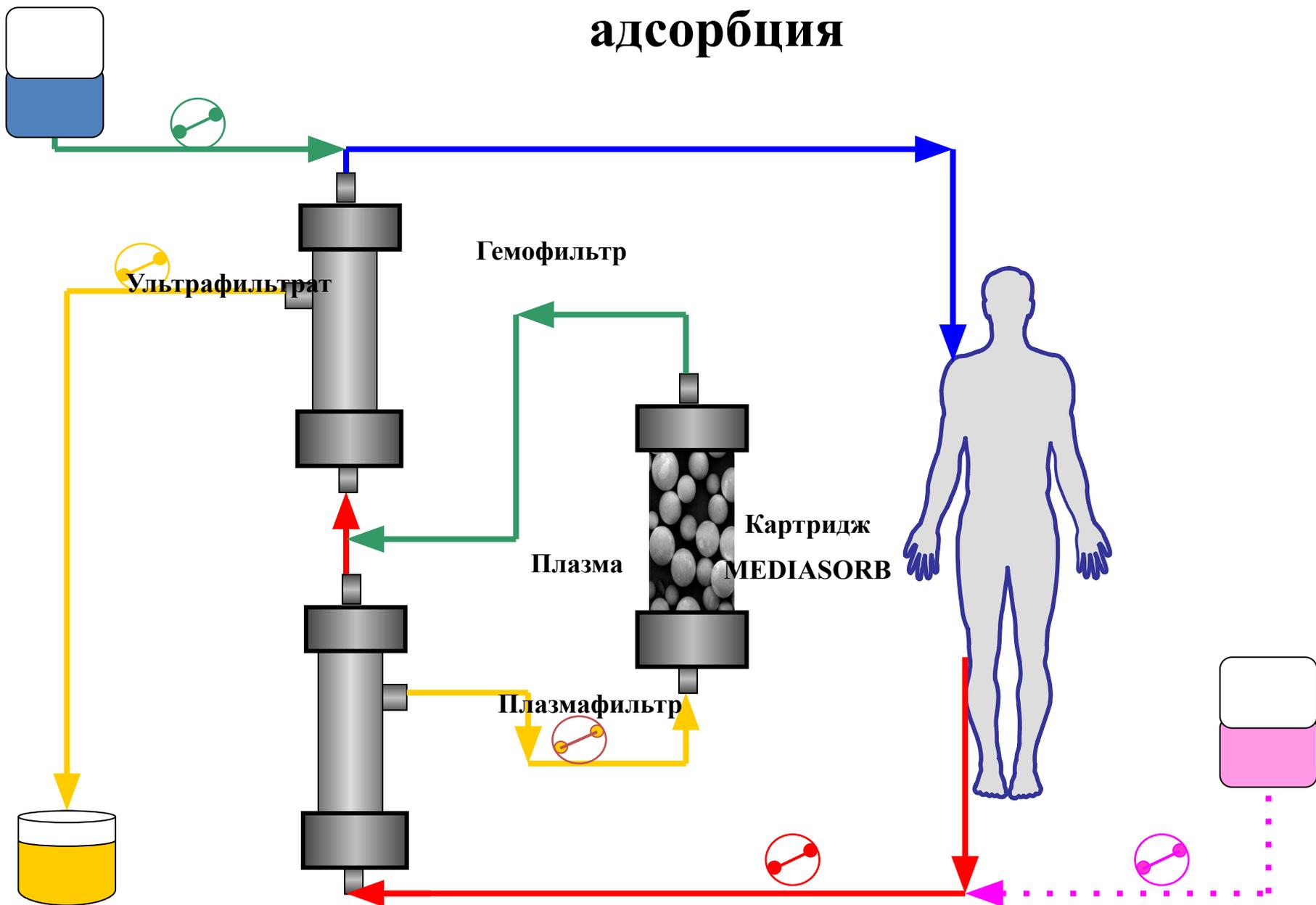
Диализирующиеся и альбумин-связанные токсины

	Токсин	Симптомокомплекс	Элиминация
Водо- раство- римые	Аммиак	Энцефалопатия	Диализ
	Креатинин, моч-на	Гепаторен. синдром	Диализ
	Билирубин	Энцефалопатия prometh 02	Диализ/
	Бензодиазепины	Энцефалопатия	prometh 01
Альбумин связанные	Аром.аминокислоты	Энцефалопатия	prometh 01
	Желчные кислоты	Прурит «нестерпимый зуд»	prometh 01
	Окись азота (NO)	Гемодин.нарушения	prometh 01
	Индол, Фенол	Энцефалопатия	prometh 01

CVVHDF – SPAD

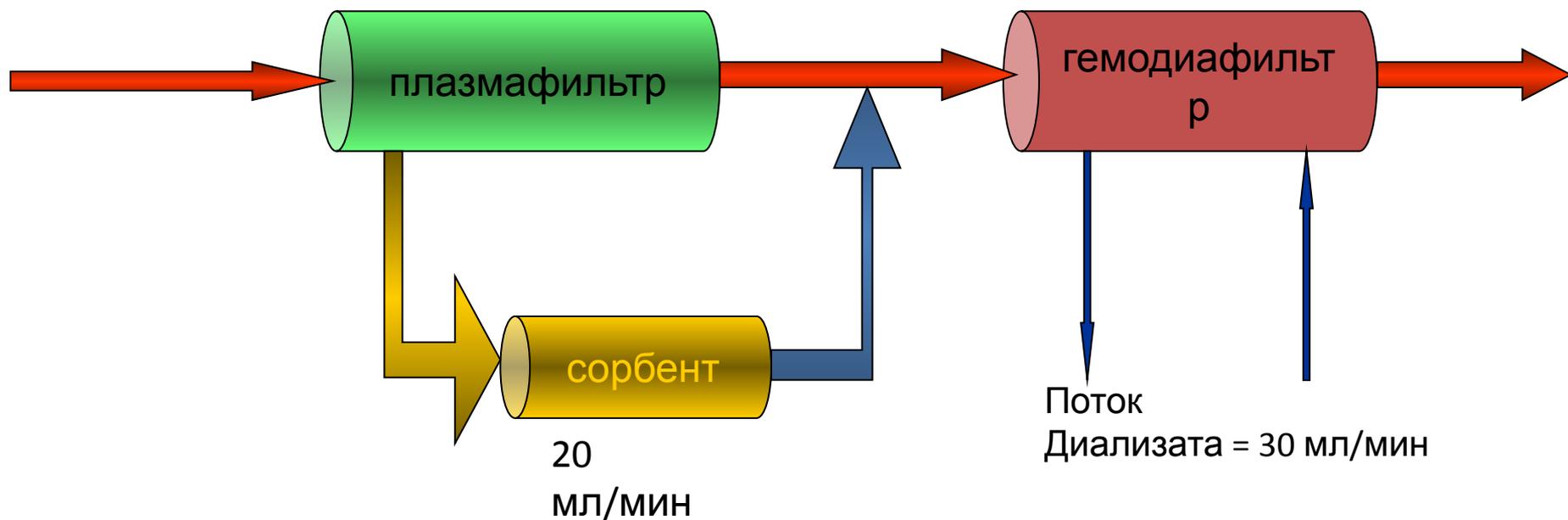
- аппарат «Multifiltrate» - полисульфоновый гемофильтр
- Возмещающий и диализирующий растворы бикарбонатные (к примеру Duosol)
- 500 ml 20% альбумина добавляется к 4,5 литрам бикарбонатного диализирующего р-ра
- концентрация альбумина в диал. р-ре = 2% (некоторые авторы используют 4% конц.)
- Поток диал. р-ра 1L/час, поток возмещающего р-ра 1L/час
- По данным Dr. Jan Stange, 50% снижение уровня билирубина за 48 часов процедуры
- Таким образом на сутки требуется 2,5 литра 20% альбумина
- По данным зарубежных авторов стоимость лечения на 30% дешевле по сравнению с системами MARS и Prometheus

СРГА - спаренная плазма фильтрация адсорбция



Соединенная плазмофильтрация-адсорбция + гемодиализация (CPFA + HDF)

Поток крови (Q_b) = 100-200 мл/мин



В процессе разработки и клинических испытаний

**Будущее экстракорпоральной очистки
крови – создание
многофункциональных платформ,
с возможностью применения всех
перечисленных выше методик,
в зависимости от клинической ситуации**

**(M.O.S.T.) Multiple Organ Support Therapy
Полиорганная поддерживающая терапия**

«... Знание принципов современного
очищения крови необходимо для
каждого врача - интенсивиста и
хирурга, если он действительно хочет
быть вооруженным в обеспечении
критических состояний.»

Н. Hirasava, 1996