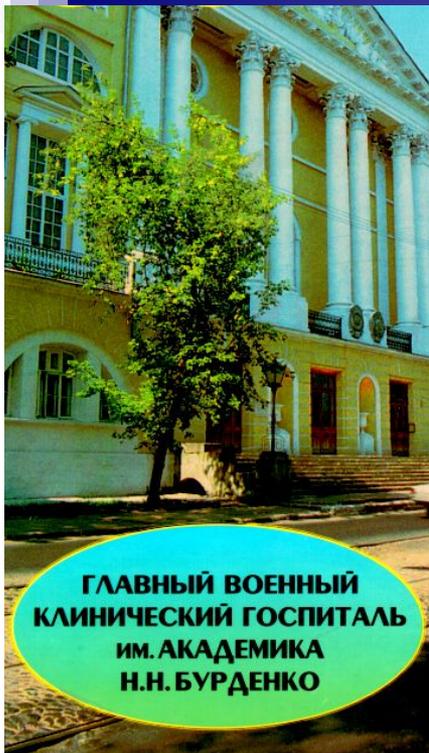


# ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ методы лечения в медицине критических состояний (Молекула Болезнь Лечение)



Хорошилов

Сергей Евгеньевич

Заслуженный врач Российской Федерации  
доктор медицинских наук  
заведующий отделением гемодиализа  
ГВКГ им. Бурденко  
ведущий научный сотрудник НИИ Общей  
реаниматологии им. В.А Неговского



Научно-исследовательский  
институт  
ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ  
им В.А. Неговского



Innovative Technology  
for superior treatment

[Learn more about us »](#)



**Внелегочная мембранная  
оксигенация**

**Реинфузия**

**Экстракорпоральная  
Терапия в медицине  
Критических состояний**

**Экстракорпоральная  
детоксикация**

**Экстракорпоральная  
фармакотерапия**

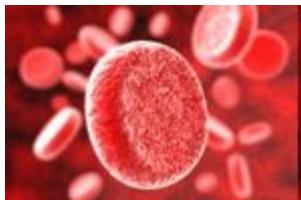
# ГИПОКСИЯ



**ДЫХАТЕЛЬНАЯ**



**ЦИРКУЛЯТОРНАЯ**

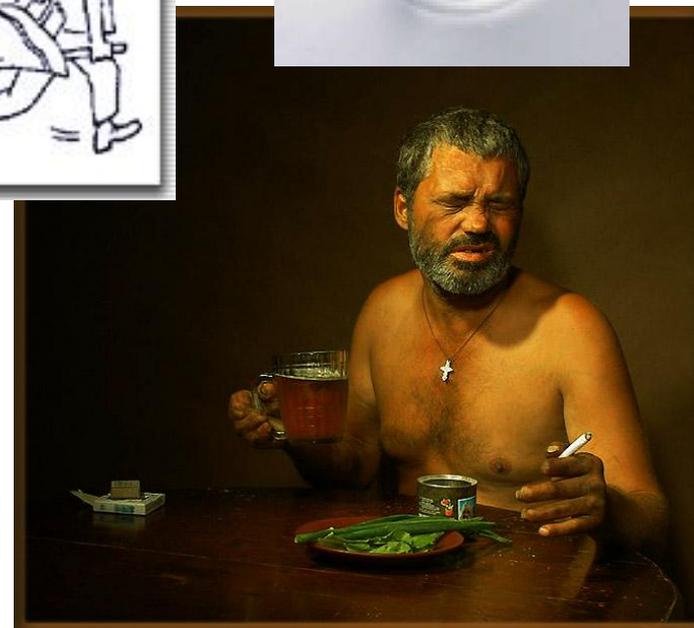
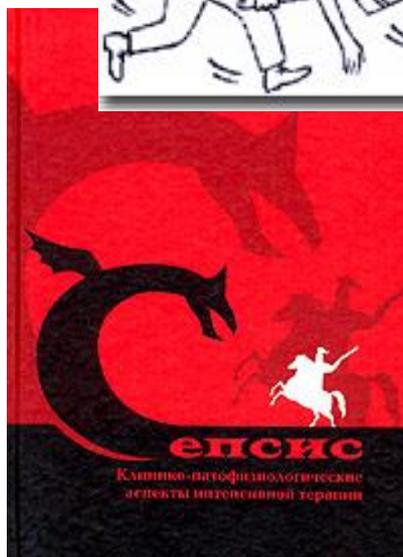


**ГЕМИЧЕСКАЯ**

**ТКАНЕВАЯ  
(ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ)**



# ИНТОКСИКАЦИЯ !!!



# ТОКСИНЫ

*Alle Ding' sind Gift und nichts  
ohn' Gift; allein die Dosis macht,  
dass ein Ding kein Gift ist.*

Всё есть лекарство и всё  
есть яд – лекарство от яда  
отличает только доза

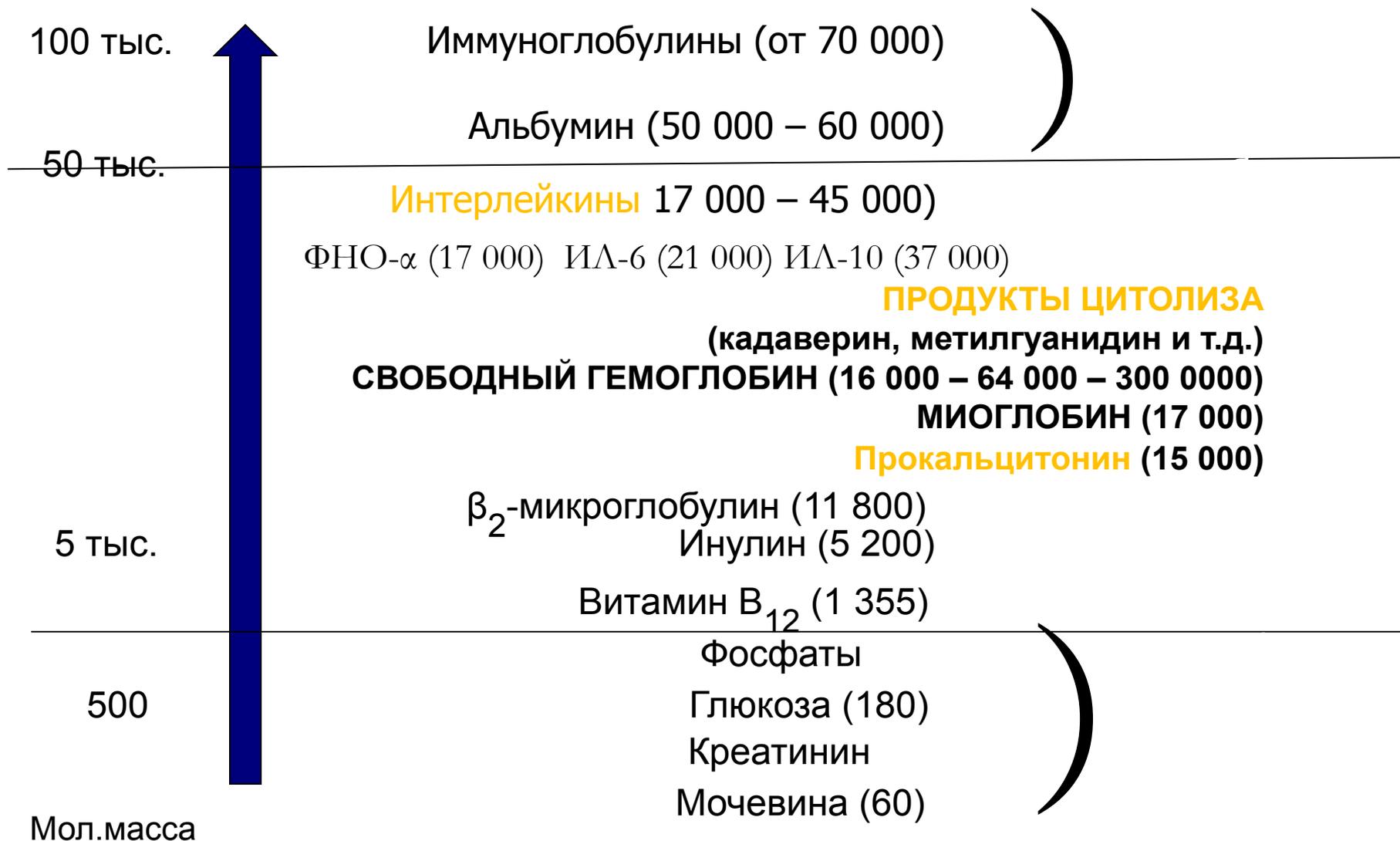


**Парацельс**  
Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон  
Гогенгейм  
(1493 г. - 1541 г.)

# Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ



# Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ



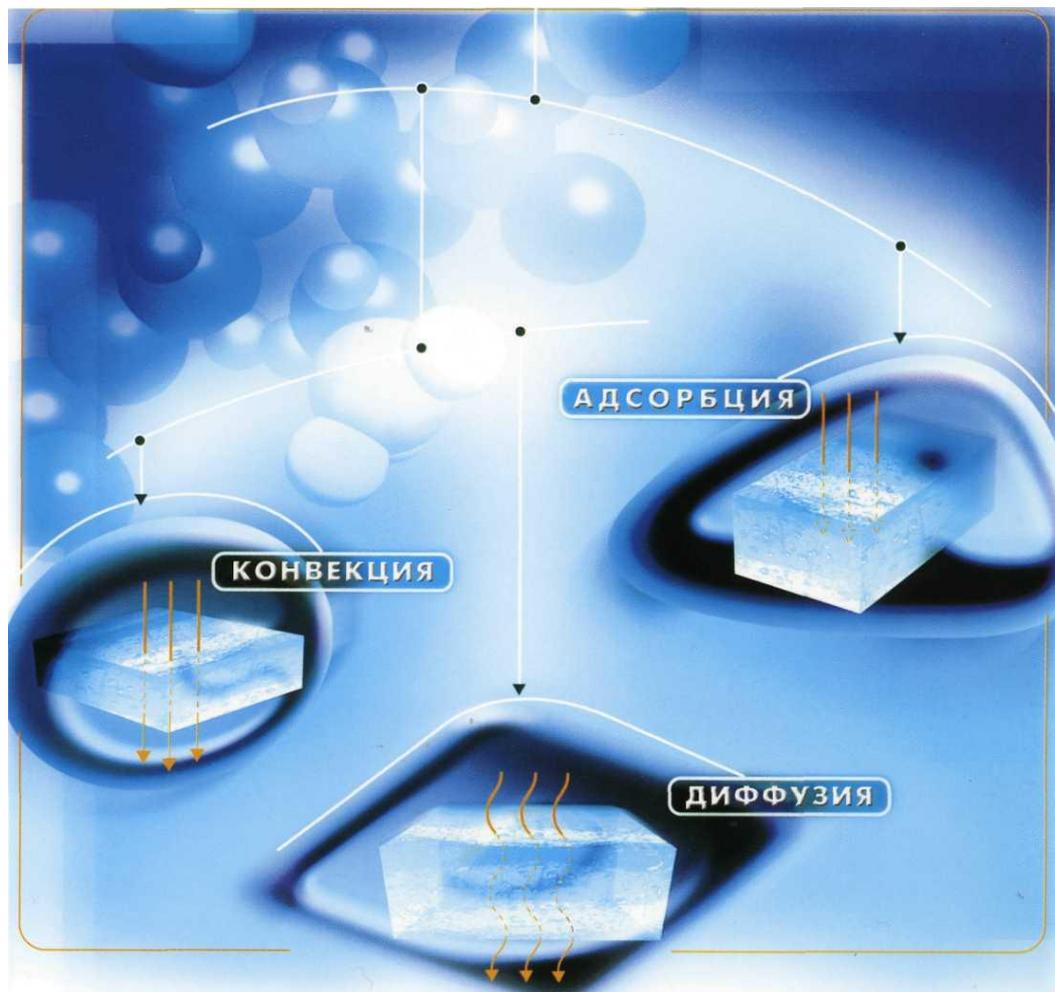
**ДЕЗИНТОКСИКАЦИЯ** – процесс химической и физической трансформации и метаболизации различных субстанций с целью устранения токсических свойств

**ДЕТОКСИКАЦИЯ** – физиологический процесс, направленный на элиминацию (удаление) из организма токсических субстанций не изменяя структуры последних

# Дезинтоксикация

- Интракорпоральная
  - эндогенная
  - медикаментозная
- Экстракорпоральная
  - физическая (УФО, ВЛОК)
  - химическая (окислители)

# Физические принципы элиминации токсинов (детоксикации)



# Методы экстракорпоральной детоксикации

**ПЛАЗМАФЕРЕЗ**

## ГЕМОСОРБЦИЯ

- Гемокарбоперфузия
- Селективная гемосорбция эндотоксина

## ДИАЛИЗНО-ФИЛЬТРАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

(заместительная почечная терапия,  
CRRT, RIC)



# Методы экстракорпоральной детоксикации

**ПЛАЗМАФЕРЕЗ**

## ГЕМОСОРБЦИЯ

- Гемокарбоперфузия
- Селективная гемосорбция эндотоксина

## ДИАЛИЗНО-ФИЛЬТРАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

(заместительная почечная терапия,  
CRRT, RIC)



# ПЛАЗМАФЕРЕЗ



Максимальный потенциал детоксикации – выведение всех типов токсинов (в том числе связанных с альбумином), гаптен, цитокинов, гормонов, иммуноглобулинов



Один из основоположников **плазмафереза** - экстраординарный профессор Военно-медицинской академии, заведующий кафедрой Заразных болезней Военно-медицинской академии **Вадим Александрович Юревич**.

Результаты исследований по «очистке крови от ядовитых субстанций» путем центрифугирования, отделения плазмы и промывания форменных элементов физраствором с возвращением их в организм с возможностью обработки кислородом были опубликованы в статье **«К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков»**.

Юревич В.А., Розенберг Н.К. К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков // Русский врач. – 1914. – Т.13, №18. – С. 637 – 639.

# НО!

## ПЛАЗМАФЕРЕЗ



Неселективная элиминация белков (в том числе функциональных)

Потеря лекарственных препаратов, нутриентов, гормонов

Ограниченные возможности по объему замещения

Необходимость использования препаратов крови нестабильного и непредсказуемого состава (донорской плазмы)

Journal of Clinical Apheresis 25:83–177 (2010)

## Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Zbigniew M. Szczepiorkowski,<sup>1\*†</sup> Jeffrey L. Winters,<sup>2\*</sup> Nicholas Bandarenko,<sup>3\*</sup> Haewon C. Kim,<sup>4\*</sup>  
Michael L. Linenberger,<sup>5\*</sup> Marisa B. Marques,<sup>6\*</sup> Ravindra Sarode,<sup>7\*</sup> Joseph Schwartz,<sup>8\*</sup>  
Robert Weinstein,<sup>9\*</sup> and Beth H. Shaz<sup>10\*</sup>

<sup>1</sup>Transfusion Medicine Service, Department of Pathology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

<sup>2</sup>Division of Transfusion Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

<sup>3</sup>Transfusion Service, Department of Pathology, Duke University, Durham, North Carolina

<sup>4</sup>Apheresis Service, Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

<sup>5</sup>The Department of Medicine, Division of Hematology, University of Washington, Seattle, Washington

<sup>6</sup>Division of Laboratory Medicine, Department of Pathology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

<sup>7</sup>Transfusion Medicine and Coagulation Laboratory, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

<sup>8</sup>Transfusion Medicine and Cellular Therapy Section, Department of Pathology and Cell Biology,  
Columbia University Medical Center, New York, New York

<sup>9</sup>Division of Transfusion Medicine, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School,  
Worcester, Massachusetts

<sup>10</sup>Center for Transfusion and Cellular Therapies, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University,  
Atlanta, Georgia

The American Society for Apheresis (ASFA) Apheresis Applications Committee is charged with a review and categorization of indications for therapeutic apheresis. Beginning with the 2007 ASFA Special Issue (fourth edition), the subcommittee has incorporated systematic review and evidence-based approach in the grading and categorization of indications. This Fifth ASFA Special Issue has further improved the process of using evidence-based medicine in the recommendations by refining the category definitions and by adding a grade of recommendation based on widely accepted GRADE system. The concept of a fact sheet was introduced in the Fourth edition and is only slightly modified in this current edition. The fact sheet succinctly summarizes the evidence for the use of therapeutic apheresis. The article consists of 59 fact sheets devoted to each disease entity currently categorized by the ASFA as category I through III. Category IV indications are also listed. *J. Clin. Apheresis* 25:83–177, 2010. ©2010 American Society for Apheresis

**Key words:** apheresis; plasma exchange; immunoabsorption; leukocytapheresis; photopheresis; categories; indications; evidence based

# Показания к плазмаферезу разделены на четыре категории

*I - заболевания, при которых плазмаферез выступает в качестве основного метода лечения, либо должен сочетаться с другими видами лечения, то есть **показан ВСЕМ больным***

*II - заболевания, при которых плазмаферез применяется во вторую очередь, когда первая линия лечения недостаточно эффективна либо неприменима (непереносима)*

III – позитивное влияние плазмафереза НЕ УСТАНОВЛЕНО (это не означает, что метод лечения неэффективен; но говорит о том, что инструментами доказательной медицины пока не подтверждена его эффективность)

IV – заболевания, при которых ДОКАЗАНА (предполагается) НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ плазмафереза или УСТАНОВЛЕНО ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ

# I категория показаний

заболевания, при которых плазмаферез выступает в качестве основного метода лечения, либо должен сочетаться с другими видами лечения, то есть **показан ВСЕМ больным**

## 1А

(высокое методологическое качество подтверждающих данных):

- злокачественная миастения
- острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена-Барре
- синдром (болезнь) Гудпасчера: лёгочно-почечный синдром
- диализ-зависимый гранулематоз Вегенера (АНСА-ассоциированный БПГН)
- отторжение сердечного аллотрансплантата
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- семейная гиперхолестеринемия (селективные методы)

## **IV категория показаний**

**Заболевания, при которых ДОКАЗАНА НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ плазмафереза или УСТАНОВЛЕНО ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ на течение или исход заболевания**

- **болезнь Гудпасчера: анти-БМК-нефрит (1А)**
- **боковой амиотрофический склероз (1В)**
- **дерматомиозит, полимиозит (1В)**
- **ревматоидный артрит (1В)**
- **псориаз (1В)**
- **нейродермит (2С)**
  - **пузырчатка обыкновенная (2В)**
- **типичный ГУС (1С)**
- **системный амилоидоз (2С)**
- **иммунная тромбоцитопеническая пурпура (2С)**
- **ожоговый шок (2В)**

## Плазмофильтр ПФМ-01-ТТ «РОСА»



- Основой ПФМ-01-ТТ является плоская пористая лавсановая мембрана.
- Надежная герметизация камер.
- Жесткий корпус
- Три штуцера с коннекторами Луер-Лок.
- Соответствие международным правилам GMP.

# Схема экстракорпорального контура БМПФ на плазмофилт্রে «РОСА».

плазмаферез

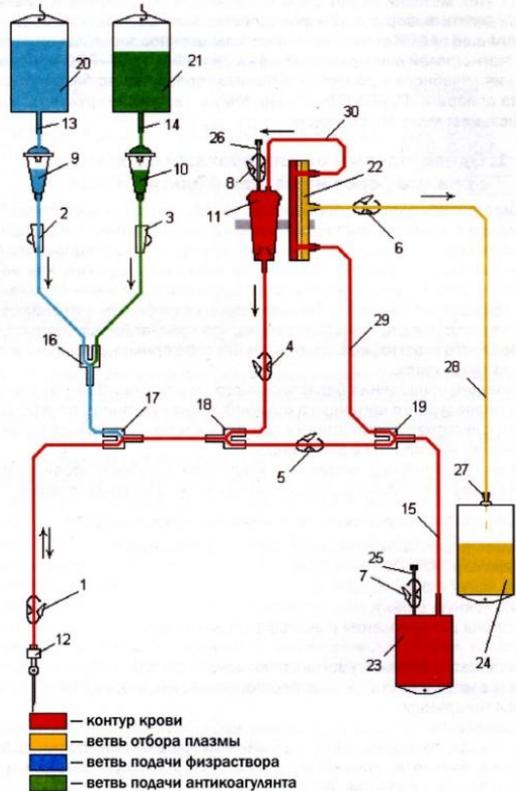


Рис. 1. Схема экстракорпорального контура безаппаратного мембранного плазмафереза на плазмофилт্রে «РОСА»

1-8 — зажимы, 9-10 — капельницы, 11 — ловушка воздуха, 12 — инфузионный узел, 13 — игла забора изотонического раствора натрия хлорида, 14 — игла забора антикоагулянта, 15 — ветвь магистрали для забора крови, 16-19 — тройники, 20 — резервуар с изотоническим раствором натрия хлорида, 21 — резервуар с антикоагулянтом, 22 — плазмофилт্রে «РОСА», 23 — пакет для сбора крови, 24 — резервуар для сбора плазмы, 25-26 — ветви для выпуска воздуха, 27 — коннектор ветви магистрали для сбора плазмы, 28 — ветвь магистрали для сбора плазмы, 29 — приводящая ветвь магистрали крови, 30 — отводящая ветвь магистрали крови.



# Преимущества безаппаратного мембранного плазмафереза (БМПФ)

- Простота и универсальность метода детоксикации, возможность использования как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах.
- Отсутствие энергозатрат.
- Полностью замкнутый контур, что исключает контаминацию, как пострадавшего, так и персонала.
- Исключена возможность переливания «чужих» компонентов крови во время массового проведения БМПФ.
- Сведены к минимуму проблемы, связанной с этническими и религиозными ограничениями переливания крови.
- Возможность оказания помощи при массовом поступлении пострадавших.

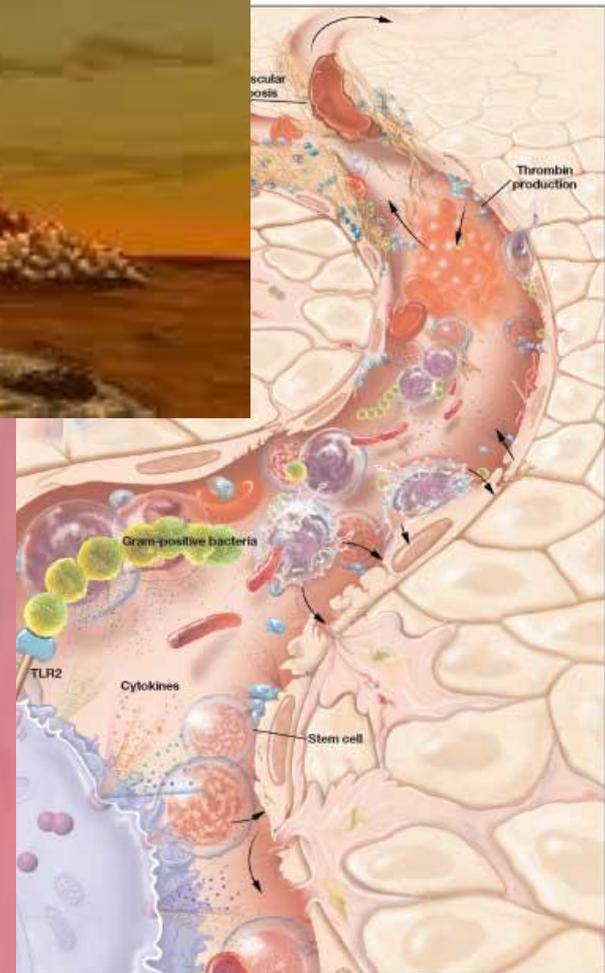
## Результаты комплексного лечения при СДС без применения БМПФ.

Характеристика	Число (N-23)
Количество пострадавших	23
Количество оперированных	21
Перенесшие ампутации	18
Получившие БМПФ	0
Перенесшие ОПН	15
Умершие	10 (43,5%)

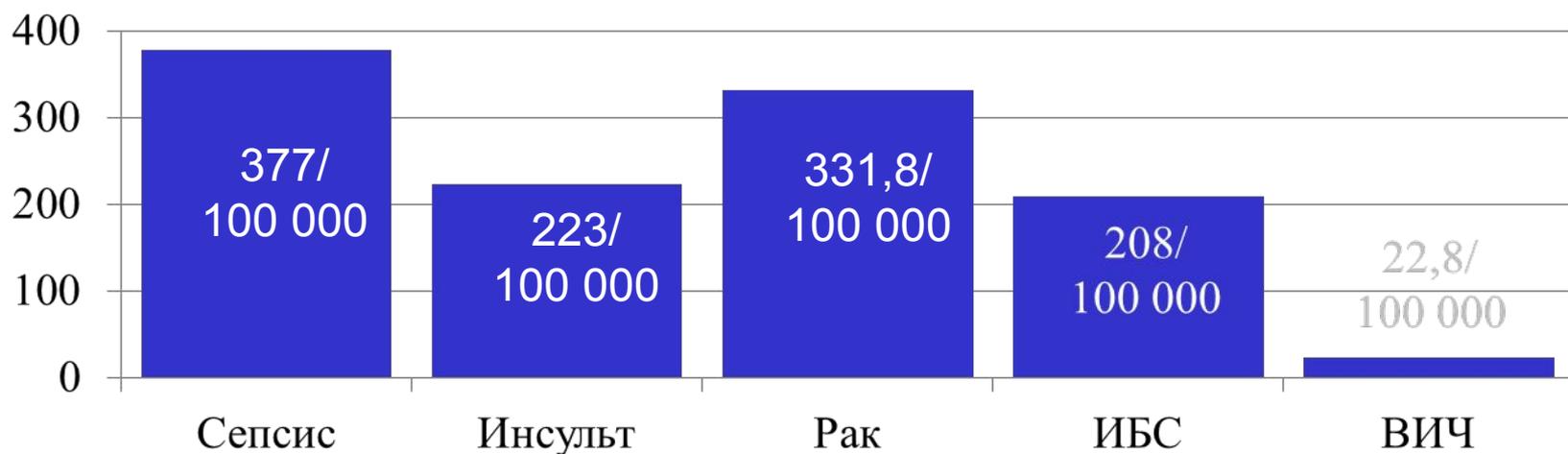
# Результаты комплексного лечения СДС с применением БМПФ

(в течении первых двух часов после извлечения)

Характеристика	Число (N-38)
Количество пострадавших	38
Количество оперированных	24
Перенесших ампутации	9
Получившие БМПФ	38
Перенесшие ОПН	0
	1



# Сепсис – одно из наиболее частых заболеваний в США и Европе



Всего в мире ежегодно 18 млн.  
больных (2012 г.)

## СЕПСИС – состояние ЭНДОТОКСИКОЗА

Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.

**Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds**

Shock 1999;12:174-180.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, et al. **Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs**

Crit Care 1993;8:161-169

Введение ультрафильтрата  
больных сепсисом  
приводит к острой  
сердечно-сосудистой  
недостаточности и гибели  
ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

# Размер эндогенных СУБСТАНЦИЙ



# Экстракорпоральная детоксикация способствует уменьшению летальности при сепсисе

16 исследований

827 пациентов

ГД,ГФ, плазмаферез,  
гемосорбция

Blood Purification May Decrease Mortality in Septic Patients (printer-friendly)

23.02.12 20:58

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## Blood Purification May Decrease Mortality in Patients With Sepsis

**REUTERS**  
HEALTH INFORMATION

By Rob Goodier

NEW YORK (Reuters Health) Feb 14 - Blood purification appears to decrease mortality in patients with sepsis and septic shock, a new meta-analysis shows.

In pooled data from 16 trials with 827 patients, blood purification was associated with lower mortality than conventional treatment (risk ratio 0.69;  $p < 0.00001$ ).

Treatments studied included hemofiltration, hemoperfusion, plasma exchange, and dialysis.

# Диализно-фильтрационные методы (заместительная почечная терапия)

**МОДАЛЬНОСТЬ**

**ДОЗА**

**ФИЗИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП  
(диффузия, конвекция)**

**Состав и качество  
растворов**

# Заместительная почечная терапия – значение модальности



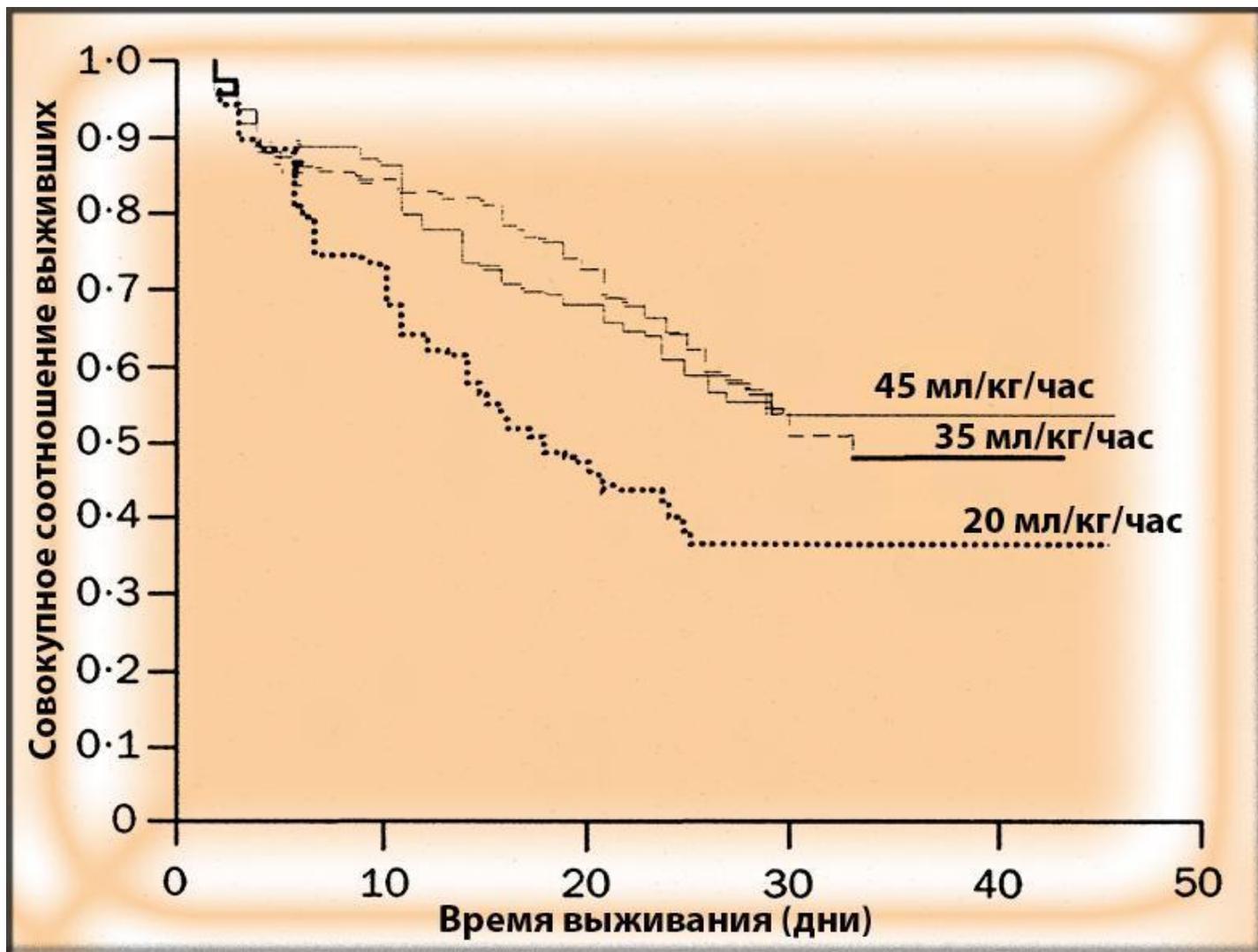
# Рекомендации SSC 2012

## Заместительная почечная терапия

- ✓ Несмотря на многочисленные нерандомизированные исследования два метаанализа показали, что продленная заместительная почечная терапия и интермиттирующий гемодиализ эквивалентны по эффективности (одинаковая краткосрочная выживаемость)
- ✓ Целесообразно использовать продленные варианты заместительной почечной терапии для контроля водного баланса при нестабильности гемодинамики

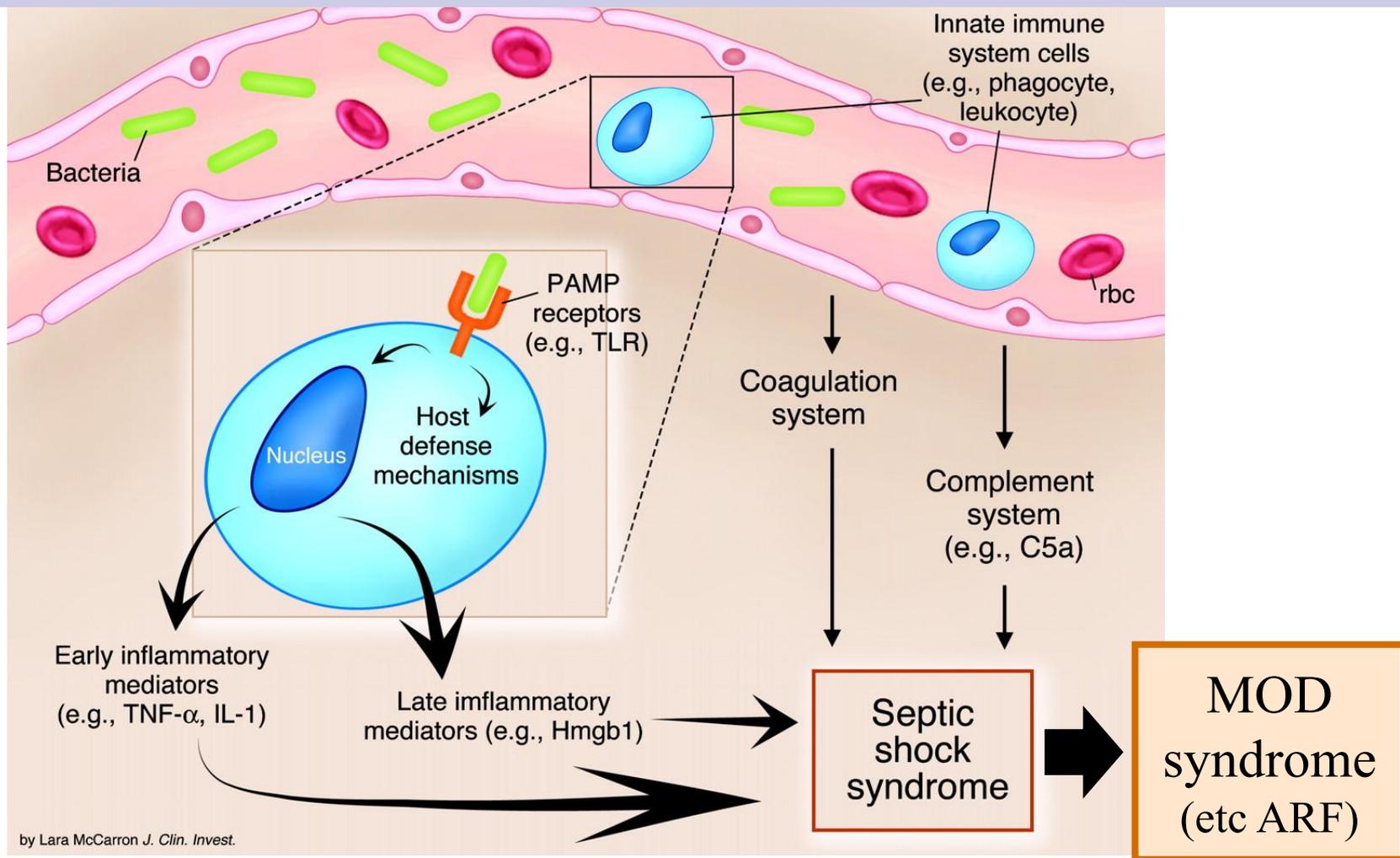
# Заместительная почечная терапия – значение дозы





C. Ronco *et al.* *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000

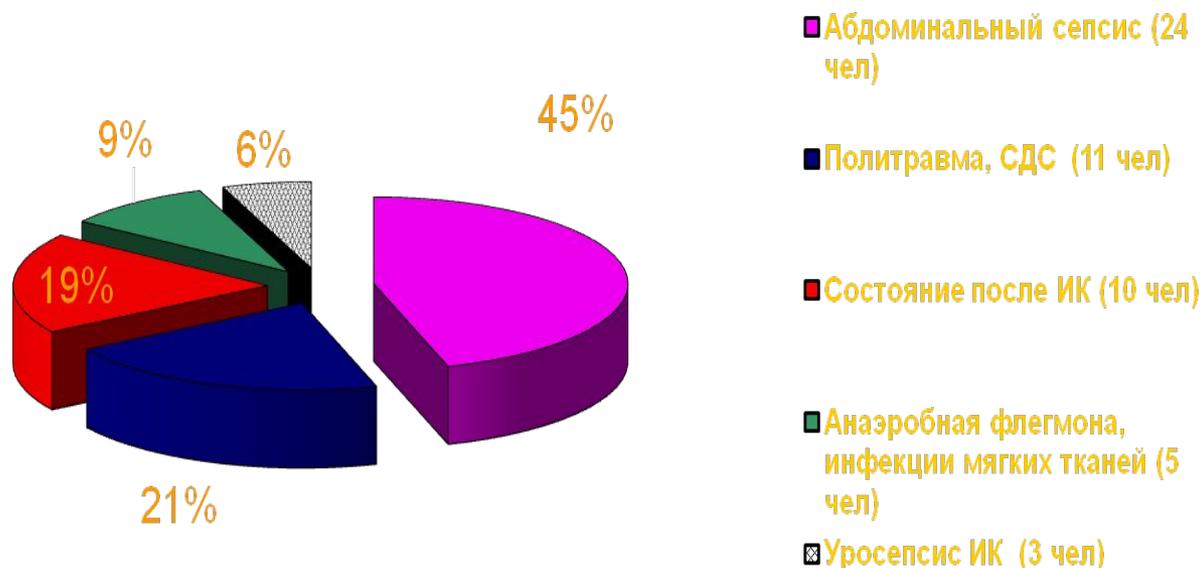
# Патогенетические механизмы полиорганной недостаточности при сепсисе





1 группа	2 группа
36 чел	17 чел
90 мл /кг /час	35 мл /кг /час

## Высокообъёмная гемофильтрация при септическом шоке



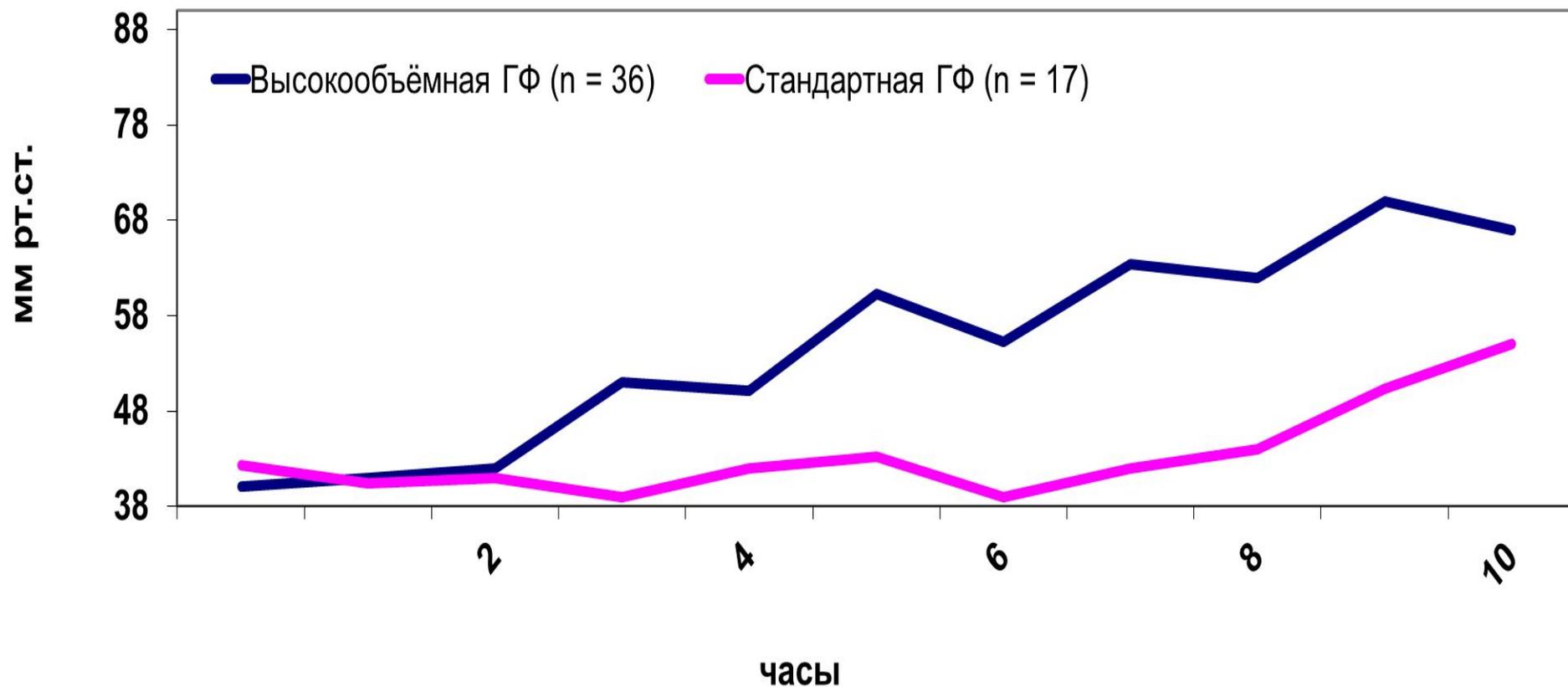
**APACHE II 29,1 ± 3,6 баллов**

**SAPS 53,9 ± 7,1 баллов**

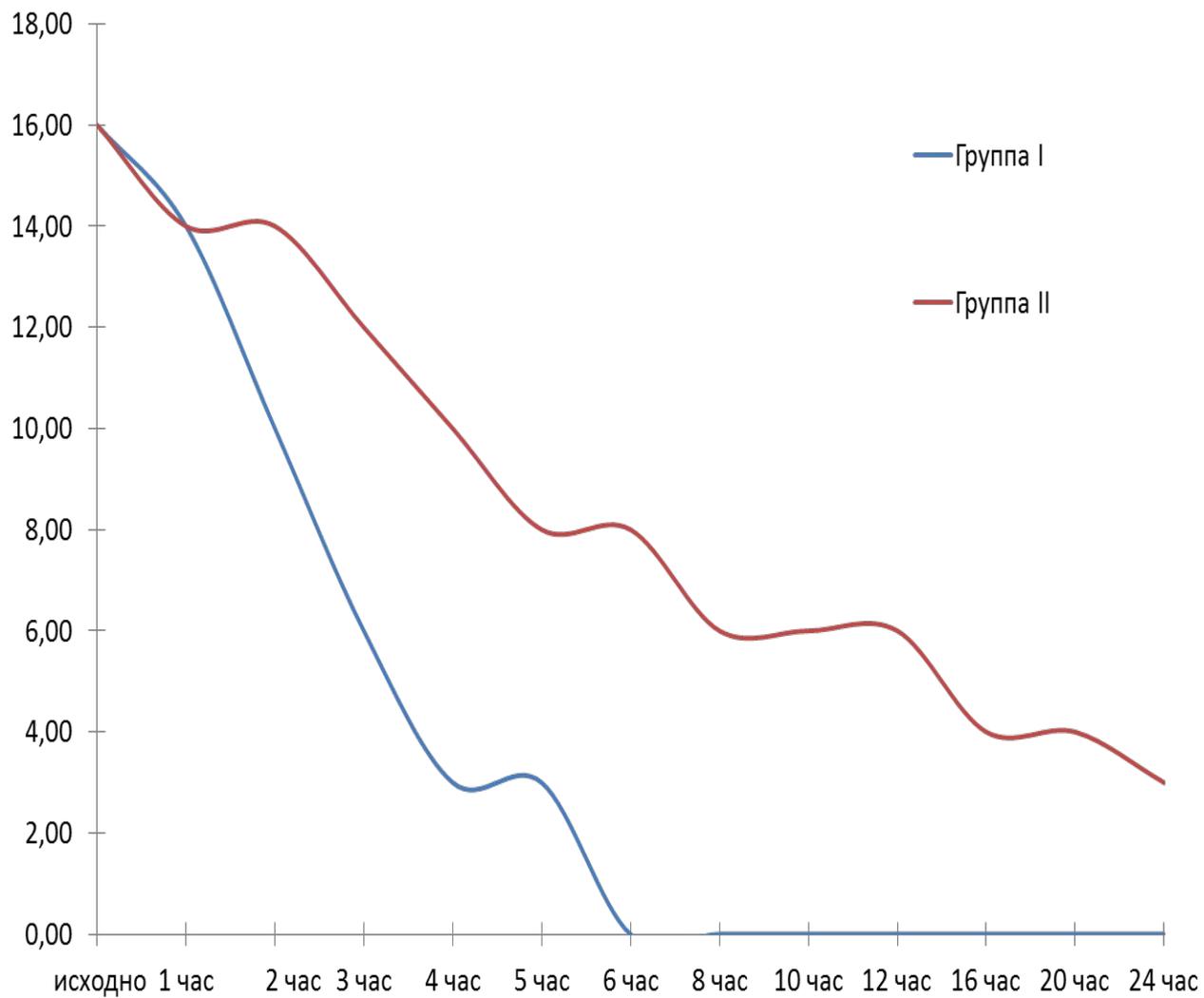
**ИНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА - 53 (100 %) больных**

**ИВЛ - 43 (81%) больных**

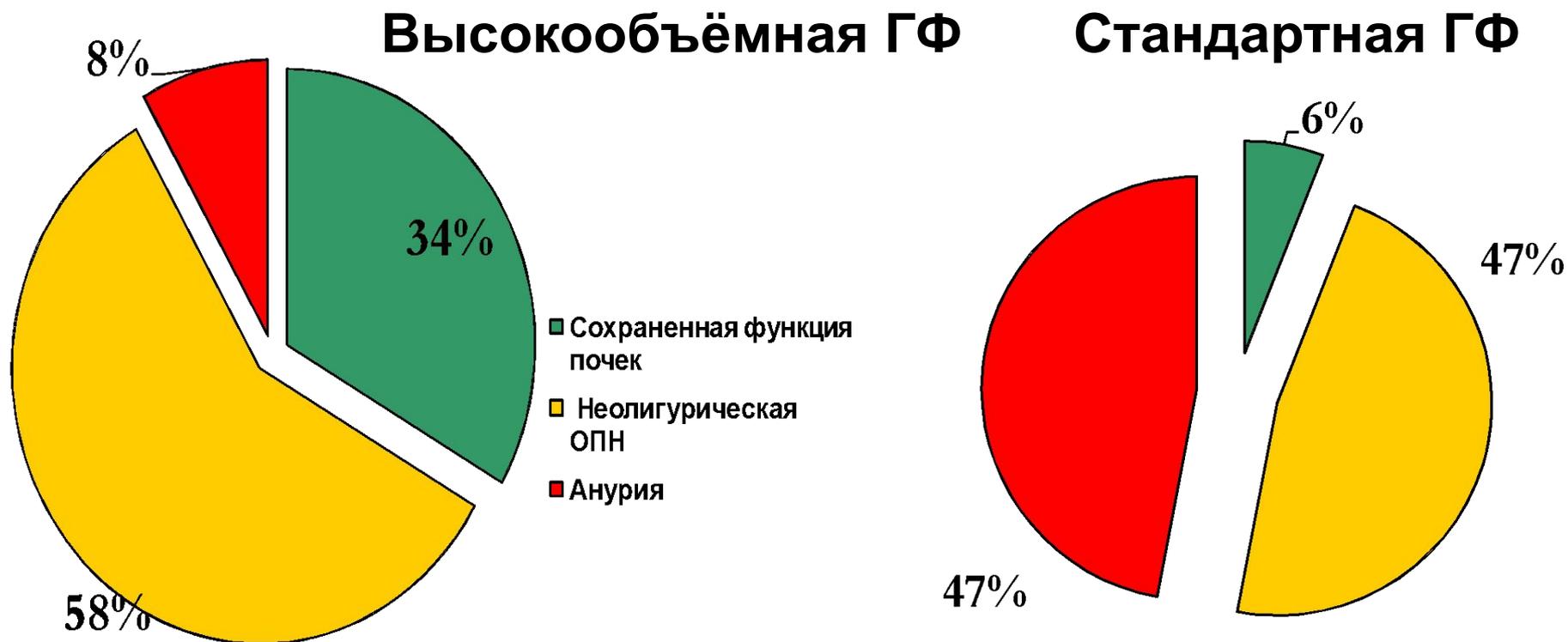
# Среднее артериальное давление во время высокообъёмной и «стандартной» гемофильтрации при септическом шоке



# Изменение дозы симпатомиметиков



# Эффективность высокообъёмной гемофильтрации для предупреждения повреждения почек при септическом шоке



## АКШ с протезированием клапанов (n = 843)

- Критерий ОПН - увеличение креатинина  $\geq 25\%$  в течение 7 дней

- **Летальность**

Без ОПН – 2.7%

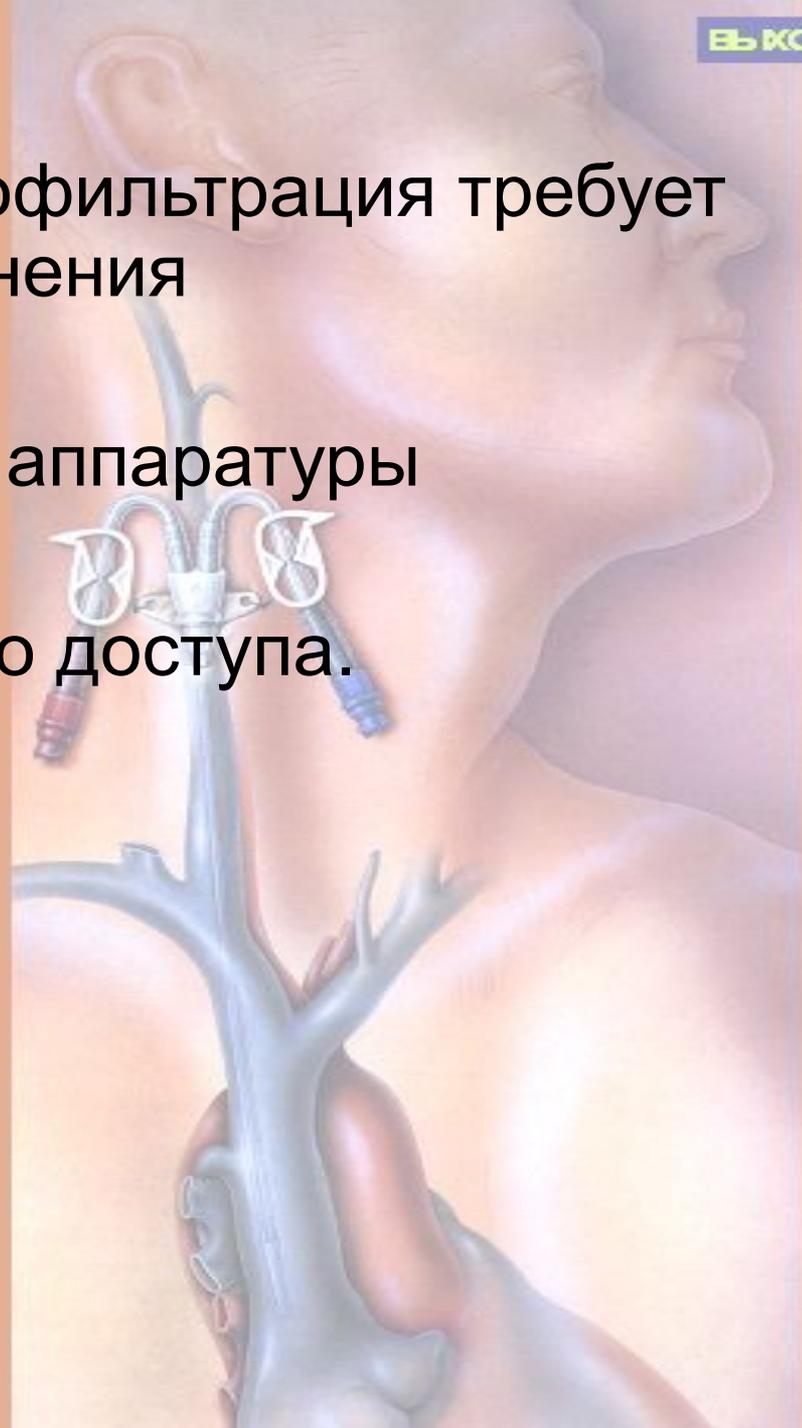
Неолигурическая ОПН – 14.5%

ОПН, требующая гемодиализа – **83.3%**

**Loef BG**, Epema AH, Smilde TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. J Am Soc Nephrol 2005; 16:195-200

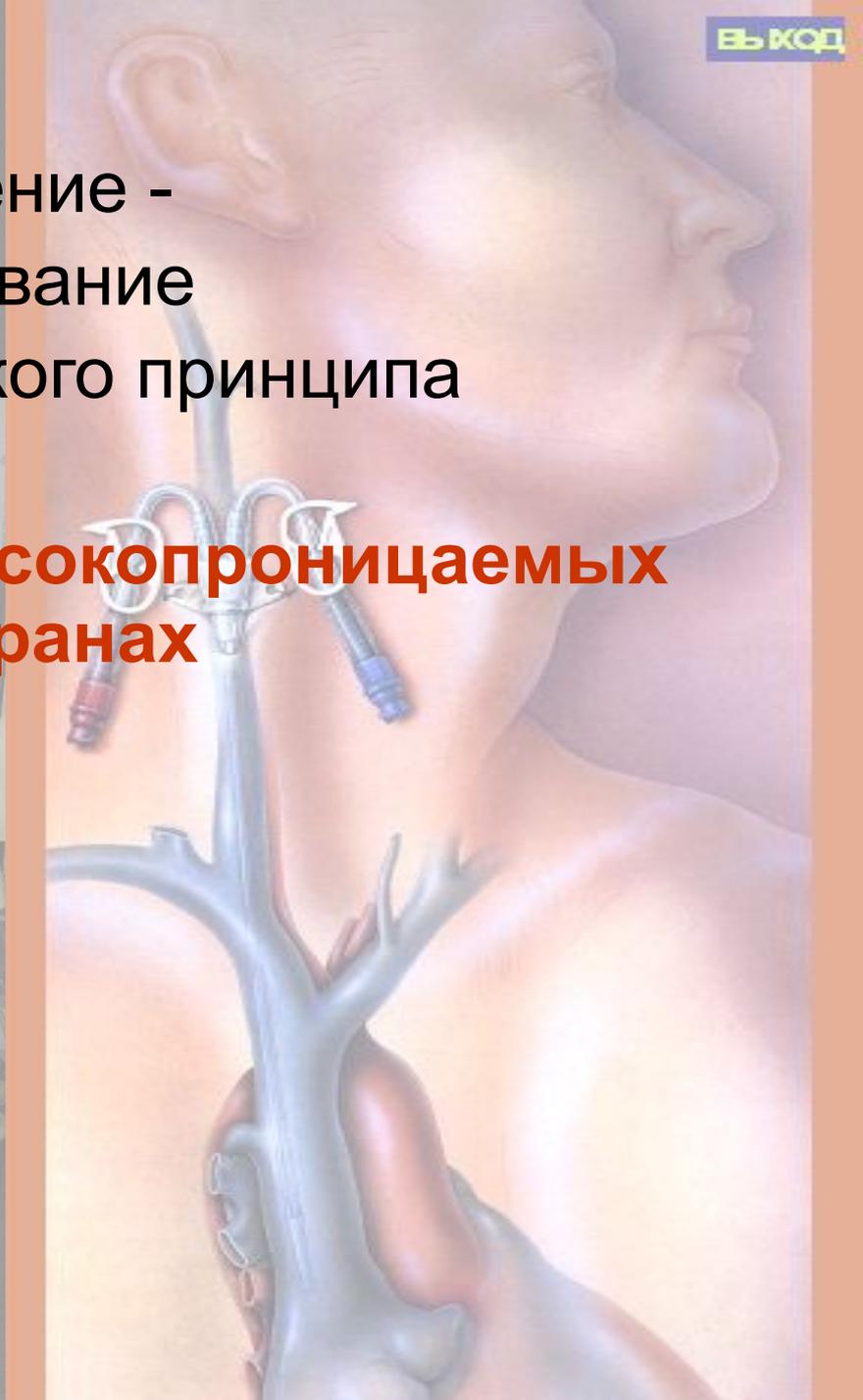
Высокообъемная гемофильтрация требует применения

- 1) специальной аппаратуры
- 2) сосудистого доступа.



Решение -  
Использование  
Другого физического принципа

**Диффузия на сверхвысокопроницаемых  
мембранах**



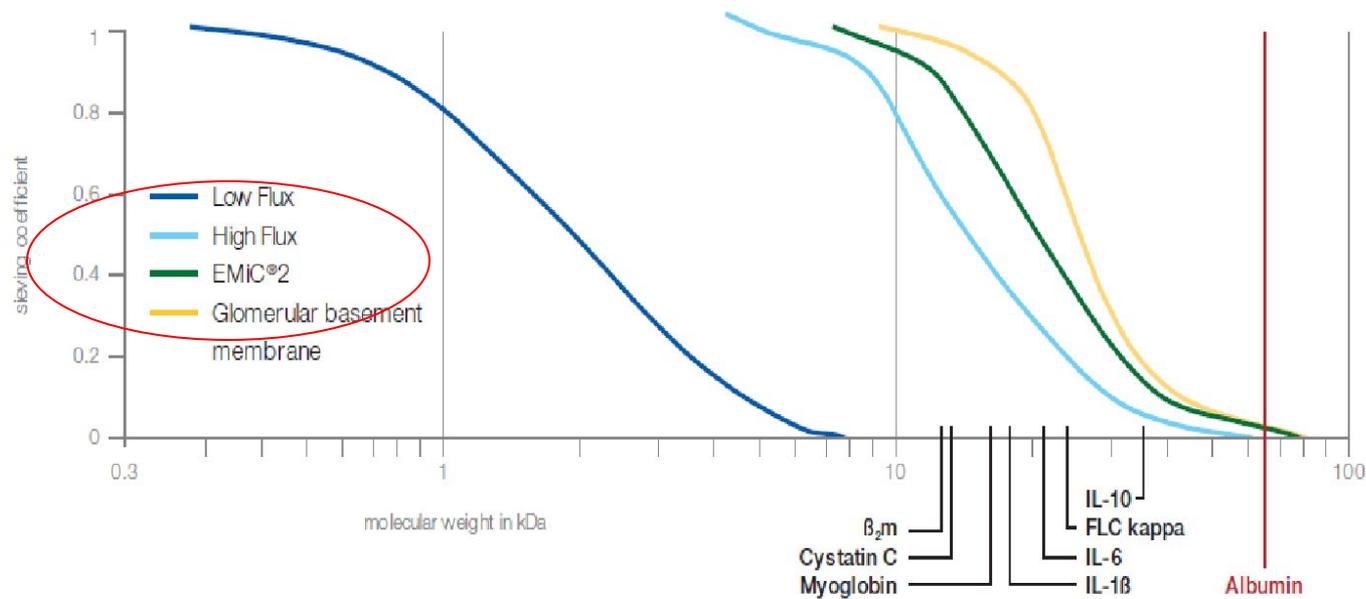
# Enhanced Middle Molecule Clearance

Эффективное удаление средних молекул

Ultraflux® EMIc®2

Сверхвысокопроницаемый капиллярный  
диализатор

## Коэффициент просеивания Ultraflux® EMIc®2





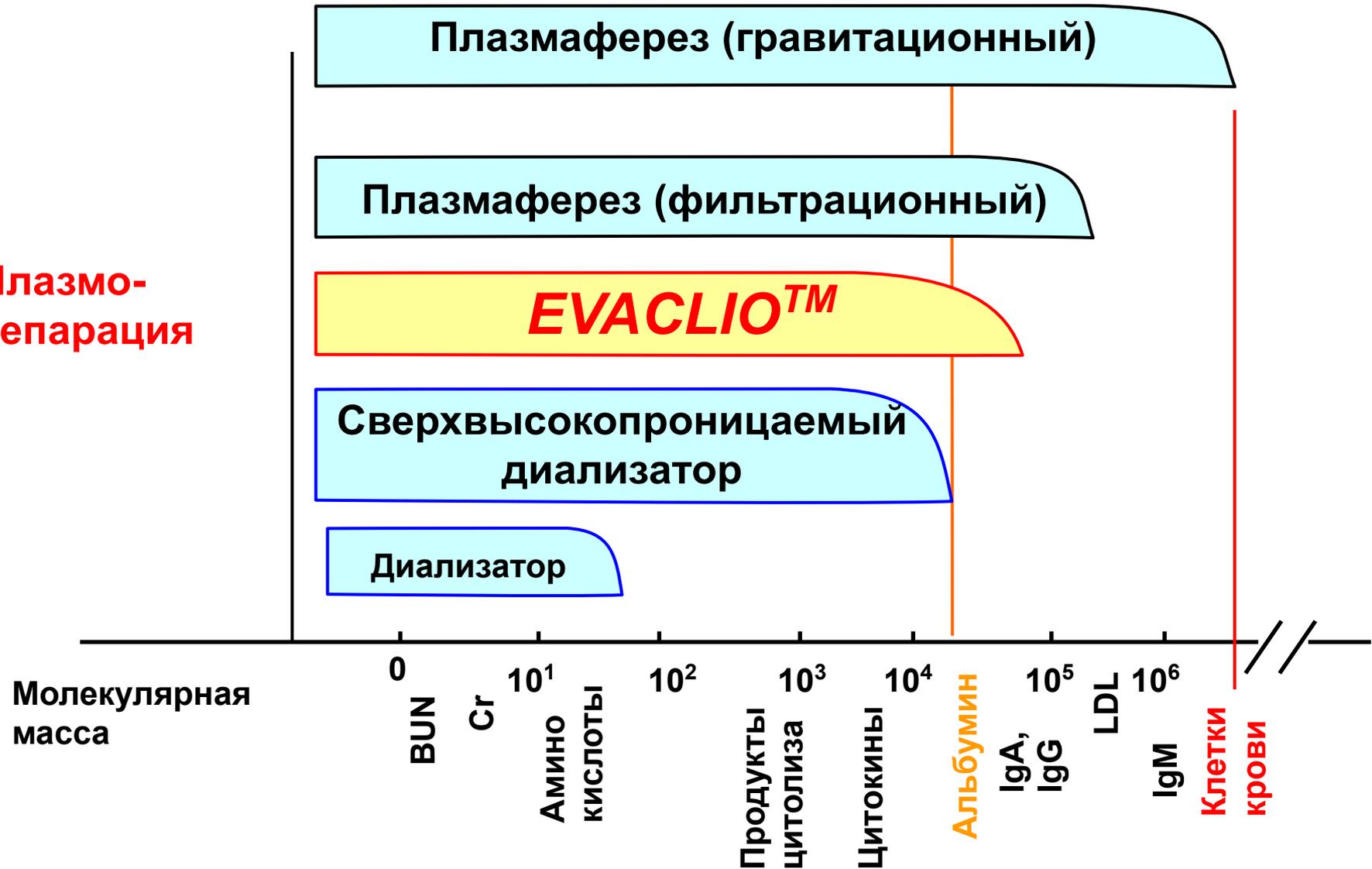
Низкопоточный гемодиализ  
с применением **Ultraflux**  
**Emic2** позволяет  
объединить преимущества  
конвективного и  
диффузионного  
массопереноса

# Плазмосепаратор Evaclio



# Молекулярный спектр элиминации

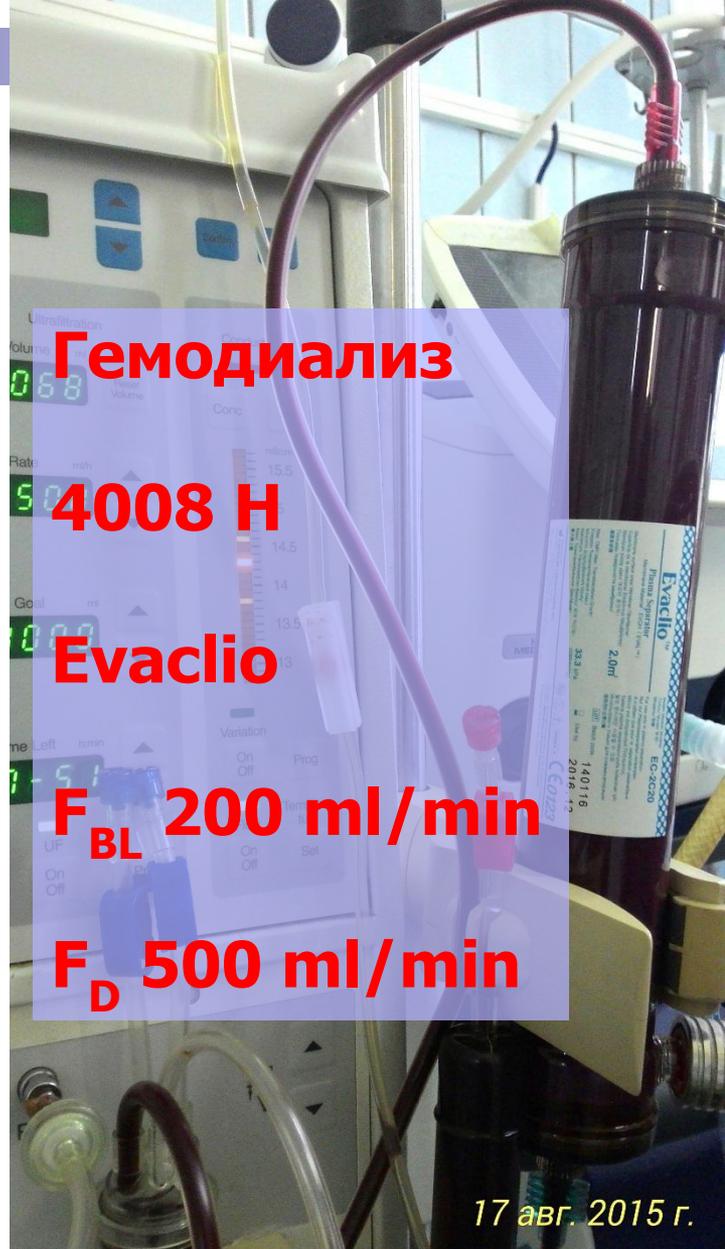
Плазмо-  
сепарация



25 лет. Диагноз – Гипертермический рабдомиолиз

Биохимический маркер	$\beta_2$ -микроглобулин	Миоглобин	NGAL
Молекулярная масса, кДа	11,8	17,2	25
Исходная концентрация в крови	6,2 мг/л	118 000 нг/мл	1,25 мкг/мл
Клиренс, мл/мин	179	165	75,9

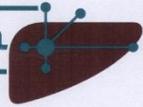
**!** Концентрация альбумина после 27 ч гемодиализа осталась неизменной



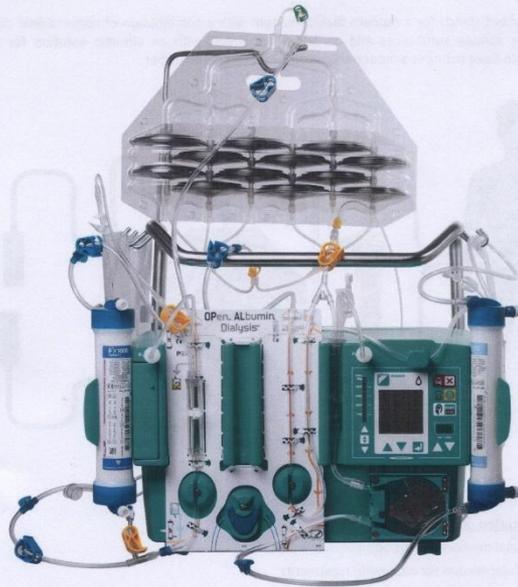
# Модификация MARS для лечения сепсиса

Hepanet

OPen  
Albumin  
Dialysis



Liver Dialysis  
NEXT GENERATION !



▪ **Competent team (Albutec and HepaNet):**

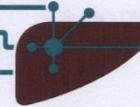
- 20 years of research and development on the field of albumin-dialysis
- conception und monitoring of clinical studies
- 15 years' experience in practical use of albumin-dialysis
- qualified experts for treatment support
- 10 years' experience in reimbursement of liver dialysis

- HepaNet GmbH --- Weberstr. 4 --- DE-30916 Hannover-Isernhagen
- Tel.: 0049 5136/ 920 43 41 --- Fax: 0049 5136/ 920 43 43
- info@hepanet.com --- www.hepanet.com



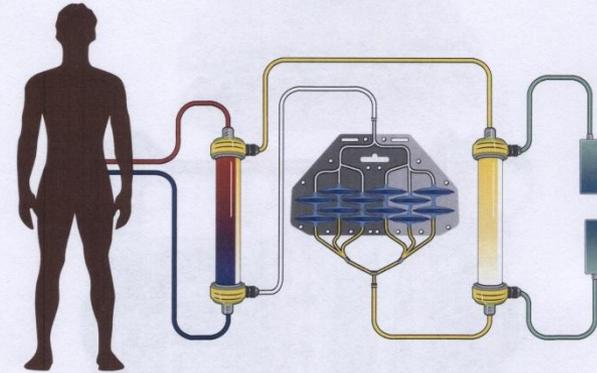
Hepanet

OPen  
Albumin  
Dialysis



Liver Dialysis  
NEXT GENERATION !

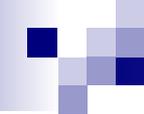
The OPAL®-Treatment stands for a modern dialysis system with a combination of conventional dialysis for removal of water soluble substances and an additional circuit with an albumin solution for selective removal of albumin fixed toxins in a modern high-capacity charcoal adsorber.



▪ **OPen-Albumin-Dialysis offers this following features:**

- **high detoxification power !!!**
  - optimal membranes for optimal clearance
  - modular system for adaptable treatments
  - new adsorber concept with high capacity
  - high cleanness of albumin molecules
- **easy handling**
  - easy handling due to cartridge-system !
  - symbols and colored lines
- **optimal cost efficiency**
  - only 400ml HA20% needed !
  - fast and easy setup of treatment system
  - additional spare part for longer treatments
- **extended membranes options**
  - high albumin binding function → prognostic parameter in LF
  - reduction of cell toxicity in plasma of LF patients
  - high clearance with low albumin load
  - OPAL premium → due to septic course of liver disease





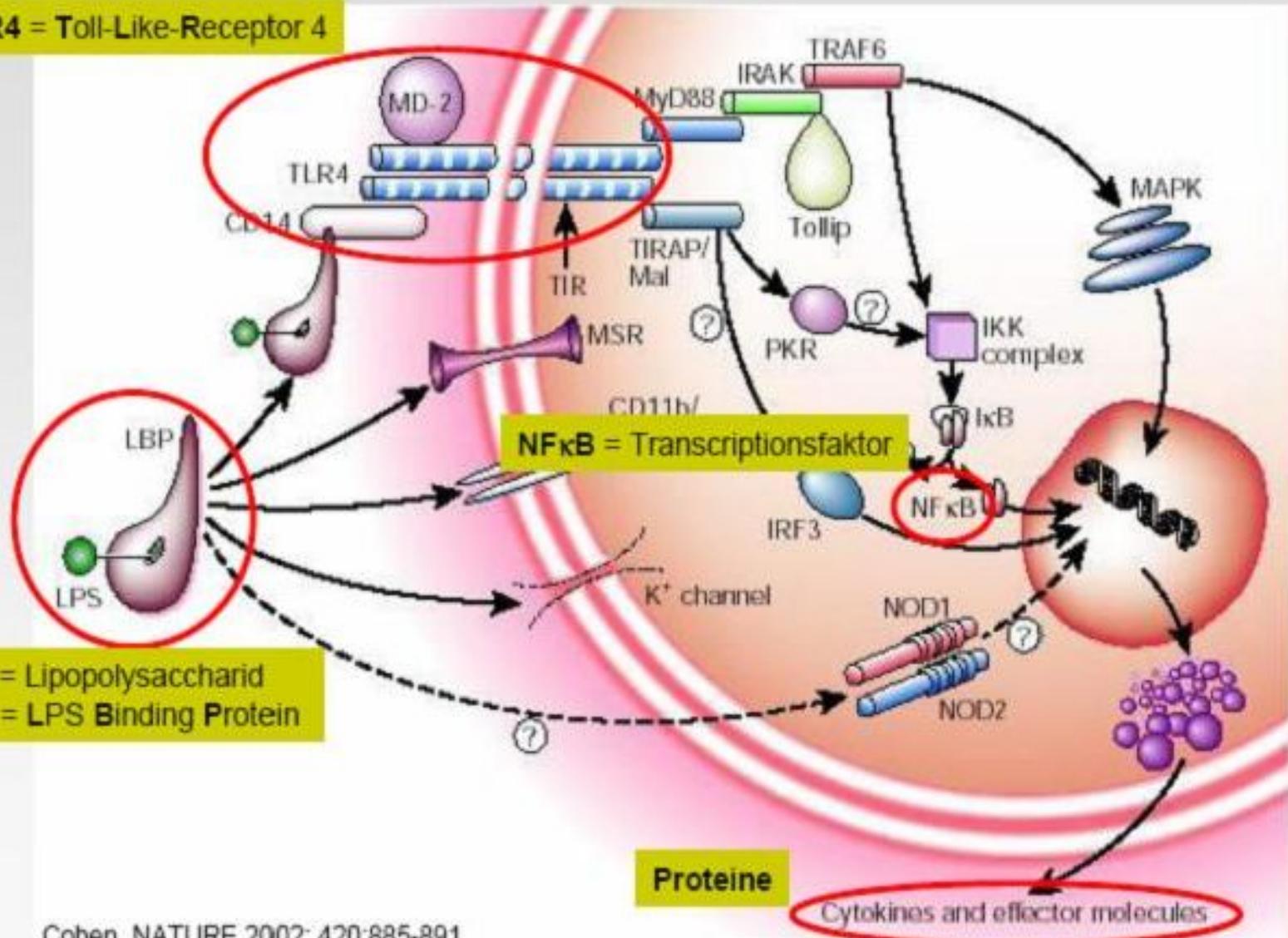
**Marshall J.C., Christou N.V.,  
Meakins J.L.**

The gastrointestinal tract: the  
"undrained abscess" of multiple  
organ failure

Ann. Surg. -**1993**. - Vol. 218,  
N2.-P. 111-119.

# Endotoxin: Signalerkennung und -transduktion

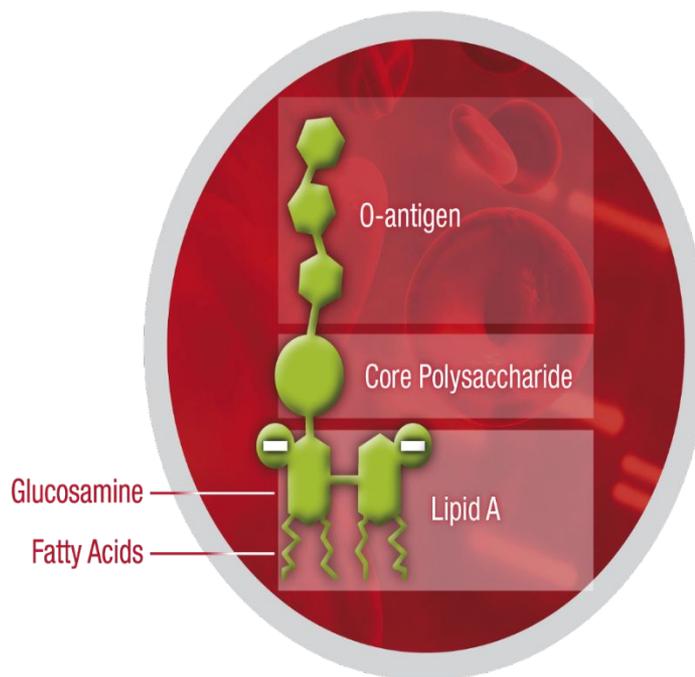
TLR4 = Toll-Like-Receptor 4



# Селективная гемосорбция эндотоксина – целенаправленное воздействие на доказанное ключевое этиопатогенетическое звено



Пептидная сорбция



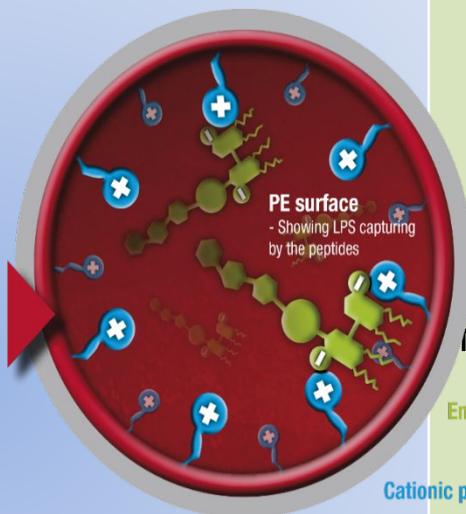
мол. масса от 2 до 1000 kDa  
(в зависимости от размера  
О-антигена)



Полимиксин В

# Селективные сорбенты для элиминации ЛПС

**Alteco** Medical AB,  
Lund, Sweden



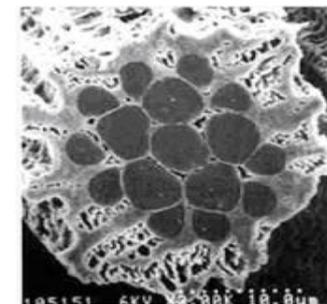
катионный пептид, способный высокоаффинно связывать положительно заряженный липид-А.

**TORAYMYXIN PMX-F**  
Toray Industries Inc, Токио, Япония

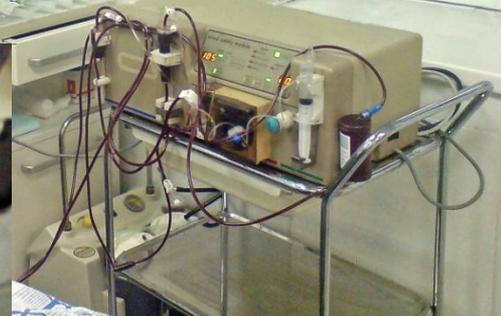


имобилизованный полимиксин В, ковалентно связанный α-хлороацетамидеметилированным полистироном и полипропиленовым сопряженным волокном

Волокна PMX-F через электронный микроскоп



# Технология селективной LPS-сорбции

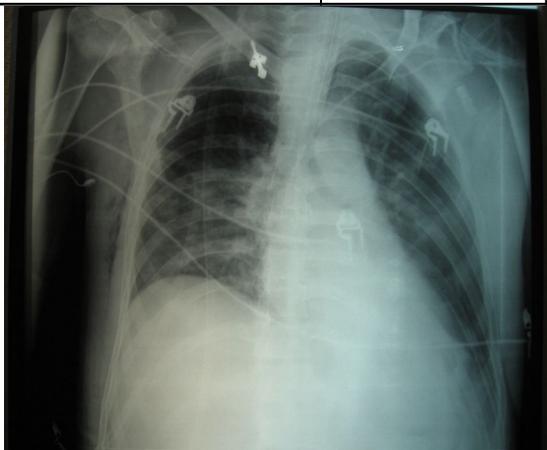


# Влияние ЛПС-сорбции на показатели активности системного воспаления и периферическую гемодинамику

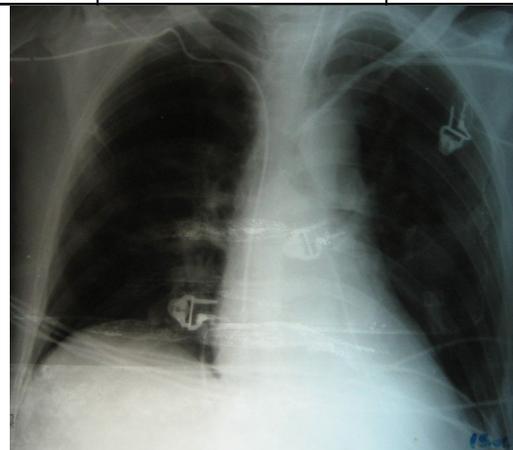
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ (M±σ)		
	Исходно	После сорбции	Кратность снижения
Эндотоксин (LAL-тест, EU/ml)	8,7 ± 4,3	4,14 ± 2,8*	2,1
Прокальцитонин (нг/мл)	23,7 ± 15	14,8 ± 8,9*	1,6
Общий лейкоцитоз	17,4 ± 9,3	13,2 ± 6,1*	1,3
ЛИИ (по Кальф-Калифу)	11,0 ± 4,3	7,3 ± 2,9*	1,5
Аксиллярная термометрия (°C)	38,5 ± 1,2	36,9 ± 0,8	-
САД (mmHg)	47,3 ± 22,3	64,4 ± 14,6	-

\*Различия достоверны по сравнению с исходными значениями при  $p < 0,05$

	Исходно	После гемосорбции	Через 12 часов	Через 24 часа
Индекс оксигенации	176	<b>180</b>	<b>280</b>	310
Индекс внесосудистой жидкости в легких ИВСВЛ (мл/кг)	<b>19,7</b>	<b>12</b>	7,9	7,3
Индекс проницаемости легочных капилляров ИПЛС [ИВСВЛ/(1/3*ИВГОК)]	1,8	1,18	0,95	0,87

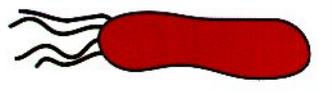


ИСХОДНО



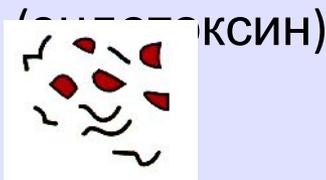
Через 36 часов

**Хирургическая санация, эмпирическая или целенаправленная АБТ**

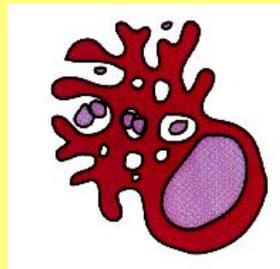


Микроорганизм

Фрагменты клеточной стенки (липид А)



**Сорбция ЛПС**

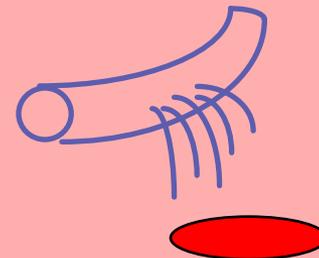


Активация РЭС и

**Медиаторная «буря»**

Высокообъемная Гемодильтрация или Гемодиализ с использованием сверхвысокопроницаем или Плазмосепарация

**Повреждение эндотелия**



Капиллярная утечка, нарушение микроциркуляции, гипоксия всех видов

**ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Заместительное лечение по традиционным показаниям

## ОСТРАЯ ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:

Частота в общей популяции - 144 на 1 млн населения.

Ежегодно - 2500 случаев (ALFSG, 2008)

Среди всех причин смерти - 6 место (D'Amigo G. et al., 2006 )

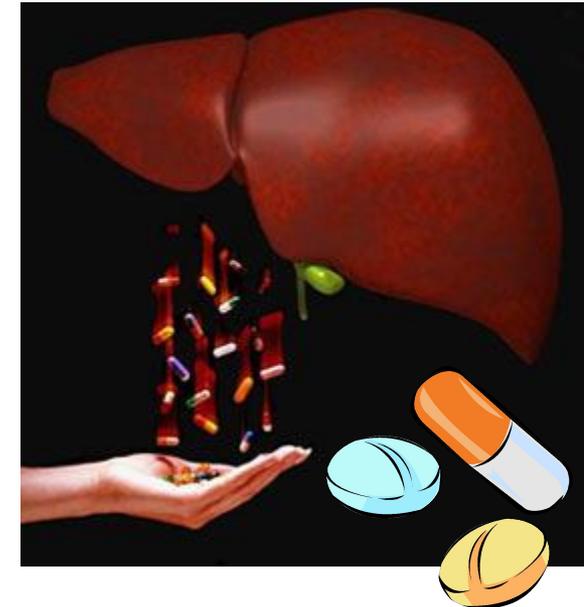
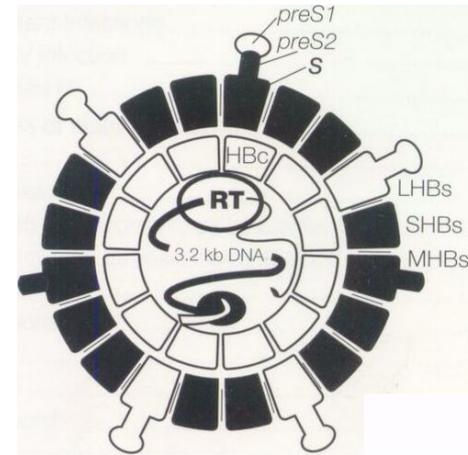
Причина 50% летальных исходов в отделениях печёночной хирургии

# Формы печеночной недостаточности (по R. Williams)

- **Молниеносная (фульминантная) печеночная недостаточность (ФПН).** Отсутствуют свидетельства предыдущего повреждения печени, отмечается массивное гепатоцеллюлярное поражение, причем начало признаков печеночной недостаточности возникает не позднее 8 недель от начала заболевания.
- **Хроническая гепатоцеллюлярная недостаточность.** Развивается на фоне хронического заболевания печени и постоянно или волнообразно протекает с желтухой, асцитом или энцефалопатией. В качестве варианта в этот вид входит хроническая портосистемная энцефалопатия.
- **Острая/хроническая («острая на хронической») печеночная недостаточность.** Острый эпизод декомпенсации хронического заболевания печени, ускоренного или непосредственно вызванного кровотечением, диуретиками, сепсисом или хирургическим вмешательством.

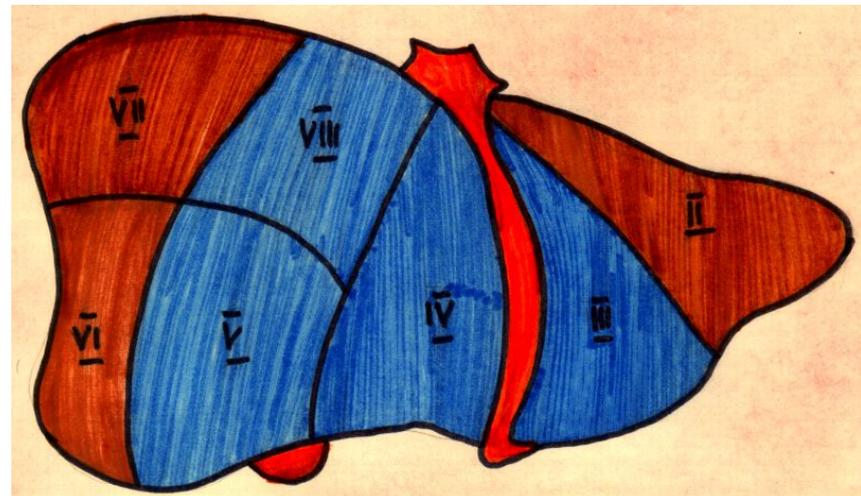
# Причины острой печёночной недостаточности

- Острые вирусные гепатиты
- Токсические поражения печени (отравление грибами, 4-х хлористым углеродом, фосфором)
- Лекарственные поражения печени (парацетамол)
- Синдром Рея (гепатоцеребральный синдром)
- Метаболические нарушения (болезнь Вильсона-Коновалова)



## Причины острой печеночной недостаточности (продолжение)

- Интраоперационная ишемия или резкое уменьшение паренхиматозной массы органа
- Полиорганная недостаточность (сепсис)
- Гипоперфузия печени, синдром Бада-Киари, тромбофилия, гипергомоцистеинемия
- Состояние после трансплантации печени



# Токсические факторы печёночной недостаточности

билирубин

желчные кислоты

фенол

меркаптан

ароматические аминокислоты

триптофан

оксид азота

«ложные» нейротрансмиттеры

эндогенные бензодиазепины

жирорастворимые

связаны с белками

плазмы

крови

аммиак

Павлов И.П., Ненцкий, Массен  
О., Ган А.М. Экковский свищ  
вен нижней поллой и  
воротной вен и его  
последствия для организма  
// Архив биол. Наук. 1892; 1; 400  
-424

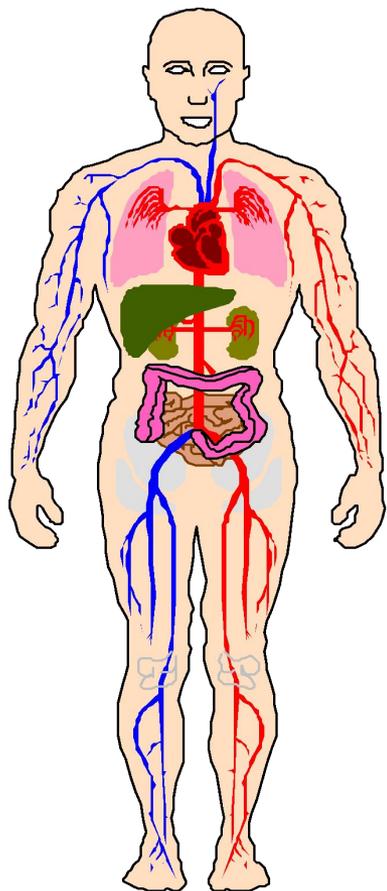
медь

железо

креатинин

мочевина

водорастворимые



**Функция ЦНС**  
**Гемодинамика**  
**Функция почек**

## **ТОКСИНЫ:**

Желчные к-ты

Билирубин

Оксид азота

Фенолы

Индолы

Жирные к-ты

Меркаптаны

Аммиак

Эндогенные бензодиазепины

Ложные нейротрансмиттеры

**Повреждение  
гепатоцитов**

**Замыкание  
патологичес-  
кого  
круга**

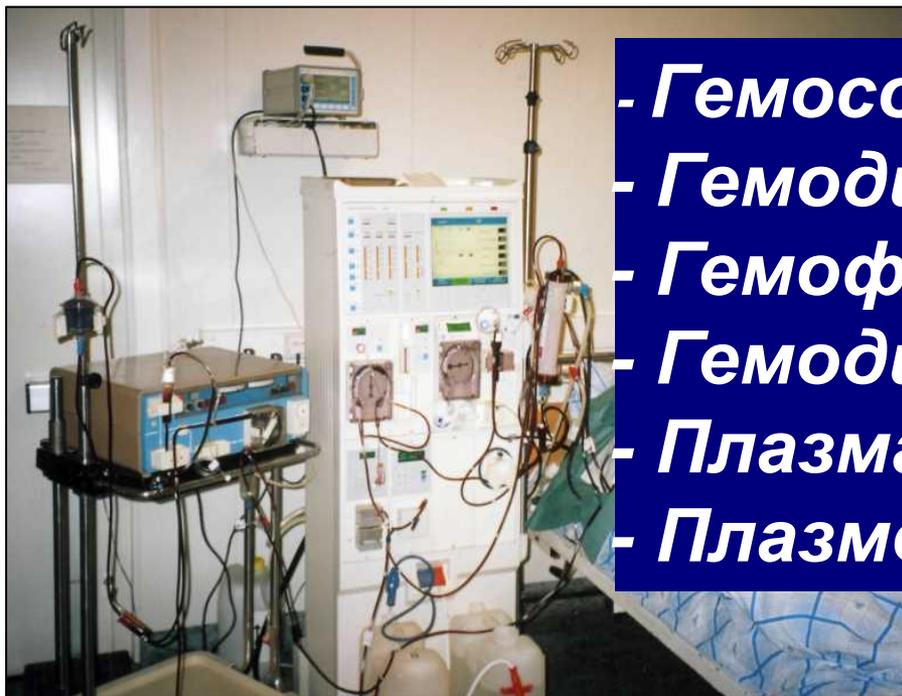


*Цель заместительной  
терапии:*  
**удаление токсинов  
для**

- **создания условий для регенерации собственных гепатоцитов**
- **решения вопроса о трансплантации**
- **создание условий для восстановления функции донорской печени после трансплантации**

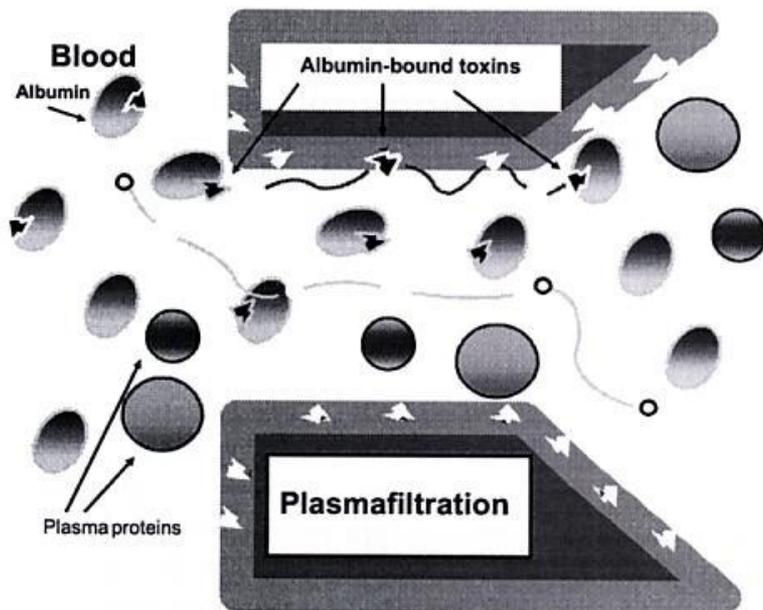
# Экстракорпоральное протезирование функций печени

## *Традиционные методы детоксикации*



- Гемосорбция
- Гемодиализ
- Гемофильтрация
- Гемодиафильтрация
- Плазмаферез
- Плазмасорбция

# Плазмаферез в лечении острой печеночной недостаточности



Эффективное удаление альбуминсвязанных токсинов, циркулирующих в плазме

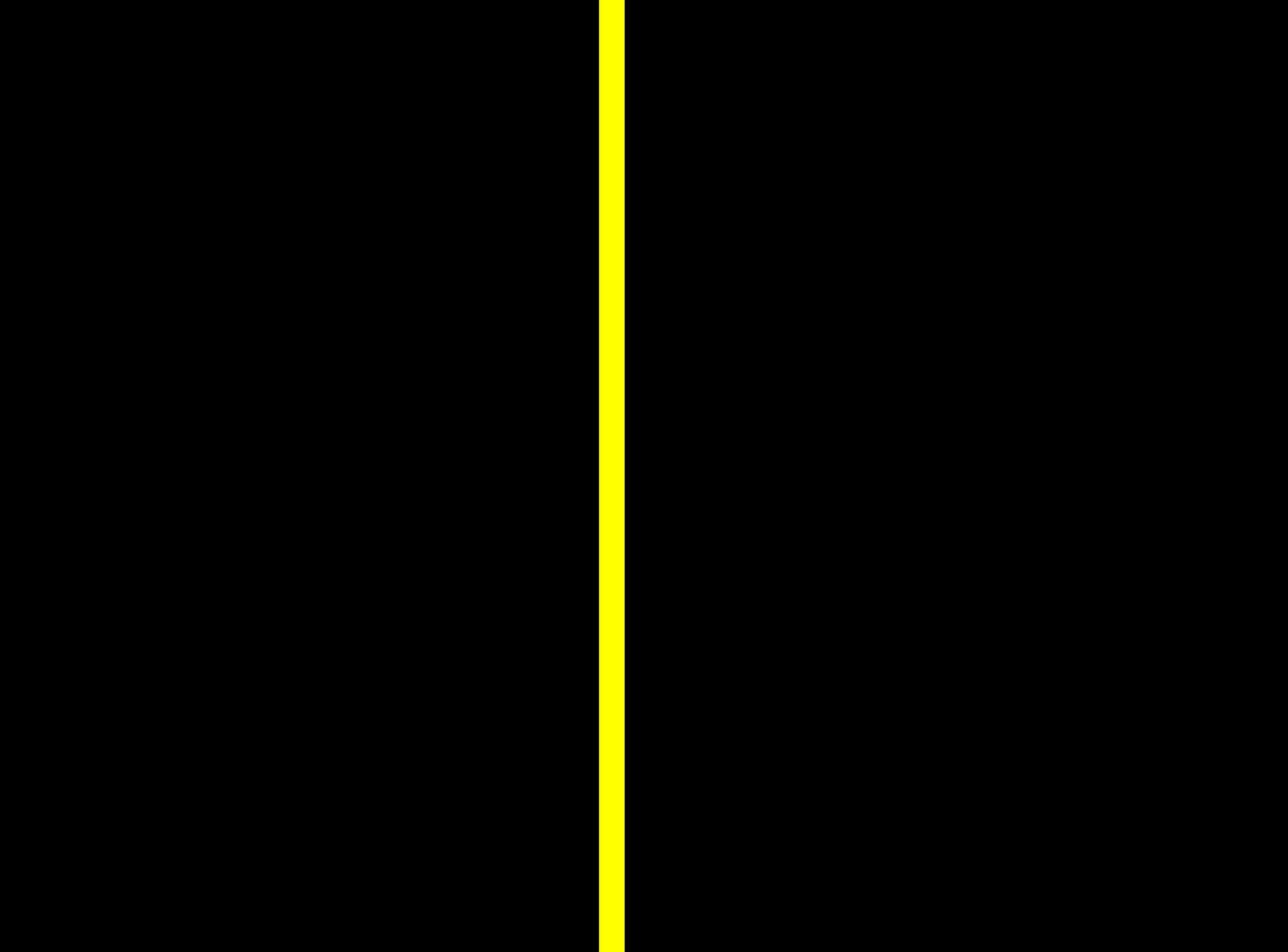
**НО!**

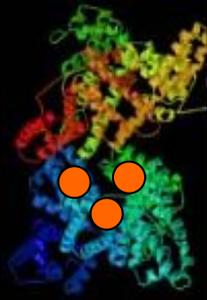
- Для удаления водорастворимых токсинов и токсинов с большим пространством распределения (в т. ч. билирубина) недостаточен объем (цель – ECF 25 % массы тела)
- Всегда сопровождается потерей нутриентов и функциональных молекул (гормонов, факторов роста, цитокинов, иммуноглобулинов)

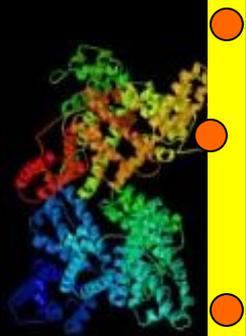
## **Экстракорпоральное протезирование функций печени (продолжение)**

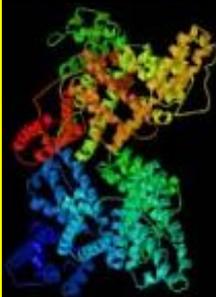
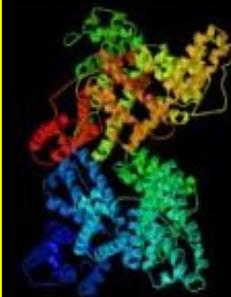
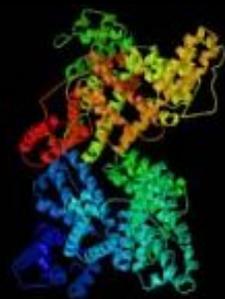
### **Альбумин-опосредованные методы**

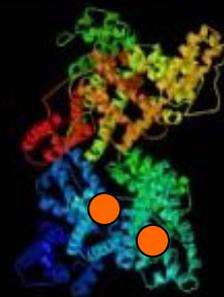
- ***SPAD (single pass albumin dialysis)***
- ***MARS (molecular absorbent recirculating system - Gambro)***
- ***FPSA (сепарация и адсорбция фракционированной плазмы) Prometheus***





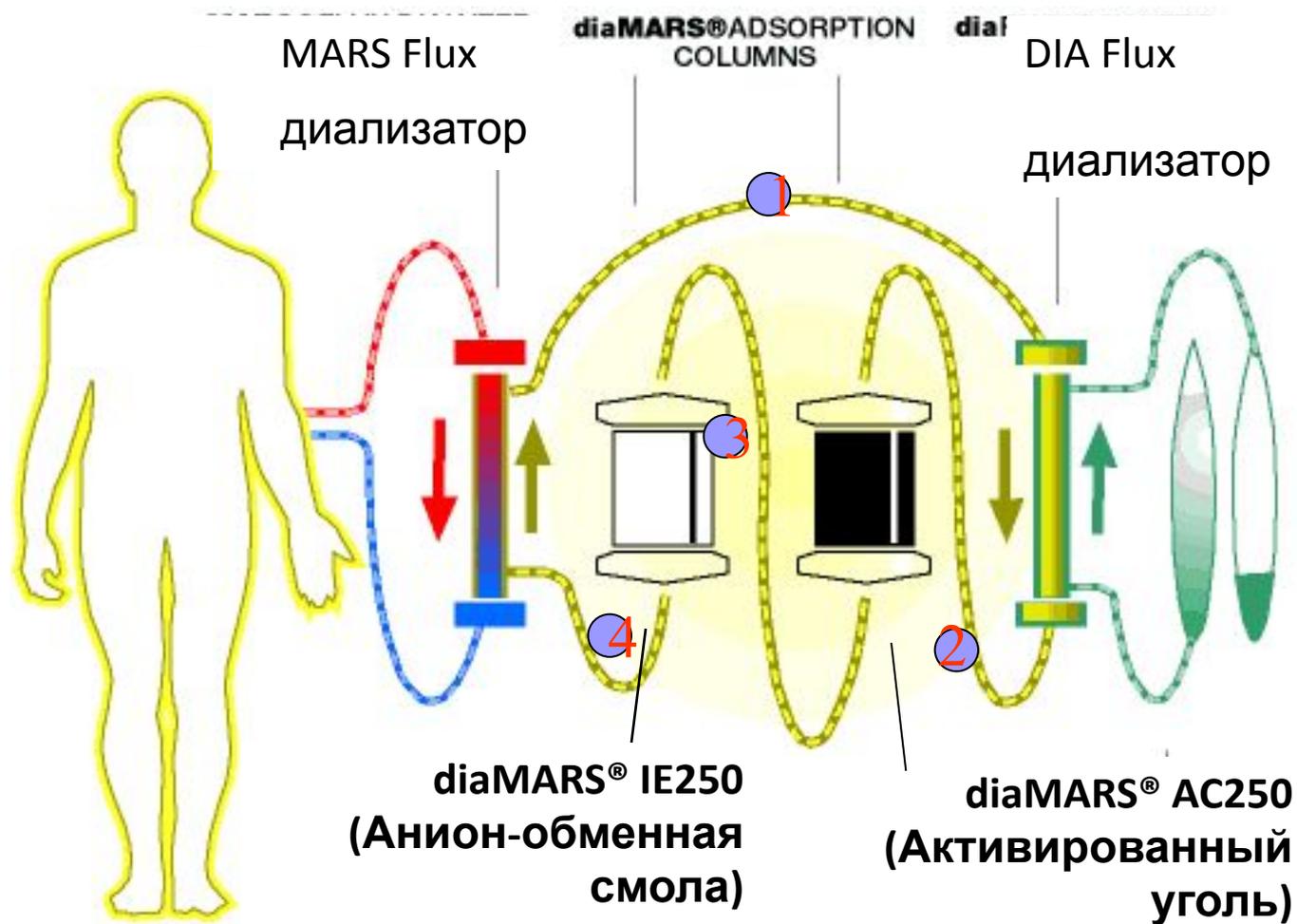






# MARS - контур рециркуляции альбумина

Рециркуляция  
донорского альбумина



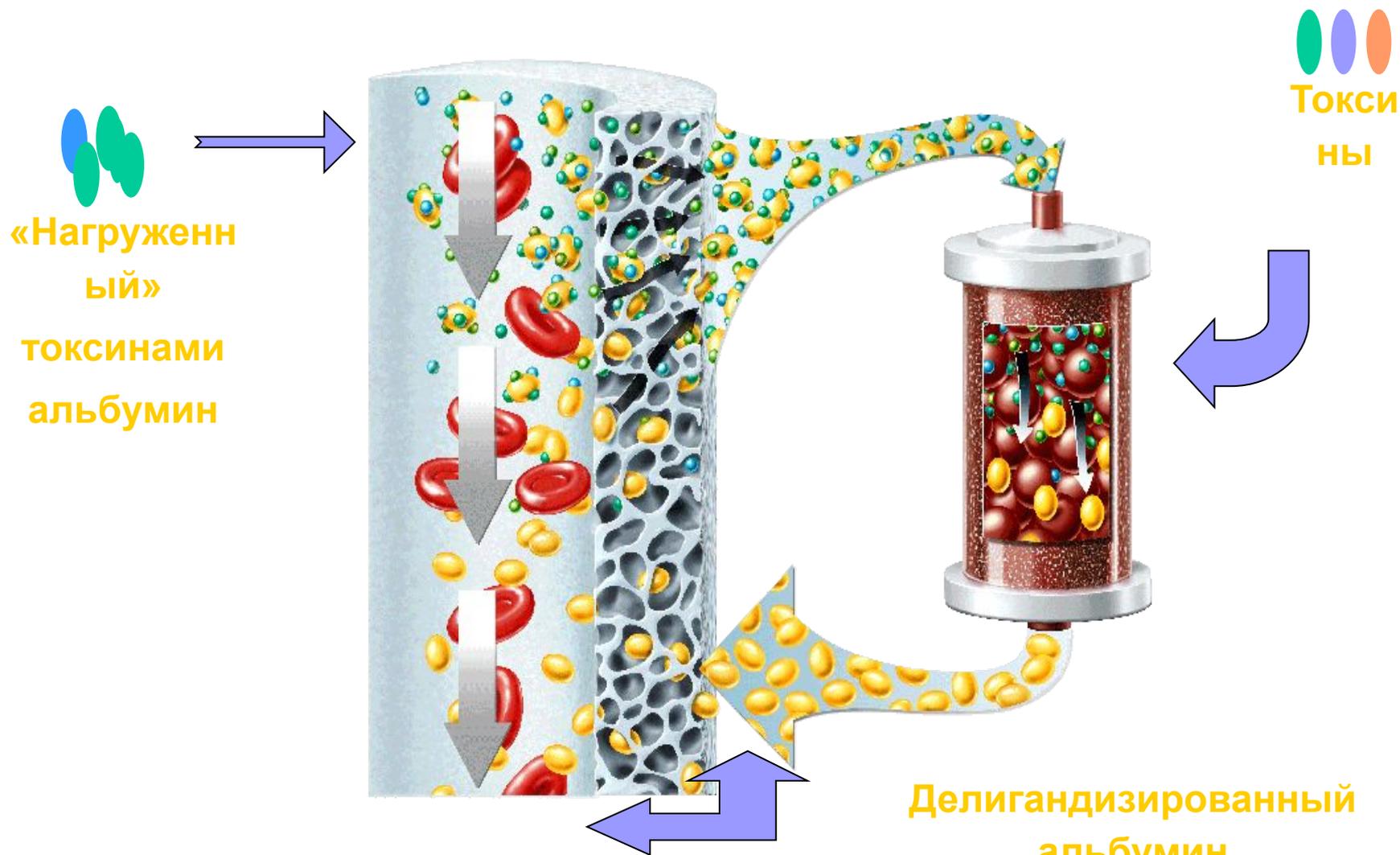
# Система Prometheus



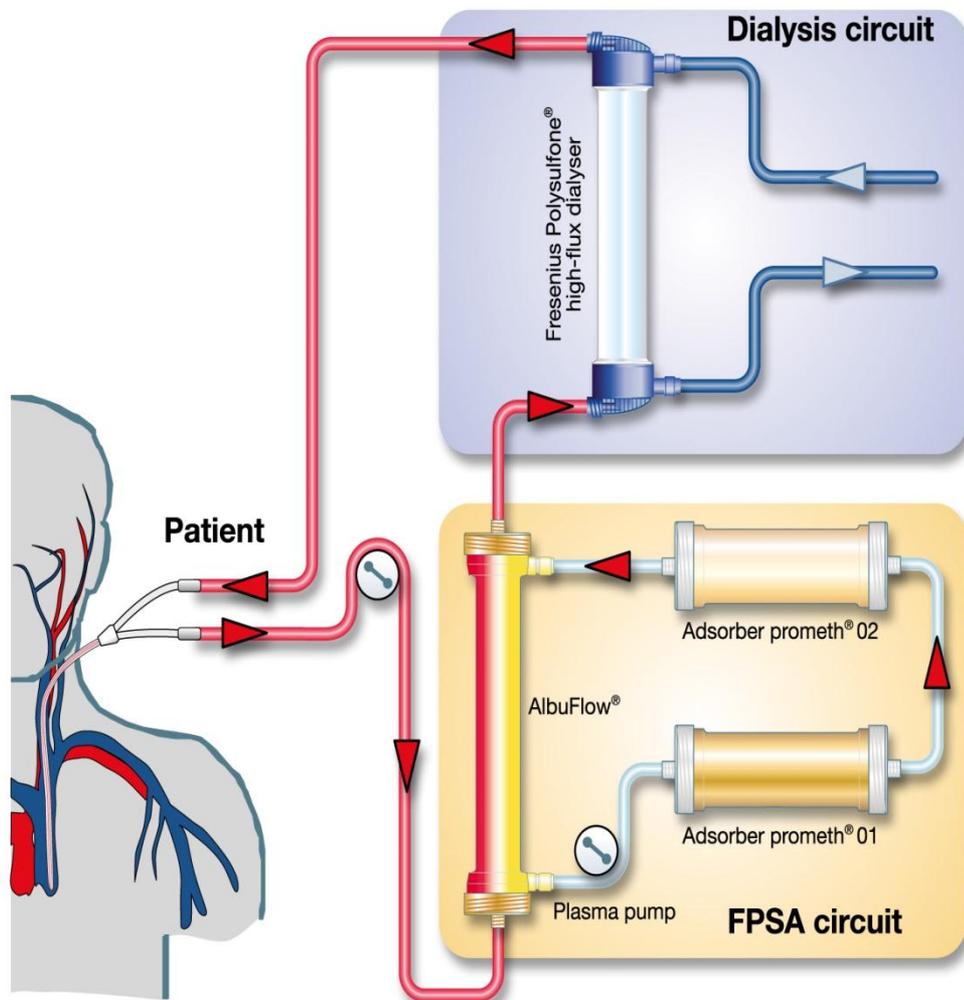
Монитор и пользовательский интерфейс  
на базе 4008 H

Монитор и интерфейс Prometheus

# Элиминация токсинов через мембрану AlbuFlow

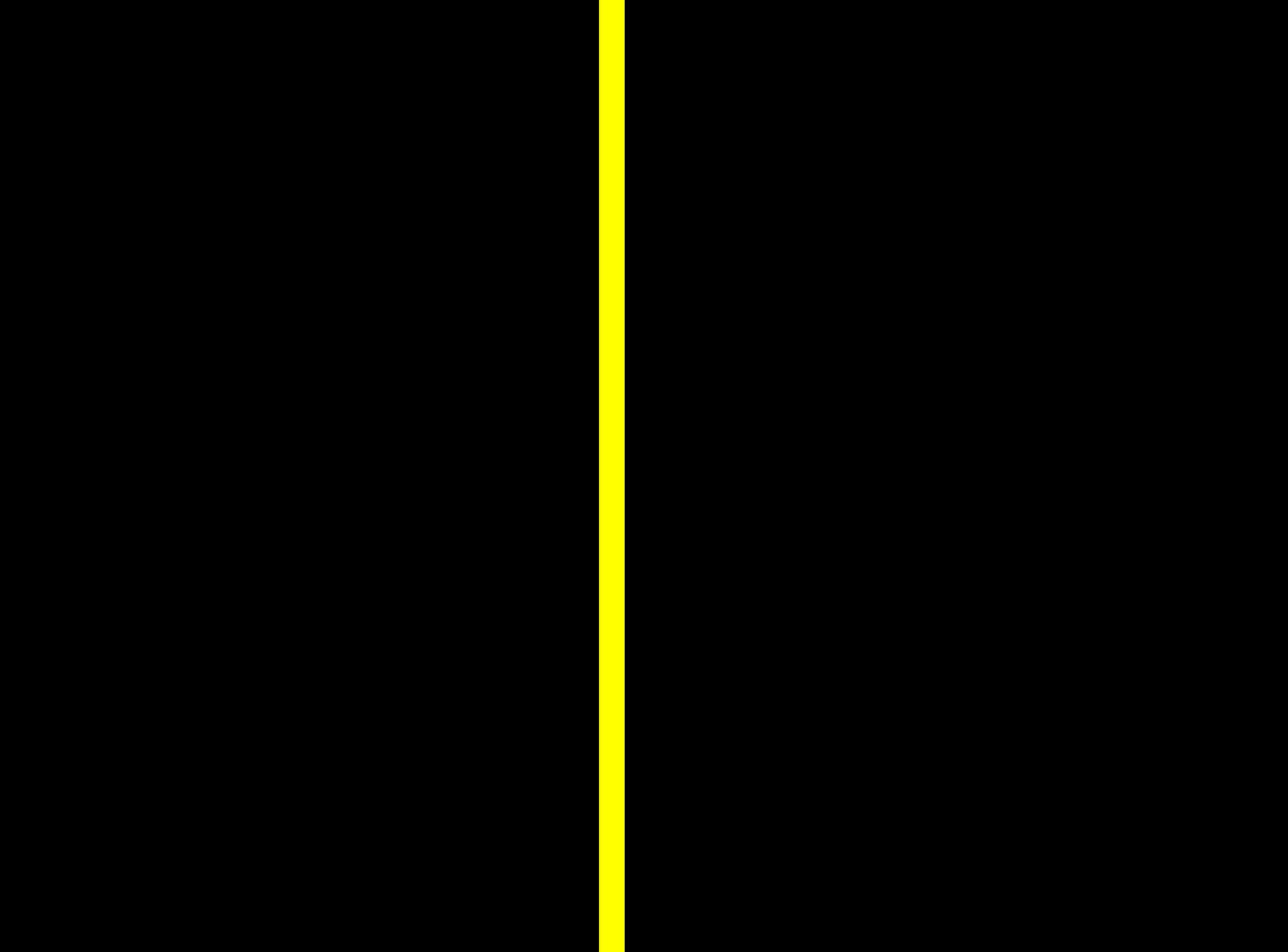


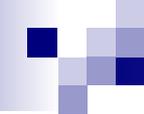
# *Prometheus* – циркуляционный контур



**Удаление водорастворимых ТОКСИНОВ**

**Удаление альбумин-связанных ТОКСИНОВ**

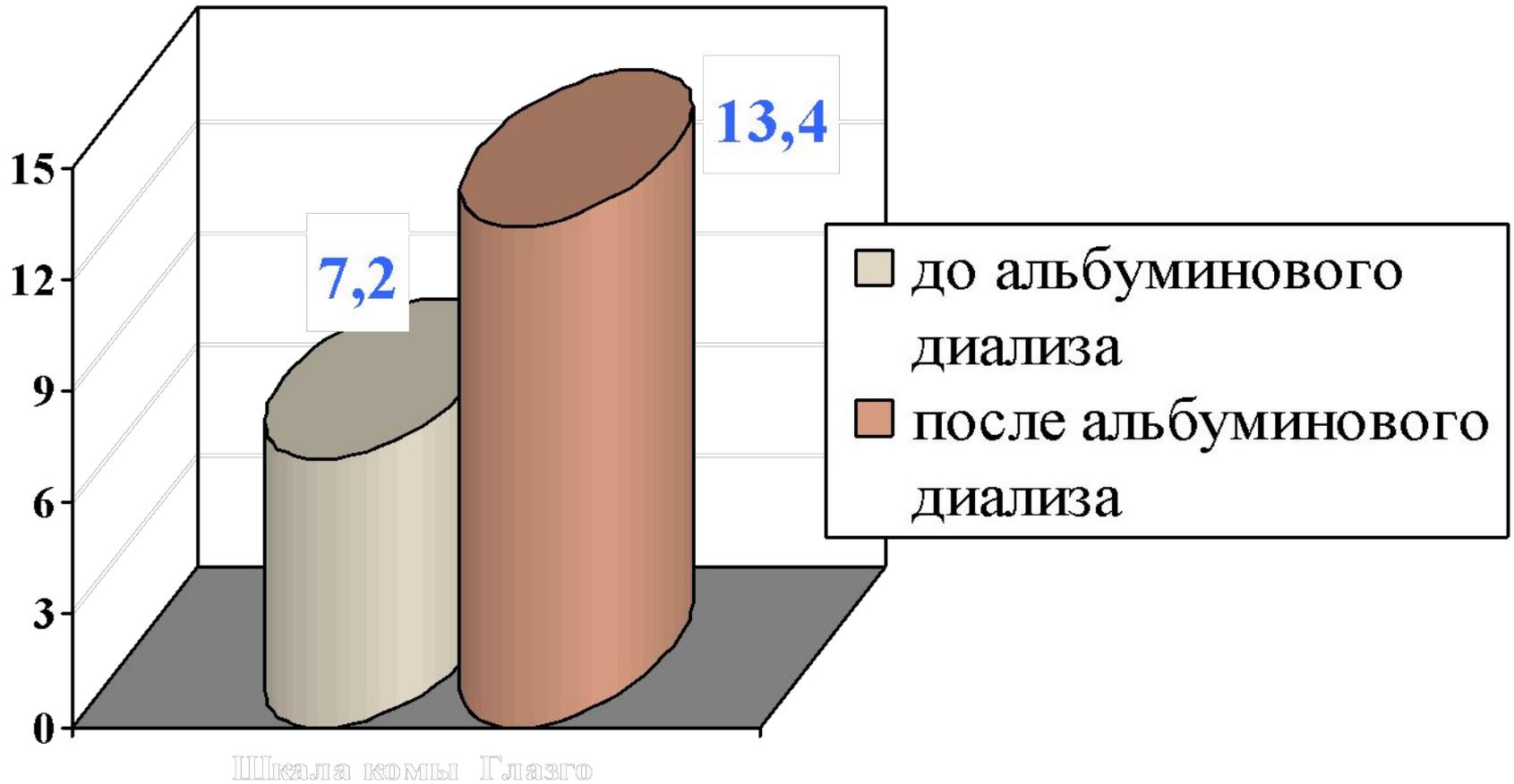




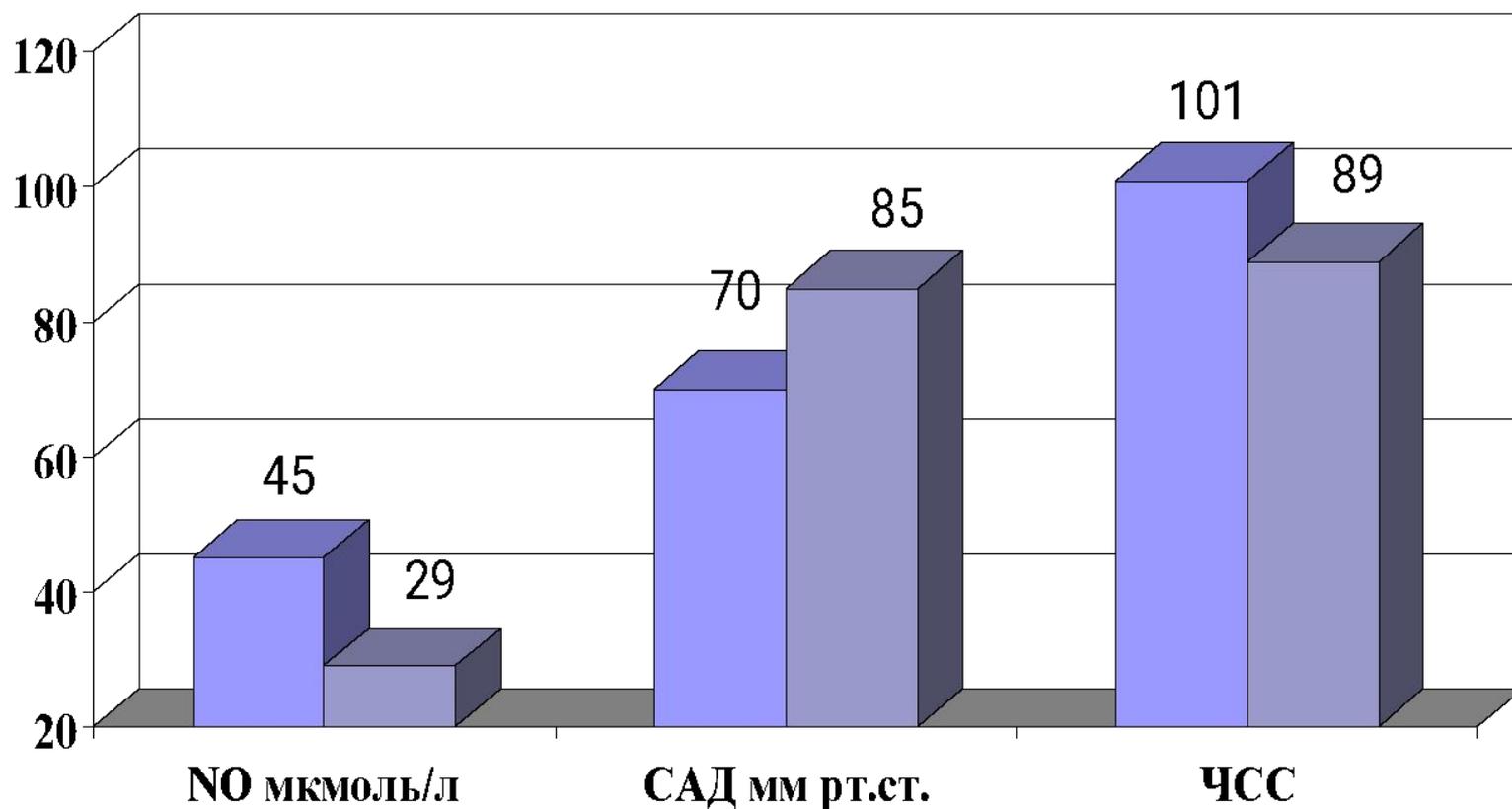
*Клинические эффекты  
альбуминового диализа*

- Купирование энцефалопатии
- Стабилизация гемодинамики
- Восстановление диуреза

# Состояние ЦНС



# Изменение концентрации Оксида азота и показателей гемодинамики после проведения альбуминового диализа



# ***Гибридные биоискусственные методы***

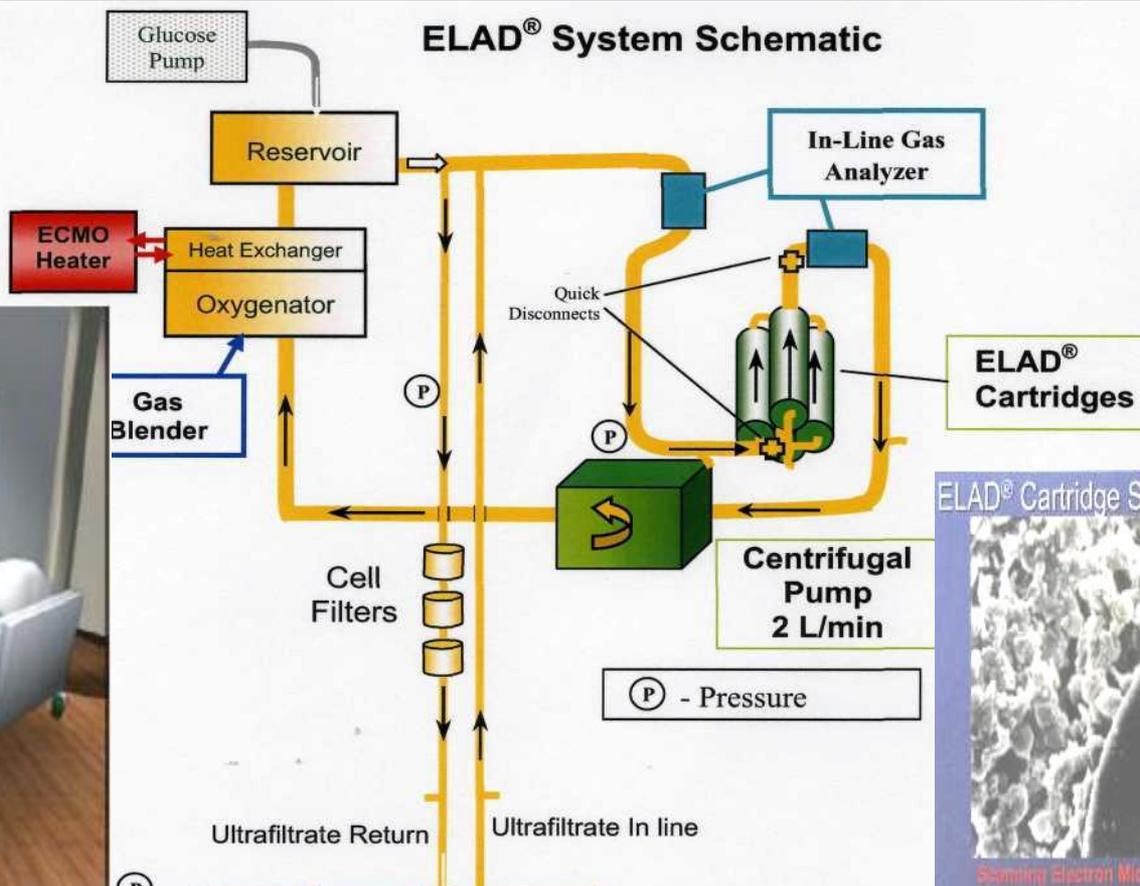
- ***Перфузия через взвесь гепатоцитов***
- ***Преципитация гепатоцитозоля на сорбенте, мембране диализатора***
- ***ELAD (Vital Therapies, USA)***

ELAD картридж –

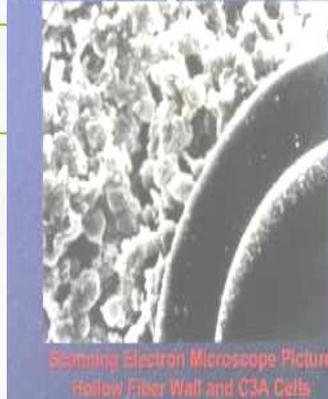
## С3А генерация гепатоцитов

- Содержит **цитохром Р 450** – инактивация большинства токсических субстанций
- **Синтезирует:** альбумин, фибриноген, С3 – комплемент, антитромбин III, трансферрин, факторы свертывания V и VII,  $\alpha$ -Фетопротейн,  $\alpha$  -1-антитрипсин,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,

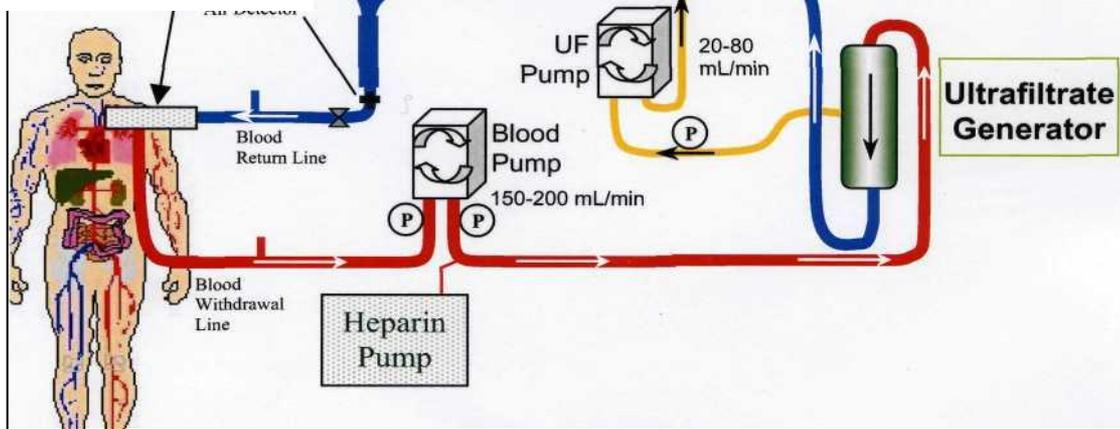
# ELAD® System Schematic



ELAD® Cartridge SEM



Внешний вид системы ELAD



## Эволюция подходов к заместительной почечной терапии

<i>Показания</i>	<i>50-е – 80-е годы</i>	<i>90-е годы</i>	<i>Начало XXI в.</i>
<b>«РЕНАЛЬНЫЕ» - отравление <math>H_2O</math>, ионами калия и водорода, азотсодержащими веществами. Цель – протезирование утраченной экскреторной функции почек</b>			
<p>Гиперкалиемия</p> <p>Гипергидратация с угрозой отёка лёгких</p> <p>Тяжёлый некорригируемый метаболический ацидоз</p> <p>Гиперазотемия (снижение риска уремических осложнений)</p>	<p>Единственные показания</p>	<p>Недопущение подобных проявлений запущенной почечной недостаточности с ранним, упреждающим подключением эфферентного лечения в продлённом и полупродлённом режимах для плавного управления метаболическими параметрами во избежание резких скачков или критического снижения показателей КЩС, электролитного состава, газообмена</p>	
<p>Режим детоксикации</p>	<p>Интермиттирующий гемодиализ (на основе диффузионного массопереноса)</p>	<p>Гемодиафильтрация (комбинация диффузионного и конвекционного массопереноса), обладающая большей безопасностью и переносимостью</p>	

# Эволюция подходов к заместительной почечной терапии

Показания	50-е – 80-е годы	90-е годы	Начало XXI в.
<b>«ВНЕПОЧЕЧНЫЕ»: расширение молекулярного спектра удаляемых веществ благодаря появлению мембран, высокопроницаемых для веществ средней молекулярной массы. Цель – предотвращение ПОН, коррекция гомеостаза</b>			
Клинические проявления СВО и интоксикации (гипертермия, гиперлейкоцитоз, тахикардия, тахипноэ, энцефалопатия)	Не сформулированы	++  Увлечение цитокиновым профилем. Борьба с медиаторной бурей.  Использование непрямых (например, гипотермия) эффектов экстракорпоральной циркуляции крови, порой стремление «вылечить» лабораторные показатели – гиперлактатемию, лейкоцитоз, уровень креатинина.	+  ЭФФЕРЕНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ – НЕ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, а меч обоюдоострый о двух концах  Взвешенное отношение к формулированию показаний. Дифференцированный подход к выбору метода детоксикации на основе химических свойств токсического вещества (что убираем), физического принципа элиминации (чем убираем), комбинация методов и выбор режима (доза лечения) на основе комплексного анализа клинических и лабораторных данных с учётом высокочувствительных и высокоспецифичных маркеров интоксикации и сепсиса – прокальцитонин, уровень эндотоксина, интерлейкин-6, пресеписин, липокалин-2.
Режим детоксикации	-	Агрессивные режимы продлённой (многосуточной) гемофильтрации с высокой дозой замещения. Ренессанс сорбционной технологии	Неселективная гемодиализация на основе мембран с высоким диффузионным клиренсом по молекулам средней массы (например, ЕМ <sub>2</sub> ). Селективная гемосорбция эндотоксина. Каскадная плазмофильтрация и адсорбция (CPFA). Альбуминовый диализ, сепарация и адсорбция фракционированной плазмы

## Эволюция подходов к заместительной почечной терапии

Показания	50-е – 80-е годы	90-е годы	Начало XXI в.
<p><b>«ВНЕПОЧЕЧНЫЕ»:</b> расширение молекулярного спектра удаляемых веществ благодаря появлению мембран, высокопроницаемых для веществ средней молекулярной массы. Цель – предотвращение ПОН, коррекция гомеостаза</p>			
ОРДС	Нет	<p>+/- Активно изучаются механизмы вторичного медиаторного повреждения лёгких при сепсисе</p>	<p>+ Непрерывный мониторинг внесосудистой воды в лёгких позволяет в режиме онлайн отслеживать в том числе эффективность детоксикации</p>
Резорбция из очагов тканевой деструкции ишемического или травматического генеза, панкреонекрозы	Нет	<p>Как правило, продлённая ГДФ, оптимально – на всё время продолжающейся резорбции с обязательной медикаментозной нефропротекцией, так как угроза почечного повреждения весьма высока</p>	
Риск перегрузки объёмом при проведении инфузионной терапии, энтерального и парентерального питания	Нет	<p>При больших дренажных потерях, по кишечных свищам, через ожоговую поверхность и т.д.  При полиорганной недостаточности – ГДФ, при изолированной ОПН – гемодиализ, при умеренной азотемии и возобновлении диуреза допустима изолированная ультрафильтрация</p>	

# Как это было

1. Противопоказания к ЗПТ:..., **онкологический диагноз**

2. Возрастные критерии:

1982: **Over 50 + Uraemia = Death**

*(Berlyne G.M., Nephron; 31: 189-90)*

1983: 55 лет (*Taube D.H., et al. Successful treatment of middle aged and elderly patients with ESRD. Br. Med J, 286:2018-202*)

Развитие CAPD → надежда, но только до 65 лет!

1984 - 1987: 60 лет (*Nicholls a., et al., Br J Med, 288:18-19;*

*Tapson J., RRT in pts...over 60ys. Postgrad Med J., 1987;63:1071-7)*

1984: - старше 70 лет (*Westlie L., et al. Mortality, morbidity an life satisfaction in the very old dialysis patients. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 30; 21).*

1980-1988: 65-78

# Эволюция подходов к заместительной почечной терапии

Противопоказания	50-е – 80-е годы	90-е годы	Начало XXI в.
Возраст	80 лет и старше	НЕТ ОГРАНИЧЕНИЙ	
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет у больных старше 70 лет, туберкулёз, онкологические и гематологические заболевания, ХОБЛ, цирроз печени, декомпенсация ХСН, тяжёлая АГ в сочетании с серд.недост., псих.расстройства и т.д.  Невозможность формирования сосудистого доступа	Абсолютных ограничений нет. Напротив, ряд противопоказаний перешли в разряд показаний, напр., АГ вследствие ОПН, гипervолемиа и анасарка при ХСН.	Главное противопоказание – отсутствие показаний!  <b>НЕУСТРАНЁННЫЙ ОЧАГ ТКАНЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ, НЕСАНИРОВАННЫЙ ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ</b>  ? Отсутствие эффекта от лечения в адекватной дозе и правильно выбранном режиме
Риск геморрагических осложнений	++	+	+/-
Терминальное состояние больного	+	+	+

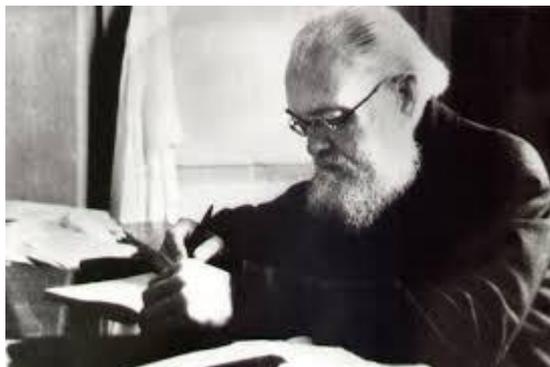
**...Искусство врачевания - не шаблон, не стандарт, а сложнообозримый спектр индивидуальных реакций, индивидуальных вариантов течения болезни.**

*В.Ф. Войно-Ясенецкий*

святитель Лука, исповедник,

Архиепископ Красноярский и Енисейский  
(1942-1944)

Архиепископ Симферопольский и  
Крымский (1946-1961)



The background of the slide is Salvador Dalí's painting 'The Persistence of Memory'. It depicts a surreal landscape with a dark, flat ground and a pale, hazy sky. In the foreground, a pocket watch is draped over a melting, fleshy hand. To the left, another pocket watch is distorted and melting on a wooden ledge, next to a small plate of olives. In the background, a large, melting pocket watch is draped over a branch, and a long, thin, melting object stands upright. The overall scene is a dreamlike representation of time's fluidity.

**БЛАГОДАРЮ**

**ЗА**

**ВНИМАНИЕ !**