

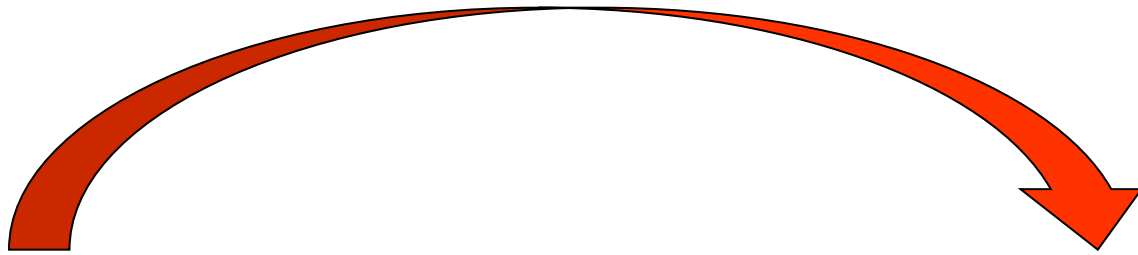


НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Экстракорпоральная
гемокоррекция печеночной
недостаточности

Александрова И.В.

Москва 2012

Печеночная недостаточность



Токсины

- Желчные кислоты
- Билирубин
- Простаглицлины
- Оксид азота
- Фенолы
- Жирные кислоты
- Тиолы
- Ложные нейромедиаторы
- Эндогенные бензодиазепины
- Аммиак
- Лактат
- Меркаптаны
- Аминокислотный дисбаланс
-



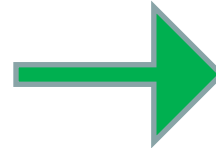
Нарушение функций

- Печеночная энцефалопатия
- Нарушения сердечно-сосудистой системы
- Гепаторенальный синдром
- Коагулопатия
- Иммунологические нарушения
- Снижение нутриционного статуса

Что удалять при острой печеночной недостаточности ?

- Водорастворимые токсины –

аммиак, креатинин, мочевина,



ПЭ, ГРС

Диализно-конвекционные методы, плазмаферез

- Связанные с альбумином токсины –

билирубин, бензодиазепины, ароматические

аминокислоты, NO, желчные кислоты, индолы,

фенолы



ПЭ, ГД нестабильность,

зуд, интоксикация

MARS, Prometheus, плазмаферез

Экстракорпоральная гемокоррекция

- Удаление водорастворимых токсинов
- Удаление альбумин-связанных токсинов
- Коррекция коагулопатии
- Коррекция метаболизма, водно-электролитного баланса
- Восстановление синтетической функции печени

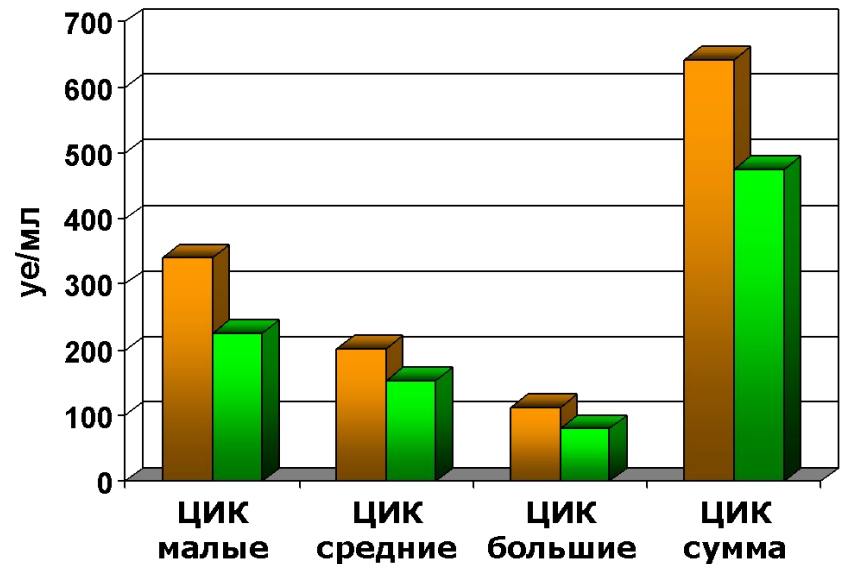
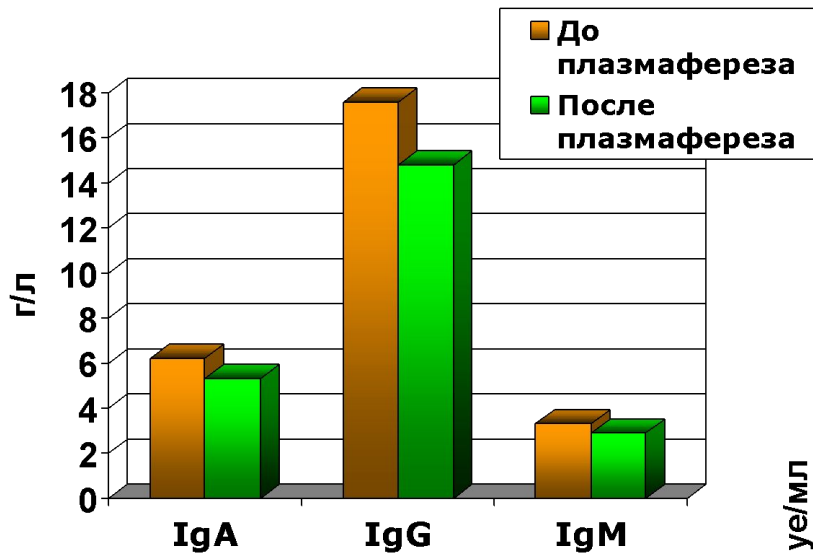


Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении печеночной недостаточности

- Высокообъемный плазмаферез и селективная плазмофильтрация
- CRRT и система SPAD
- MARS
- Prometheus FPSA
- Системы, использующие клеточные технологии, биореакторы:
(***ELAD, HepatAssist, AMC BAL,***)

Плазмаферез в лечении печеночной недостаточности

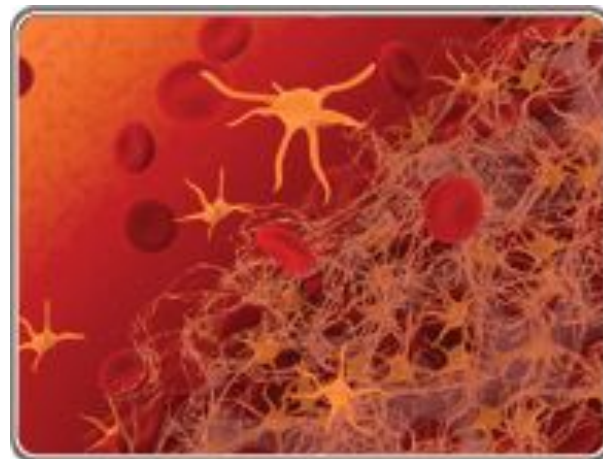
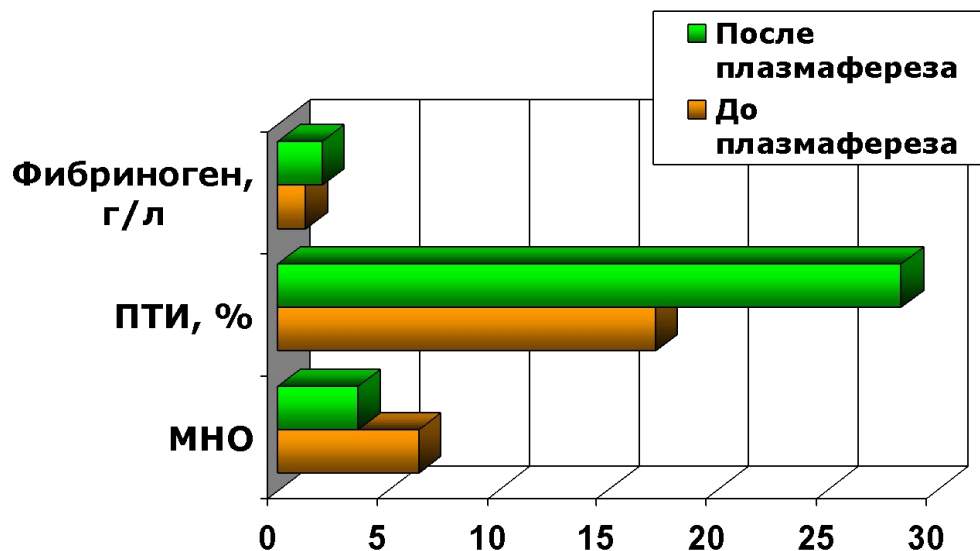
Влияние плазмафереза на содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови



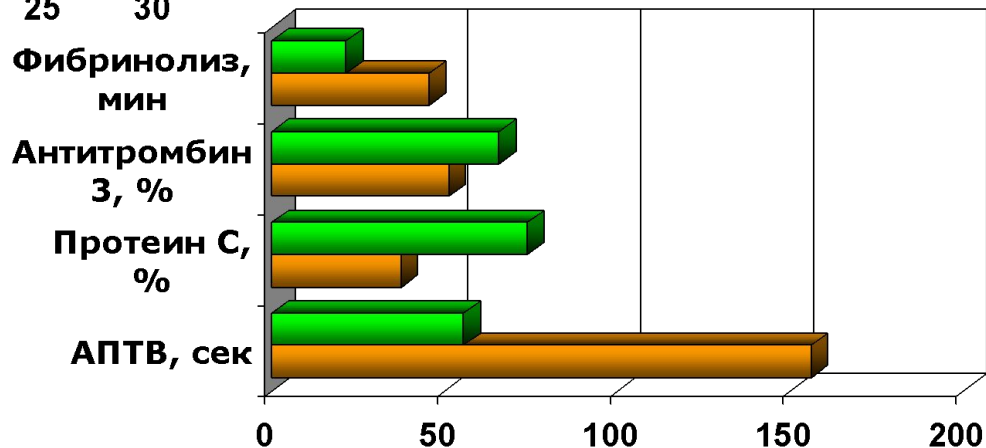
До плазмафереза После плазмафереза

Плазмаферез и коагуляция

Пациенты с печеночной недостаточностью

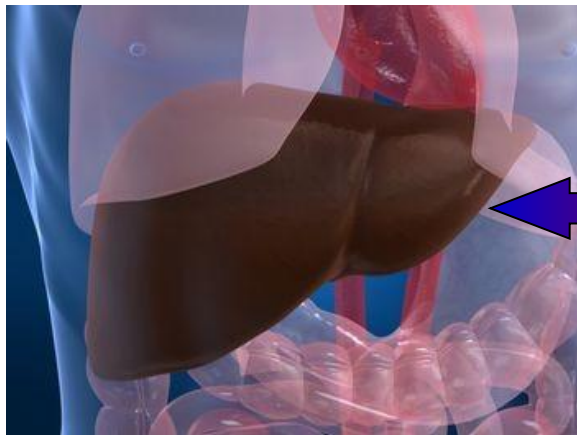


- Плазмаферез нормализует показатели как свертывающей, так и противосвертывающей систем крови.



Плазмотехнологии в лечении печеночной недостаточности

- При стандартном плазмаферезе необходимо удалить значительные объемы плазмы (до 10 литров)
- Осложнения, связанные с замещением значительным количеством донорской СЗП
- Удаление как токсинов, так и факторов свертывания и роста гепатоцитов



Использование селективных плазмофильтров:

- EVACLIO, поры 0,008-0,03 нм, коэф. просеивания 62-70 кДа

- SEPET коэф. просеивания 100 кДа

Селективная плазмифльтрация

<Токсины M.W. >

Аммиак 17

GABA (γ-Аминomásляная кислота) 103

Триптофан 204

Альбуминсвязанные токсины 67000

Low

<Ингибиторы фактора роста >

TGF-β (Transforming growth factor-β)

Activin M.W.: 25.000



<Факторы свертывания крови M.W. >

Фибриноген 340000

Протромбин 72000

Другие факторы свертывания: 59000 (X); 2000000 (VIII)

High

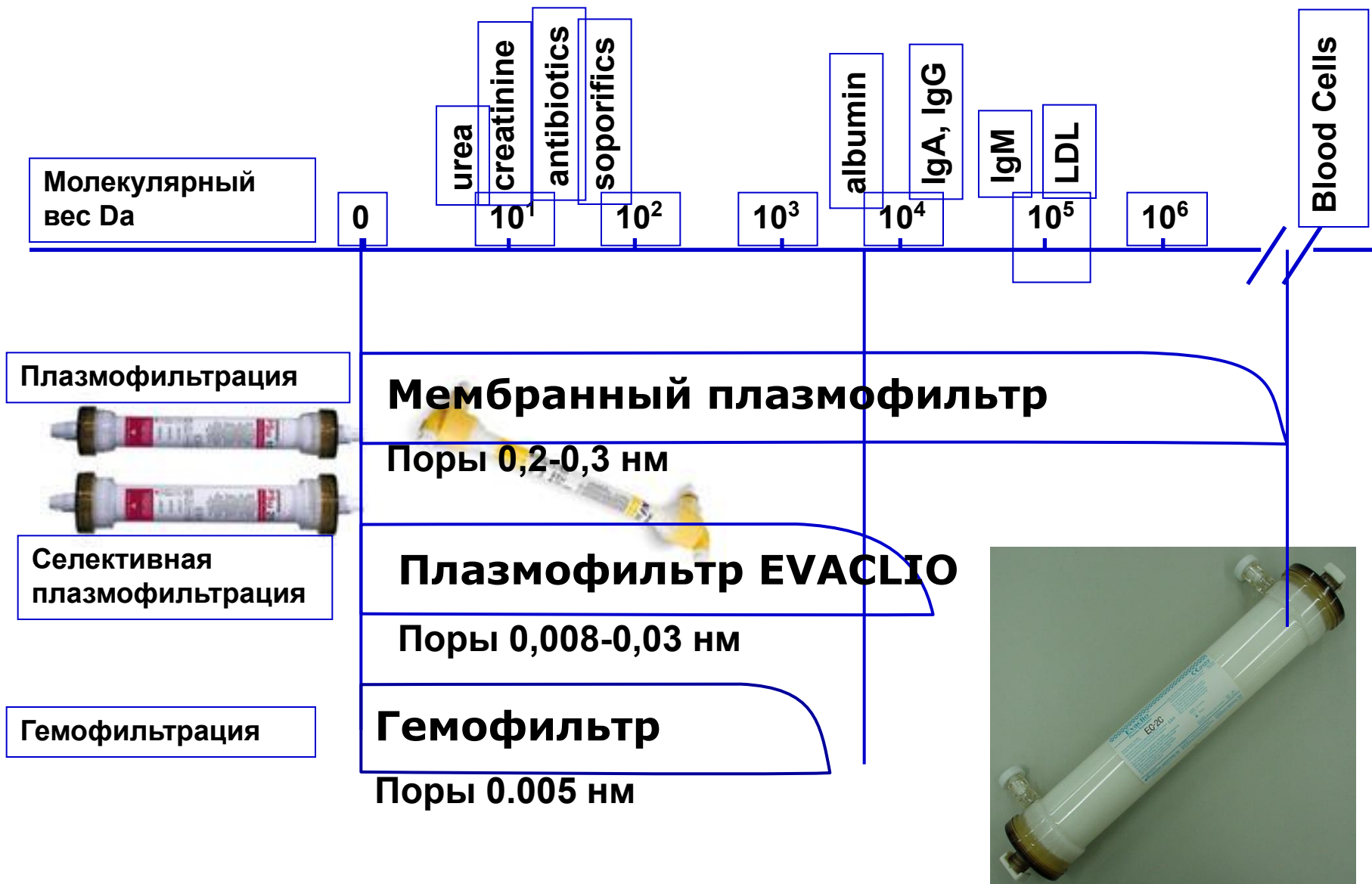
<Фактор роста гепатоцитов >

HGF (Hepatocyte growth factor)

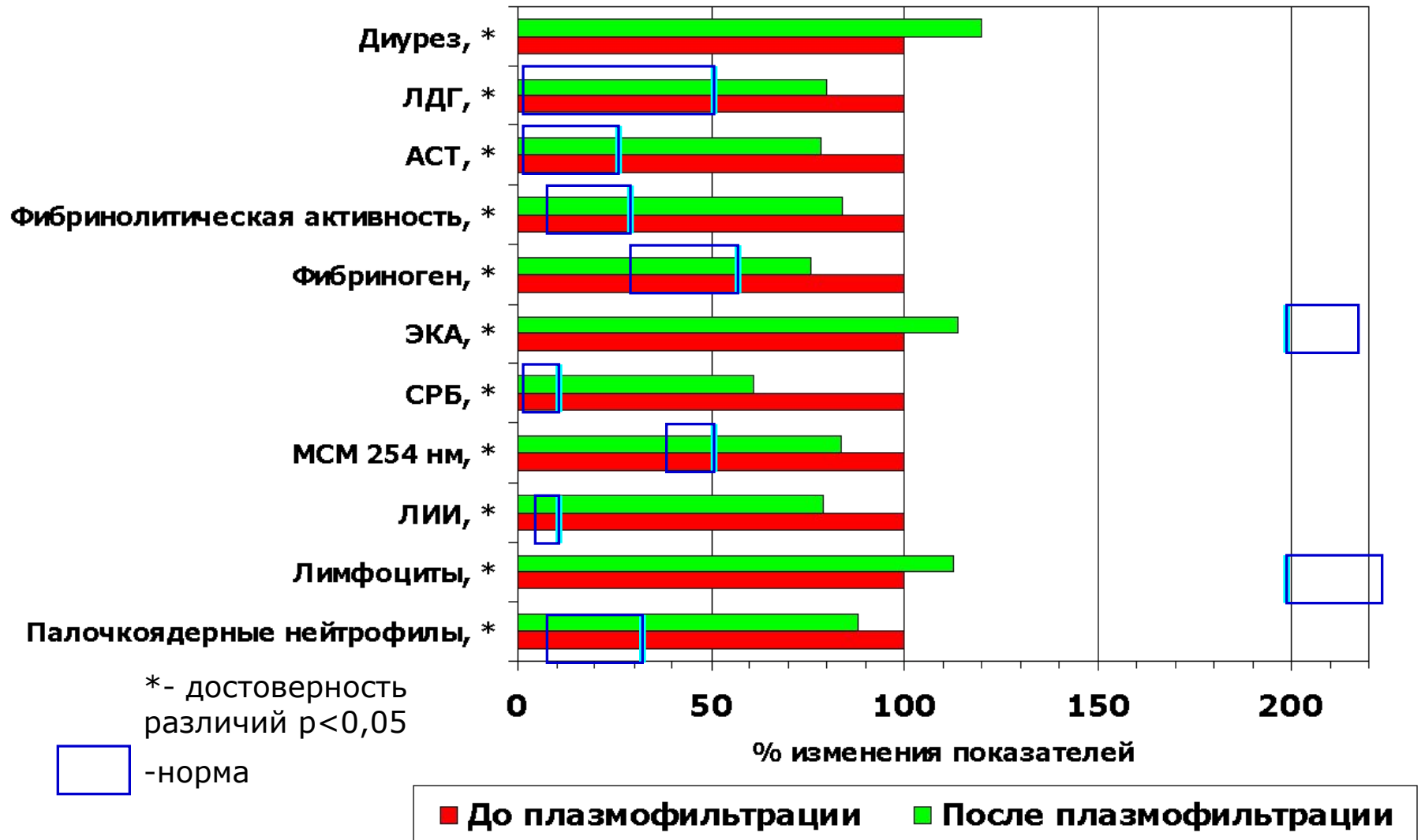
M.W.: 84.000



Спектр элиминируемых веществ

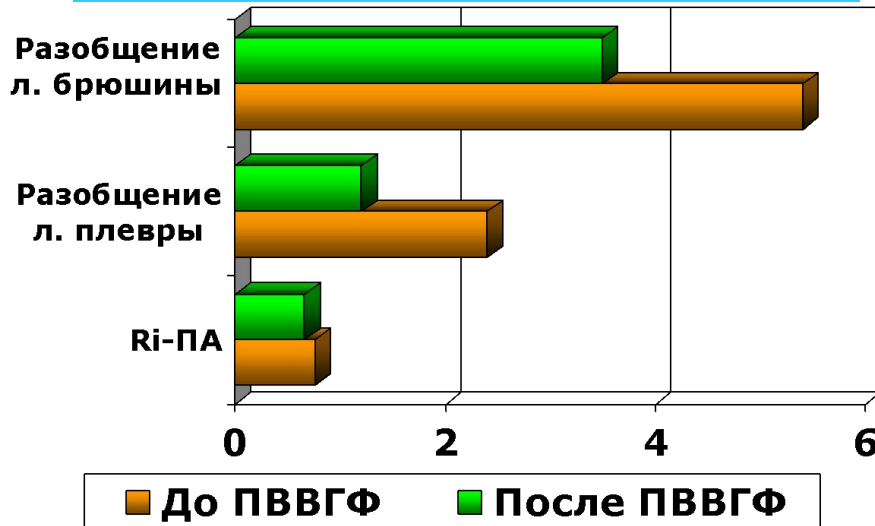


Влияние плазмофильтрации на параметры гомеостаза

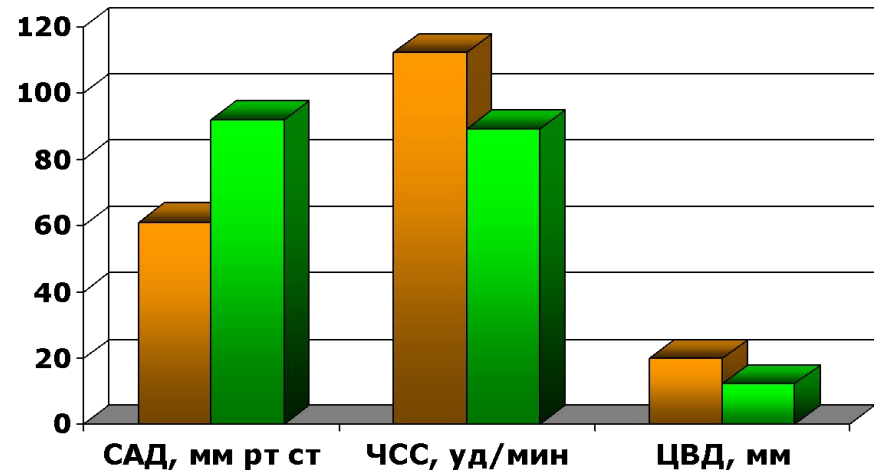
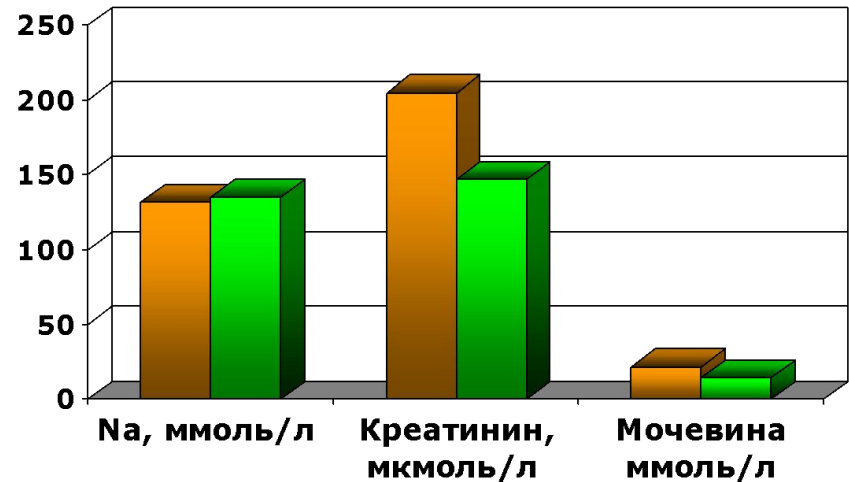


CRRT у больных с печеночной недостаточностью

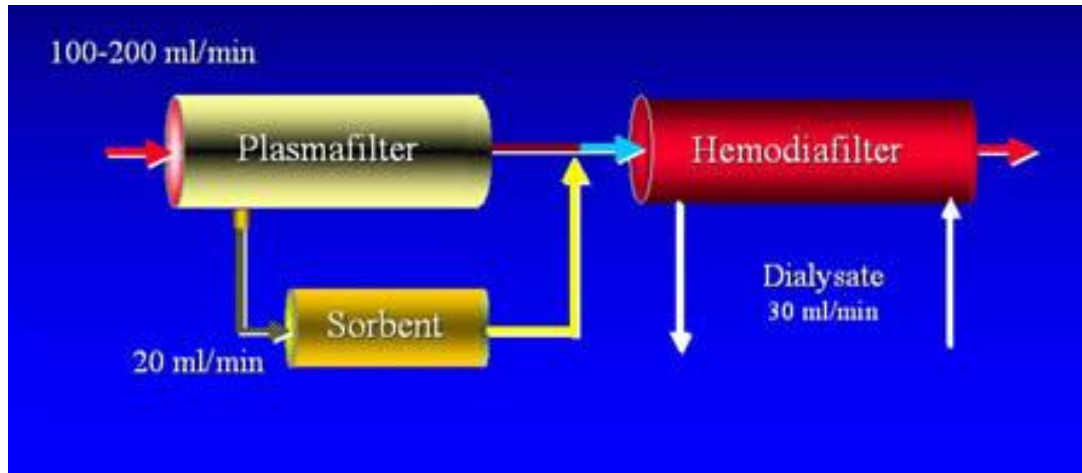
Пациенты с гепаторенальным синдромом



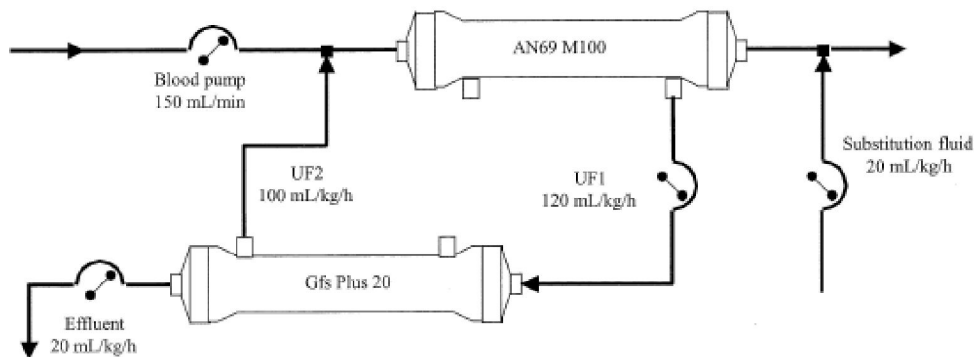
- Элиминация низко и среднемолекулярных веществ
- Дегидратация
- Нормализация системной гемодинамики и органной перфузии



Новые направления: Комбинированные методики



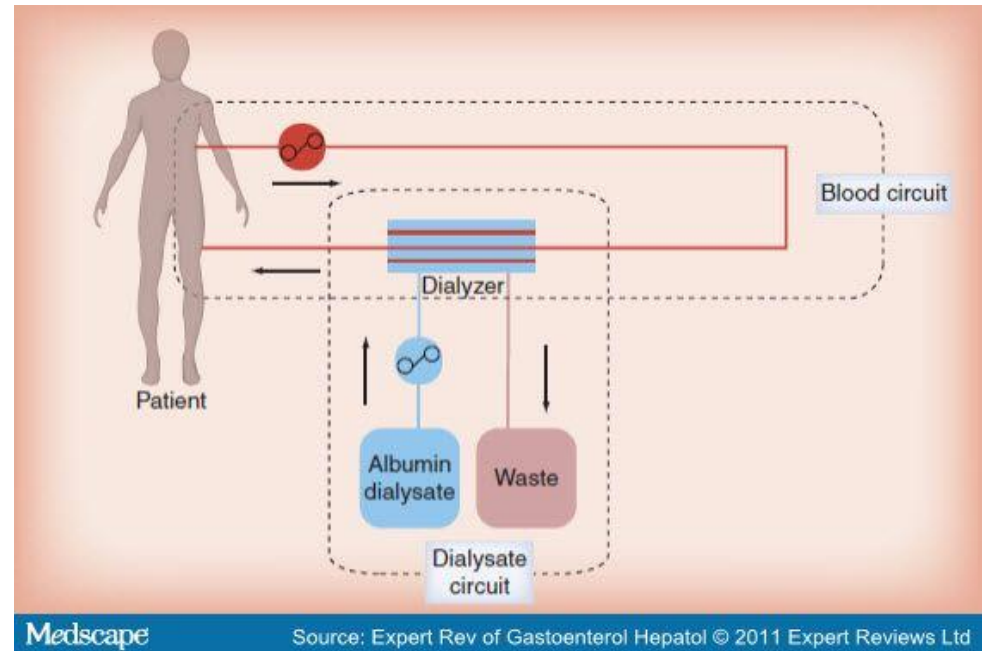
Плазмофильтрация-адсорбция (CPFA) аппарат LYNDIA



Система «Каскад»
Ther Apher Dial. 2009 13

SPAD система у больных с печеночной недостаточностью

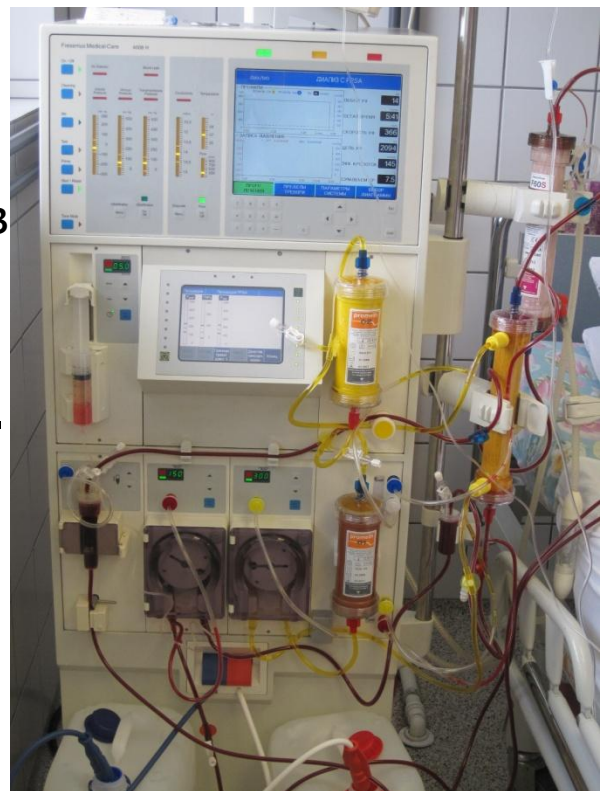
- ПВВГДФ
- В диализном контуре 2% альбумин-20 г, 1л/час
- За сутки 480 г альбумина



Экстракорпоральная поддержка печени MARS и FPPS



- **Гемодиализ или гемофильтрация**
Удаление водорастворимых токсинов
- Аммиак
- Азотистые шлаки
- **Удаление альбумин-связанных токсинов:**
- Билирубин
- Желчные кислоты
- Медь
- Индолы, фенолы
- Триптофан
- TNF- α
-



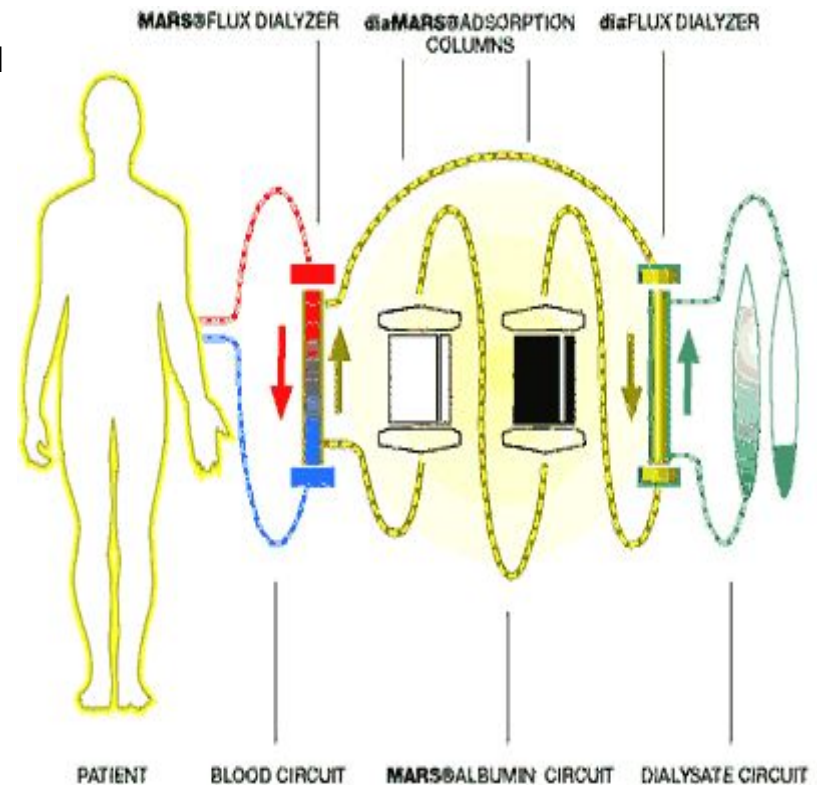
Система поддерживающей терапии при заболеваниях печени **MARS** -

Альбумин-связанные ТОКСИНЫ

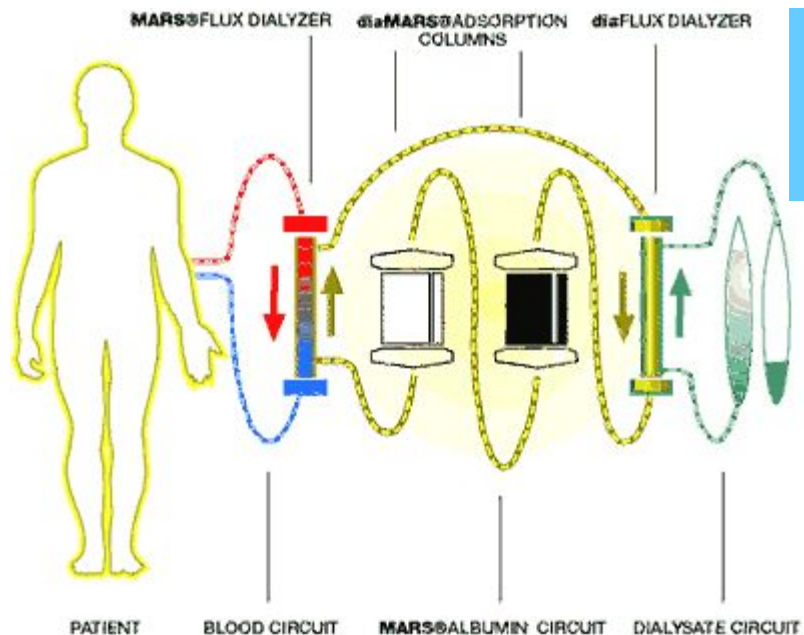
- Билирубин
- Желчные кислоты
- Медь
- Триптофан
- TNF- α

Эффект гемофильтрации

- Креатинин
- Мочевина
- Коррекция электролитных нарушений
- Аммиак



Экстракорпоральная поддержка печени



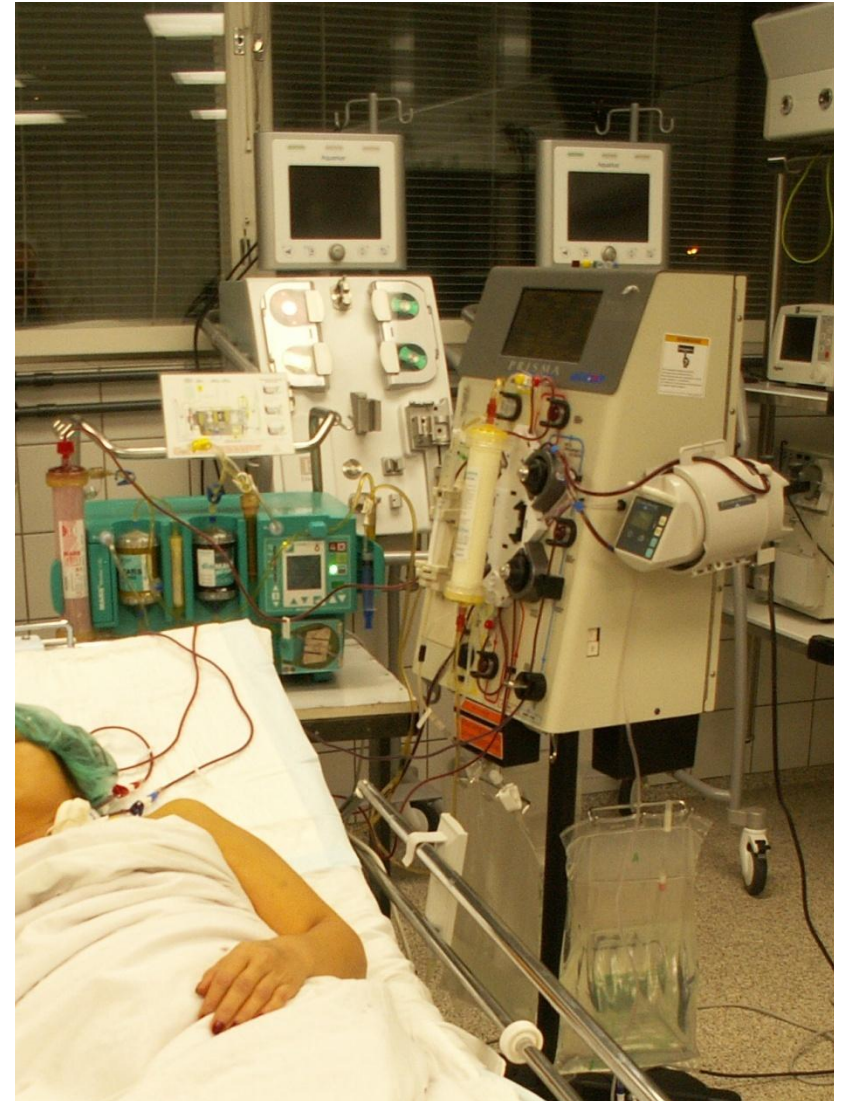
Альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС).

- Гемодиализ или гемофильтрация
Удаление водорастворимых токсинов
- Удаление альбумин-связанных токсинов:
- Билирубин
- Желчные кислоты
- Медь
- Индолы, фенолы
- Триптофан
- TNF- α
-



Процедуры альбуминового диализа

- МАРС в комбинации с гемопроцессором Prisma (ПВВГДФ) или АИП Integra (GAMBRO-HOSPAL)
- 51 пациенту выполнено 123 процедуры
- Длительность процедур 6-8 часов
- Скорость кровотока 100-120 мл/мин.
- Скорость потока 20% альбумина 100-120 мл/мин
- Скорость диализирующего раствора ПВВГДФ-2000 мл/час
АИП-300 мл/мин
- Антикоагуляция: цитратная (ACD-A 2-6 мл/час)

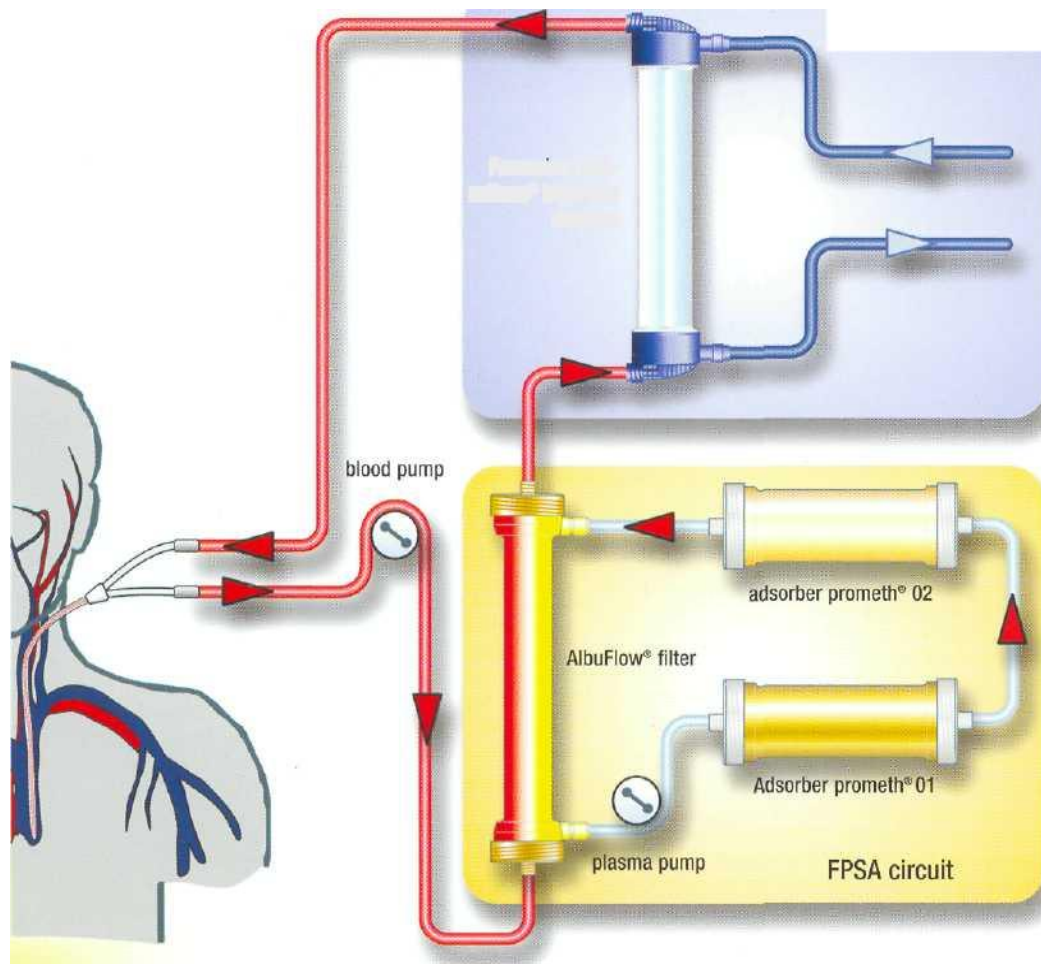


Система Prometheus

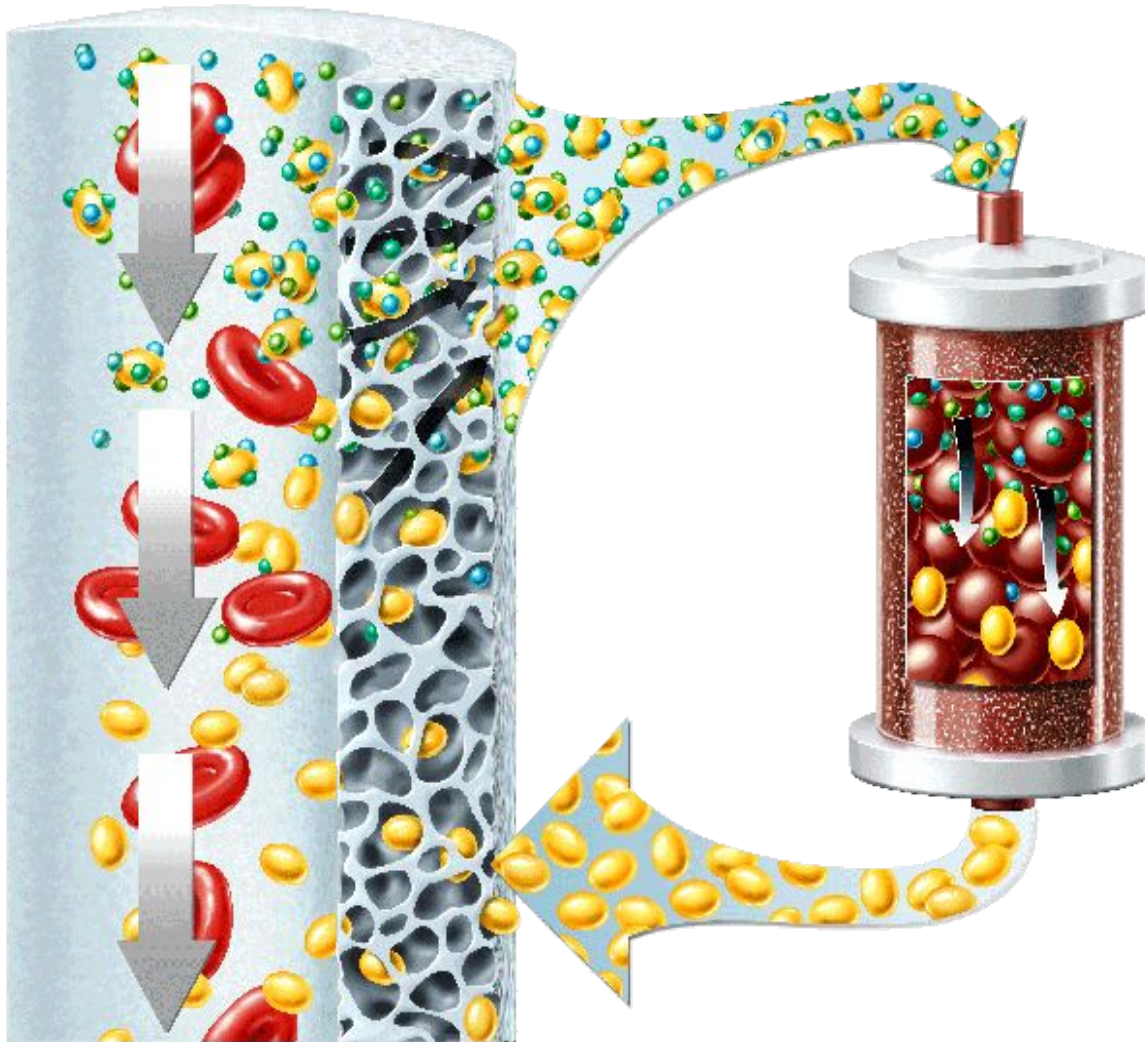
Общее описание

- **Контур крови** (первичный контур) с диализатором High-Flux (например F-Series, FX[®] -Series) и альбуминовым фильтром (AlbuFlow[®])
- **Контур плазмы** (вторичный контур) с адсорберами (prometh[®] 01/ 02)
- **Удаление токсинов, связанных с альбумином**
= FPSA = Fractionated Plasma Separation and Adsorption
- **Удаление водорастворимых токсинов = диализ**
- **Система антикоагуляции**

Система prometheus



Принципы Prometheus



Токсины



**Токсины,
связанные
с
альбумино
м**



**Прямая
адсорбци
я**



**Очищенны
й
альбумин
пациента**

Показания к проведению альбуминового диализа

- Прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности
- Высокая активность цитолитических и холестатических ферментов
- Нарастание печеночной энцефалопатии
- Гипокоагуляционный синдром
- Гепаторенальный синдром

- Дисфункция трансплантата

Сравнение MARS и Prometheus

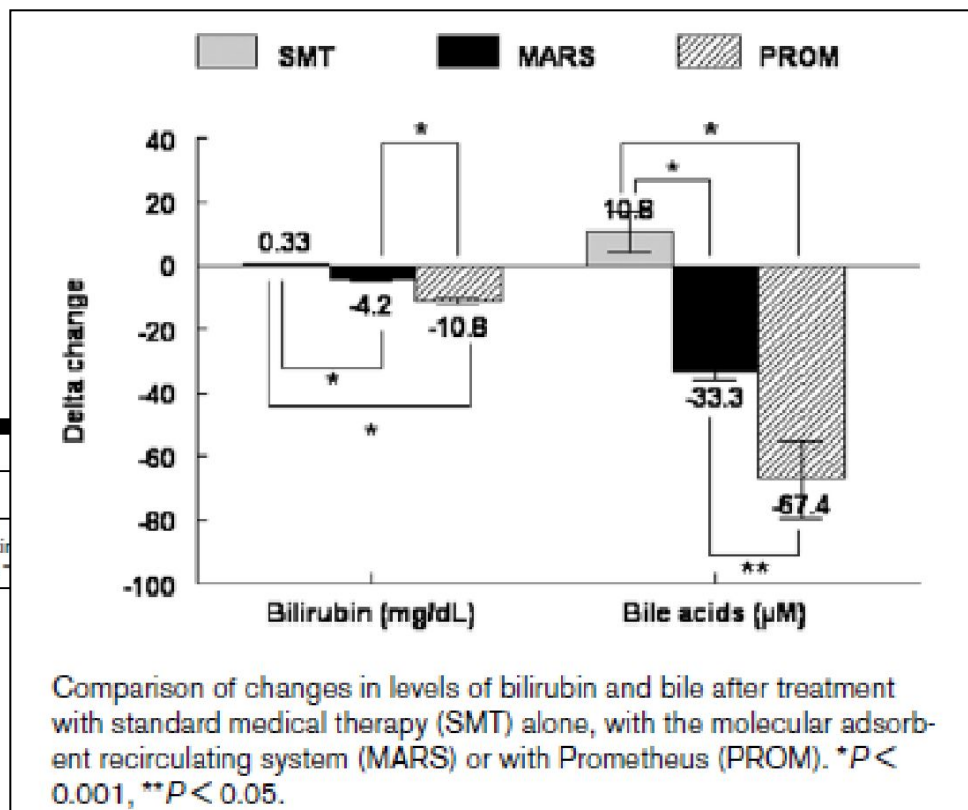
- 6 пациентов MARS
- 6 пациентов Prometheus
- 6 пациентов стандартная медикаментозная терапия

Table 1

General characteristics of the different treatment groups

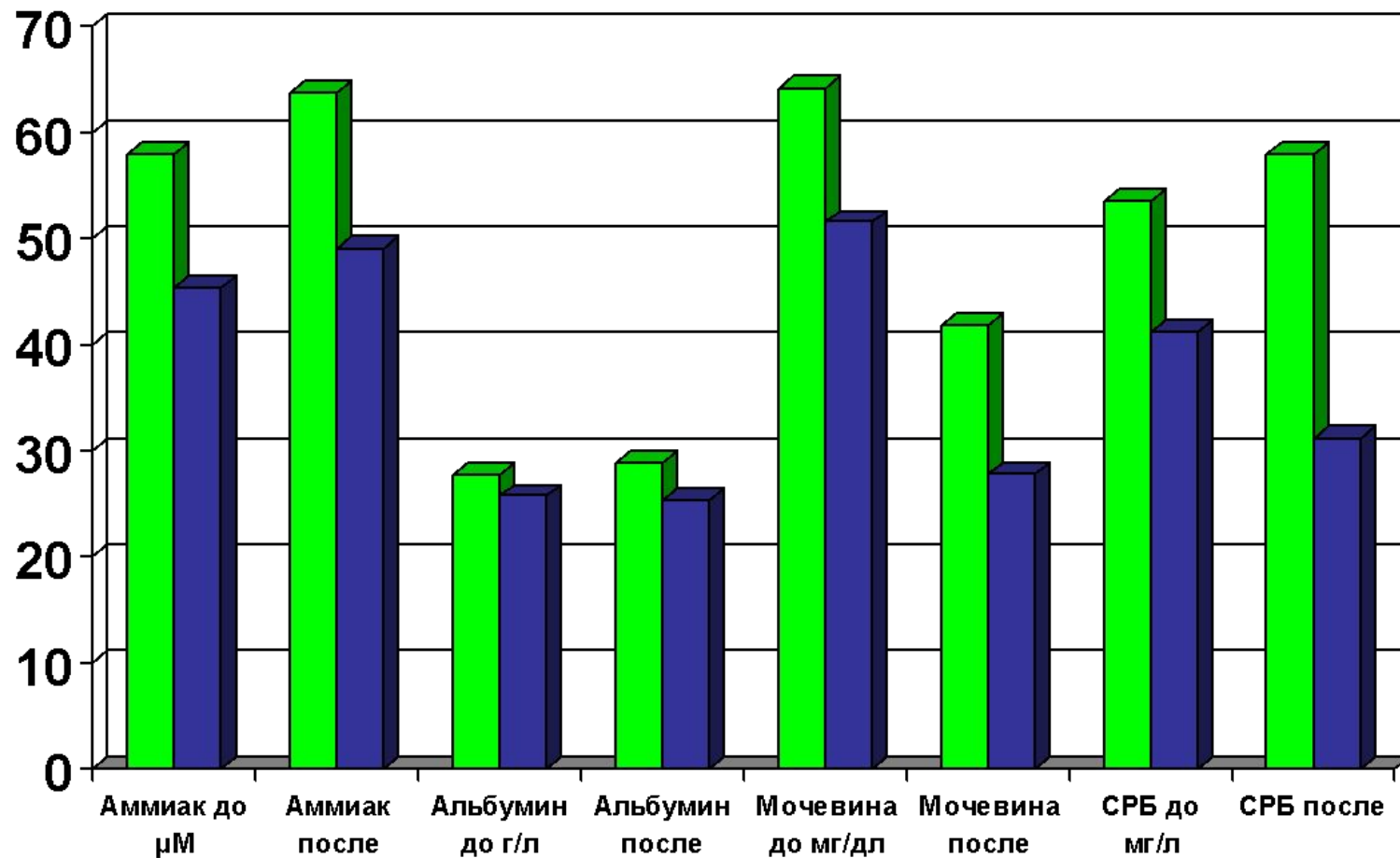
	Standard medical therapy (n = 6)	Molecular adsorbent recirculating + standard medical therapy (n = 6)	Prometheus (n = 6)	P
Age (years)	55.8 ± 1.9	54.5 ± 3.0		
Sex (male/female)	3/3	5/1		
Serum bilirubin (mg%)	29.9 ± 4.5	25.6 ± 3.6		
Prothrombin time	37.6 ± 2.9	39.8 ± 4.0		
Albumin (g/l)	26.3 ± 1.7	27.8 ± 0.8		
Creatinin (mg%)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.5		
Hepatic encephalopathy score	1 ± 0.4	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.4	0.473
Hepatic venous pressure gradient (mmHg)	16.8 ± 1.4	19.2 ± 1.0	15.5 ± 2.5	0.245
Child-Pugh score	13 ± 0.4	12.7 ± 0.3	11.8 ± 0.3	0.070
Sequential Organ Failure Assessment score	9.3 ± 0.9	8.3 ± 0.8	9.2 ± 0.7	0.637
Model for End-stage Liver Disease score	24.3 ± 2.4	22.7 ± 2.2	29.7 ± 1.7	0.081
Maddrey's discriminant function	70.5 ± 10.5	55.6 ± 7.3	63.2 ± 18.1	0.501

Data presented as the mean ± standard error of the mean, and represent values of the day before start of study.



Laleman W et al
Crit Care. 2006

Сравнение MARS и Prometheus



$p > 0.05$

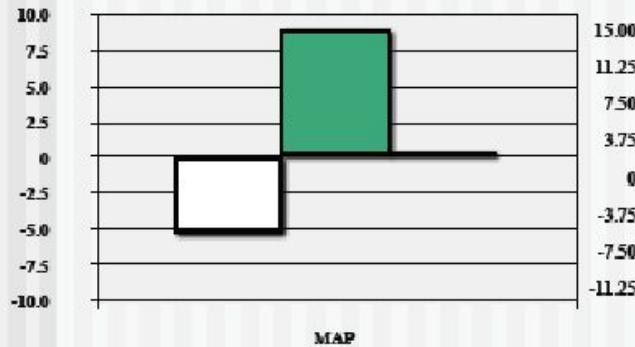
■ MARS ■ Prometheus

Laleman W et al
Crit Care. 2006

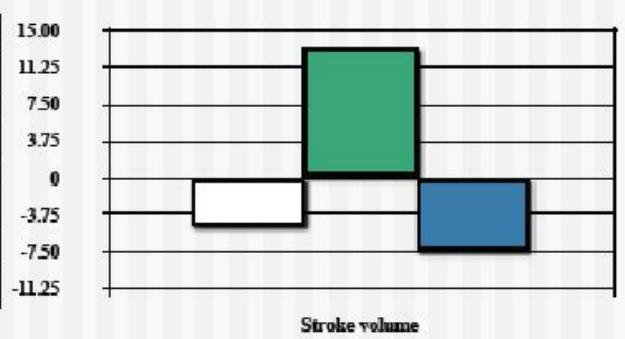
Haemodynamics comparaison

SMT
 MARS
 Prometheus

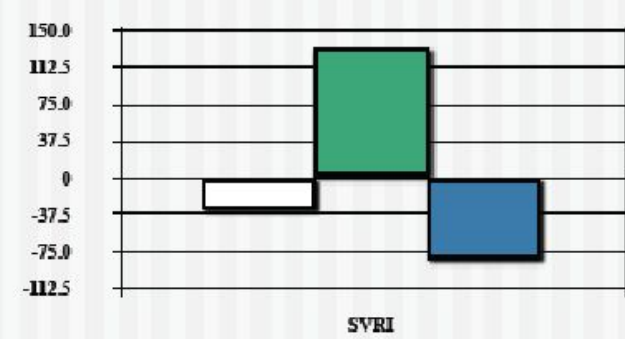
MAP



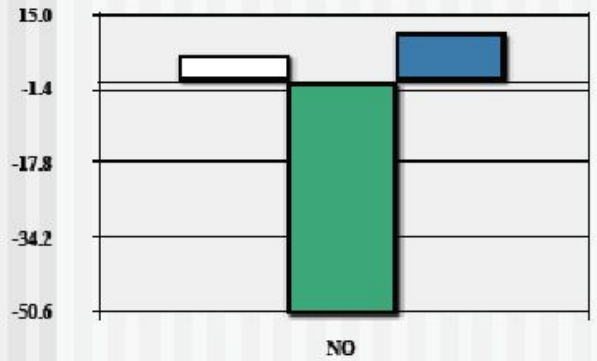
Stroke Volume



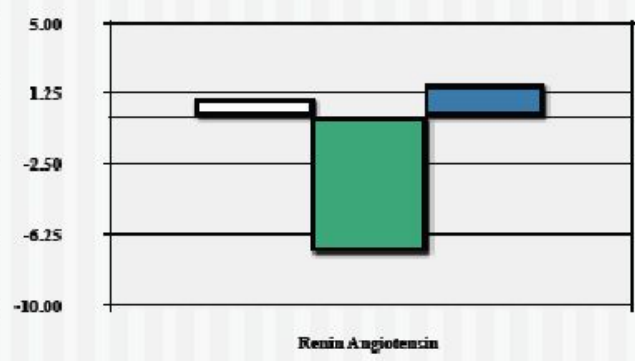
SVR



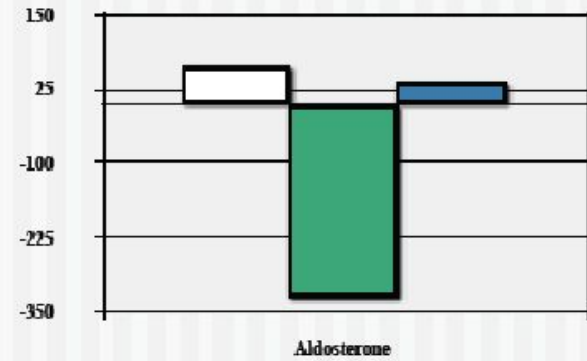
NO (nM)



Renin Angiotensin (µg/L/h)

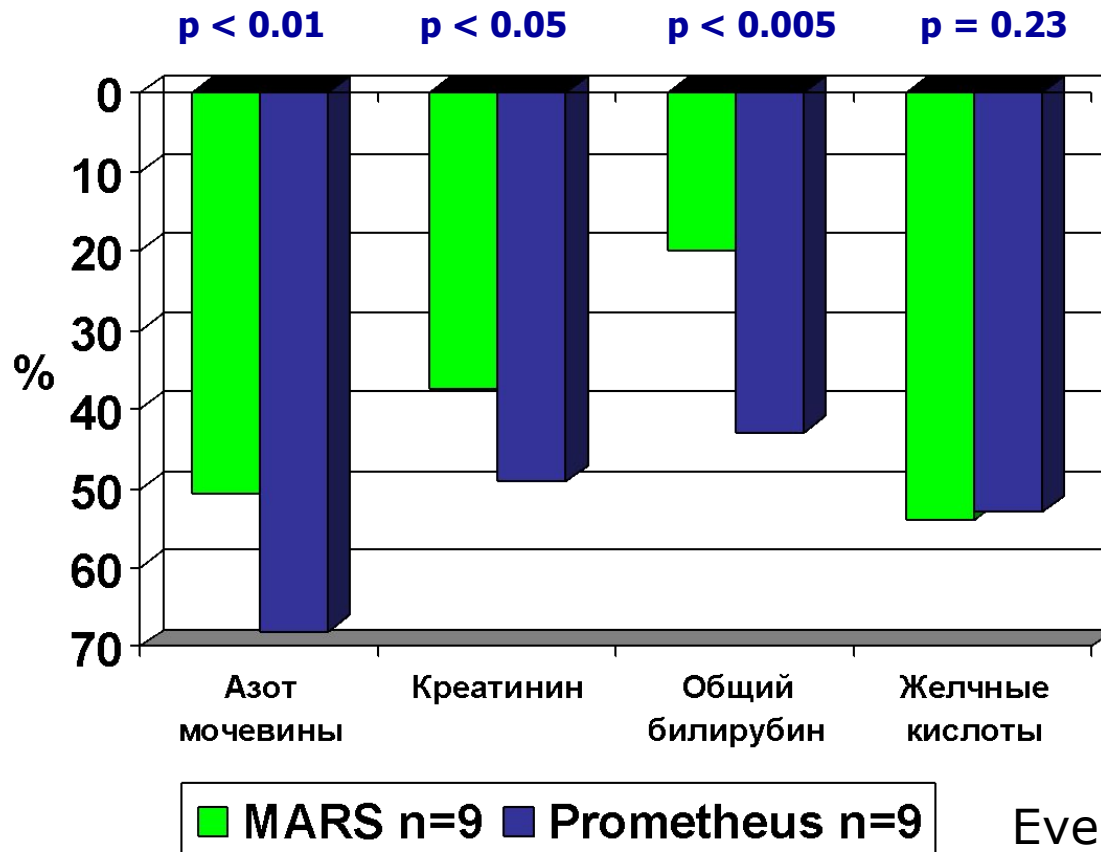


Aldosterone (ng/L)



Сравнение MARS и Prometheus

Процент снижения гидрофильных и альбуминсвязанных токсинов в крови больных с печеночной недостаточности



Evenepoel P et al
Artif Organs. 2006

Анализ белков элиминированных с помощью MARS

Элиминируется 144 белка

MW от 4,8 до 343 kDa

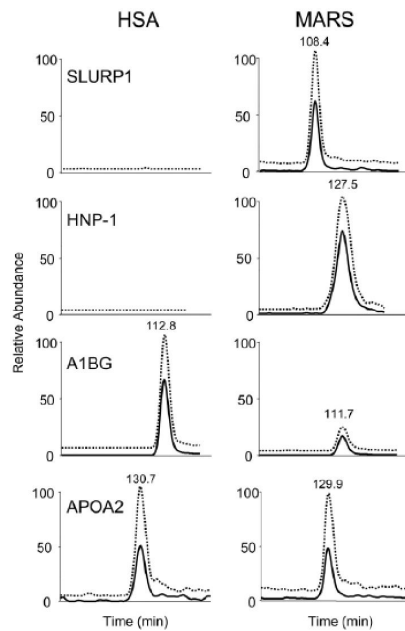


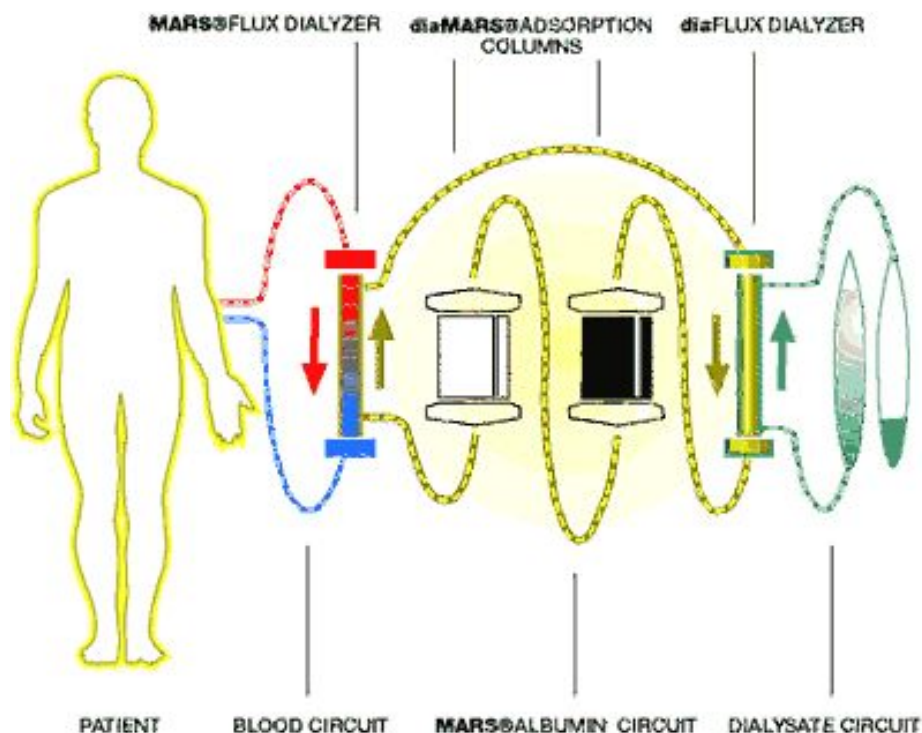
Figure 2. Ion chromatograms for several peptide targets in control human serum albumin (HSA) and patient-derived (MARS) extracts (x-axis range of 8 min). The following SRM transitions were monitored: 1217.5→1298.2, 1441.8 (SLURP1), 1304.4→1739.6, 1080.5 (HNP-1), 1236.6→1183.5, 1515.5 (A1BG) and 1192.9→1969.5, 1683.5 (APOA2) (dotted and solid lines, respectively). doi:10.1371/journal.pone.0021850.g002

Table 1. Data set of proteins captured by MARS.

Accession # (Uniprot)	Protein Name	Mr (kDa)	# pep	Sequence Coverage (%)	Accession # (Uniprot)	Protein Name	Mr (kDa)	# pep	Sequence Coverage (%)
P02671	Fibrinogen alpha chain	95.0	58	32	O15091	Mitochondrial ribonuclease P protein 3	67.3	2	10
P01833	Polymeric immunoglobulin receptor	83.3	17	6	Q9N PB4	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	13.9	2	13
P06727	Apolipoprotein A-IV	45.4	14	30	O00264	Membrane-associated progesterone receptor component 1	21.7	2	12
P59666	Neutrophil defensin 3	10.2	10	58	Q8N251	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 4	173.4	2	3
P59665	Neutrophil defensin 1	10.2	9	55	P28223	5-hydroxytryptamine receptor 2A	52.6	2	7
P14209	CD99 antigen	18.8	7	35	P36955	Pigment epithelium-derived factor	46.3	2	10
P10124	Serglycin	17.6	6	22	P18065	Insulin-like growth factor-binding protein 2	35.1	2	8
P24593	Insulin-like growth factor-binding protein 5	30.6	5	26	P60985	Keratinocyte differentiation-associated protein	11.0	2	11
P10645	Chromogranin-A	50.7	5	14	P0747	Plasminogen	90.6	2	5
P01344	Insulin-like growth factor II	20.1	5	23	P22692	Insulin-like growth factor-binding protein 4	27.9	2	12
Q16610	Extracellular matrix protein 1	60.7	4	12	O00533	Neural cell adhesion molecule L1-like protein	135.0	2	3
P12111	Collagen alpha-3(VI) chain	343.7	4	1	P01298	Pancreatic prothormone	10.4	2	30
P81605	Dermcidin	11.3	4	25	Q15847	Adipose most abundant gene transcript 2 protein	7.8	2	86
P55000	Secreted Ly-6/uPAR-related protein 1	11.2	4	59	Q16661	Guanylate cyclase activator 2B	12.1	2	19
POC0L5	Complement C4-B	192.8	4	1	P22614	Putative serum amyloid A-3 protein	13.4	1	13
POC0L4	Complement C4-A	192.8	4	1	P04085	Platelet-derived growth factor subunit A	24.0	1	8
P19022	Cadherin-2	99.8	3	6	Q9ULI3	Protein HEG homolog 1	147.4	1	0
Q96NZ9	Proline-rich acidic protein 1	17.2	3	21	P37837	Transaldolase	37.5	1	7
Q16627	C-C motif chemokine 14	10.7	3	58	Q16819	Mef2n A subunit alpha	84.4	1	1
P08493	Matrix Gla protein	12.3	3	30	Q15063	Periostin	93.3	1	1
Q9LHG2	ProSAAS	27.4	3	7	P10451	Osteopontin	35.4	1	4
P02735	Serum amyloid A protein	13.5	3	29	P28335	5-hydroxytryptamine receptor 2C	51.8	1	2
P07602	Proactivator polypeptide	58.1	3	7	P81172	Hepcidin	9.4	1	21
P00746	Complement factor D	27.0	3	14	P54710	Sodium/potassium-transporting ATPase gamma chain	7.3	1	21
P28799	Granulins	63.5	3	10	P35542	Serum amyloid A-4 protein	14.8	1	6
Q16663	C-C motif chemokine 15	12.2	3	31	P08123	Collagen alpha-2(I) chain	129.3	1	1
P30456	HLA class I histocompatibility antigen, A-43 alpha chain	41.0	1	4	Q9V624	Junctional adhesion molecule A	32.6	1	6
P35527	Keratin, type I cytoskeletal 9	62.1	2	5	P04118	Collpase	11.9	1	12
P02818	Osteocalcin	10.9	2	19	Q8N729	Neuropeptide W	18.0	1	10
P30512	HLA class I histocompatibility antigen, A-29 alpha chain	40.8	1	4	Q8TDB2	Transferrin amyloidosis variant D38V	4.8	16	60

Экстракорпоральная поддержка печени MARS

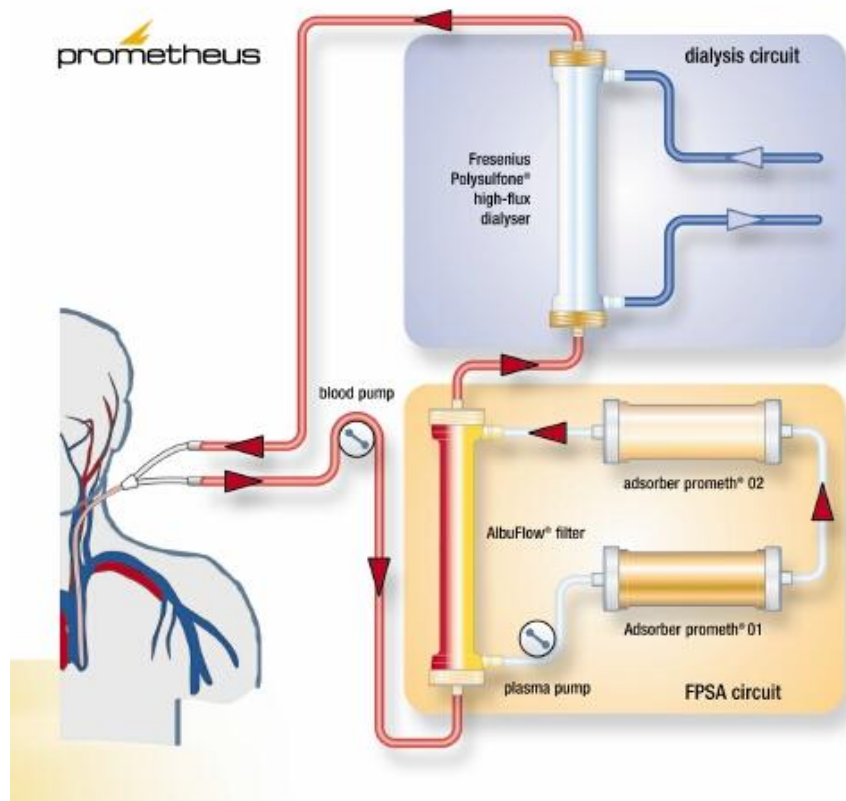
Альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (MARS).



- 118 пациентам с острой и хронической печеночной недостаточностью выполнено 252 процедуры $2,1 \pm 1,1$
- MELD (баллы) $21,4 \pm 6,1$
- SOFA (баллы) $8,5 \pm 3,6$
- Длительность процедур 6-8 часов
- Скорость кровотока 100-120 мл/мин.
- Скорость потока 20% альбумина 100-120 мл/мин

Экстракорпоральная поддержка печени FPSA

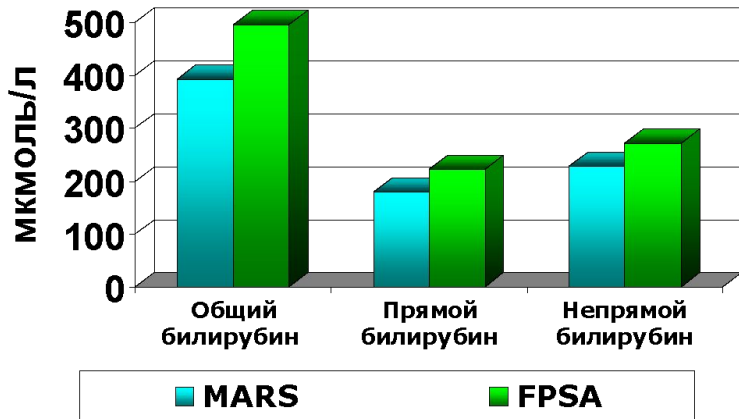
Система Prometheus



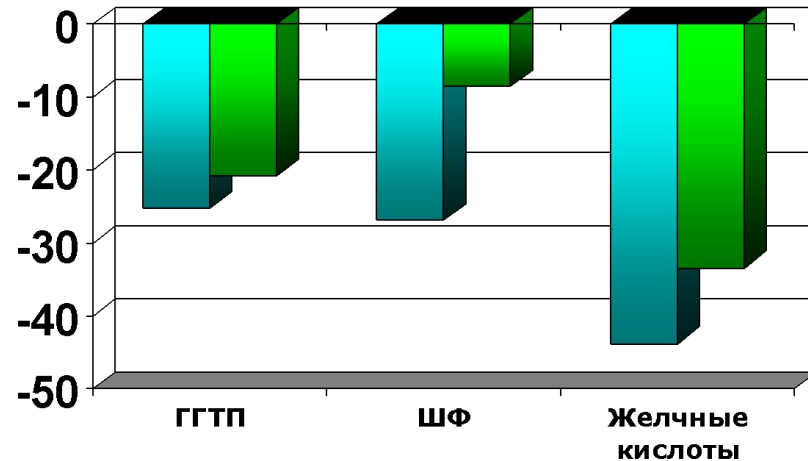
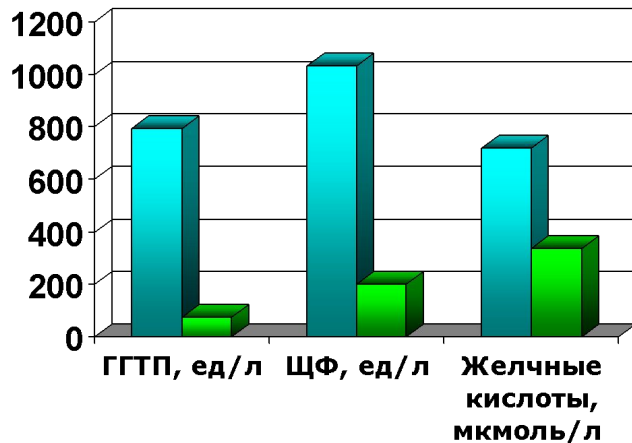
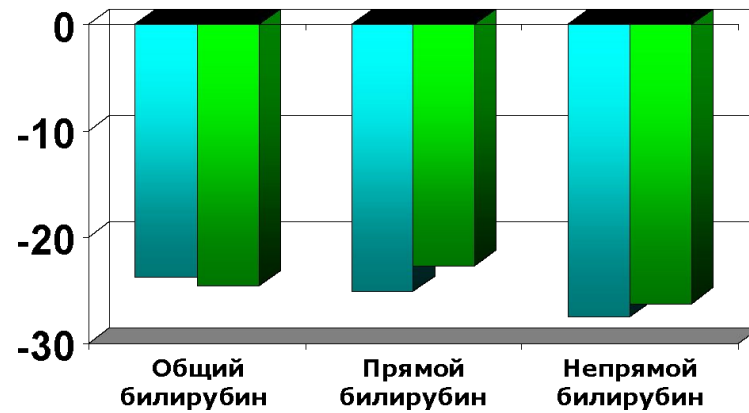
- 4 пациентам выполнено 10 процедур
- MELD (баллы) $29,3 \pm 9,8$
- SOFA (баллы) $6,3 \pm 1,3$
- Длительность процедур 8 часов
- Скорость кровотока 100-120 мл/мин.

Влияние MARS и FPSA на показатели внутрипеченочного холестаза

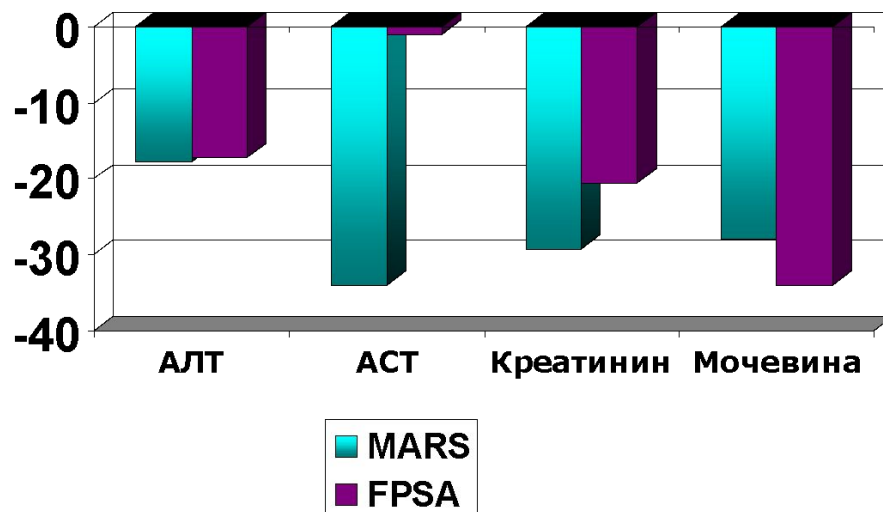
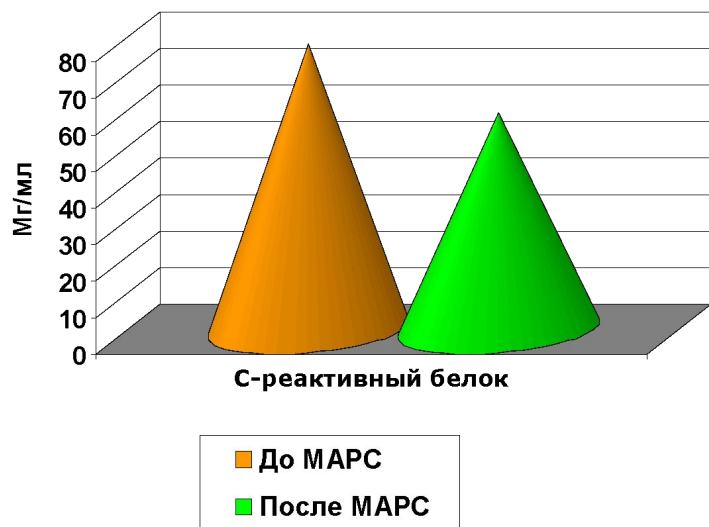
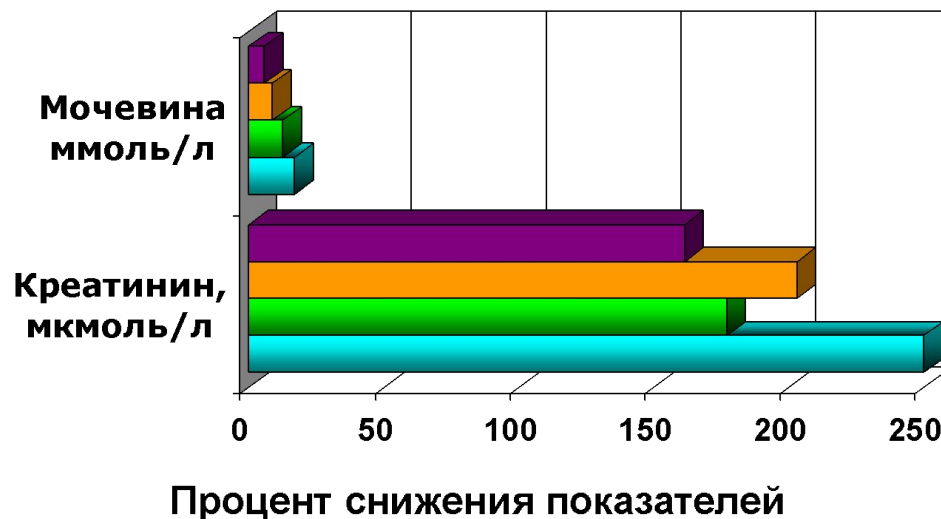
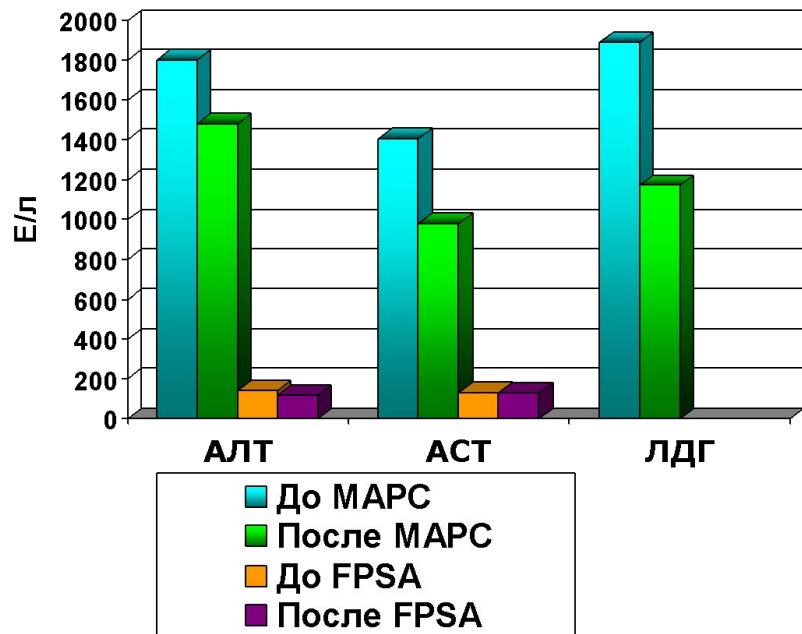
Уровень билирубина и маркеров холестаза до начала процедур



Процент снижения билирубина и маркеров холестаза на процедуре

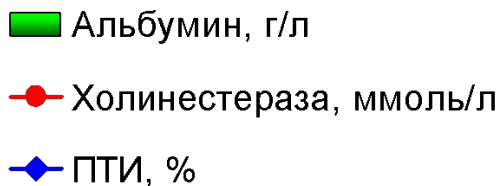
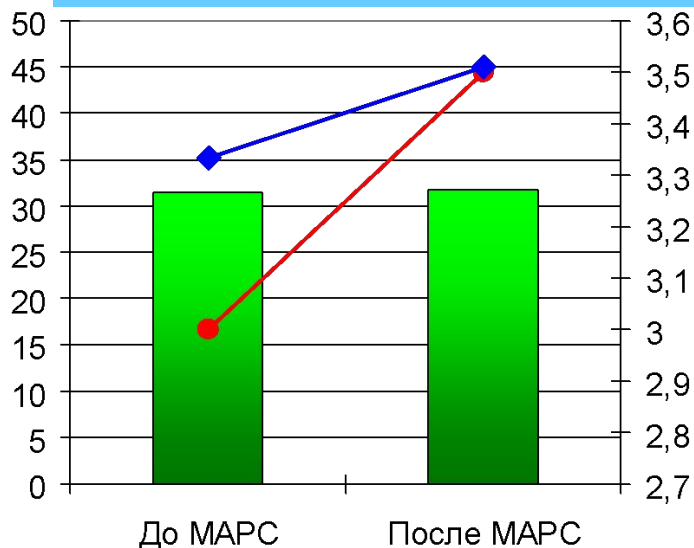


MARS и FPSA у больных печеночной недостаточностью

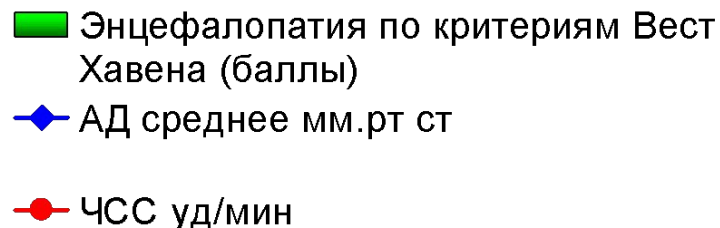
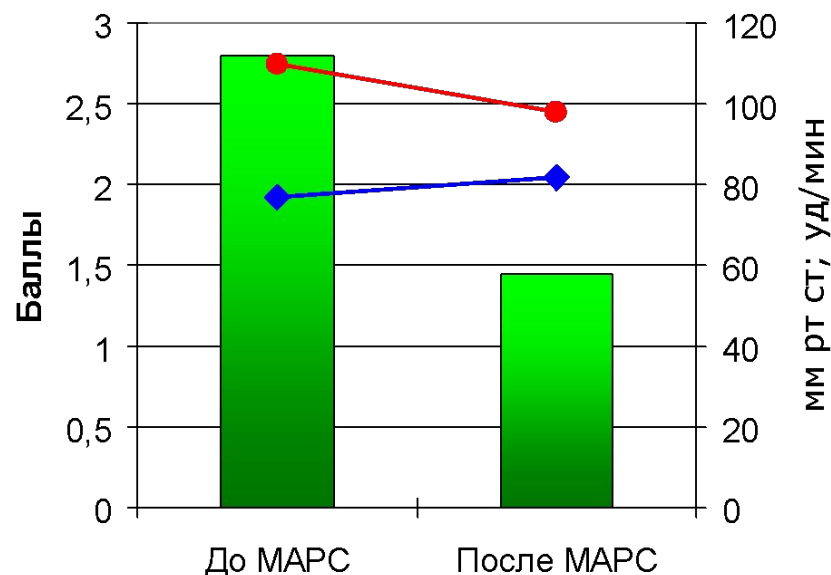


Эффекты МАРС терапии

Параметры гомеостаза



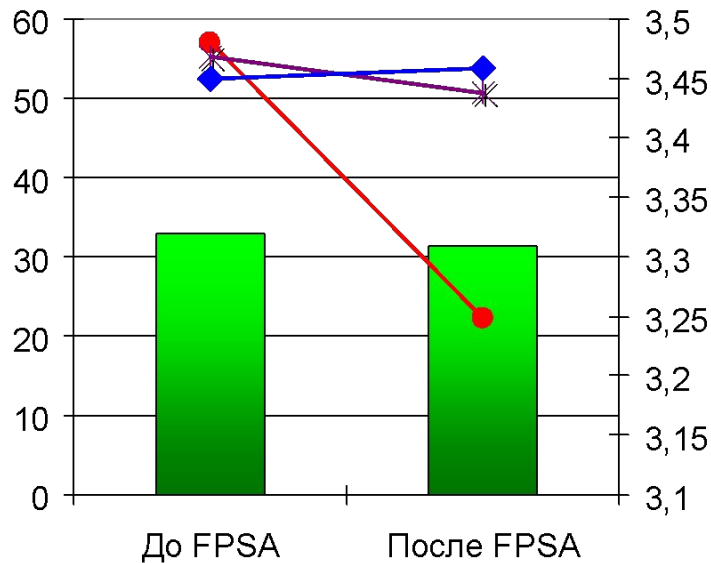
Органная дисфункция



- Поддержка синтетической функции печени
- Нормализация неврологического статуса и купирование органной дисфункции

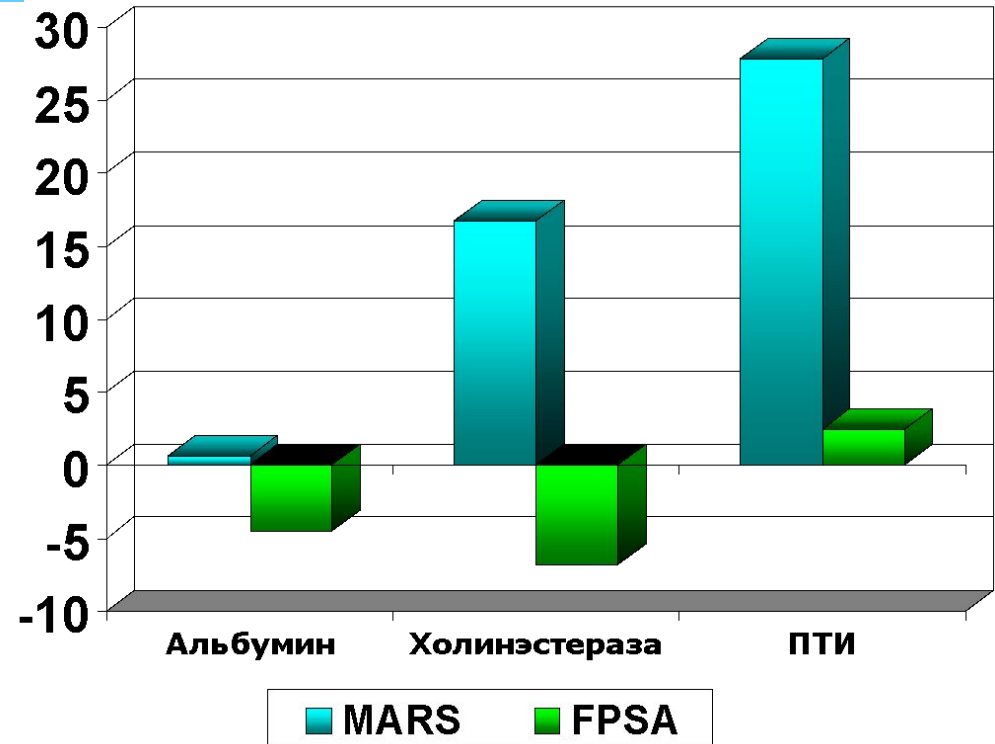
Эффекты FPSA терапии и сравнение с MARS

Параметры гомеостаза FPSA

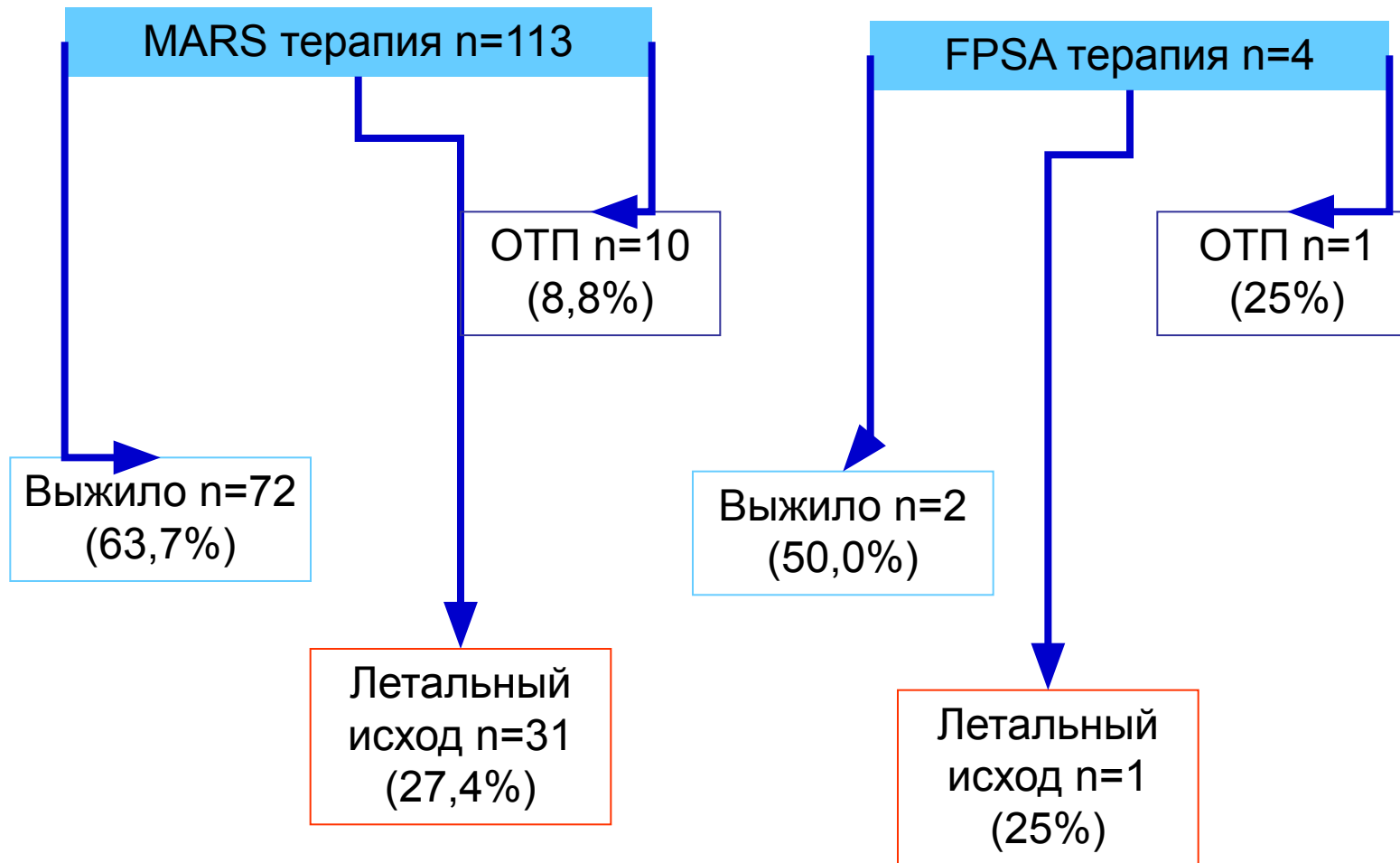


- Альбумин, г/л
- Холинэстераза, ммоль/л
- Общий белок
- ПТИ, %

Процент изменения показателей



ИСХОДЫ



Выводы сравнение FPSA и MARS

- **FPSA и MARS** эффективно удаляют альбуминсвязанные и водорастворимые токсины, способствуют регрессу печеночной энцефалопатии.
- Применение альбуминового диализа позволяет стабилизировать гемодинамические параметры, уменьшает проявления цитолитического и холестатического синдромов, ССВР, улучшает синтетическую функцию печени.
- **FPSA и MARS** дают возможность поддерживать больного в критический период поиска донорского органа или регенерации функции трансплантата

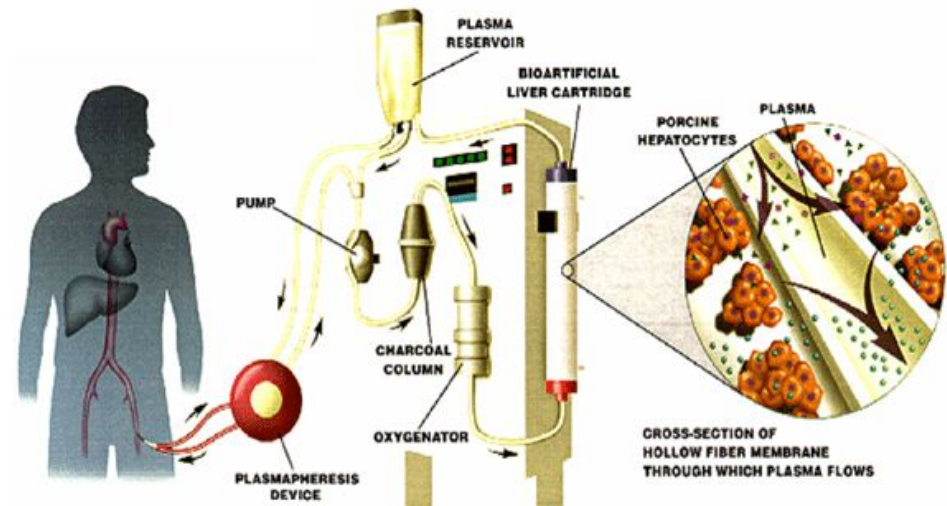
ИСХОДЫ

Результаты международных исследований

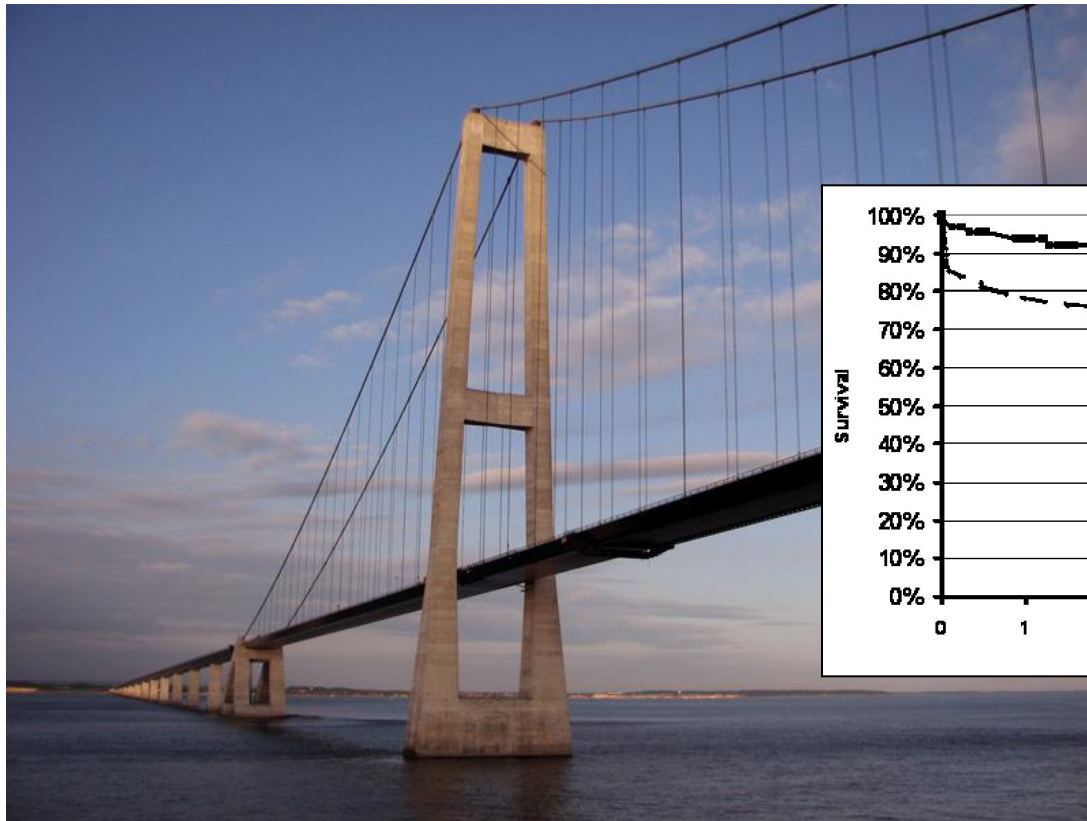
- **FULMAR** РКИ 16 центров во Франции, 102 пациента с острой и подострой печеночной недостаточностью (38% отравление парацетамолом), MARS vs CMT.
Тенденция к улучшению выживаемости при использовании MARS 84,9 vs 75,5%, но 68 из 102 пациентов выполнена ОТП через 16,2 ч после постановки в лист ожидания.
- **RELIEF** РКИ, 189 пациентов, MARS vs CMT, нет отличий в 28-дневной летальности (40% CMT vs. 41,2% MARS, $p=0,88$)
- **HELIOS** РКИ, 145 пациентов в 7 странах Европы декомпенсация хронической печеночной недостаточности, FPSA vs CMT.
Выживаемость достоверно не отличалась (66% vs. 63%, $p=0,7$ 28-дневная и 47% vs. 38%, $p=0,35$ 90-дневная).
В подгруппе ГРС I типа, MELD > 30 – достоверное улучшение выживаемости

Биоискусственные органы

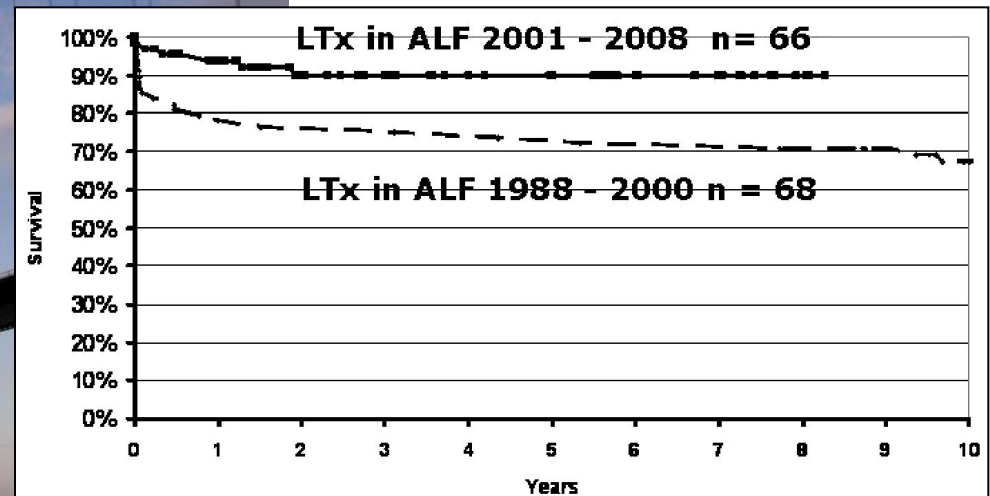
- **AMC биореактор (Голландия)** 10×10^9 живых свиных гепатоцитов на 3D гидрофильном матриксе
- **MELS биореактор (Германия)** используются человеческие гепатоциты на 3D матриксе
- **HepatAssist (США)**
Свиные гепатоциты
- **ELAD** использование клеток линии гепатобластомы
- **Стволовые клетки?**



Сегодня экстракорпоральная поддержка печени- «Мост» к трансплантации

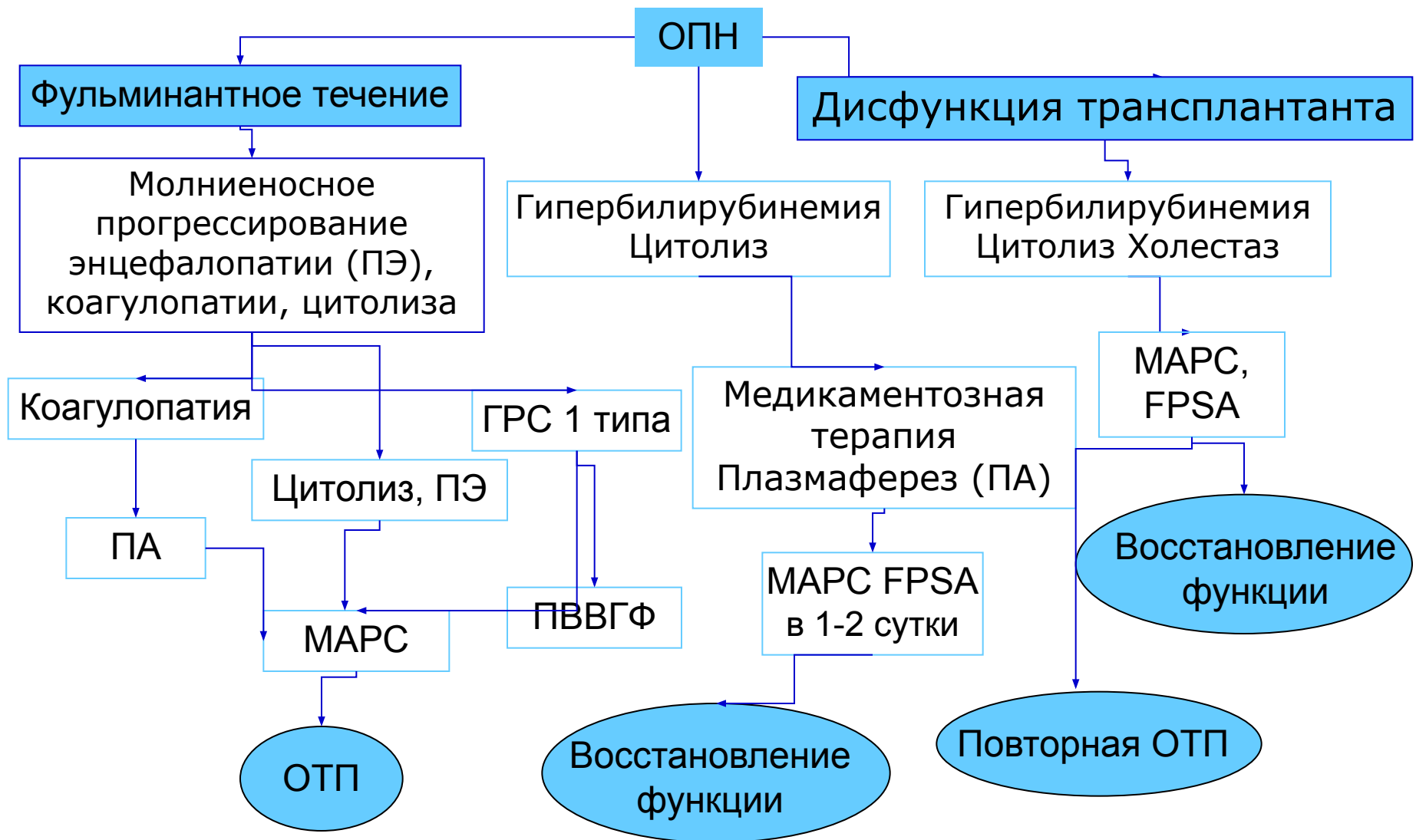


Выживаемость больных после ОТП в Финляндии при использовании MAPC терапии

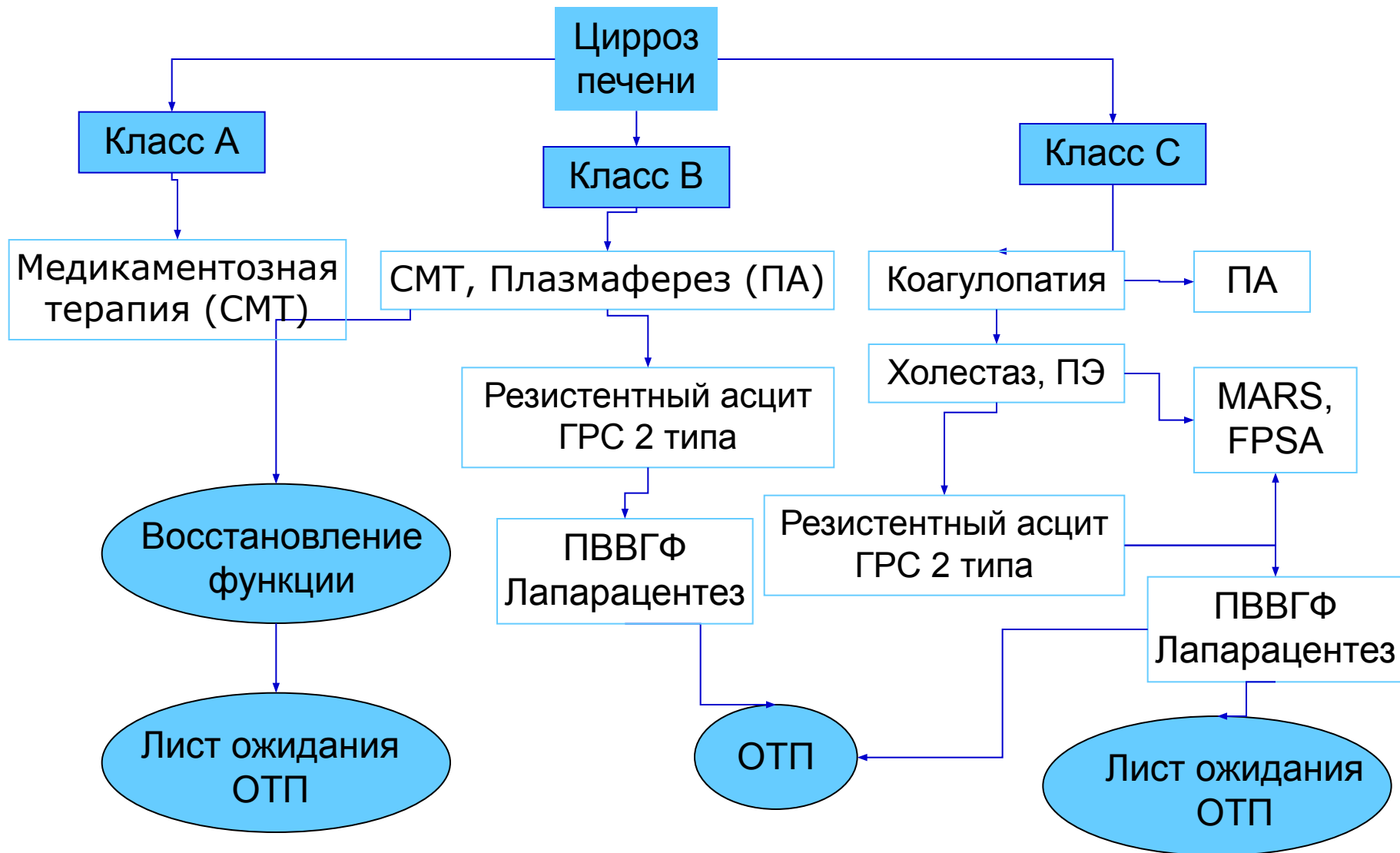


Kantola T. et al
Scandinavian Journal of
Surgery. 2011

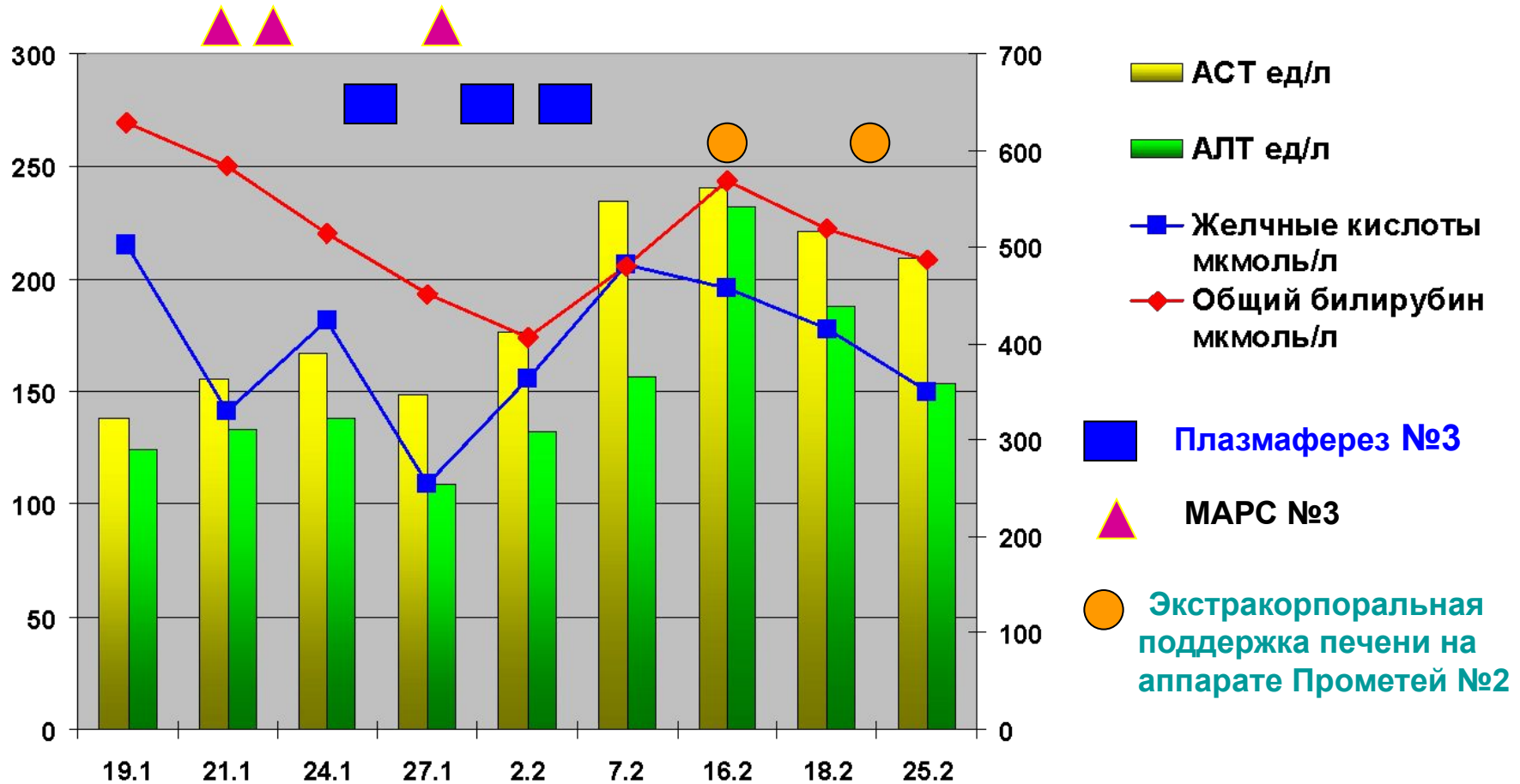
Алгоритм комплексной терапии у больных острой печеночной недостаточности

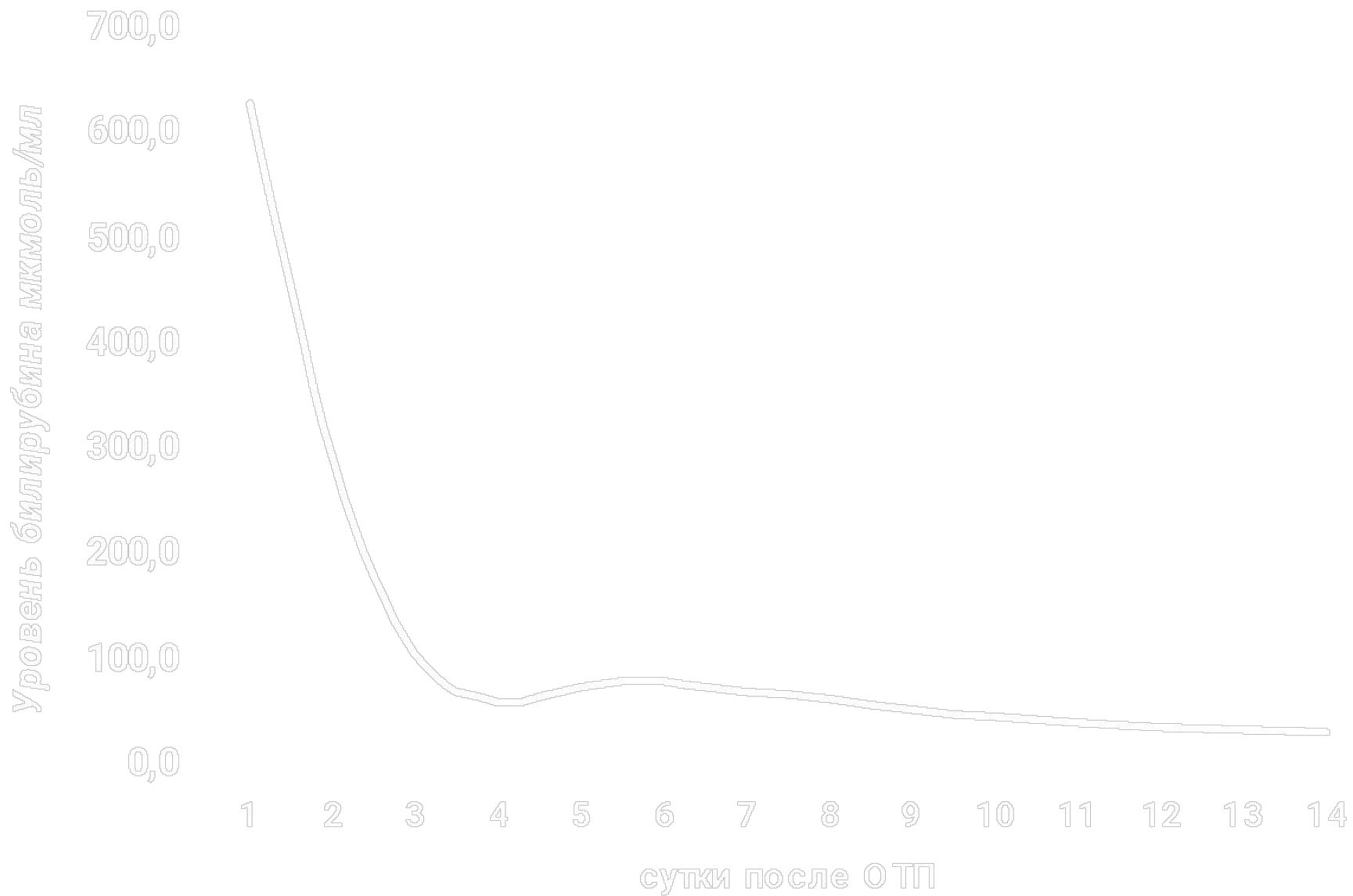


Алгоритм комплексной терапии у больных хронической печеночной недостаточности



Комплексное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в период ожидания донорского органа





Экстракорпоральная гемокоррекция печеночной недостаточности

Применение комбинации методов или комбинированных методик.

Выбор метода и режимов экстракорпоральной гемокоррекции для конкретной клинической ситуации.

Раннее целенаправленное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Оптимизация тактики применения методов экстракорпоральной гемокоррекции для конкретного больного и конкретной клинической ситуации

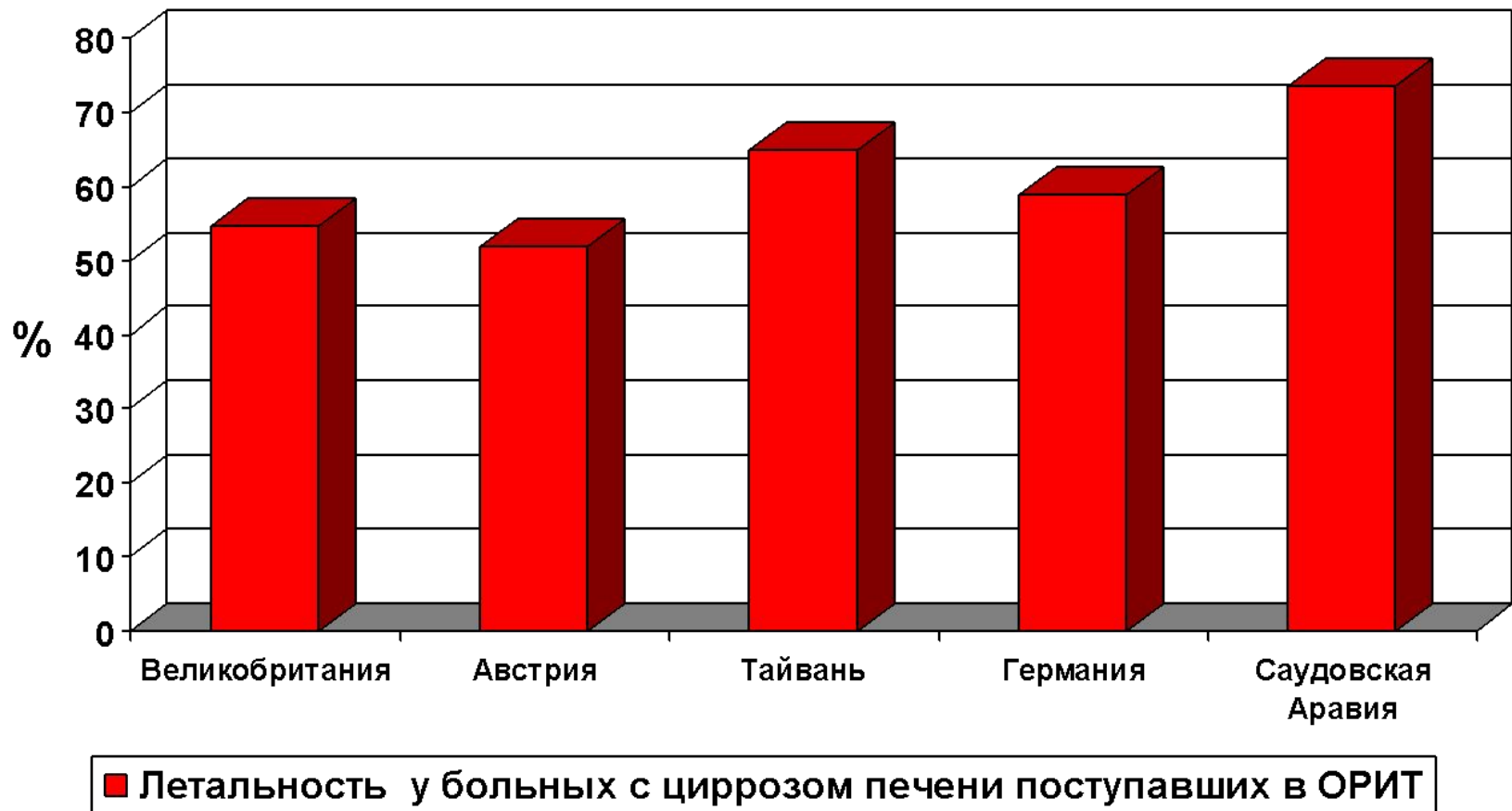
Проведение комплексной экстракорпоральной гемокоррекции у больных с ПН способствует:

1. Улучшению синтетической функции и пигментного обмена
2. Уменьшению синдрома цитолиза
3. Регрессии энцефалопатии
4. Коррекции электролитного баланса и КЩС
5. Улучшению гемодинамики почек и компенсации ГРС.
6. Улучшению параметров гуморального и клеточного звена иммунитета
7. Коррекции факторов плазменного гемостаза
8. Дает определенный резерв времени для поиска донорского органа.

Благодарю за внимание!



Эпидемиология печеночной недостаточности

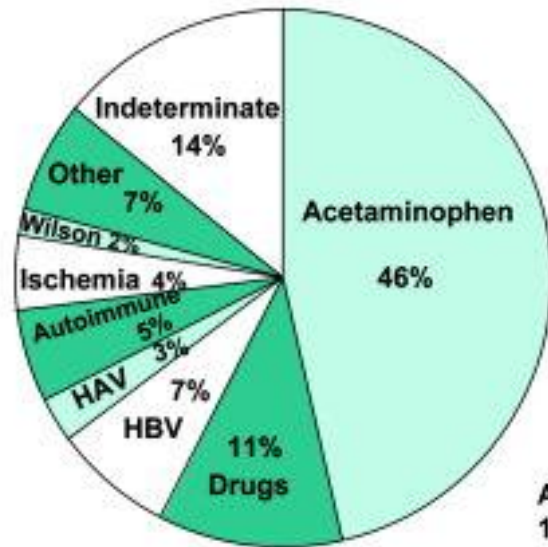


Острая печеночная недостаточность

Результаты исследования в США

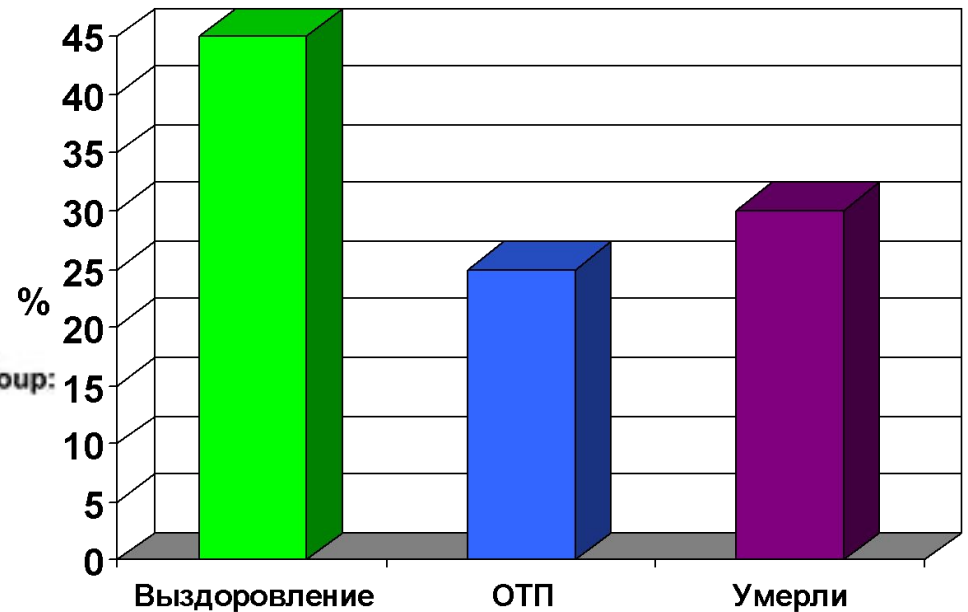
1998-2007

Etiology of Acute Liver Failure in Adults



N=1147

ALF Study Group:
1998-2007



Острая печеночная недостаточность (В зависимости от этиологии)

Показатели/ Исходы	Парацетамол (n = 532)	Гепатотоксичные препараты (n=133)	Неидентифицируемые (n = 161)	Гепатит А (n = 31)	Гепатит В (n = 83)	Другие (n = 207)
АЛТ (ЕД/л)	4067 (2138-6731)	600 (260-1537)	847 (396-2111)	2404 (1367-3333)	1707 (745-2815)	650 (172-1867)
Билирубин (мг/дл)	4.5 (2.9-6.6)	20.2 (12.1-28.3)	23.0 (9.2-29.7)	11.9 (9.7-27.5)	19.7 (12.4-25.6)	15.3 (6.3-26.7)
Выздоровление	65%	29%	25%	58%	25%	34%
Трансплантация печени	9%	41%	43%	29%	47%	33%
Летальность без трансплантации	26%	31%	32%	13%	28%	33%

Комплексное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в период ожидания донорского органа

