

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОРОДСКОЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

УДК 616.36; 616.61-78

На правах рукописи

ЗАРИФОВ ШОХРУХ ИСЛОМКУЛОВИЧ

**КОМБИНАЦИИ МЕТОДОВ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И НЕПРЯМОГО
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
академик АМТН РФ
Мурадов Алишер Мухтарович

Душанбе – 2021

Оглавление

Список сокращений	4-5
Введение	6-10
Общая характеристика работы	10-18
Глава 1. Острая печеночная недостаточность: этиология, классификация, критерии диагностики, патогенез и лечение (обзор литературы).....	19-41
1.1. Этиология и классификация острой печеночной недостаточности..	19-27
1.2. Патогенез и диагностика острой печеночной недостаточности	27-34
1.3. Современные аспекты лечения острой печеночной недостаточности	34-35
1.3.1. Консервативные методы лечения.....	35-37
1.3.2. Методы экстракорпоральной коррекции острой печеночной недостаточности	38-41
Глава 2. Материал и методы исследования.....	42-65
2.1. Клиническая характеристика больных	42-54
2.2. Методы исследования	54-57
2.3. Методики средне- и высокообъемного плазмафереза	58-61
2.4. Методика непрямого электрохимического окисления крови и плазмы	61-64
2.5. Статистические методы	64-65
Глава 3. Особенности общей гемодинамики, легочного и печеночного кровотока у больных с острой печеночной недостаточностью	66-82
3.1. Показатели центральной и легочной гемодинамики у больных с острой печеночной недостаточностью.....	67-75
3.2. Регионарная печеночная гемодинамика при острой печеночной недостаточности.....	75-82
Глава 4. Показатели гомеостаза при острой печеночной недостаточности.....	83-103

4.1. Некоторые показатели токсичности крови при острой печеночной недостаточности	84-92
4.2. Показатели гемостаза, реологии при острой печеночной недостаточности	92-98
4.3. Некоторые показатели кислотно-основного состояния, газов и электролитов крови при острой печеночной недостаточности	98-103
Глава 5. Комплексная интенсивная терапия острой печеночной недостаточности с включением в программу комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления	104-140
5.1. Общие принципы комплексной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности	105-113
5.2. Показатели гомеостаза и гемодинамики после комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления при острой печеночной недостаточности	113
5.2.1. Некоторые показатели гомеостаза (токсичность, гемостаз, реология, КОС, газы и электролиты крови)	114-130
5.2.2. Показатели общей и регионарной печеночной гемодинамики	130-140
Обсуждение результатов	141-153
Заключение	154-157
Основные научные результаты диссертации	154-155
Рекомендации по практическому использованию результатов	156-157
Список литературы	158-175
Список использованных источников	158-174
Список публикаций соискателя ученой степени	175

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДср - артериальное давление среднее
 АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
 БАВ - биологически активные вещества
 ВВ - воротная вена
 ВВП - время выживания парameций
 ВОПФ – высокообъемный плазмаферез
 ВЧГ - внутричерепная гипертензия
 ВЧД - внутричерепное давление
 ГиперРК - гиперкинетический режим кровообращения
 ГипоРК - гипокинетический режим кровообращения
 ГПС - гепато-пульмональный синдром
 ГРС - гепато-ренальный синдром
 ГУ ГНЦРиД - Государственное учреждение «Городской научный центр ре-
 анимации и детоксикации»
 ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ДД - диастолическое давление
 ДДЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка
 ДДПЖ - диастолическая дисфункция правого желудочка
 ДЛА – давление в легочной артерии
 ДЛAsист - давление в легочной артерии систолическое
 ДЛAsр - давление в легочной артерии среднее
 ДН - дыхательная недостаточность
 ДПИ - доплеровский перфузионный индекс
 ДПС - доплеровское потоковое соотношение
 ИЗ - индекс застоя
 ИИ - индекс интоксикации
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИР - индекс резистентности
 ИТТ - инфузионно-трансфузионная терапия
 КДР - конечно диастолический размер
 КИТ - комплексная интенсивная терапия
 КОС - кислотно-основное состояние
 ЛА - легочная артерия
 ЛГ - легочная гипертензия
 ЛД - левая доля печени
 МЗиСЗН РТ - Министерство здравоохранения и социальной защиты насе-
 ления Республики Таджикистан
 МКБ - международная классификация болезней
 ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
 МСМ - молекулы средней массы
 МФЛ - метаболические функции лёгких

НЭХОК - непрямо́е электрохимическое окисление крови
НЭХОП - непрямо́е электрохимическое окисление плазмы
ОЛС - общее легочное сопротивление
ОПечН – острая печеночная недостаточность
ОПОК - общий печеночный объемный кровоток
ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов
ОСК - объемная скорость кровотока
ОЦК - объем циркулирующей крови
ПА - печеночная артерия
ПД - правая доля печени
ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена
ПечЭн – печеночная энцефалопатия
ПИ – пульсовой индекс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПСИ - печеночный сосудистый индекс
САД - систолическое артериальное давление
СВ - сердечный выброс
СД - систолическое давление
СДД - среднее динамическое давление
СДЛА - среднее давление в легочной артерии
СДЛАдиаст - среднее диастолическое давление в легочной артерии
СДО - систоло-диастолическое отношение
СЗП - свежезамороженная плазма
СИ - сердечный индекс
СОД - супероксиддисмутаза
СОЛП - синдром острого легочного повреждения
СОСВО – синдром острого системного воспалительного ответа
СПА - собственная печеночная артерия
СрОПФ - среднеобъемный плазмаферез
СрСК - средняя скорость кровотока
ССК в ВВ – систолическая скорость кровотока в воротной вене
СЭИ - синдром эндогенной интоксикации
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки
УО - ударный объём
ФАК - фибринолитическая активность крови
ФВ - фракция выброса
ФТБ - физиологическое течение беременности
ЦГ - центральная гемодинамика
ЭК - эклампсия
ЭРК - эукинетический режим кровообращения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В настоящее время во всём мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени, которые в большинстве случаев сопровождается развитием серьёзных осложнений, вплоть до развития печёночной недостаточности. Заболевание является полиэтиологичным, что обуславливает определенные трудности в лечении. Острая печеночная недостаточность (ОПечН) - симптомокомплекс с клиническими и лабораторными проявлениями острого повреждения печени, печеночно-клеточной недостаточностью и энцефалопатией [Лукашик С.П., 2017]. ОПечН быстро прогрессирует, при этом потеря функции печени на 80-90% сопровождается высоким процентом осложнений, органических дисфункции и летальных исходов.

Наиболее частыми причинами развития этого органического осложнения являются лекарственные отравления - 13,0% и передозировки парацетамолом - до 39%, вирусные гепатиты (А - 5%, В - 7%, С - более 1% и др.), ишемический - 6% и аутоиммунный - 4% гепатиты, патологии, связанные с беременностью, - до 2,0%, а также другие - 2–10% или неизвестные причины - до 17%, что, несомненно, обуславливает актуальность для практического здравоохранения, т.к. несет в себе бремя экономических и социальных затрат для всего государства в целом [Интенсивная терапия. Национальное руководство, 2009; Лукашик С.П., 2017; Ивашкин В.Т. и др., 2019; Kamath P.S., 2017; Koch A., 2017].

По данным авторов, на планете гепатитом В инфицировано примерно 2 млрд. человек, и ежегодно в мире регистрируются примерно 50 млн новых случаев, из них 2 млн человек умирают. В то же время больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн человек [Лукашик С.П., 2017]. На втором месте среди причин развития ОПечН стоит алкогольное поражение печени. Приблизительно у 100 тыс. пациентов гепатит осложняется ОПечН, при этом летальность при данной патологии достигает 70–90%, несмотря на использо-

вание высокотехнологичных современных методов лечения [Лукашик С.П., 2017; Мурадов А.А., 2019; Авезов С.А. и др., 2018; Koch A., 2017].

Зачастую ОПечН осложняется синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), протекающей от компенсированных до декомпенсированных стадий, с развитием энцефалопатии и отека головного мозга, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, ДВС-синдрома, сепсиса, панкреатита и др., которым сопутствует выраженный синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), которые в конечном итоге приводят к крайне неблагоприятному прогнозу у этой категории больных [Мурадов А.А., 2019; Сорокина Е.Ю., 2015; Уразметова М.Д., 2018].

Важнейшими взаимозависимыми и отягощающими факторами в патогенезе развития ОПечН разной этиологии являются нарушения общей и регионарных гемодинамик с нарушением органного кровотока, которые в совокупности с СЭИ также являются составной частью синдрома острого системного воспалительного ответа (СОСВО), СПОН и одним из механизмов в утяжелении состояния и последующей летальности больных [Сорокина Е.Ю., 2015; Синьков С.В., 2017; Дуданова О.П. и др, 2019; Lefkowitz J.N., 2016; Kotha S., Zirra A., Berry P., 2018].

Прогноз и исход ОпечН зачастую зависят от своевременной диагностики, правильной комплексной интенсивной терапии как этиологических, так и патогенетических механизмов, связанных с цитотоксическим и цитопатическим эффектами, действующими отдельно или в совокупности [Дуданова О.П. и др, 2019; Якубцевич Р.Э., 2020; Kieslichova E. et al., 2017].

Одной из актуальных и до конца нерешенных проблем в лечении ОПечН остается СЭИ, являющийся негативным звеном и триггером развития полисистемной недостаточности у этих больных. Несмотря на существующие высокодифференцированные универсальные механизмы детоксицирующих систем организма (микросомальное и немикросомальное окисление в печени, клеточный и гуморальный иммунитет, экскреторные органы - почки,

ЖКТ, легкие и др.), в определенных клинических ситуациях у больных ОПечН даже консервативная комплексная интенсивная терапия (ККИТ), основанная на международных и регионарных рекомендациях, не может на достаточном эффективном уровне корректировать гомеостаз, вследствие чего и возникает высокая летальность [Larsen F.S., 2019].

В последние годы внедренные в клиническую практику методы эфферентной и экстракорпоральной гемо-, плазмо- и лимфокоррекции значительно улучшили результаты лечения и исходы ОПечН. Однако в определенных ситуациях не отмечается существенного клинического эффекта от проводимых экстракорпоральных мероприятий, так как при ОПечН в системах циркуляции скапливаются токсические вещества различного молекулярного веса (низкомолекулярные, средномолекулярные, олигопептиды высокой массы), а также различной химической структуры (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные) [Шумилина О.В., Мурадов А.М., 2014; Ирматов С.Х. и др., 2017; Riveiro-Barsiela M et al., 2019; Alshamsi F et al., 2020]. Это обуславливает поиск новых эффективных методов, направленных на моделировании детоксикационной функции печени, легких и других детоксицирующих систем.

Одним из перспективных направлений в лечении различных критических состояниях, успешно применяемых на сегодняшний день, являются высокотехнологичные мембранные (гемодиализ, гемодиафильтрация, плазмаферез (ПФ) и др.) и окислительные технологии (непрямое электрохимическое окисление крови (НЭХОК) и плазмы (НЭХОП), озонирование) [Шумилина О.В., Мурадов А.М., 2014; Кутепов Д.Е., 2017; Мурадов А.А., 2019; Расулов С.Р. и др., 2020; Соколов и др., 2020; Komardina E et al., 2017; Nand N, Verma P., Jain D., 2019; Stahl K., 2019; Wittebole X, Hantson P., 2019].

Поэтому патогенетически обоснованное, оптимизированное и комбинированное применение методов плазмофереза и непрямого электрохимического окисления для экстра- и интракорпоральной коррекции у больных ОПечН различной этиологии становится жизненной необходимостью и пред-

ставляет собой актуальную задачу для современной гепатологии и интенсивной терапии, а решение вышеназванных вопросов будет способствовать снижению частоты органных осложнений и смертности у этой категории больных.

Степень изученности научной задачи. Диссертационная работа является фрагментом НИР ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний», рег. номер №0116TJ00528.

На современном этапе изучено и выявлено, что ОПечН - быстро прогрессирующее, полиэтиологическое заболевание, связанное с проявлениями острого повреждения печени, печеночно-клеточной недостаточностью и энцефалопатией, а также многофакторностью поражения других органов и систем, что приводит к высокой летальности и инвалидности. Международными консенсусами и МКБ 10 пересмотра общеприняты классификации ОПечН по тяжести клинического течения, срокам развития, патогенетическим механизмам развития и др., а также разработаны и рекомендованы различные схемы консервативной терапии.

Однако не до конца изученными остаются вопросы патогенеза, ранней диагностики, прогнозирования, мониторингования процессов лечения при ОПечН. В связи с чем нередко отмечается фактическое отсутствие от проводимого лечения, так как при ОПечН в системах циркуляции скапливаются токсические вещества различного молекулярного веса и химической структуры, которые не элиминируются обычной консервативной детоксикационной терапией, что обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов экстра- и интракорпоральной коррекции, а также возможности их комбинированного применения или создания искусственных детоксицирующих систем [29].

Это обстоятельство, особенно на фоне высокой смертности и инвалидности при ОПечН, является весьма актуальной задачей, требующей своего

скорейшего изучения и решения, с включением в программу КИТ методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления крови и плазмы.

Теоретические и методологические основы исследования. Теоретические и методологические аспекты диссертационного исследования построены на анализе и систематизации современных литературных источников, а также применении высокоинформативных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований.

В основу работы положены современные информативные методы: рандомизация групп исследования по тяжести течения ОПечН, этиологическому аспекту; проведение сравнительной оценки ретроспективной и проспективной групп больных с ОПечН (разработка дизайна исследования, диагностики и лечения проспективной группы на основании недостатков, выявленных в ретроспективной группе); проведение сравнительной оценки консервативной терапии и инновационных методов лечения печеночной дисфункции экстракорпоральной коррекцией (СрОПФ, ВОПФ, НЭОК и НЭОП) и их комбинаций; современная достоверная статистическая обработка результатов и др.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Улучшение результатов диагностики и лечения больных с острой печёночной недостаточностью.

Объект исследования. Проведено исследование в общем 140 больных ОПечН и здоровых людей. 1-ая контрольная группа сформирована из 30 (21,4%) практически здоровых доноров мужчин и женщин (ПЗД). 2-ая основная, проспективная, группа состоит из 60 (42,9%) больных ОПечН, которым внедрены новые методы диагностики, профилактики, лечения с включением в программу КИТ инновационных мембранных и окислительных технологий. В 3-ю ретроспективную группу включены 50 (35,7%) больных ОПечН, лечение которых осуществлялось традиционно принятыми консервативными методами.

Предмет исследования. У всех обследованных больных с ОПечН анализированы причины, этиологические факторы, социальный статус, приведшие к ОПечН, частота развития органных осложнений. Дана оценка тяжести клинического течения, лабораторная характеристика показателей гомеостаза по венозной и артериальной крови (токсичность, гемостаз, реология, кислотно-основное состояние (КОС), газы и электролиты) в зависимости от тяжести течения процесса, функционального состояния общего и регионарного печеночного кровообращения. Также предметом исследования и сравнения явились методики экстракорпоральной коррекции, примененные при лечении ОПечН (среднеобъемный плазмаферез (СрОПФ), высокообъемный плазмаферез (ВОПФ), не прямое электрохимическое окисление крови (НЭХОК) и не прямое электрохимическое окисление плазмы (НЭХОП) и их комбинации).

Задачи исследования.

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ причин, частоты развития острой печеночной недостаточности различной этиологии и возникающих органных осложнений.

2. Изучить основные показатели гомеостаза крови (токсичность, гемостаз, реология, КОС, газы и электролиты) у больных с острой печеночной недостаточностью в зависимости от тяжести течения процесса.

3. Изучить функциональное состояние общего кровообращения, регионарной печеночной и легочной гемодинамики у больных с острой печеночной недостаточностью в зависимости от тяжести течения процесса.

4. Изучить влияние консервативной интенсивной терапии и ее комбинаций со средне- и высокообъемным плазмаферезом, с не прямым электрохимическим окислением крови и плазмы в комплексном лечении острой печеночной недостаточности, а также оценить их влияние на показатели гомеостаза, центральной, легочной и печеночной гемодинамики.

Методы исследования. При поступлении больных с ОПечН в клинику проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, проводилась класси-

фицирование согласно Международной ассоциации по изучению острой печеночной недостаточности (МА по ОПН), а также определение степени тяжести пациента и прогноза заболевания на основании балльной оценки APACHE III и MODS. Для объективизации тяжести течения ОПечН выполнялись лабораторные, инструментальные и статистические исследования с последующим анализом полученных результатов.

Область исследования. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматологи. Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведённой НИР и отражают поставленные цели и задачи.

Этапы исследования. НИР условно проводилась в три этапа:

1 этап – проведение обзора современных литературных источников, их анализ и систематизация по проблемам диагностики, лечения ОПечН; анализ поставленных задач в ретроспективной группе; разработка дизайна исследования ПЗД и проспективной группы больных с ОПечН;

2 этап - обследование группы ПЗД согласно установленным критериям; рандомизация групп больных с ОПечН; изучение основных показателей гомеостаза крови и функционального состояния общего кровообращения, регионарной печеночной и легочной гемодинамики; статистический анализ полученных данных и их интерпретация; оптимизация КИТ и методов комбинированной экстракорпоральной коррекции;

3 этап - проведение сравнительной оценки консервативной терапии и экстракорпоральной коррекции (СрОПФ, ВОПФ, НЭОК и НЭОП и их комбинации); дополнительная статистическая обработка результатов и изучение ближайших результатов диагностики и лечения; написание диссертации и опубликование ее разделов.

Основная информационная и исследовательская базы. В диссертационной работе использованы основные электронные базы и ресурсы: E-library, Dissercat, Cochrain, PubMed и др. Проведен обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья. Проанализированы научные исследования, труды и диссертации, защищённые в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе и ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗиСЗН РТ.

Достоверность результатов диссертации. Достоверность полученных данных диссертационного исследования обеспечена: анализом большого количества современной научной литературы; достаточным количеством обследованных больных с ОПечН и ПЗД (группы – 50 ретроспективная, 60 проспективная и 30 ПЗД) сформированных и рандомизированных по однородным критериям; логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных, инструментальных методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом.

Достоверность первичного материала подтверждается актами комиссионной проверки от 05 июня 2021 года, выданными ГУ ГНЦРиД и ГОУ ИПО-вСЗРТ от 05 июня 2021 года.

Научная новизна.

- Впервые в Республике Таджикистан проведен ретроспективный и проспективный клинический анализ структуры причин и частоты ОПечН, а также развития других органных осложнений при различных этиологических аспектах.
- Изучены и выявлены основные сдвиги некоторых показателей гомеостаза (токсичности, гемостаза, реологии, КОС, газов и электролитов) в зависимости от тяжести течения ОПечН, имеющие стадийность клинических

и инструментально-лабораторных проявлений, осложняющиеся печеночной энцефалопатией (ПЭ), СЭИ, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), гепато-пульмональным и гепато-ренальным синдромами от компенсированных до декомпенсированных стадий.

- Выявлены взаимозависимые и взаимоотягощающие патогенетические механизмы нарушения центральной, регионарной печеночной и легочной гемодинамики у больных с ОПечН в зависимости от тяжести течения основного процесса, этиологического и патогенетического механизма.

- Проведена сравнительная оценка различных групп больных с ОПечН, получивших консервативную интенсивную терапии и ее комбинации с высоко- и среднеобъемным плазмаферезом, а также их комбинации с непрямым электрохимическим окислением крови и плазмы, возможности реинфузии детоксицированной аутоплазмы в комплексном лечении острой печеночной недостаточности.

- Изучено влияние комбинированных методов лечения: КИТ+ВОПФ, КИТ+ВОПФ+НЭОК, КИТ+СрОПФ+НЭОП на показатели гомеостаза, токсичности крови, центральной, печеночной и легочной гемодинамики.

- На основании выявленных спектров токсичности (с низкой, средней, высокой молекулярной массой и олигопептидов, а также их гидрофильности, гидрофобности и амфифильности) крови и плазмы разработаны показания, противопоказания и критерии эффективности методики КИТ+СрОПФ+НЭОП и реинфузии детоксицированной аутоплазмы у больных ОПечН.

Теоретическая значимость исследования

Теоретически разработанный и примененный дизайн исследования, методологические подходы, положения, выносимые на защиту, выводы и научная новизна, а также практические рекомендации, представленные в диссертации, используются в учебных программах подготовки на кафедрах анесте-

зиологии и реаниматологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии, гастроэнтерологии, акушерства и гинекологии в ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД.

Практическая значимость

У больных с ОПечН различной этиологии выявляются различные вариации нарушений режимов общего и регионарного печеночного кровотока, на основании которых разработана целенаправленная персонализированная коррекция патологии у этой тяжелой категории больных.

У больных с ОПечН, кроме исследования общепринятых клинико-лабораторных показателей и структурно-анатомических изменений печени, УЗИ, применение доплерографии печени для выявления типа печеночной гемодинамики, функционального состояния микроциркуляции и степени венозного застоя по показателям в воротной вене (ВВ) и собственной печеночной артерии (СПА) дает эффективную возможность для объективизации тяжести поражения печени и прогнозирования исхода заболевания (рационализаторское предложение «Способ определения тяжести острой печеночной недостаточности» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000353 от 22.04.2021 г.).

Применение комплексного подхода, комбинированной методики КИТ+СрОПФ+НЭОП и реинфузии детоксицированной аутоплазмы дают не только положительный клинический, но и экономический эффекты.

Разработанные и примененные комбинированные методы лечения больных ОПечН различной этиологии - мембранный среднеобъемный плазмаферез и не прямое электрохимическое окисление плазмы и ее реинфузия - в программе КИТ позволяют снизить смертность на 20,4%, количество койко-дней, в среднем, на 4-5, а также раннюю инвалидизацию данной категории больных (рационализаторское предложение «Способ коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000356 от 22.04.2021 г.; рационализаторское предложение «Способ коррекции энцефалопатии и отека мозга у боль-

ных с острой печеночной недостаточностью в сочетании с острым повреждением почек» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000350 от 22.04.2021 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

- Тяжесть клинического течения ОПечН у больных напрямую зависит от этиологии, сроков развития основного патологического процесса, типа нарушения общего, печеночного и легочного кровообращения, глубины сдвигов гомеостаза, степени прогрессирования органных дисфункций, а также функционального состояния адаптационных механизмов и детоксицирующих систем организма пациентов, имеющих отягощающие факторы на фоне коморбидных заболеваний.
- ОПечН в зависимости от этиологии и тяжести процесса практически всегда протекает с выраженными взаимозависимыми и взаимно отягощающими реакциям общей гемодинамики и регионарного кровотока, легочной гипертензией разной степени выраженности, а также дисбалансом и нарушениями портального венозного и артериального кровотока, протекающих по 3 типам: псевдонормокинетическому, гипокинетическому и гиперреактивному, что является патогенетическим фоном нарушения функций печени, клинически протекающих от компенсированных до декомпенсированных форм.
- Глубина нарушений гомеостаза у больных ОПечН, его основных параметров - гемостаза, реологии, КОС, газов крови, электролитного дисбаланса - зависит от тяжести течения патологического процесса, имеет многокомпонентный патогенез, непосредственно зависящий от функционального состояния адаптационных механизмов и детоксицирующих систем, что требует динамического контроля и персонализированного подхода в комплексной интенсивной терапии этого контингента больных.
- Определение качества спектра токсических компонентов (низко-, средне- и высокомолекулярных олигопептидов, а также их гидрофильности, гидрофобности и амфифильности), количества и степени синдрома эндоген-

ной интоксикации у больных ОПечН позволяют объективно оценить тяжесть течения и прогноз основного заболевания, а также необходимость и своевременность включения в программу лечения методов экстра- и интракорпоральной коррекции.

- Комплексный подход к больным ОПечН с включением в программу консервативной интенсивной терапии средне- и высокообъемного плазмафереза, а также их комбинации с непрямым электрохимическим окислением плазмы является методом выбора при тяжелых и крайне тяжелых вариантах течения.

Личный вклад диссертанта

Соискатель лично и непосредственно участвовал на всех этапах исследования: им проведен сбор, обзор и анализ научной литературы по проблеме ОПечН; ретроспективный и проспективный анализ 110 историй болезней больных с ОПечН разной этиологии; обследовал и получил нормативные значения показателей гомеостаза, общего и регионарного печеночного кровообращения у 30 ПЗД; изучил и внедрил новые инновационные технологии в диагностике и лечении 60 больных с ОПечН; провел статистический анализ полученных результатов и обобщение научных данных; им обоснованы и выдвинуты положения для защиты, сделаны выводы и практические рекомендации по проведенной НИР. Автором также опубликованы статьи, тезисы, внедрены рационализаторские предложения, результаты апробированы в профильных отделениях реанимации, гемодиализа. Автор выступал с докладами на научных конференциях и съездах. Вклад автора является определяющим в данном диссертационном исследовании.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2020, 2021), учёном совете ГУ ГНЦРиД (2021) и межкафедральном экспертном совете по хирургическим дисциплинам ГОУ ИПОвСЗ РТ (2021).

Результаты диссертационного научного исследования внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, отделениях реанимации «Института гастроэнтерологии» МЗиСЗН РТ, а также используются в учебном, научном и лечебном процессах на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, гастроэнтерологии, акушерства и гинекологии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Публикации результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Минобрнауки РФ, а также 1 тезис в материалах научно-практической конференции, 3 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 175 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5) включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы состоит из 149 источника, из них 71 на русском языке и 78 на иностранных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 7 рисунками.

Глава 1. ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиология и классификация острой печеночной недостаточности

По данным ВОЗ, острая печеночная недостаточность (ОПечН) занимает одну из лидирующих позиций в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии, что можно связать с прогрессивным ухудшением экологии, низким социально-экономическим уровнем жизни населения, плохим качеством используемых в пищу продуктов, повышением потребления алкоголя, в том числе некачественного и суррогатного, возрастанием заболеваемости вирусными инфекциями, бесконтрольным употреблением лекарственных препаратов и др. [23, 33, 35, 89]. По данным ВОЗ, в мире каждый год примерно 50 млн. человек заболевают гепатитом В, из них 2 млн. случаев заканчиваются летальным исходом, от 100 до 200 млн. населения заболевают вирусным гепатитом С [19].

Актуальность изучения проблемы ОПечН обусловлена высокими уровнями летальности - от 50% до 90%, частоты хронизации процесса (цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома) с последующей инвалидностью и, как следствие, снижением уровня качества жизни и ее продолжительности, а также низкой выживаемостью - 17 на 100 тыс. населения [35, 84, 112, 128].

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) (МКБ-10: K72.0) — быстро развивающееся, потенциально обратимое снижение синтетической способности печени на фоне выраженной коагулопатии (увеличением протромбинового времени/МНО $\geq 1,5$), различной степени снижения ментальной функции (энцефалопатия), у пациентов без цирроза печени (ЦП) или хронического гепатита, с продолжительностью заболевания менее 26 недель [23, 38, 88, 116].

Острая печеночная недостаточность возникает вследствие каскада патологических процессов, последствием которых являются обширные дистрофические, фиброзные и/или некротические поражения печёночной паренхимы. Основными проявлениями ОПечН является так называемая классическая триада синдромов: острое повреждение печени, печёночноклеточная недостаточность и печеночная энцефалопатия (ПЭ) [13].

Из основных этиологических факторов заболевания наиболее частыми являются медикаментозные и инфекционные поражения печени (у взрослых). Как свидетельствуют литературные данные, в развитых странах доминируют лекарственные и токсические факторы, в развивающихся – вирусные гепатиты [85, 91, 104]. Так, по данным авторов [23, 75, 81], в Соединенном Королевстве Дании, Австралии и США в качестве основного этиологического фактора ОПечН выступает ацетаминофеновая (парацетамол) токсичность, в Азии и некоторых других странах Европы — гепатотропные вирусы [23]. По данным тех же авторов, в США с 1998 по 2007 годы диагностировано 1147 случаев возникновения ОПечН, из которых 46% обусловлены передозировкой парацетамола (ацетаминофена), 12% - идиосинкразическими реакциями на лекарственные средства, 7% - вирусом гепатита В, 3% - вирусом гепатита А, при этом в 14% случаев причина не известна [23, 92]. В Англии в период 1973 - 1991 годов зарегистрировано 1014 случаев ОПечН: 57% приходилось на долю ацетаминофена, 9% - вирусы гепатитов В и D [118, 122, 139]. Напротив, во Франции (1972 – 1990 годы) из 502 случаев заболевания 45% индуцированы вирусами гепатитов В и D, лишь 2% - ацетаминофеном [6, 21, 141]. Аналогичная динамика отмечалась в Японии: из 856 случаев ОПечН за период 1998 – 2006 годы, 51% случаев заболевания обусловлены гепатотоксичными вирусами (из них 42% - вирус гепатита В), 10% - лекарственными препаратами [57, 127].

Вирусные гепатиты определяют две трети всех больных с острой печеночной недостаточностью, из них 60-65% приходится на долю гепатитов В и

D [76]. Среди гепатотоксичных инфекций ведущее место принадлежит вирусам гепатитов А, Е, В, D и С, далее - герпетической группе вирусов (вирусы Эпштейна-Барра, герпеса 1, 2, 3 типов, цитомегаловирус). В литературе также имеются сведения касательно возникновения тяжелых поражений печени аденовирусами [74, 80, 104]. Вследствие того, что вирусы гепатитов А и Е имеют фекально-оральный механизм передачи, тяжелая ОПечН наиболее часто отмечается на неблагоприятных в санитарно-гигиеническом отношении, эндемичных территориях. В более развитых экономически странах, например, в США, лишь 4% случаев ОПечН обусловлены вирусом гепатита А [74]. В эндемичных регионах 15–25% смертей от ОПечН приходится на группу беременных женщин, пораженных вирусом гепатита Е. Следует отметить, что влияние данного вируса в неэндемичных районах до конца не определено. Мы встретили научные сведения, касающиеся возникновения ОПечН, обусловленной персистенцией вируса гепатита Е, среди 10% пациентов, находящихся по различным причинам в стационарах Европы [119].

В ряде стран Азии, Средиземноморья, США и Европы, как свидетельствуют многочисленные литературные источники, наиболее частой причиной печеночной недостаточности является вирус гепатита В [23, 76, 116, 119, 124]. Так, в США вирусным гепатитом В обусловлены около 8% ОПечН [74, 76]. ОПечН, обусловленная вирусом гепатита D, наиболее часто развивается в коморбидности с вирусом гепатита В. Многими исследованиями отмечается негативная роль вируса гепатита С в развитии ОПечН, но до конца она не определена.

Среди гепатотоксичных вирусов также можно отметить парвовирус В 19, вирус ветряной оспы и вирусы, вызывающие геморрагическую лихорадку [38].

Крайне редко возможно развитие ОПечН, индуцированной цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барра. Группа вирусов герпеса 1-3 типов могут спровоцировать данное состояние на фоне глубокой иммунодепрессии,

например, из-за приема глюкокортикостероидов, цитостатиков, при СПИДе, миелодиспластическом синдроме, в посттрансплантационном периоде, во время беременности [23, 116]. У этой же группы пациентов может отмечаться ОПечН, индуцированная аденовирусами 5 типа из группы С, а также парвовирусом В 19 [104].

Среди других инфекционных агентов, способных индуцировать ОПечН, следует выделить лептоспироз, желтую лихорадку и др. [38, 85].

К факторам, обуславливающим возникновение ОПечН, относится широкий спектр лекарственных препаратов и токсинов. Их доля составляет около 5–18% случаев [21, 23, 36, 55, 56, 58, 91, 118]. В их перечень входят: парацетамол, антибиотики, фторотан, этанол, нестероидные противовоспалительные средства, галотан, аминазин, метилдопа, амиодарон, ингибиторы МАО, препараты железа, туберкулостатики и др.; среди токсинов можно отметить ядовитые грибы, суррогаты алкоголя, фосфор, мышьяк, хлорированные углеводороды, некоторые пищевые добавки и др. При их применении может развиться доза зависимый гепатотоксичный эффект - при попадании гепатогена в больших концентрациях, либо идиосинкразический - при приеме терапевтических доз препаратов. Описаны также клинические случаи развития ОПечН на фоне потребления пищевых добавок и злоупотреблении некоторых лекарственных растений – шлемник, кава, эфедра, мята болотная и др. [72, 75, 77].

На дозозависимом гепатотоксическом влиянии наиболее широко потребляемого, зачастую бесконтрольно, во всем мире лекарственного препарата - ацетаминофене (парацетамол) следует остановиться подробнее. Общепринято, что гепатотоксичным считается однократный прием 10 г и более данного препарата. Это может случиться как при попадании его в организм с суицидальной целью или при одновременном назначении с комбинированными препаратами, в составе которых имеется ацетаминофен. Развитие ОПечН возможно также при неконтролируемом приеме с анальгетической

целью. Хотя имеются литературные сведения о токсическом воздействии и более низких доз парацетамола - 3-4 г в день. Гепатотоксический эффект развивается спустя 1-2 дня после приема препарата, характеризуется увеличением уровней АлАТ и протромбинового времени [15]. Увеличение протромбинового времени в течение 3 дней ассоциировано с высокой морбидностью (до 90%) [15]. При этом чаще пораженным оказывался контингент лиц, длительно потреблявших алкоголь, лекарственные препараты, стимулирующие ферментную систему цитохромов Р-450 (например, СYP2E1), к которым относятся, в частности, противоконвульсивные препараты. При передозировке ацетаминофена возникает нефротоксический эффект, даже при отсутствии гепатонекроза [15, 22].

Гепатотоксичность от приема других лекарственных препаратов чаще возникает в течение 4-6 недель после начала их приёма, но могут возникнуть и более поздние повреждение [6, 21, 22, 57]. Идиосинкразическая ОПечН чаще возникает в течение полугода от момента начала лечения. С меньшей вероятностью ОПечН может развиваться при приеме даже потенциально гепатотоксичных препаратов на фоне их длительного приема [36, 91, 138].

Другой частой причиной возникновения ОПечН является отравление ядовитыми грибами, в 95% - рода *Amanita phalloides* и *Galerina*. *Amanita* содержат два гепатотоксичных токсина - фаллоидин и α -аманитин. Второй оказывает наибольшее дозозависимое влияние, обуславливая сбой синтеза mРНК в гепатоцитах [13, 72, 82, 97].

Среди более редких причин ОПечН можно отметить сосудистые (тромбоз и эмболия печеночной артерии, воротной вены, синдром печеночной синусоидальной обструкции, ишемический гепатит, последствие кардиогенного или септического шока, синдром длительного сдавления), метаболические/митохондриальные нарушения (острая жировая дистрофия печени беременных, синдромы Рейе, Шихана, болезнь Вильсона-Коновалова), а также аутоиммунный гепатит с тяжелым, быстро прогрессирующим течением. Раз-

витие ОПечН возможно также при метастатической инфильтрации печени, тепловом ударе (гипертермия), переливании иногруппной крови, как последствие сепсиса [7, 12, 16, 46, 51, 55, 60, 98].

По данным статистики, до 5% больных, госпитализируемых для выполнения трансплантации печени, имеют ОПечН, обусловленную болезнью Вильсона-Коновалова [7, 27, 38, 40, 98]. Ею чаще страдают лица молодого возраста, женского пола (в соотношении 2:1 - 4:1). Болезнь отличается злокачественным молниеносным течением, высокой летальностью на фоне гемолитической анемии, повышением концентрации билирубина, в основном непрямого, при низких или нормальных концентрациях щелочной фосфатазы и слабым увеличением аминотрансфераз [98]. Возникшая гипокоагуляция практически не корригируется с помощью витамина К. Возникает быстро прогрессирующая гепато-ренальная недостаточность с неблагоприятным прогнозом.

К наиболее редким причинам ОПечН относятся сосудистые поражения. Это тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари) – полиэтиологическая болезнь, развивается при злокачественных поражениях системы крови на фоне химиотерапии, при миелопролиферативном синдроме, дефиците фактора V, протеина C, протеина S или антитромбина III [23, 40, 78]; под воздействием радиации и некоторых токсических травяных препаратов; на фоне приема контрацептивных препаратов у женщин (20%), у беременных и женщин в послеродовом периоде [29, 48]. Ишемическое поражение печени с последующим развитием ОПечН может возникнуть на фоне кардиогенного шока при остром инфаркте миокарда, во время длительной сердечно-легочной реанимации, гиповолемии или гипотензии на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности [1, 9, 28, 37, 45, 46]. К препаратам, которые в отдельных случаях могут вызвать гипотензию или гипоперфузию относят ниацин, кокаин, метамфетамин [22, 54, 57].

К этиологическим причинам возникновения ОПечН также относят HELLP-синдром – острую жировую болезнь печени, развивающуюся в III триместре беременности, особенно на фоне герпетической инфекции [15, 29, 62].

В группу риска развития ОПечН также входят пациенты с раковой инфильтрацией печени, возникающей на фоне злокачественных поражений молочной железы, при лимфоме, мелкоклеточном раке легких, меланоме [27, 30, 35] и др.

В 20-40% случаев этиология ОПечН остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования [38, 40].

С целью выставления точного клинического диагноза и определения лечебной тактики существуют несколько классификаций острой печеночной недостаточности. Одна из ранних, учитывающих динамику процесса, классификация Trey и Davidson (1970) считает главным признаком ОПечН развитие печеночной энцефалопатии в срок 8 недель с момента появления основных симптомов [15].

Британская классификация по Grady O. и соавт. (1993) учитывает время развития печеночной энцефалопатии от момента появления желтухи: гиперострая (до 7 суток от появления желтухи), острая (от 8 до 28 суток), подострая (свыше 29 суток, но не более 72 дней), отсроченная острая (56-182 дня) формы течения ОПечН [15]. По данным авторов, летальность при сверхостром течении составляет 64%, остром – 94%, подостром – 86% [33, 35].

В настоящее время широко используется классификация Международной ассоциации по изучению острой печёночной недостаточности. Согласно данной классификации, ОПечН характеризуется появлением ПЭ в течение 4 недель после появления первых симптомов: гиперострая - до 10 дней; острая - 10-30 дней; без специфических признаков; подострая печеночная недостаточность (развитие асцита и/или ПЭ спустя 5-24 недели после появления

первых симптомов при отсутствии предшествующего заболевания печени) [15, 33].

Для клиники целесообразно выделить фульминантной (молниеносной – менее 48 часов) и субфульминантной (энцефалопатия развивается более чем через 2 недели после желтухи) форм ОПечН. Летальность при фульминантной форме составляет от 50% до 80% [33, 42, 64, 104].

Различают три вида ОПечН [35]:

- эндогенная (спонтанная), печеночноклеточная, первичная печеночная кома, эндогенная кома или кома распада печени. Развивается при возникновении печеночного паренхиматозного дефицита, проявляется гипербилирубинемией, гиперферментемией, гипокоагуляцией;

- экзогенная (индуцированная) кома, или кома выпадения функции печени, портосистемная функциональная, шунтовая, ложная. Возникает в результате расстройства печеночного кровообращения в виде портосистемного шунтирования крови с последующим сбросом токсично насыщенной крови в общее кровообращение по портосистемным шунтам;

- смешанная, при которой присутствуют оба вышеназванных фактора, характеризуется возникновением печеночноклеточной недостаточности на фоне коллатерального кровообращения [35].

По степени функциональных нарушений печени клинически гепатопатию можно разделить на три степени: легкую (без клинических проявлений на фоне умеренных лабораторных изменений в виде увеличения концентрации ферментов, уровня трансаминаз, билирубина); среднюю (начальные клинические проявления - болезненная гепатомегалия, желтушность склер и кожных покровов, геморрагический диатез; нарастанием лабораторных специфических признаков); тяжелую – соответствует острой печеночной недостаточности с появлением энцефалопатии и печеночной комы.

Острая печеночная недостаточность подразделяется на три стадии: первая - начальная (компенсированная), вторая - выраженная (декомпенси-

рованная), третья - терминальная (дистрофическая), приводящая к возникновению печёночной комы – декомпенсация функции печени на фоне тотального поражения головного мозга токсичными продуктами обмена.

1.2. Патогенез и диагностика острой печеночной недостаточности

Острая печеночная недостаточность – тяжелый, остро развивающийся синдром, в процессе которого возникают опасные нарушения метаболизма, эндотоксикоз, обусловленный продуктами белкового распада, геморрагический синдром, опасные нарушения деятельности центральной нервной системы, вплоть до печеночной комы. В целом, основными проявлениями ОПечН служат острое повреждение печени, печёочно-клеточная недостаточность и ПЭ [15, 49, 74, 79].

Независимо от этиологического фактора, при ОПечН запускается неконтролируемый каскад патологических цепных реакций в печеночной ткани. Основу ОПечН составляет цитотоксический и цитопатический патологические эффекты, по отдельности или вместе взятые [4, 15, 82]. Первый реализуется непосредственным воздействием самого гепатотоксичного агента (вирус гепатита А, лекарственные препараты) либо их токсичных метаболитов на гепатоциты. При втором возникает иммуноопосредованное гепатоцитное повреждение, обусловленное экспрессией патологических клеточных антигенов на поверхности гепатоцитов (гепатит В, идиосинкразия) [5, 6, 11, 22, 56, 57, 117, 139].

Гистологическими проявлениями ОПечН служат: гепатоцеллюлярный некроз с сохранённой или нарушенной структурой печени; лобулярный коллапс; наличие островков регенерации печеночных клеток; развитие инфильтрации полиморфноядерными клетками, лимфоцитами, плазмócитами и эозинофилами с пролиферацией вокруг портальных зон [15, 47, 73, 141, 142].

По мнению большинства авторов [2, 10, 11, 40, 52, 60, 63, 73, 84, 86], основу патогенеза ОПечН составляет массивный гуморальный и гиперим-

мунный ответ, в результате которого развивается массивный некроз гепатоцитов, тяжесть которого пропорциональна количеству утративших функциональную способность печеночных клеток и длительности патологического острого периода. Процессу гибели гепатоцитов предшествует свободнорадикальная деструкция их мембран и органелл, обусловленная повышенной концентрацией свободных радикалов и сбоем антиоксидантной защиты. В ходе тяжелого цитолиза возникает массивный выход из лизосом протеолитических ферментов гидролиза, что усугубляет внутриклеточные процессы аутолиза (саморазрушения). Происходит неконтролируемый процесс экспансии поражения на здоровые гепатоциты, что в конечном итоге может спровоцировать массивный некроз печеночной ткани [40, 73]. За счет измененной структуры мембранных белков гепатоцитов печень воспринимается собственной иммунной системой организма как чужеродный орган, что индуцирует запуск образования печеночных аутоантител и аутосенсibilизированных Т-киллеров, направленных на полное уничтожение «чужеродных» клеток [136]. Учитывая высокие компенсаторные резервы печени, считается, что печеночная недостаточность возникает при гибели не менее 75-80% гепатоцитов [40].

По мнению авторов, можно выделить пять основных патологических механизмов, обуславливающих гибели печеночных клеток [147]: 1) повреждение плазматической мембраны и гибель клеточного каркаса; 2) митохондриальную дисфункцию; 3) потерю внутриклеточного ионного постоянства; 4) ферментную гиперактивность; 5) дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными возможностями клетки с развитием окислительного стресса.

По современным представлениям, причиной гибели гепатоцитов является их некроз и апоптоз (самопрограммируемая клеточная смерть) [40, 129]. При незначительных повреждениях преобладает второй механизм, при обширных – первый [40, 129]. Так как при ОПечН разделить эти два механизма

невозможно, бытует научное мнение, что правильнее употреблять термин «некроапоптоз» гепатоцитов при острой печеночной недостаточности [131].

Плеханов А.Н. (2012) [40] приводит данные о двух основных патологических моментах гибели клеток при ОПечН, выделяя внутренний и внешний пути. Первый реализуется через митохондрии клеток и индуцируется специфическими механизмами, присущими непосредственно самой клетке (повреждение ДНК, повышение концентрации ионов кальция внутри клетки и др.) [86]. В основе второго лежит активизация так называемых «рецепторов смерти» (Fas, TRAILR2, TNF-R1), которые фиксированы на клеточных мембранах [40, 86, 133]. Оба эти пути нередко тесно взаимосвязаны. Тесную взаимосвязь этих механизмов подтверждает целесообразность использования термина «печеночный некроапоптоз».

При развитии ОПечН развиваются нарушения всех звеньев гомеостаза целого организма с последующим сбоем всех видов обмена веществ: происходит нарушение синтеза и расщепления белка и аминокислот, холина, таурина, глутатиона, этаноламина, а также мочевины; нарушается обмен билирубина, страдают жировой, углеводный, витаминный, электролитный обмены. Печень, как основной орган детоксикации, перестает выполнять свою функцию по обезвреживанию экзотоксинов и белковых эндотоксинов. На фоне возникновения тотальных спонтанных портокавальных анастомозов эти токсические субстраты: индол, скатол, аммиак, фенол, жирные кислоты - из воротной вены попадают в полую, из нее - в системный кровоток, минуя печень, индуцируя возникновение печеночной энцефалопатии и комы [54, 63, 68, 87, 109, 132]. Возникает гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гипоглобулинемия, снижение уровня фибриногена, тромбоцитов, с повышением содержания уровня печеночных ферментов, билирубина и др. [70, 82, 105].

В число органов-мишеней, стабильно поражаемых при ОПечН и обуславливающих реализацию патогенеза, входят следующие.

В первую очередь, поражения печени определяются двумя патологическими процессами – это синдром холестаза и гепатонекроз. Обструкция желчных протоков обуславливает развитие желтухи, что является наиболее характерным и заметным проявлением ОПечН. Концентрация билирубина может достигать до 900 мкмоль/л. Степень гипербилирубинемии служит показателем степени тяжести поражения. Уровень повышения аминотрансфераз коррелирует с гепатоцеллюлярным некрозом [33, 114, 131].

Нарушение свертывания крови – коагулопатия - проявляется гипокоагуляцией, что обусловлено как дефицитом свертывающих факторов вследствие сбоя их синтеза печенью, так и повышением фибринолитической активности, запуском которой служит внутрисосудистое свертывание крови. Увеличение протромбинового времени и АЧТВ обусловлено снижением уровней V, VII, IX и X факторов свертываемости крови [15, 114]. Нарушается также количество (повышенное потребление) и агрегационная способность тромбоцитов. Дисбаланс между про- и антикоагулянтами способствует возникновению кровотечений, в частности из слизистой желудочно-кишечного тракта, мест инъекций, диапедезному пропитыванию носоглотки, ретроперитонеального пространства, кровоизлияниям в головной мозг и др. [40].

Обязательным компонентом патологического комплекса при ОПечН являются поражения центральной нервной системы, разной степени тяжести, с развитием энцефалопатии, отека головного мозга и печеночной комы [49, 132, 149]. Вследствие аминокислотного дисбаланса нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера, происходит проникновение эндогенных нейротоксинов, среди которых основным является аммиак, в спинномозговую жидкость, а осмотический градиент способствует переходу жидкости в клетки головного мозга (сосудистый и клеточный компоненты патогенеза). По данным Жанузакова М.А. и соавт. (2013), при ОПечН возрастает соотношение концентрации аммиака в головном мозге и крови (до

8:1, норма - 1-2:1) [38]. Вследствие возникшей при этом внутричерепной гипертензии может случиться вклинение ствола головного мозга с фатальным исходом (до 81%) [35]. Усугубляющим фактором в развитии отека мозга часто является его гипоксия вследствие недостаточности мозгового кровообращения.

Другим угрожающим жизни состоянием при ОПечН является синдром печеночной энцефалопатии – «потенциально обратимое нарушение функции мозга вследствие метаболических расстройств, острой или хронической печеночноклеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови» [35, 131, 132]. Появление печеночной энцефалопатии является отличительным клиническим признаком ОПечН, она даже может появиться раньше желтухи. Нарушения ментального статуса (спутанность сознания, возбуждение, гиперкинез) непродолжительны, после чего развивается кома [35, 132]. Патогенетическими механизмами развития ПЭ являются избыток аммиака, появление ложных нейромедиаторов, короткоцепочечных жирных кислот, бензодиазепинов, гамма-аминомасляной кислоты [13, 35]. При острой печеночной недостаточности возникает печеночная энцефалопатия А (Acute) типа. Различают ее острую, латентную, клинически выраженную (хроническую, рецидивирующую) формы. Выделяют также специфические классы энцефалопатии - гепатоцеребральная дегенерация и спастический парапарез. В клинике принято подразделять печеночную энцефалопатию на эпизодическую, персистирующую и минимальную [25]. При этом осложнении развивается комплекс неврологических и амнестических расстройств с возникновением патологических неврологических и нейрофизиологических нарушений, нарушений сознания, интеллекта, поведения и др. Наиболее тяжело протекает печеночная энцефалопатия при вирусных гепатитах В и D, заканчивающаяся почти 100-процентной летальностью без пересадки печени [25, 35, 43, 90].

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается тахикардия и

увеличение сердечного выброса, снижение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Характерным является гипердинамический характер кровообращения (увеличение сердечного индекса > 5 л/(мин $\times$ м²), снижение сосудистого сопротивления). Повышение провоспалительных эффектов эндотоксинов и цитокинов на фоне воздействия оксида азота обуславливают сосудистую вазодилатацию. Могут случиться аритмии вследствие электролитного дисбаланса и увеличения концентрации эндогенных и экзогенных катехоламинов [88], на фоне гипоксии и ацидоза.

Нарушения гемодинамики обуславливают недостаточность мозгового кровотока и спазм сосудов почек.

При ОПечН часто развивается поражение почек, обусловленное порталной гипертензией и сердечно-сосудистыми нарушениями. Гепаторенальный синдром возникает у 50-55%, сопровождается острым канальцевым некрозом или протекает без него. Развитие почечного повреждения обусловлено активацией эндогенных вазоактивных систем и снижением скорости клубочковой фильтрации [29], гиповолемией, сепсисом, ДВС-синдромом, а также прямым нефротоксическим воздействием лекарственных средств.

При ОПечН возникают стойкие дефекты иммунной системы, включающие нарушения опсонизации, снижение комплемента, дисфункцию лейкоцитов и клеток-киллеров [11, 73].

На фоне иммунологических нарушений у 90% пациентов возникают инфекционные осложнения [85]. Часто встречаются инфекции со стороны дыхательных, мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, а также сепсис. Патогены носят характер бактериальных, вирусных или грибковых колонизаций [85].

К другим электролитным нарушениям относят гипонатриемию, гипофосфатемию, гипокальциемию и гипомагниемию. Причиной респираторно-

го алкалоза является усиленное дыхание, связанное с прямой стимуляцией дыхательного центра токсичными веществами.

Из метаболических нарушений можно отметить развитие на ранних стадиях дыхательного и метаболического алкалоза, связанного со стимуляцией дыхательного центра токсическим продуктами обмена; при возникновении шоковых состояний он сменяется метаболическим ацидозом, который обусловлен дефицитом кровоснабжения тканей из-за артериальной гипотензии и гипоксемии. При повышении внутричерепного давления развивается респираторный ацидоз, который также может быть следствием снижения функции дыхания или легочными осложнениями. Понижение симпатического тонуса является причиной развития гипокалиемии (40% пациентов), на снижение содержания калия также влияет его усиленное выведение с мочой [107, 113]. Также возможны гипо- фосфатемия, -натриемия, -кальциемия и -магниемия. Гипогликемия развивается как на фоне истощения запасов гликогена в печени, так и нарушения его синтеза [86, 113].

Среди легочных осложнений более чем у 50% пациентов следует выделить некардиогенный отек легких, Возможны аспирационная пневмония, ателектаз легких. Самым тяжелым является развитие синдрома острого легочного повреждения [93].

На фоне ОПечН часто развивается острый геморрагический панкреатит и панкреонекроз, причинами которых служат дуоденит, кровоизлияния в поджелудочную железу, шок и др. [50].

В последние годы появилось выделение отдельной нозологии - развитие острой печеночной недостаточности на фоне уже имеющейся хронической, с тяжелыми осложнениями и высоким процентом летальных исходов [34, 44, 76-82, 99].

Исходя из патогенеза и клинических проявлений ОПечН, проводится диагностика ее развития, а также наличия осложнений. Основными диагно-

стическими критериями ОПечН являются нарушения психического статуса и увеличение протромбинового времени у пациента [15, 89, 107].

При появлении внезапной желтухи, спонтанных кровотечений или нарушений ментального статуса в стандартный алгоритм диагностики входит подробный сбор анамнеза с акцентом на потреблении лекарственных препаратов – как гепатотоксичных, так и рутинных, возможном воздействии ядов и токсинов, хирургические манипуляции, проведенные ранее, прием отваров трав или биологических добавок, у женщин детородного возраста наличие беременности, недавние посещения развивающихся стран и пр. При внезапном ухудшении состояния на фоне хронических болезней печени можно заподозрить возникновение ОПечН.

Лабораторными подтверждениями ОПечН служат: повышение протромбинового времени (обычно свыше 4 сек, МНО больше 1,5), уровней сывороточных трансаминаз, билирубина, гипогликемия, дыхательный алкалоз и/или метаболический ацидоз. Проводятся серологические тесты на гепатит, аутоиммунные маркеры (автор). Из дополнительных методов исследования можно отметить УЗИ с доплерографией, КТ, биопсию печени и др. [3, 13, 15, 24, 59, 113].

Высокую диагностическую ценность имеет биопсия печени. Она позволяет не только установить сам факт наличия ОПечН, но и наличие и степень некроза гепатоцитов, исключить неопластический процесс, оценить степень регенерации. Забор материала рекомендуется проводить минимум из трёх, а лучше из шести областей печени [13, 15].

Больные с ОПечН должны быть обследованы на наличие осложнений, что, в основном, зависит от синдромных проявлений.

1.3. Современные аспекты лечения острой печеночной недостаточности

Согласно руководству по интенсивной терапии [13], лечение больных с ОПечН следует осуществлять только в условиях отделений реанимации и ин-

тенсивной терапии, оснащенных необходимым оборудованием, из-за высокого риска внезапной смерти пациентов. Учитывая факт того, что печень обладает огромным функциональным резервом и способностью к регенерации, лечение ОПечН заключается, в основном, в поддержании функции органа до его восстановления. Важным для специфической терапии, а, следовательно, и исхода заболевания является выявление причины развития патологии.

Современный алгоритм мониторинга и лечения больных с ОПечН состоит из следующих медицинских приемов: во-первых, следует предотвратить возникновение осложнений ОПечН: отёк головного мозга, коагулопатия, сепсис, сердечно-сосудистая недостаточность, острое повреждение почек, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гиперкатаболизм, полиорганная недостаточность и др.; определить прогноз и необходимость в печеночной трансплантации; также осуществлять посиндромную поддерживающую терапию [13, 15, 16, 31, 33, 39, 95, 105, 133, 144, 145].

1.3.1. Консервативные методы лечения

Правильно подобранная этиотропная терапия способна в значительной степени улучшить прогноз заболевания, снизив степень поражения печени [122]. Так, ацетилцистеин, восстанавливая запасы глутатиона, предотвращает гепатотоксический эффект. Поэтому его используют в качестве антидота при передозировке ацетаминофена [15]. Натриевая соль пенициллина G эффективна в случаях токсического воздействия амантина, активированный уголь и слабительные – при отравлении грибами. При вирусных гепатитах показана терапия противовирусными препаратами (ингибиторы протеазы, полимеразы NS5A и др., в случаях гепатита C, лавимудин, энтекавир, ремаксол и др. – гепатита B). При болезни Вильсона-Коновалова производят процедуры плазмообмена с использованием свежесзамороженной плазмы. В случаях аутоиммунного гепатита следует вводить 40-60 мг метилпреднизолона каждые 6 часов. При раковой инфильтрации печени нужна химиотерапия, при синдроме

Бада-Киари – тромболитическая терапия или трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование [15, 74, 81, 98].

Важное место в консервативном лечении этого контингента больных занимает коррекция печеночной энцефалопатии. Она направлена на ограничение синтеза аммиака в кишечнике и снижение токсического воздействия других факторов – инфекция, копростаз, кровотечения, кишечная непроходимость и др. При начальных стадиях энцефалопатии (прекома) можно использовать лактулозу, с осторожностью, с постоянным лабораторным мониторингом электролитов, ЦВД. Метронидазол и неомицин подавляют продукцию аммиака кишечной флорой, назначать их следует с осторожностью, учитывая нейро-, нефро- и ототоксический эффекты названных препаратов [15, 20, 102, 105].

Вследствие нарушения всех параметров обмена веществ, при этом превалирует катаболизм с белковым и энергетическим дисбалансом, поэтому больные с ОПечН нуждаются в особой диете. Нутриционная поддержка заключается в строгом расчете суточного калоража с учетом гиперпродукции, при этом предпочтение нужно отдать парентеральному способу питания; необходим строгий контроль уровня глюкозы в крови; ограничение введения жидкости до 75% от необходимого с целью профилактики отека мозга; ограничение поступления натрия; коррекция электролитных нарушений; введение H_2 -блокаторов, а также ингибиторов протонной помпы [32].

Отёк головного мозга является грозным осложнением ОПечН, обуславливая повышение внутричерепного давления, что может вызвать вклинение мозжечка (артериальная концентрация аммиака свыше 200 мг/дл предиктор угрозы вклинения мозжечка) и окончиться летально. Для мониторинга уровня внутричерепного давления (целевой уровень менее 15 мм рт.ст.) используют венозный катетер в луковиче ярёмной вены, определяя S_vO_2 (целевой уровень 55-85%). Положение пациента должно быть на спине с приподнятым на 30° головным концом для лучшего венозного оттока. Мозговое

перфузионное давление должно быть выше 50 мм рт.ст. При динамическом повышении внутричерепного давления показано введение маннитола 20% - 0,5-1 г/кг в течение 20 минут. Процедуру повторяют до достижения осмолярности плазмы 310 мосм/л [13].

Для предотвращения гиперосмолярности больным с олутурией и острым почечным повреждением показано проведение гемодиализа или ультрафильтрации. При повышенном потреблении кислорода мозгом показана седация и введение противосудорожных препаратов. В последние годы доказана эффективность умеренной гипотермии головного мозга (32-33 °С) для снижения внутричерепной гипертензии и улучшения мозгового кровообращения [15, 62, 106].

Согласно руководствам по интенсивной терапии, коррекцию коагулопатии не рекомендовано начинать до возникновения угрожающих кровотечений во избежание перегрузки жидкостью. Определенными преимуществами при этом обладает введение рекомбинантного активированного VII фактора свёртывания [13, 15, 116].

Для профилактики инфекционных осложнений применяют антибиотики широкого спектра действия и антимикотические препараты с учетом их гепатотоксичности.

Учитывая гипердинамический характер нарушения кровообращения при ОПечН, необходим строгий контроль мониторинга деятельности сердечно-сосудистой системы. Для инвазивного мониторинга лучше использовать катетер в легочной артерии. Для увеличения ОЦК предпочтение следует отдавать препаратам крови, коллоидам, альбумину, из вазопрессоров – эпинефрину и норэпинефрину [15]. При возбуждении или глубокой энцефалопатии (кома) показана искусственная вентиляция легких [110].

1.3.2. Методы экстракорпоральной коррекции острой печеночной недостаточности

К сожалению, несмотря на большие возможности терапевтических средств лечения ОПечН, они не ликвидируют этого тяжелейшего состояния и требуется проведение эфферентных способов возмещения как функции самой печени, так и других органов. **Например, при возникновении 3 стадии острого почечного повреждения (олиго-анурия) требуется искусственное возмещение функции почек.** Это состояние возникает, в среднем, у 75% пациентов с ОПечН. Стандартными рекомендациями является использование изолированной ультрафильтрации, гемофильтрации, гемодиализа разными способами в зависимости от используемого мембранного гемофильтра, скорости и продолжительности фильтрации [29].

Основным органом, нуждающимся во временном замещении своей функции, является печень [17]. С этой целью широко применяют различные экстракорпоральные способы терапии: плазмаферез, гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация и др. По данным Р.Э. Якубцевича (2020), эффективными экстракорпоральными способами очищения крови, подтвержденными доказательной базой, являются гемокарбоперфузия, плазмаферез, экстракорпоральная поддержка печени, а также перфузия крови через биореакторы с гепатоцитами [71, 115, 121, 143, 146].

Методика плазмафереза более доступна при лечении данной категории больных. Используют различные варианты плазмафереза в зависимости от способа обработки крови: центрифужный (изъятая во время процедуры кровь центрифугируется, фракционированные эритроциты возвращаются больному, плазма токсичная утилизируется; в конце процедуры необходимо возмещение плазменного объема - альбумином, свежезамороженной плазмой, коллоидно-кристаллоидными растворами); мембранный (при помощи биологических плазменных фильтров плазма без форменных элементов экстрагируется); каскадный (из плазмы экстрагируются токсические вещества, вся

очищенная плазма возвращается в организм); криоплазмаферез (оседание и изъятие токсического осадка в результате замораживания плазмы); седиментация (разделение плазмы на токсическую и очищенную фракции в результате длительного отстаивания с последующей реинфузией нетоксичной части) [14, 17, 26, 29, 69, 71]. В результате плазмафереза можно произвести забор от 500 до 3000 мл плазмы. При этом доказана большая эффективность процедуры большими объемами [67, 71, 94, 143]. Тромботические осложнения, необходимость возмещения плазменного объема также являются факторами ограничения проведения этой процедуры. Часто ее используют как метод предоперационной подготовки к трансплантации печени.

На сегодняшний день одним из самых эффективным способов лечения ОПечГ является экстракорпоральная поддержка функции печени, которая заключается в совместном применении плазмаадсорбции и гемодиализа. Метод заключается в связывании токсинов альбумином, вводимым в сосудистое русло или собственным, с последующим их выведением параллельно с водорастворимыми токсинами. Для этой цели ранее применялись системы MARS («Система возвратной молекулярной адсорбции») (Teraclin Gambro, Германия) и PROMETHEUS (Fresenius, Германия). Положительный эффект применения альбуминового диализа по системе MARS доказан в многочисленных исследованиях [19, 26, 33, 53, 83, 96, 100, 101, 108, 120, 121, 130, 134, 141, 146]. R. Batares et al. (2019) [120] показали, что десятидневная выживаемость пациентов с ОПечН увеличивается на 19,2%, комбинация альбуминового диализа с продленной вено-венозной гемодиафильтрацией по системе MARS эффективна для выведения билирубина, аммиака, желчных кислот, креатинина, IL-6. Специальные фильтры, используемые в системе Prometheus, позволяют очистить от токсинов собственный альбумин организма, не используя донорский [146].

К методам продленной почечно-заместительной терапии относят продленную вено-венозную гемофильтрацию или гемодиафильтрацию. Их реко-

мендуют проводить при нестабильной гемодинамике, у критических пациентов с ОПечН и гепаторенальным синдромом [29, 41, 69, 71, 96, 121].

В последние годы в результате развития высоких технологий были изобретены биореакторы по типу «искусственной печени», в основе которых лежит использование живых культур гепатоцитов в закрытом контуре, моделирующих детоксикацию в печени [115, 137].

К сожалению, каждый из методов, обладая тем или иным лечебным эффектом, сопровождается рядом побочных воздействий, что вынуждает клиницистов вести непрерывный поиск оптимального стандарта для лечения ОПечН. Например, гемокарбоперфузия ограничена неселективным абсорбированием углем как токсических соединений, так и нужных для организма веществ. В основном, ее применяют для экстракции образующихся токсинов при передозировке теофиллина, трициклических антидепрессантов, салицилатов, гербецидов, органическими фосфатами, а также при наличии печеночной энцефалопатии [71]. Дороговизна альбуминного диализа резко ограничивает возможность ее применения.

В настоящее время единственным эффективным и радикальным способом лечения ОПечГ является трансплантация печени. Однако в остром периоде печеночной недостаточности она сопряжена с высокой смертностью в раннем послеоперационном периоде вследствие развития сепсиса и полиорганной недостаточности [15, 95, 99, 135]. При повреждении головного мозга ее проведение невозможно. Также сдерживает широкое применение данного способа лечения отсутствие специализированных центров, высокая стоимость процедуры, несоответствие количества доноров и реципиентов, риск отторжения, а также ряд других социально-экономических факторов.

Поэтому перед клиницистами стоит необходимость поиска более доступных, экономически выгодных и в то же время надежных способов детоксикации. В последнее время опубликован ряд работ, посвященных применению непрямого электрохимического окисления токсических компонентов в

биологических средах раствором гипохлорита натрия (NaClO^-) [8, 30, 61, 65, 66]. Биологически мощнейшим окислителем при этом является атомарный кислород, а сам процесс окисления моделирует детоксикацию в печение на цитохроме Р-450. Имеется доказательная база эффективности непрямого электрохимического окисления крови и плазмы при синдроме эндогенной интоксикации, обусловленной перитонитом различной этиологии, онкологических заболеваниях, гнойных заболеваниях легких и плевры, сахарном диабете, в наркологической, кожно-венерологической практике и др. [30, 61, 66]. Гипохлорит натрия обладает мощным противовирусным антибактериальным эффектом, снижает концентрацию в крови гидрофильных, гидрофобных, амфифильных компонентов токсичности (билирубин, молекулы средних масс, мочевины, креатинин, некротические тела, аланин-аспартатаминотрансферазы и др.) [61]. На фоне его применения снижается концентрация глюкозы и увеличивается время свертываемости крови, а также эффективная концентрация альбумина. Учитывая экономическую доступность гипохлорита натрия, получаемого путем электролиза 0,9% раствора натрия хлорида, считаем перспективным направлением его использование в комплексе интенсивной терапии при лечении больных с острой печеночной недостаточностью.

Подводя итог проведенному аналитическому обзору научных данных, посвященных вопросам этиопатогенеза, клиники и лечения острой печеночной недостаточности, можно заключить, что окончательных рекомендаций по ведению этого тяжелого контингента больных до настоящего времени не существует, многие вопросы консервативного и хирургического лечения остаются вопросом научных дискуссий. Тем не менее, современное состояние вопросов лечения требует принятия экстренных доступных мер для выведения этих больных из критического состояния, особенно в плане высокотехнологичных экстракорпоральных методов детоксикации. Некоторым из них посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В диссертационной работе нами проведены ретроспективные, проспективные исследования и анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования 110 больных с ОПечН различной этиологии и 30 практически здоровых добровольцев. Исследования и лечение больных с ОПечН осуществлялось в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе и ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗиСЗН РТ, на клинических базах которых совместно функционируют кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии, а также гастроэнтерологии ГОУ ИПОвСЗРТ, за период 2015–2020 гг.

Дизайн НИР представлен тремя этапами её выполнения:

1 этап – проведение обзора современных литературных источников, их анализ и систематизация по проблемам диагностики, лечения ОПечН; анализ поставленных задач в ретроспективной группе; разработка дизайна исследования группы ПЗД и проспективной группы больных с ОПечН;

2 этап - обследование группы ПЗД согласно установленным критериям; рандомизация групп больных с ОПечН; изучение основных показателей гомеостаза крови и функциональное состояния общего кровообращения и регионарной печеночной гемодинамики; статистический анализ полученных данных и их интерпретация; оптимизация КИТ и методов комбинированной экстракорпоральной коррекции;

3 этап - проведение сравнительной оценки консервативной терапии и экстракорпоральной коррекции (СрОПФ, ВОПФ, НЭОК и НЭОП и их комбинации); дополнительная статистическая обработка результатов и изучение ближайших результатов диагностики и лечения; написание диссертации и опубликование ее разделов.

Из общего количества больных с острой печеночной дисфункцией (110) в ретроспективную группу на основании историй болезней отобраны 50 (45,5%) больных с ОПечН различной этиологии, которые по основным характеристикам (возраст, пол, этиология, тяжесть течения, сдвиги параметров гомеостаза, гемодинамики и сопутствующая патология, проведенная КИТ и др.) соответствовали основной проспективной группе - 60 (54,4%) больных.

В ретроспективной группе проанализированы развившиеся органические осложнения, степень эндогенной интоксикации, методы консервативной КИТ, ближайшие результаты и исходы заболевания, которые в последующем сравнивались с параметрами больных основной группы, получивших оптимизированную КИТ с включением в программу эфферентных методов лечения.

Из 140 обследованных проведена рандомизация по группам: 1 контрольная группа - 30 (21,4%) ПЗД; 2 основная проспективная группа - 60 (42,9%) больных ОПечН, которым внедрены новые методы диагностики, профилактики, лечения с включением в программу КИТ инновационных мембранных и окислительных технологий.; 3 ретроспективная группа - 50 (35,7%) больных ОПечН, лечение которых- осуществлялись традиционно принятыми консервативными методами (2015–2017 гг.) (рис. 2.1, 2.2).

2 основная проспективная группа условно разделена на три подгруппы в зависимости от проведенного лечения:

2А подгруппа - 14 (23,3%) больных со средней тяжестью ОПечН (по АРАСНЕ III), которым проведена оптимизированная консервативная КИТ;

2В подгруппа - 36 (60,0%) пациентов с тяжелым течением ОПечН;

2С подгруппа - 10 (16,7%) больных с крайне тяжелым состоянием (по АРАСНЕ III).

У больных 2В и 2С подгрупп – всего 46 (76,7%) человек - выявлялся СЭИ 2-3 степеней.

Эти 46 больных 2В и 2С подгрупп в зависимости от лечения были условно разделены: на 2ВС 1 подгруппа - 26 больных, которым проводилась КИТ+ВОПФ; 2ВС 2 подгруппа - 10 больных в лечении которых использовалась комбинация КИТ+ВОПФ+НЭОК (2017–2020 гг.); 2ВС 3 подгруппа - 10 больных, которым проводилась КИТ+СрОПФ+НЭОП (2017–2020 гг.) (рисунки 2.1, 2.2).

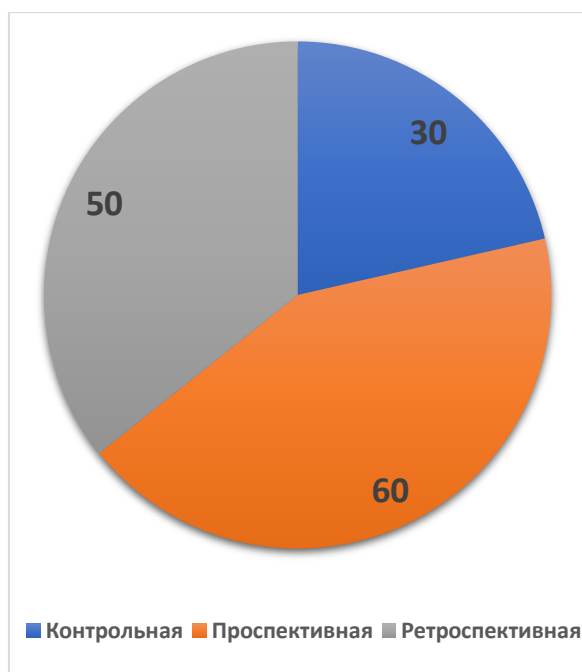


Рисунок 2.1. - Количество обследованных ПЗД и больных ОпечН, разделённых на группы

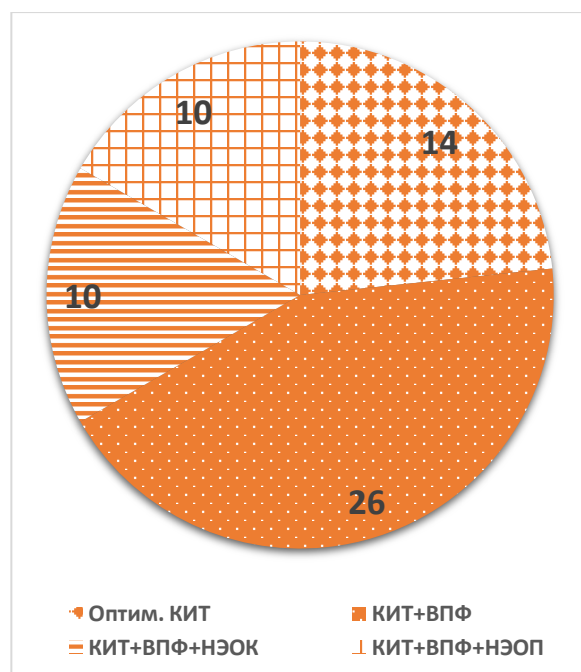


Рисунок 2.2. - Количество обследованных больных 2 группы, разделённых на подгруппы в зависимости от проводимого лечения

Исследования и лечение новыми инновационными методами у больных ОПечН проведены на основании положительно полученного ответа на «информированное согласие пациента», их «юридических представителей», а также с разрешения комитета по медицинской биоэтике.

Всем больным при поступлении в ГУ ГНЦРиД или ГУ ИГ МЗсСЗН РТ ОПечН классифицировалась согласно Международной ассоциации по изучению острой печеночной недостаточности (МА по ОПН), а также проводилось

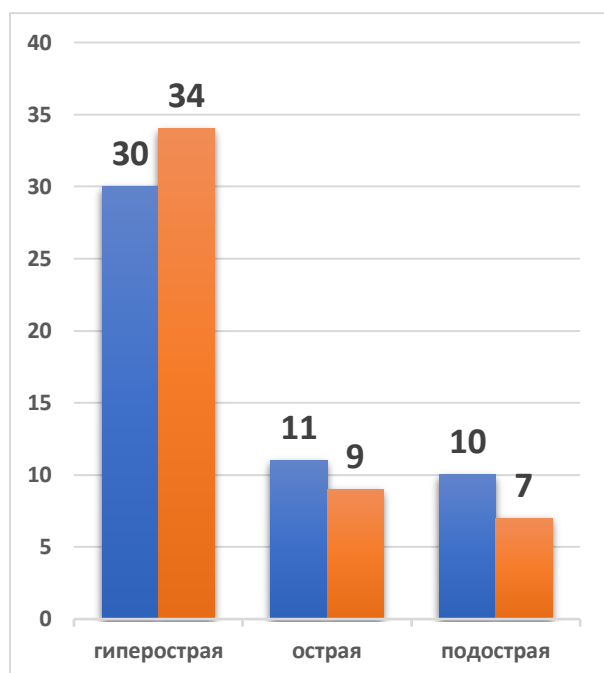
определение степени тяжести пациента и прогноза заболевания на основании балльной оценки APACHE III.

Согласно рекомендациям «МА по ОПН», одним из критериев является наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ), возникшей в течение определенного времени: гиперострая - 10 дней; острая - 10-30 дней; без специфических признаков; подострая (развитие асцита и/или печеночной энцефалопатии через 5-24 недель после появления первых симптомов).

У обследованных больных ОПечН в проспективной группе гиперострая форма развилась в 65,0%, острая – в 18,3%, подострая – 16,7% случаев. В ретроспективной группе - 68,0%, 18,8%, 14,0% соответственно (рисунок 2.3).

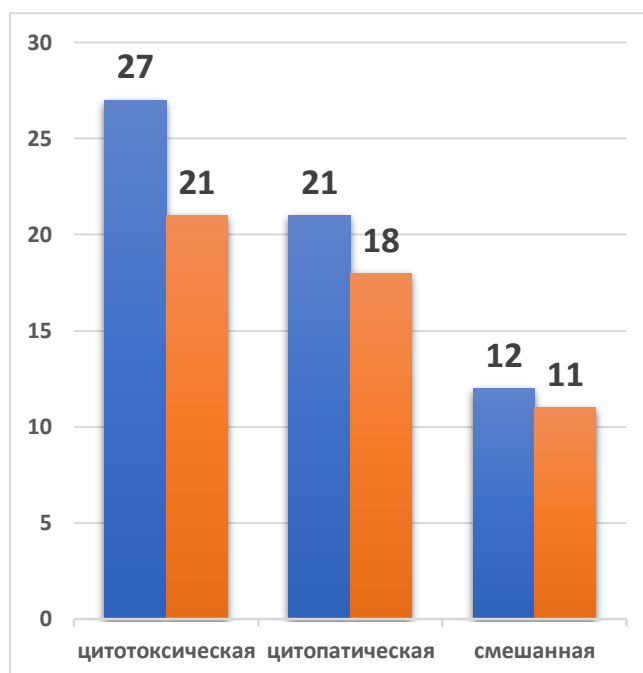
В то же время проведенный нами анализ по группам причин ОПечН, которые обусловлены цитотоксическим, цитопатическим или совокупным действием, показал их соотношение в проспективной группе - 45,0%, 35,0%, 20,0%%; в ретроспективной группе – 42,0%, 36,0%, 22,0% соответственно (рисунок 2.4).

Как видно из приведенных данных, у обследованных нами больных с ОПечН наиболее часто встречалась гиперострая форма, обусловленная цитотоксическими или цитопатическими причинами (рисунки 2.3, 2.4), что, в основном, зависело от этиологического фактора.



Ретроспективная группа

Рисунок 2.3. - Количество больных ОПечН по времени и форме развития ПЭ



Проспективная группа

Рисунок 2.4. - Количество больных ОПечН, обусловленной различными причинами

Обследованные больные ОПечН распределены нами по возрасту, полу и месту жительства. Из общего количества всех заболевших (110) мужчин оказалось 60 (54,5%) и 50 (45,5%) - женщин. Проведенный анализ показал, что из 60 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет оказалось 52 (87,0%), женщин - 42 (84,0%), т.е. в наиболее активном и трудоспособном возрасте, что имеет большое социально-экономическое значение (таблица 2.1).

Необходимо отметить, что возрастные и половые признаки в проспективной и ретроспективной группах практически однородны и вполне сопоставимы, что позволяет проводить адекватную сравнительную оценку.

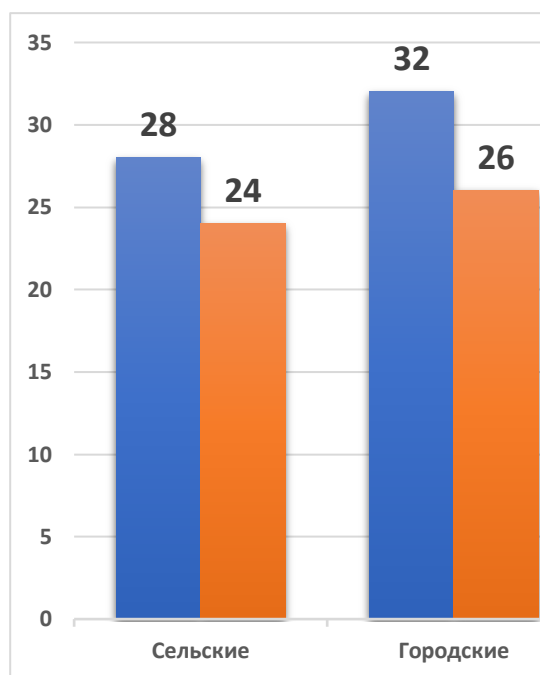
Таблица 2.1. - Распределение больных с ОПечН по возрасту и полу

Показатели		Возраст (лет) и количество (%)					
		18-27	28- 37	38-47	48-57	58-67	68-77 и выше
2 группа n=60	муж.	5 (15,0%)	10 (30,0%)	8 (25,0%)	5 (15,0 %)	3 (10,0%)	2 (5,0%)
	жен.	4 (15,0%)	8 (30,0%)	6 (25,0%)	4 (15,0 %)	3 (10,0%)	2 (5,0%)
3 группа n=50	муж.	3 (10,8%)	6 (21,7%)	7 (26,1%)	8 (28,3%)	2 (10,8%)	1 (2,2%)
	жен.	3 (15,0%)	7 (30,0%)	6 (25,0%)	4 (15,0 %)	2 (10,0%)	1 (5,0%)
Всего n=110	муж. 60 (54,5%)	8 (11,1%)	16 (24,1%)	15 (27,8%)	13 (29,6%)	5 (5,6%)	3 (1,8%)
	жен. 50 (45,5%)	7 (15,0%)	15 (30,0%)	12 (25,0%)	8 (15,0 %)	5 (10,0%)	3 (5,0%)

Примечание: процент по общему количеству больных в группе

Распределение и анализ больных ОПечН по месту жительства показал, что среди обследованных в проспективной и ретроспективной группах жителей городской и сельской местностей выявлено: 32 (53,3%) и 28 (46,7%), а также 26 (52,0%) и 24 (48,0%) соответственно, т.е. фактически особой статистически значимой разницы как по группам, так и по месту проживания не отмечается (рисунок 2.5).

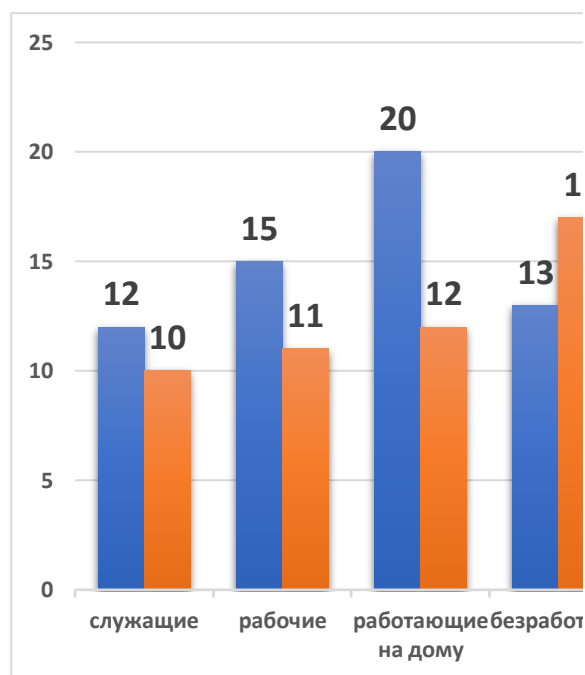
Анализ историй болезней и анамнеза жизни в проспективной и ретроспективной группах по социальному статусу показал, что средние статистические данные составляют: служащих и работников интеллектуального труда было 12 (20,0%) и 10 (20,0%), рабочих - 16 (25,0%) и 11 (22,0%), работающих на дому - 16 (33,3%) и 12 (24,0%), безработных - 13 (21,7%) и 17 (34,0%), т.е. статистически значимых особенностей в социальном статусе или сфере деятельности не отмечается (рисунок 2.6).



Ретроспективная группа

Рисунок 2.5. - Распределение

больных ОПечН по месту проживания



Проспективная группа

Рисунок 2.6. - Распределение

больных ОПечН в зависимости от социального статуса

Анализ этиологического фактора развития ОпечН поступивших к нам в клинику пациентов в проспективной и ретроспективной группах показал, что наиболее частыми причинами явились: идиосинкразия (лекарственный гепатит, парацетамол, наркозные осложнения или комбинация других препаратов) – 24 (40,0%) и 20 (40,0%); острые и персистирующие вирусные гепатиты - 20 (33,3%) и 16 (32,0%) (HBeAg – 8 (40,0%) и 7 (43,7%), HCV – 6 (30,0%) и 5 (31,3%), HA – 2 (10,0%) и 1 (6,3%) и другие - 4 (20,0%) и 3 (18,7%)); послеродовые осложнения - 16 (26,7%) и 14 (28,0%) (преэклампсии и эклампсия - 10 (62,6%) и 8 (57,1%), HELLP-синдром - 2 (12,5%) и 1 (7,1%), острая жировая дистрофия - 1 (6,3%) и 1 (7,1%), острые гемодинамические нарушения - 3 (18,7%) и 4 (28,6%)) (рисунок 2.7).

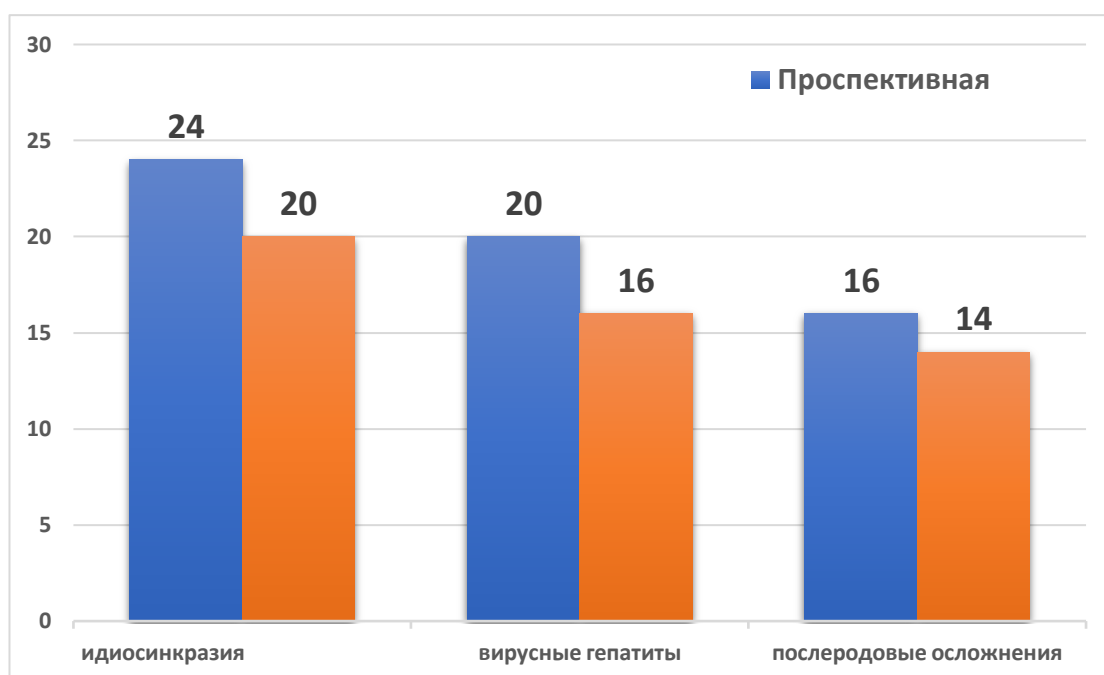


Рисунок 2.7. - Этиологические причины развития ОпечН у обследованных больных

Так как одним из основных признаков ОпечН является ПЭ, то нами при поступлении, в динамике лечения, а также для определения степени тяжести и прогнозирования внутригоспитальной летальности определялась степень нарушения и расстройства сознания по шкале Глазго (Glasgow Coma Scale, 1974), основанной на критериях открывания глаз, двигательной активности и словесном контакте. ПЭ у больных с ОпечН связана с отеком мозга, повышением ВЧД, КОД, осмолярности крови, а также эндотелиальной дисфункцией, уремической интоксикацией, нарушениями микроциркуляции и реологии, что в конечном итоге приводит к гипоксии смешанного генеза и полиорганной недостаточности.

Статистический анализ баллов показал, что при поступлении больных с ОпечН в состоянии оглушения находилось 34 (30,9%) пациента из 110, в том числе по группам: во 2-ой - 19 (31,7%), в 3-ей - 15 (30,0%); сопорозном состоянии - 54 (49,1%), соответственно по группам - 29 (48,3%) и 25 (50,0%), у которых выявлялось глубокое угнетение сознания с сохраненными защитными

ми реакциями и открыванием глаз в ответ на болевые или другие раздражители (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Балльная оценка уровня сознания у больных ОПечН при поступлении по шкале Glasgow Coma Scale

Группы боль- ных	Уровень сознания и баллы						
	Оглушение 13-14 баллов			Сопор 9-12 баллов	Кома 4-8 баллов		
	сомно- ленция	уме- ренное	глубо- кое		I уме- ренная	II глу- бокая	III тер- миналь- ная
2-я n=60	2 (3,3%)	5 (8,3%)	12 (20,0%)	29 (48,3%)	10 (16,7%)	2 (3,3%)	-
3-я n=50	2 (4,0%)	4 (8,0%)	9 (18,0%)	25 (50,0%)	8 (16,0%)	2 (4,0%)	-
Всего n=110	4 (3,6%)	9 (8,2%)	21 (31,9%)	54 (49,1%)	18 (16,4%)	4 (3,6%)	-

Примечание: проценты даны к общему числу больных в обследуемых группах

В коматозном состоянии находились 22 (20,0%) больных ОПечН из общего количества больных, в том числе: в состоянии умеренной комы I - 18 (16,4%) человек, у которых сохранялась реакция на болевые раздражения, открывание глаз отсутствовало, но отмечалось наличие зрачковых и роговичных рефлексов при угнетённых брюшных, вариабельности сухожильных и повышенном оральном автоматизме и патологических стопных рефлексов; в глубокой коме II находилось всего 4 (3,6%) больных, у которых, в основном, выявлялись отсутствие каких-либо реакций на любые внешние раздражители, изменения мышечного тонуса, снижение или отсутствие рефлексов без

двухстороннего мидриаза, а также сохранение спонтанного дыхания и сердечно-сосудистой деятельности (таблица 2.2).

Уровень нарушения сознания у больных с ОПечН являлся одним из критериев в определении тяжести состояния по АРАСНЕ III и высчитывался при поступлении на калькуляторе, в динамике лечения или непосредственно перед выпиской или неблагоприятным исходом.

Статистический анализ баллов по шкале АРАСНЕ III показал, что при поступлении больных с ОпечН в состоянии средней тяжести находилось 24 (21,8%) человека из 110, в том числе по группам: во 2-ой - 14 (23,3%), в 3-ей - 10 (20,0%); тяжелом состоянии - 65 (59,1%), соответственно по группам - 36 (60,0%) и 29 (58,7%); крайне тяжелом состоянии - 21 (19,1%) в том числе в проспективной группе - 10 (16,7%) и в ретроспективной - 11 (22,0%) (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Оценка тяжести больных с ОпечН по АРАСНЕ III при поступлении

Группы больных ОПечН	Степень тяжести и количество больных		
	средняя А подгруппа	тяжелая В подгруппа	крайне тяжелая С подгруппа
2-я n=60 Проспективная	14 (23,3%)	36 (60,0%)	10 (16,7%)
3-я n=50 ретроспективная	10 (20,0%)	29 (58,7%)	11 (22,0%)
Всего n=110	24 (21,8%)	65 (59,1%)	21 (19,1%)

Примечание: проценты даны по группам и общему числу больных

Полученные данные указывают на то, что 86 (78,2%) больных ОПечН находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и 24 (21,8%) – в состоя-

нии средней тяжести, что требовало особого подхода в диагностике и лечении этого контингента больных.

Исследования показали, что утяжелению состояния больных способствовали нарушения гомеостаза, развившиеся различные органические осложнения (таблица 2.4) и фоновые коморбидные состояния (таблица 2.5).

Анализ частоты органических осложнений, развившихся при поступлении в клинику, показал, что ОПечН фактически не протекает изолированно, осложняется различными дисфункциями от компенсированных до декомпенсированных форм, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Возможность развития осложнений зависит как от исходного функционального состояния органов и систем, так и от наличия сопутствующих заболеваний (таблица 2. 4).

Таблица 2.4. - Частота органических осложнений у больных ОПечН при поступлении

Группы больных ОПечН и органические осложнения	2 группа проспективная n=60	3 группа ретроспективная n=50
ОпечН+ПЭ	60 (100,0%)	50 (100,0%)
ОпечН+ОССН	52 (86,7%)	38 (76,0%)
ОпечН +ОПП	30 (50,0%)	22 (44,0%)
ОпечН+СОЛП	25 (41,7%)	18 (36,0%)
ОпечН+ССН+ОПП	8 (13,3%)	5 (10,0%)
ОпечН+ССН+ОПП+СОЛП	3 (5,0%)	2 (4,0%)

Примечание: % даны по группам и общему числу больных

Наиболее часто ОПечН осложняется гемодинамическими нарушениями, что проявляется в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности, выявленной у 52 (86,7%) и 38 (76,0%) пациентов

соответственно во 2 и 3 группах больных. Более чем в 50,0% и 44,0% наблюдался гепато-ренальный синдром соответственно по группам, при котором отмечалось развитие острого почечного повреждения (ОПП) в основном в 1 стадии риска (диурез $<0,5$ мл/кг/ч ≥ 6 часов) или 2 стадии повреждения (диурез $<0,5$ мл/кг/ч ≥ 12 часов), у незначительного количества пациентов отмечалась 3 стадия недостаточности (диурез $<0,3$ мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12).

У 41,7% и 36,0% больных ОПечН наблюдались клинические проявления дыхательной недостаточности и гипоксии, которые являются проявлениями СОЛП в разной степени выраженности, так как все продукты обмена и распада попадают в систему циркуляции легких, вызывая их поражение. Поражение 3 органов наблюдалось в 13,3%, четырех - в 5,0% случаев в ретроспективной, а также соответственно в 10,0% и 4,0% - в проспективной группах больных с ОПечН (таблица 2. 4).

Необходимо отметить, что развитие различных органных дисфункций у больных ОПечН приводит к утяжелению состояния и возникновению взаимоисключающих ситуаций при проведении КИТ.

Проведенный ретроспективный, проспективный анализ заболевания и жизни поступивших больных ОПечН в клинику показал низкий индекс здоровья, обусловленный наличием хронической патологии: болезней ЖКТ - 58,3% и 60,0%; органов дыхательной системы - 23,3% и 26,0%; ХБП - 20,0% и 26,0%; ССЗ - 13,3% и 12,0%, эндокринной патологии - 20,9% и 26,0% соответственно по группам (таблица 2.5). Более чем у 1/3 больных ОПечН наблюдалось наличие 1 или 2 сопутствующих заболеваний, отягощающих течение и прогноз патологического процесса.

Таким образом, поступившие в клинику и обследованные нами больные ОПечН разной этиологии входят в категорию критических состояний, требуют прицельной диагностики, профилактики развития органных осложнений и особой комплексной интенсивной терапии.

Таблица 2.5. - Сопутствующая патология у больных ОПечН при поступлении

Сопутствующая патология	2 группа проспективная n=60	3 группа ретроспективная n=50
Болезни ССЗ	8 (13,3%)	6 (12,0%)
Заболевания органов дыхательной системы	14 (23,3%)	13 (26,0%)
Болезни ЖКТ	35 (58,3%)	30 (60,0%)
Эндокринные заболевания	7 (11,7%)	6 (12,0%)
Хронические заболевания почек	12 (20,0%)	13 (26,0%)
Болезни иммунных комплексов	6 (10,0%)	7 (14,0%)

Примечание: % даны к общему числу по группам

2.2. Методы исследования

При поступлении в клинику больным проводились общеклинические исследования, включающие сбор жалоб, анамнеза (жизни, заболевания), проведенных ранее исследований и лечебных мероприятий согласно общепринятым нормам и классификациям ОПечН, а также критериям определения тяжести и прогноза заболевания по APACHE III и MODS.

Исследования во всех группах больных проводились при поступлении, до и после проведения КИТ с включением в программу ВОПФ, ВОПФ+НОЭК и СрОПФ+НОЭП. Исходя из целей и задач нашего исследования, нами проводились лабораторные исследования основных показателей гомеостаза общепринятыми методиками.

Некоторые показатели токсичности при ОПечН определяли: спектрофотометрически - пептиды средних молекулярных масс (МСМ) при $\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм - по Н.Е. Габриэлян (1981); время выживания парамеций LD = 100% (ВВП) – по Г.А. Пафонову и соавт. (1980); мочевины – уреазным методом; креатинин – по Яффе; билирубин, ферменты (АлТ, АсТ) общепринятыми способами; малоновый диальдегид (МДА) - спектрофлуорометрическим методом по В.Б. Гаврилову (1987), супероксиддисмутаза (СОД), индекс интоксикации (ИИ) – по Гриневу М.В. (1989); некротические тела сыворотки крови (НТ) – флуоресцентным способом, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – методом ПЭГ-теста по Гриневичу Ю.А. (1988).

Показатели гемокоагуляции оценивались по коагулограмме: время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Рутбергу, активность антитромбина - III по MogenbetetWenterstei (АТ-III); фибринолитическую активность (ФАК) цельной крови по объему третьей фракции и гематокриту - по Кузнику и Котовщикову, концентрацию фибриногена - гравиметрическим методом Рутберга с модификацией расчета по Котовщиковой и Федоровой (КФГ), продукты деградации фибрина и фибриногена (Д-димер), тромбоциты, вязкость крови определяли на аппарате Вискозиметр ВК-4, гемоглобин – фотометрическим методом и гематокрит - по общепринятым методикам. Общий белок определяли биуретовым методом с реактивом Неслера, альбумин и глобулины - общепринятыми методиками, электролиты K^+ , Na^+ , Ca^{2+} – на ионометре фирмы Фрезениус, кислотно-основное состояние (КОС) анализировали на аппарате pH/BloodGas/Electrolytes 1650 фирмы Dreger. Осмолярность крови рассчитывалась общепринятыми формулами ($2 \times \text{натрий плазмы} + \text{мочевина} + \text{глюкоза крови}$) и КОД (общий белок $\times 0,33$).

При поступлении больным выполнялись рутинные инструментальные исследования - рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, а также доплерометрические исследования сердца, печени.

Основные измерения производили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации Эхо-КТ по стандартным методикам на аппарате «Аллока-650-SSD» с доплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр Гц, конвексивный датчик 3,5 МГц).

Для выявления режима кровообращения у больных ОПечН высчитывались параметры общей гемодинамики:

ударный объем (УО) = КДО-КСО;

число сердечных сокращений (ЧСС) по R-R интервалу;

сердечный выброс (СВ) = ЧСС × УО;

сердечный индекс (СИ) = СВ (л/мин) / S(м²);

общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) = САД × 80 / СВ л/мин.

Для изучения биометрических, структурно-ультразвуковых и доплерографических характеристик печени пациентам проводились ультразвуковое исследование печени и почек с помощью ультразвуковой системы ALOKASSD - 3500 (Япония) с использованием мультимодального конвексного датчика UST - 9123 (2-6 MHz) и аппарата фирмы (Panasonic) «Multivisor ADR-2000» по общепринятым методикам. Исследования проводились при поступлении для дифференциальной диагностики и определения степени тяжести, прогнозирования и контроля лечебных мероприятий на всех этапах.

Структурно-функциональное состояние печени у ПЗД и больных определялось: по диаметру, скоростным показателям кровотока, средней скорости кровотока (ССК), объемной скорости кровотока (ОСК) как в воротной вене (ВВ), так и в собственной печеночной артерии (СПА), а также вычислялись доплерографические индексы и форма доплеровской кривой кровотока печеночных вен. Вычисление средней скорости кровотока (ССК) в

воротной вене, собственной печеночной артерии проводилось при помощи программы автоматического расчета кривой скоростей кровотока.

Объемную скорость кровотока (ОСК) (мл/мин) определяли по формуле:

$$\text{ОСК} = \pi R^2 \times \text{ССК} \times 60$$

где: R – радиус.

Индекс застоя (ИЗ) ВВ (см с) вычисляли по методике F. Moriyasu et al. (1986):

$$\text{ИЗ} = S_{\text{ВВ}} / \text{ССК ВВ}$$

где: $S_{\text{ВВ}}$ – площадь поперечного сечения ВВ.

Печеночный сосудистый индекс (ПСИ) (см/с), предложенный T. Iwao et al. (1997), вычислялся по формуле:

$$\text{ПСИ} = \text{ССК ВВ} / \text{ПИ СПА}$$

Допплеровский перфузионный индекс (ДПИ) и доплеровское потоковое соотношение (ДПС) вычисляли по модифицированному способу E. Leen et al. (1991).

$$\text{ДПИ} = \text{ОСК СПА} / \text{ОПОК}$$

где: ОПОК – общий печеночный объемный кровоток, равный $\text{ОСК СПА} + \text{ОСК ВВ}$.

$$\text{ДПС} = \text{ОСК СПА} / \text{ОСК ВВ}$$

E. Leen et al. в расчетах ДПИ, ДПС и ОПОК использовали ОСК в общей печеночной артерии, которая, как известно, делится на СПА и гастродуоденальную артерию, последняя не принимает участия в артериальном кровоснабжении печени.

В импульсном режиме при доплерсонографии печени определяли спектр скоростей кровотока в ВВ и СПА: максимальная систолическая скорость кровотока ($V_{\text{макс}}$); минимальная диастолическая скорость кровотока ($V_{\text{мин}}$); индекс резистентности Пурсело $\text{ИР} = (V_{\text{макс}} - V_{\text{к.д.}}) / V_{\text{макс}}$ и пульсационный индекс Геслинга $\text{ПИ} = (V_{\text{макс}} - V_{\text{к.д.}}) / V_{\text{ср}}$, систоло-диастолическое отношение $\text{СДО} = V_{\text{макс.}} / V_{\text{мин.}}$.

2.3. Методики средне- и высокообъемного плазмафереза

Одним из современных и инновационных методов экстракорпоральной гемокоррекции является плазмаферез (ПФ), основанный на экстракции плазмы из крови больного и замене ее компонентами крови и (или) кровезаменителями.

Показаниями к проведению ПФ являются: тяжелые эндотоксикозы различного генеза; тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний; хронические аутоиммунные заболевания; хронический эндотоксикоз при заболеваниях печени, почек, легких; тотальный гемолиз или миолиз при отравлениях гемолитическими ядами, синдроме сдавления и др.; гипербилирубинемия (общий билирубин >160 мкмоль/л); синдром цитолиза (повышение активности трансаминаз > 5 норм); синдром холестаза (повышение ЩФ, ГГТП $> 1,5-3$ норм); синдром гипокоагуляции (снижение уровня ПТИ $< 60\%$); СЭИ 2-3 стадии.

Эффективность проведенного ПФ определяется количеством удаляемого за один сеанс патологического субстрата, «дренирующим эффектом» операции, объемом и кратностью процедур, а также особенностями возмещения эксфузируемой плазмы по ходу операции и сразу после нее.

Нами ПФ проводился по фильтрационной методике на аппарате для мембранного лечебного и донорского плазмафереза АМПлд-"ТТ" (торговая марка «ГЕМОФЕНИКС»).

Непрерывный процесс мембранного плазмафереза на аппарате «ГЕМОФЕНИКС» проводится по одноигольной схеме в стерильном экстракорпоральном контуре однократного применения «КМАП-01М» с трековой мембраной «РОСА» или «ПФМ – 01-ТТ РОСА» (Россия).

Плазмофильтр «Роса» - полимерная пленка из лавсана (полиэтилентерафталата) толщиной 12 мкм, в которой создана система сквозных пор, диаметр которых составляет от 0,06 до 5,0 мкм, в форме цилиндра или песочных

часов, расположенных к поверхности пленки перпендикулярно или под углом 30 градусов, равномерно по всей поверхности мембраны. Мембрана полностью биосовместима с кровью.

Для предотвращения коагуляции во время ПФ в качестве стабилизатора крови при проведении процедуры использовали гемоконсервант «Цитрат-фосфат-глюкоза» 250 мл на процедуру или непрерывное введение гепарина в дозе 30-50 ед/кг час, в ряде случаев, при наличии выраженной гипокоагуляции, антикоагулянты не использовали или применяли регионарную гепаринизацию. В большинстве случаев в качестве подготовки к процедуре проводили общую гепаринизацию 10000 ЕД внутривенно под контролем времени свертывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ и МНО.

В течение процедуры форменные элементы возвращаются в кровяное русло пациента, плазма собирается в специальный приёмник, проводится плазмозамещение. Производительность по крови до 100 мл/мин, объём получаемой плазмы не менее 0,8 л/час. Нами проводился интенсивный ПФ с интервалом 12-48 часов в зависимости от состояния больных ОПечН. Время процедуры составляло 1-2 часа, скорость кровотока – 100–120 мл/мин.

По завершении процедуры накладывалась асептическая повязка.

Исходя из целей и задач исследования, нами проводился ПФ: 1 сеанс среднеобъемный (СрОПФ) с объемом плазмоэкспфузии 20-50% ОЦП (в среднем, до 1 литра), в последующем - высокообъемный ПФ 50–70% ОЦП (до 2 литров).

При СрОПФ замещение объема эксфузированной плазмы осуществлялось кристаллоидными растворами в объеме на 50–100% превышающем эксфузию. При ВОПФ при удалении более 50% плазменного объема в программу возмещения эксфузируемой плазмы крови включали белковые препараты, коллоидные плазмозаменители (на основе желатины, декстрана или гидроксипропилкрахмала) в объеме до 70% удаляемой плазмы и кристаллоидные растворы. Вместо донорской плазмы реинфузировалась плазма самого больного

после обработки непрямым электрохимическим окислением и криопреципитации.

Перед операцией ПФ проводилось определение ОЦК, ОЦП, общего белка, КОД, осмолярности крови, которые рассчитывались общепринятыми методами (таблица 2.6).

Таблица 2.6. - Определение должного ОЦК в зависимости от конституции больного

Тип конституции	Мужчины (мл/кг)	Женщины (мл/кг)
Тучный	65	60
Астеничный	70	65
Средний	75	70
Атлетический	80	75

Определение объема плазмы (ОП):

$$\text{мужчины} = 23,7 \times P + 9,0 \times \text{МТ} - 1709$$

$$\text{женщины} = 40,5 \times P + 8,4 \times \text{МТ} - 4811$$

$$\text{Расчет дефицита ОЦП в (\%)} = \frac{Ht_{\text{долж.}}}{100 - Ht_{\text{долж.}}} \times \frac{100 - Ht_{\text{факт.}}}{Ht_{\text{факт.}}}$$

$$\text{Общий белок (г/л)} = 48,13 + 0,22 \times Ht + 0,0075 \times Ht^2$$

$$\text{Общий белок (г/л)} = 53,20 + 0,061 \times \text{эрит} + 0,865 \times \text{эрит}^2 \quad (\text{эрит.} - \text{число эритроцитов без сомножителя } 10^{12}/\text{л})$$

$$\text{Альбумин (г/л)} = 19,8 + 0,53 \times Ht - 0,0012 \times Ht^2$$

$$\text{Альбумин (г/л)} = 18,5 + 5,19 \times \text{Эрит.} + 0,04 \times \text{Эрит.}^2 \quad (\text{эрит.} - \text{число эритроцитов без сомножителя } 10^{12}/\text{л})$$

Коррекция дефицита общего белка:

$$\text{Объем альбумина 10\% (мл)} = \text{ОЦП} \times (60 - \text{Общ.белокфакт.}) \times 10$$

$$\text{Объем 10\% альбумина (мл)} = 48 \times MT \times \frac{40 - \text{Альбумин.сыв.}}{100}$$

$$\text{Объем нативной плазмы (мл)} = 48 \times MT \times \frac{70 - \text{Общ.белок}}{60}$$

Особенностями детоксикационного ПФ у больных ОПечН являлось то, что в программу предперфузионной подготовки включали инфузию коллоидных (Гелофузин Baxter, так как оказывает минимальное влияние на гемостаз при волемическом эффекте 1,0), кристаллоидных, осмотически активных растворов и альбумина; объем эксфузии плазмы при печеночной коме доходил до 200% ОЦП; замещение проводилось 1:1 на белковосодержащие среды, не менее 50% составляли компоненты крови (СЗП, криопреципитат самого больного после экстракорпоральной обработки); процедуры проводили ежедневно или через день (интенсивный плазмоферез) в зависимости от состояния больного.

Противопоказанием к проведению ПФ являлись активное кровотечение, выраженная гипопроотеинемия, терминальное состояние больных ОПечН.

2.4. Методика непрямого электрохимического окисления крови и плазмы

Исходя из целей и задач исследования, сбор плазмы осуществлялся в контейнеры для заготовки крови с консервантом или контейнеры для забора плазмы от комплекта аппарата «Гемофеникс».

Для изучения влияния НЭХО на показатели гомеостаза (токсичность, гемостаза, электролиты, КОС) сравнивались пробы крови и плазмы до процедуры и после введения раствора NaClO в контейнер с плазмой через 12 часов.

На электрохимической установке ЭДО-4 (производства России) получали оптимальной и безопасной концентрации раствор NaClO 0,06% (600

мг/л) для введения в кровь (НЭХОК) и 0,12% (1200 мг/л) (НЭХОП), в контейнер с плазмой, которые разрешены к клиническому применению Фармакологическим Государственным комитетом РФ (ВФС-42-2454-95 от 24.06.1998 г. в новой редакции).

Для получения стандартной концентрации и нивелирования «разброса» установка ЭДО-4 ежемесячно тестируется для определения концентрации NaClO, получаемого при электролизе, в разных режимах по методике Бородулиной (ответственные за стандарт, концентрацию и маркировку раствора - старшая медсестра реанимации Курбанова М.Х. и зав. лабораторией Каримова Р.К. ГНЦРиД) [61, 65].

Стабильности концентрации NaClO в течение 24 суток способствует его хранение при температуре от 4° до 8° С в бытовом холодильнике и 5 суток - при хранении на свету при комнатной температуре. Срок используемого нами раствора NaClO не превышал 5 суток.

Приготовление раствора NaClO осуществляли по следующей схеме:

- заполняют стеклянную колбу ячейки аппарата ретроградно из флакона с изотоническим раствором NaCl (по принципу сообщающихся сосудов) с помощью магистрали из одноразовой инфузионной системы (не вскрывая флакон, а только проколов пробку иглой магистрали и «воздушкой»);
- первые две порции NaClO, получаемые при самостерилизации ячейки в режиме 5А, 20 мин (т.е. > 0,12%), использовали только для наружного лечения гнойных ран (в первой фазе раневого процесса). Для внутривенного применения использовали все последующие порции (начиная с 3-й) в концентрации не более $0,06 \pm 0,008\%$;
- пустой флакон не отсоединяют от магистрали, а оставляют фиксированным на штативе на 30-40 см выше электролизной колбы в процессе всего времени электролиза;

- по окончании электролиза пустой флакон опускают ниже электролизной ячейки и таким образом осуществляют пассивный слив (самотек) NaClO во флакон;
- выборочно проверяют его концентрацию, маркируют и хранят в отдельном холодильнике во избежание ошибочного использования.

При 1 процедуре среднеобъемным плазмоферезом у больных ОПечН забирался 1 литр плазмы, который в последующем обрабатывался раствором активного NaClO. Последующие сеансы проводились с реинфузией окисленной плазмы, токсичность которой значительно снижена.

С соблюдением правил асептики в емкости с эксфузируемой плазмой шприцом добавляем 0,12% (1200 мг/л) раствор NaClO в соотношении 10:1 (к 400 мл плазмы добавляют 40 мл NaClO). Полученный раствор перемешивают путем покачивания емкости в течение 3-5 минут, затем помещают ее в бытовой холодильник. На следующее утро через 12 часов с помощью плазмоэкстрактора или аспирационно удаляют 50-70 мл осадка. Забирают 10 мл плазмы на биохимические исследования и, убедившись, что она достаточно детоксцировалась, решается вопрос о реинфузии при следующей процедуре.

Для профилактики осложнений и достижения лечебного эффекта инфузируемого раствора NaClO мы предельно старались выполнить условия для внутривенного введения (НЭХОК), который заключается в восстановлении достаточного венозного кровотока, т.е. нормоволемии (под контролем ОЦК (ОЦП), Нб, предварительно осуществив гемодилюцию Ht 36-40%, ЦВД 4-8 см. вод. ст.), так как реакция окисления начинается непосредственно у кончика внутривенного катетера и при обедненном кровотоке возможно химическое повреждение сосудистой стенки, что может наблюдаться при инфузии в периферические спазмированные вены. С целью обеспечения адекватной белковой защиты форменных элементов крови перед инфузией NaClO проводили коррекцию гипопроteinемии альбумином, протеином, свежезамороженной плазмой крови хотя бы до уровня нижней границы физиологической

нормы. Обязательным являлся динамический контроль, а также коррекция гликемии и гемостаза на этапах до и после инфузии.

Учитывая относительно малую продолжительность антикоагуляционного эффекта NaClO, во избежание «рикошета» между сеансами НЭХО крови проводили антикоагулянтную терапию гепарином по указанной выше схеме.

2.5. Статистические методы

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica for Windows v.13.1 Statsoft Inc. по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики, корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов.

Выборка результатов прошла несколько этапов статистической обработки, в соответствии со стандартными правилами. Так, в первую очередь, проводили вычисление параметров описательной статистики. В случае если значение асимметрии выборки лежало в пределах $\pm 0,015$, а эксцесс не превышал 3,03, принималась гипотеза о том, что выборка не противоречит нормальному закону распределения. При выполнении расчетов использовалось $M \pm m$. Дополнительно строился график выборки в вероятностных координатах, и наблюдавшаяся близость экспериментальных точек к прямой линии позволяла не отрицать указанную гипотезу. В противном случае для выборки строились гистограмма и график Box&Whisker («ящик с усами»). Выявление наиболее близкого типа распределения проводилась визуально по графическому подобию эмпирического распределения данных по одному из основных известных законов распределения:

логнормальное распределение; распределение Фишера-Снедекора; χ^2 распределение.

Для анализа статистической достоверности различий в зависимых выборках применялся парный Т-критерий с зависимыми выборками, а в не-

зависимых выборках - парный Т-критерий с независимыми выборками. Учитывая, что в случае применения для оценки достоверности различий Т-критерия Стьюдента, должны выполняться требования нормальности распределения исследуемых выборок и равенства дисперсий в сравниваемых совокупностях, для дополнительной проверки достоверности различий мы использовали тест Уилкоксона и II - тест Манна-Уитни.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ОБЩЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ЛЕГОЧНОГО И ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВотоКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Острая печеночная недостаточность практически всегда протекает с выраженными нарушениями не только центрального, но регионарного кровотока печени, а также и других органов, которые непосредственно взаимосвязаны с тяжестью течения основного процесса и развившихся органных осложнений. При ОПечН на фоне хронического персистирующего процесса или цирроза печени нарушения параметров центральной гемодинамики проявляются, в основном, гипердинамическим типом кровообращения с выраженным увеличением СИ более $5 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ и значительным снижением общего периферического сопротивления. Эти патогенетические механизмы обусловлены вазодилатацией оксидом азота, эндотоксемией, а также действием цитокинов, простаглицлина и других биологически активных веществ (БАВ). Под действием этих БАВ в паренхиме печени происходят разнонаправленные процессы с нарушением проницаемости сосудов и микроциркуляции, периферическое шунтирование крови, на фоне нарушения тонуса сосудов и интерстициального отека, микротромбоза и геморрагий в конечном итоге прогрессируют метаболические нарушения, продукты которых попадают в систему циркуляции и вызывают общие гемодинамические сдвиги, относительную гиповолемию с последующим развитием круга критического состояния.

Необходимо отметить, что исследования, проведенные другими авторами [7, 10, 18, 24, 28, 29, 37], показали особенности клинического течения ОПечН у больных без хронических заболеваний печени, она возникла как осложнение другой основной патологии.

ОПечН у исследованных нами в группе проспективных больных обусловлена цитотоксическими или цитопатическими причинами: идиосинкра-

зия – у 24 (40,0%); вирусные гепатиты - у 20 (33,3%); послеродовые осложнения - у 16 (26,7%). В связи с этим нами изучены основные показатели центральной, легочной и печеночной гемодинамики в зависимости от тяжести течения ОПечН (таблицы 3.1, 3.2, 3.3).

3.1. Показатели центральной и легочной гемодинамики у больных с острой печеночной недостаточностью

Больные с ОПечН 2 проспективной группы разделены по шкале АРАСНЕ III по тяжести состояния: 2 А подгруппа со средней тяжестью - 14 (23,3%) пациентов; 2 В подгруппа в тяжелом состоянии - 36 (60,0%); 2 С подгруппа в крайне тяжелом состоянии - 10 (16,7%) пациентов.

Ранее проведенные исследования и лечение больных с ОПечН показали, что для объективной диагностики, определения степени тяжести и прогноза, а также персонализированной тактики лечения необходимо определение типа нарушения кровообращения.

Основные измерения производили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации Эхо-КГ по стандартным методикам. Для выявления режима кровообращения у больных ОПечН вычислялись параметры общей и легочной гемодинамики: ЧСС, УО, СВ, СИ, ОПСС, РЛЖ, СДЛА, СрДЛА.

В наших исследованиях определялись 3 основных типа гемодинамики:

гиперкинетический тип (ГиперТ) - СИ свыше $4,2 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ и ОПСС менее $2500 \text{ дин/см} \cdot \text{сек}^{-5}$; гипокинетический (ГипоТ) – СИ до $2,0 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ и менее при ОПСС до $5000 \text{ дин/см} \cdot \text{сек}^{-5}$; эукинетический (ЭукТ) - СИ $2,5\text{-}4,2 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ и ОПСС в пределах $1500\text{-}2000 \text{ дин/см} \cdot \text{сек}^{-5}$.

Анализ ЧСС у больных ОПечН показал, что она достоверно компенсаторно увеличена, по сравнению с контрольной группой: в 2А подгруппе на 27,5% ($p < 0,001$), в 2В на 50,2% ($p < 0,001$) и в 2С на 75,3% ($p < 0,001$). При межподгрупповом сравнении ЧСС выявлена прогрессирующая тахикардия от

2А к 2В и 2С подгруппам: 2А к 2В подгруппам ↓ на 15,4% ($p < 0,001$); 2В к 2С подгруппам ↓ на 14,3% ($p < 0,001$); 2С к 2А подгруппам ↑ на 37,5% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 3.1).

Показатели СД, ДД и СДД у этих больных также имеют отчетливое повышение в 2А и 2В подгруппах, при их выраженном снижении в 2С подгруппе, по сравнению с контрольными значениями. Так, в 2А и 2В подгруппах отмечается повышение СД, ДД и СДД: по сравнению с контрольной группой – СД на 10,0% ($p < 0,001$) и на 28,2% ($p < 0,001$); ДД - на 25,3% ($p < 0,001$) и на 32,8% ($p < 0,001$); СДД - на 23,5% ($p < 0,001$) и на 36,1% ($p < 0,001$) соответственно. В то же время в 2С подгруппе с крайне тяжелым состоянием выявлялось снижение этих показателей, по сравнению с нормативными значениями: СД на 26,9% ($p < 0,001$); ДД на 44,6% ($p < 0,001$); СДД на 34,3% ($p < 0,001$) (таблица 3.1).

При межподгрупповом сравнении систолического, диастолического и среднединамического давления выявлен прогрессирующий вазоспазм и их повышение в 2А и 2В подгруппах, а также их выраженное снижение в 2С подгруппе. При этом в 2А подгруппе по отношению к 2В подгруппе отмечаются сниженные показатели СД на 14,2% ($p < 0,001$), ДД на 5,5% ($p < 0,001$) и СДД на 9,2% ($p < 0,001$). Эти же показатели в 2В подгруппе к 2С подгруппе статистически достоверно повышены соответственно на 75,35% ($p < 0,001$), на 139,17% ($p < 0,001$) и на 107,7% ($p < 0,001$). Анализ СД, ДД и СДД в 2С подгруппе по отношению к аналогичным показателям 2А подгруппам выявил их снижение на 33,5% ($p < 0,001$), на 44,24% ($p < 0,001$) и на 46,9% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 3.1).

Сравнительный анализ одного из основных показателей ЦГ - ударного объёма левого желудочка - также показал выраженные изменения в зависимости от тяжести течения ОПечН, выражавшееся в относительной гиповолемии в 2А подгруппе, а также прогрессирующем снижении ОЦК и блокаде микроциркуляции в 2В и 2С подгруппах.

Таблица 3.1. - Показатели общей гемодинамики у больных ОПечН 2 проспективной группы в зависимости от тяжести

Показатели	2 А под- группа n=14	2Б подгруппа n=36	2 С подгруппа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
ЧСС, уд., в мин	85,79±1,5	101,1±4,6	118,0±1,4	67,3±1,5	p<0,001*
	27,5 p ₁ <0,001*	50,2 p ₁ <0,001*	75,3 p ₁ <0,001*		
	-15,14 p ₂ <0,001*	-14,3 p ₃ <0,001*	37,5 p ₄ <0,001*		
СД, мм рт. ст.	128,5±1,3	149,75±17,9	85,4±1,2	116,8±1,5	p<0,001*
	10,0 p ₁ <0,001*	28,2 p ₁ <0,001*	-26,9 p ₁ <0,001*		
	-14,19 p ₂ <0,001*	75,35 p ₃ <0,001*	-33,5 p ₄ <0,001*		
ДД, мм рт. ст.	95,6±1,8	101,17±15,8	42,3±1,4	76,2±1,8	p<0,001*
	25,4 p ₁ <0,001*	32,76 p ₁ <0,001*	-44,4 p ₁ <0,001*		
	-5,50 p ₂ <0,001*	139,17 p ₃ <0,001*	44,24 p ₄ <0,001*		
СДД, мм рт. ст.	106,5±1,5	117,4±16,1	56,5±1,0	86,2±0,9	p<0,001*
	23,5 p ₁ <0,001*	36,1 p ₁ <0,001*	-34,4 p ₁ <0,001*		
	-9,2 p ₂ <0,001*	107,7 p ₃ <0,001*	-46,9 p ₄ <0,001*		
УО, мл	54,2±1,9	43,1±2,2	36,4±1,7	67,3±1,6	p<0,001*
	-19,4 p ₁ <0,001*	-35,9 p ₁ <0,001*	-45,9 p ₁ <0,001*		
	25,7 p ₂ <0,001*	18,4 p ₃ <0,001*	-32,8 p ₄ <0,001*		
СВ, л/мнн	4,6±0,1	4,33±0,1	4,1±0,16	4,5±0,15	p<0,001*
	2,2 p ₁ <0,001*	-3,7 p ₁ <0,001*	-8,8 p ₁ <0,001*		
	-6,2 p ₂ <0,001*	5,6 p ₃ <0,001*	-10,8 p ₄ <0,001*		
СИ, л/мин/м ²	2,7±0,11	2,55±0,14	2,510±0,12	2,6±0,14	p<0,001*
	3,8 p ₁ <0,001*	-1,9 p ₁ <0,001*	-3,4 p ₁ <0,001*		
	5,8 p ₂ <0,001*	1,59 p ₃ <0,001*	-7,0 p ₄ <0,001*		
ОПСС, дин/с·см ⁻⁵	1860,0±2,0	2189,0±293,2	1077,6±1,17	1150,0±1,46	P<0,001*
	61,7 p ₁ <0,001*	90,3 p ₁ <0,001*	-6,3 p ₁ <0,001*		
	-15,0 p ₂ <0,001*	103,1 p ₃ <0,001*	-42,0 p ₄ <0,001*		
РЛЖ, кгм/мин	4,1±0,13	4,6±0,14	2,0±0,14	3,2±0,11	P<0,001*
	28,1 p ₁ <0,001*	43,75 p ₁ <0,001*	-37,5 p ₁ <0,001*		
	-10,8 p ₂ <0,001*	130 p ₃ <0,001*	-51,2 p ₄ <0,001*		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p₁ – к контрольной группе, p₂ – 2А к 2В подгруппе, p₃ – 2Б к 2С подгруппе, p₄ – 2С к 2А подгруппе.

Величина УО у больных ОПечН, по сравнению с контрольной группой, в 2А подгруппе имела выраженную тенденцию к снижению на 19,4% ($p<0,001$), в 2В - на 35,9% ($p<0,001$) и в 2С - на 45,9% ($p<0,001$). В то же время при межподгрупповом сравнении показателя УО выявлено прогрессирующее его уменьшение в зависимости от тяжести течения патологии. Так, в 2А подгруппе со средней тяжестью течения ОПечН, по сравнению со 2В подгруппой с тяжелым течением, УО оказался выше на 25,7% ($p<0,001$). В 2В подгруппе по отношению к 2С подгруппе с крайне тяжелым течением он был повышен на 18,4% ($p<0,001$). В то же время показатель УО в 2С подгруппе к показателю в 2А подгруппе оказался сниженным на 32,8% ($p<0,001$) (таблица 3.1).

Показатель сердечного выброса, напрямую зависящий от частоты сердечных сокращений и ударного объема, при сравнении с нормой показал, что у пациентов 2А подгруппы СВ компенсировался за счет увеличения ЧСС, несмотря на выраженное снижение УО, и составлял 4,6 л/мин; в 2В и 2С подгруппах также за счет умеренной и выраженной тахикардии на фоне прогрессирующе сниженного УО СВ имел тенденцию к снижению на 3,7% ($p<0,001$) и 8,8% ($p<0,001$) - по сравнению со здоровыми.

Однако межподгрупповое сравнение минутного объема кровообращения при поступлении больных в клинику показало наличие компенсаторных возможностей кровообращения и тенденцию его снижения во всех подгруппах 2 группы. В 2В подгруппе по отношению к показателям 2А подгруппы СВ был снижен на 6,2% ($p<0,001$), но при этом в 2В к 2С подгруппах оказался увеличенным на 5,6% ($p<0,001$).

Необходимо отметить, что СВ у больных 2С подгруппы с крайне тяжелым течением ОПечН, по сравнению со средней тяжестью в 2А подгруппе, статистически достоверно снижен на 10,8% ($p<0,001$) (таблица 3.1).

Аналогичная тенденция наблюдается при анализе показателя сердечного индекса, который непосредственно рассчитывается по отношению СВ и

поверхности тела. Сравнением СИ с показателями контрольной группы выявлено, что у пациентов 2А подгруппы он достоверно увеличился на 3,8% ($p < 0,001$); в 2В и 2С подгруппах отмечалось его снижение на 1,9% ($p < 0,001$) и на 3,4% ($p < 0,001$) соответственно. При этом межподгрупповое сравнение СИ показало, что в 2А подгруппе он был выше, чем 2В подгруппе на 5,8% ($p < 0,001$); в 2В по отношению в 2С подгруппе - на 1,59%. При этом в 2С подгруппе с крайне тяжелым течением ОПечН, по сравнению к показателям СИ в 2А подгруппе, он достоверно значимо снизился на 7,0% ($p < 0,001$) (таблица 3.1).

Одним из важных критериев, определяющих состояние микроциркуляции и являющихся регулятором компенсаторного механизма поддержания ОЦК и кровообращения при критических состояниях, служит показатель общего периферического сосудистого сопротивления, зависящий от СДД и СВ. Нами выявлено его значительное увеличение в 2А, 2В подгруппах и снижение в 2С подгруппе больных по отношению к нормативным показателям здоровых. Соответственно ОПСС у пациентов в 2А, 2В подгруппах оказалось достоверно повышенным на 61,7% ($p < 0,001$) и на 90,3% ($p < 0,001$), а в 2С снижено на 6,3% ($p < 0,001$). Однако межподгрупповое сравнение ОПСС показало, что при средней тяжести ОПечН, т.е. в 2А подгруппе, по отношению к тяжелому течению процесса в 2В подгруппе, оно увеличено на 15,0% ($p < 0,001$). В то же время в 2В подгруппе с тяжелым течением к показателю ОПСС у больных с крайне тяжелым течением ОПечН - в 2С подгруппе отмечается более выраженная вазоконстрикция, ОПСС увеличено на 103,1% ($p < 0,001$). Также необходимо отметить истощение возможности тонуса ОПСС в 2С подгруппе, так как к показателям 2А подгруппы оно также оказалось меньше на 42,0% ($p < 0,001$) (таблица 3.1).

Анализ систолической и контрактильной способности левого желудочка проводился по РЛЖ, которая зависит от показателей СВ, СДД и УО. Выявлено, что показатель РЛЖ имеет выраженное повышение в 2А и 2В под-

группах при их явном снижении в 2С подгруппе, по сравнению с контрольными значениями, что указывает на динамическое истощение адаптационных механизмов с нарастанием тяжести процесса ОПечН. Соответственно в 2А и 2В подгруппах отмечается её повышение на 28,1% ($p<0,001$) и на 43,7% ($p<0,001$), а в 2С подгруппе - снижение на 37,5% ($p<0,001$). Межподгрупповое сравнение РЛЖ показало прогрессирующее нарастание нагрузки на левый желудочек в 2А и 2В подгруппах и его функциональную способность и компенсаторные возможности, а также выраженное снижение, субкомпенсацию и левожелудочковую недостаточность по мере нарастания тяжести течения ОПечН в 2С подгруппе. В 2А подгруппе со средним течением ОПечН фактическая нагрузка на левый желудочек сердца, по сравнению с тяжелым течением в 2В подгруппе, была меньше более чем на 12,2% ($p<0,001$). В то же время в 2В подгруппе при тяжелом течении отмечалась повышенная потребность и высокая нагрузка на левый желудочек сердца, что выражалось повышением показателя РЛЖ, по сравнению с показателями 2С подгруппы, на 130,0% ($p<0,001$). На фоне недостаточности работы левого желудочка в 2С подгруппе больных с крайне тяжелым состоянием, по сравнению с показателями РЛЖ в 2А подгруппе со средним течением ОПечН, отмечается выраженное снижение его контрактильной способности более чем на 51,2% ($p<0,001$), что указывает на истощение адаптационных механизмов у этой категории больных (таблица 3.1).

Исследования, проведенные учеными [29], показали, что БАВ, цитокины, простациклин, продукты метаболических нарушений, ПОЛ, МСМ и другие попадают в систему циркуляции большого круга, а в последующем - в малый круг кровообращения. Под действием этих веществ в легких также происходят разнонаправленные процессы с нарушением проницаемости сосудов и микроциркуляции, интерстициальным отеком, микротромбозом, дисфункцией метаболических и респираторных систем легких с развитием гипоксии, что является механизмом утяжеления состояния больных с ОПечН.

В связи с этим нами изучены некоторые параметры легочной гипертензии, по которым мы могли судить о регионарном кровообращении в легких и принимать тактические лечебные решения.

Анализ показателей СДЛА и СрДЛА у больных с ОПечН выявил отчетливое повышение легочного давления в зависимости от тяжести течения процесса во всех подгруппах проспективной группы, по сравнению с контрольными значениями. Так, СДЛА и СрДЛА в 2А подгруппе оказались повышенными на 43,4% ($p<0,001$) и на 45,7% ($p<0,001$); в 2В подгруппе - на 73,1% ($p<0,001$) и на 96,9% ($p<0,001$); в 2С подгруппе - на 106,3% ($p<0,001$) и на 118,5% ($p<0,001$) соответственно (таблица 3.2).

При межподгрупповом сравнении СрДЛА и СрДЛА выявлена прогрессирующая легочная вазоконстрикция от подгруппы А к подгруппе С 2 группы. Соответственно в 2А подгруппе со средним течением ОПечН, по сравнению с показателями СрДЛА и СрДЛА 2В подгруппы с тяжелым течением, они были достоверно сниженными на 17,1% ($p<0,001$) и на 26,0% ($p<0,001$). Также в 2В к 2С подгруппах они были снижены на 16,0% ($p<0,001$) и на 9,9% ($p<0,001$) соответственно. В то же время у больных 2С подгруппы с крайне тяжелым течением ОПечН по отношению к аналогичным показателям 2А подгруппы со средним течением данные статистически достоверно увеличены на 43,9% ($p<0,001$), на 50,0% ($p<0,001$) соответственно (таблица 3.2).

Таким образом, исследованием показателей центральной и легочной гемодинамики у больных 2 проспективной группы в зависимости от тяжести ОПечН при поступлении в клинику выявлены различные варианты нарушения кровообращения. У 14 (23,3%) больных 2А подгруппы со средней тяжестью течения патологии имелся эукинетический тип кровообращения с повышением ОПСС, компенсаторным усилением работы левого желудочка сердца и увеличением ЧСС, за счет чего поддерживаются СВ и СИ, но при этом отмечается незначительная легочная гипертензия. У 36 (60,0%) больных 2Б подгруппы с тяжёлым течением также определяется эукинетический с пе-

реходом в гиперкинетический тип кровообращения, но со значительно выраженным повышением ОПСС и ЧСС, на что больше затрачивается энергии за счет компенсированной работы левого желудочка сердца.

Таблица 3.2. - Показатели легочной гемодинамики у больных ОПечН 2 ретроспективной группы в зависимости от тяжести состояния

Показатели	2 А подгруппа n=14	2 Б подгруппа n=36	2 С подгруппа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
СДЛА, мм рт. ст.	29,4±1,5	35,5±2,1	42,3±0,9	20,5±1,4	p<0,001*
	43,4 <i>p₁<0,001*</i>	73,1 <i>p₁<0,001*</i>	106,3 <i>p₁<0,001*</i>		
	-17,1 <i>p₂<0,001*</i>	-16,0 <i>p₄<0,001*</i>	43,9 <i>p₅<0,001*</i>		
СрДЛА, Мм рт. ст.	23,6±1,3	31,9±1,6	35,4±0,8	16,2±1,2	p<0,001*
	45,7 <i>p₁<0,001*</i>	96,9 <i>p₁<0,001*</i>	118,5 <i>p₁<0,001*</i>		
	-26,0 <i>p₂<0,001*</i>	-9,8 <i>p₄<0,001*</i>	50,0 <i>p₅<0,001*</i>		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – 2А к 2В подгруппе, p_3 – 2Б к 2С подгруппе, p_4 – 2С к 2А подгруппе

Адаптационные механизмы стабилизации параметров СВ и СИ происходят за счет умеренной тахикардии на фоне сниженного УО ЛЖ, но при этом выявляется умеренная легочная гипертензия, приводящая к нарушениям функций легких и респираторной недостаточности. У 10 (16,7%) больных 2С подгруппы с крайне тяжёлым течением определяется преимущественно гипокинетический тип кровообращения, выраженная тахикардия при значи-

тельно сниженных УО ЛЖ и ОПСС, что приводит к левожелудочковой недостаточности и субкомпенсации адаптационных механизмов по стабилизации СВ и СИ, на фоне выраженной легочной гипертензии. Это вызывает суб- и декомпенсированные нарушения метаболических и респираторной функций легких, гипоксию с дальнейшим неблагоприятным прогнозом исхода заболевания.

3.2. Регионарная печеночная гемодинамика при острой печеночной недостаточности

Одновременно с определением типа кровообращения, наличием и уровнем лёгочной гипертензии, для объективизации диагностики и степени тяжести повреждения печени, а также для целенаправленного лечения мы изучили биометрические, структурно-ультразвуковые и доплерографические характеристики печени пациентам 2 проспективной группы с ОПечН в зависимости от тяжести состояния: 2А подгруппа со средней тяжестью - 14 (23,3%); 2В подгруппа в тяжелом состоянии - 36 (60,0%); 2С подгруппа в крайне тяжелом состоянии - 10 (16,7%).

Так как в печень кровь поступает из системы ПА в 1/4 объема крови, а в ВВ 3/4 объема, то у больных ОПечН при поступлении измерялись и вычислялись параметры: собственной печеночной артерии - диаметр, V_s , V_d , V_{sr} , ПИ, ИР, СДО, ОСК; в воротной вене - диаметр, ССК, ОСК, ИЗ; доплерографические индексы - ОПОК, ДПИ, ДПС, ПСИ; косой вертикальный размер ПД и верхненижний размер ЛД, которые показали развитие выраженных нарушений регионарного и интрапеченочного кровотока в зависимости от тяжести состояния процесса (таблица 3.3).

Различные агрессивные факторы могут приводить к нарушению механизмов регуляции портального кровотока и регионарного внутрипеченочного кровообращения, имеют тесный взаимозависимый и взаимоотягощающий механизм с системными изменениями общей гемодинамики, вплоть до раз-

вития ОПечН.

Анализ параметров косого вертикального размера ПД и верхненижнего размера ЛД у больных ОПечН показал их увеличение, по сравнению с контрольной группой: в 2 А подгруппе на 9,4% ($p<0,001$) и на 5,3% ($p<0,001$), в 2В - на 14,2% ($p<0,001$) и на 11,7% ($p<0,001$), в 2С - на 20,1% ($p<0,001$) и на 17,1% ($p<0,001$). При межподгрупповом сравнении выше указанных размеров обнаружена выраженная тенденция их увеличения по мере нарастания тяжести ОПечН от 2А к 2В и 2С подгруппам (таблица 3.3).

В 2А подгруппе со средней тяжестью течения ОПечН эти размеры, по сравнению с показателями 2В подгруппы с тяжелым течением, были снижены на 4,2% ($p<0,001$) и на 5,7% ($p<0,001$) соответственно. У тяжелых больных 2В по отношению к крайне тяжелым пациентам 2С подгруппы они были меньше на 4,9% ($p<0,001$) и на 4,6% ($p<0,001$) соответственно. При крайне тяжелом течении ОПечН в 2С подгруппе параметры косого вертикального размера ПД и верхненижнего размера ЛД по отношению больных 2А подгруппы со средним течением оказались увеличенными на 9,8% ($p<0,001$) и на 11,3% ($p<0,001$) соответственно. Процессы увеличения размеров правой и левой доли печени напрямую зависят от выраженности нарушений внутрипеченочной гемодинамики и застойных явлений, что видно по изменённым показателям в ВВ и СПА, а также ИЗ ВВ (таблица 3.3).

Исследования также показали прямую зависимость степени ЛГ, дистolicеской дисфункции правого желудочка сердца и нарушений в ВВ. Так, отмечается увеличения диаметра воротной вены, по сравнению с показателями нормы: в 2А подгруппе без статистических различий, в 2В подгруппе - на 18,56% ($p<0,001$), в 2С - на 33,4% ($p<0,001$). При этом межподгрупповом сравнении диаметра ВВ выявлено прогрессирующее его достоверное увеличение от 2А к 2В и 2С подгруппам.

Таблица 3.3. - Структурно-гемодинамические показатели печени больных ОПечН 2 проспективной группы в зависимости от тяжести состояния

Показатели	2 А под- группа n=14	2 Б под- группа n=36	2 С под- группа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
1	2	3	4	5	6
Косой вертикаль- ный размер ПД, мм	144,5±3,3	150,9±3,5	158,7±2,497	132,1±3,140	p<0,001*
	9,4 $p_1<0,001^*$	14,23 $p_1<0,001^*$	20,1 $p_1<0,001^*$		
	-4,2 $p_2<0,001^*$	-4,9 $p_3<0,001^*$	9,8 $p_4<0,001^*$		
Верхненижний размер ЛД, мм	78,1±1,9	82,9±2,8	86,9±1,6	74,2±2,483	p<0,001*
	5,3 $p_1<0,001^*$	11,7 $p_1<0,001^*$	17,1 $p_1<0,001^*$		
	-5,7 $p_2<0,001^*$	-4,6 $p_3<0,001^*$	11,3 $p_4<0,001^*$		
Диаметр ВВ, мм	9,4±1,550	11,11±1,26	12,5±1,4	9,37±1,32	p<0,001*
	0,32 $p_1<0,001^*$	18,56 $p_1<0,001^*$	33,40 $p_1<0,001^*$		
	-15,39 $p_2<0,001^*$	-11,12 $p_3<0,001^*$	32,97 $p_4<0,001^*$		
ССК в ВВ, см/с	13,2±0,58	11,72±0,9	10,8±0,88	15,1±0,85	p<0,001*
	-12,6 $p_1<0,001^*$	-22,3 $p_1<0,001^*$	-28,4 $p_1<0,001^*$		
	12,62 $p_2<0,001^*$	8,51 $p_3<0,001^*$	-18,18 $p_4<0,001^*$		
ОСК в ВВ, мл/мин	610,3±0,89	771,3±9,5	807,3±1,61	564,4±1,39	p<0,001*
	8,1 $p_1<0,001^*$	36,65 $p_1<0,001^*$	43,0 $p_1<0,001^*$		
	-20,87 $p_2<0,001^*$	-4,45 $p_3<0,001^*$	32,3 $p_4<0,001^*$		
ИЗ ВВ, см/с	0,07±0,013	0,23±0,23	1,12±0,019	0,05±0,018	p<0,001*
	40,0 $p_1<0,001^*$	360,0 $p_1<0,001^*$	2140,0 $p_1<0,001^*$		
	-69,56 $p_2<0,001^*$	-79,46 $p_3<0,001^*$	1500,0 $p_4<0,001^*$		
Диаметр СПА, см	0,38±0,12	0,34±0,11	0,32±0,07	0,44±0,15	p<0,001*
	-13,6 $p_1<0,001^*$	-22,72 $p_1<0,001^*$	-27,27 $p_1<0,001^*$		
	11,76 $p_2<0,001^*$	6,25 $p_3<0,001^*$	-15,78 $p_4<0,001^*$		
Vс., см/с в СПА	50,6±1,18	40,07±1,72	41,5±0,83	58,1±0,97	p<0,001*
	-12,9 $p_1<0,001^*$	-31,0 $p_1<0,001^*$	-28,57 $p_1<0,001^*$		
	26,27 $p_2<0,001^*$	-3,44 $p_3<0,001^*$	-18,0 $p_4<0,001^*$		
Vд., см/с в СПА	13,2±0,77	13,02±0,95	11±0,35	15,9±0,66	p<0,001*
	-17,0 $p_1<0,001^*$	-23,3 $p_1<0,001^*$	-30,8 $p_1<0,001^*$		
	1,5 $p_2<0,001^*$	30,3 $p_3<0,001^*$	-16,7 $p_4<0,001^*$		

1	2	3	4	5	6
Vcp, в см/с СПА	25,7±0,83	24,02±1,05	21,2±0,74	28,44±0,87	p<0,001*
	-9,63 $p_1<0,001^*$	-15,54 $p_1<0,001^*$	-25,45 $p_1<0,001^*$		
	6,99 $p_2<0,001^*$	13,30 $p_3<0,001^*$	-17,5 $p_4<0,001^*$		
ПИ в СПА	1,45±0,11	1,36±0,15	1,44±0,11	1,39±0,13	p<0,001*
	4,31 $p_1<0,001^*$	-2,15 $p_1<0,001^*$	3,59 $p_1<0,001^*$		
	6,6 $p_2<0,001^*$	-5,55 $p_3<0,001^*$	-0,68 $p_4<0,001^*$		
ИР в СПА	0,74±0,12	0,71±0,14	0,73±0,14	0,71±0,14	p<0,001*
	4,22 $p_1<0,001^*$	0,0 $p_1<0,001^*$	2,81 $p_1<0,001^*$		
	4,22 $p_2<0,001^*$	-2,73 $p_3<0,001^*$	-1,35 $p_4<0,001^*$		
СДО ПА	3,8±0,24	3,52±0,17	3,77±0,11	3,6±0,18	p<0,001*
	5,5 $p_1<0,001^*$	-2,22 $p_1<0,001^*$	4,72 $p_1<0,001^*$		
	7,95 $p_2<0,001^*$	-6,63 $p_3<0,001^*$	-0,78 $p_4<0,001^*$		
ОСК в СПА мл/мин	190,3±1,81	127,2±8,88	95,4±1,64	285,2±3,65	p<0,001*
	-33,3 $p_1<0,001^*$	-55,39 $p_1<0,001^*$	-66,5 $p_1<0,001^*$		
	49,6 $p_2<0,001^*$	33,33 $p_3<0,001^*$	-49,9 $p_4<0,001^*$		
ОПОК, мл/мин	800,6±2,53	898,5±2,48	902,7±2,21	890,4±2,19	p<0,001*
	-10,1 $p_1<0,001^*$	0,90 $p_1<0,001^*$	1,38 $p_1<0,001^*$		
	10,89 $p_2<0,001^*$	-0,46 $p_3<0,001^*$	12,8 $p_4<0,001^*$		
ДПИ	0,24±0,13	0,14±0,046	0,11±0,03	0,96±0,19	p<0,001*
	-75,0 $p_1<0,001^*$	-85,4 $p_1<0,001^*$	-88,54 $p_1<0,001^*$		
	71,42 $p_2<0,001^*$	27,27 $p_3<0,001^{**}$	-54,16 $p_4<0,001^*$		
ДПС	0,30±0,13	0,16±0,06	0,12±0,04	0,53±0,15	p<0,001*
	-43,39 $p_1<0,001^*$	-69,81 $p_1<0,001^*$	-77,35 $p_1<0,001^*$		
	87,50 $p_2<0,001^*$	33,33 $p_3<0,001^*$	-62,0 $p_4<0,001^*$		
ПСИ, см/с	9,1±1,14	8,44±1,82	7,5±1,35	10,2±1,77	p<0,001*
	-10,78 $p_1<0,001^*$	-17,25 $p_1<0,001^*$	-26,5 $p_1<0,001^*$		
	7,81 $p_2<0,001^*$	12,53 $p_3<0,001^*$	-17,58 $p_4<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – 2А к 2В подгруппе, p_3 – 2В к 2С подгруппе, p_4 – 2С к 2А подгруппе.

При этом в 2А подгруппе размер ВВ был меньше по отношению к показателям 2В подгруппы на 15,39% ($p<0,001$); в 2В по отношению к 2С подгруппе - на 11,12% ($p<0,001$). В 2С подгруппе диаметр ВВ оказался досто-

верно значительно больше, чем в 2А подгруппе, на 32,97% ($p < 0,001$) (таблица 3.3).

Так как ССК и ОСК в ВВ зависят от показателей скорости кровотока и радиуса воротной вены, то их изменения непосредственно повлияли на объемную и среднюю скорости. По сравнению с контрольной группой, величина ССК в ВВ в 2А подгруппе снизилась на 12,6% ($p < 0,001$), в 2В - на 22,3% ($p < 0,001$), в 2С - на 28,4% ($p < 0,001$), соответственно ОСК в ВВ повысилась на 8,1% ($p < 0,001$), в 2В - на 35,6% ($p < 0,001$), в 2С - на 43,0% ($p < 0,001$). При межподгрупповом сравнении ССК в ВВ выявлено явное снижение этого показателя от 2А к 2В и 2С подгруппам в зависимости от тяжести течения ОПечН. Но при этом в подгруппе 2А к показателям 2В подгруппы ССК в ВВ была выше на 12,62% ($p < 0,001$); в 2В к 2С подгруппам - на 8,51% ($p < 0,001$). В 2С подгруппе по отношению к показателям 2А подгруппы выявляется достоверно значимое её снижение на 18,18% ($p < 0,001$). По ОСК в ВВ при межподгрупповом сравнении выявлено статистически достоверное повышение этого показателя от 2А к 2В и 2С подгруппам. В 2А подгруппе отмечается её снижение по отношению к 2В подгруппе на 20,87%; в 2В к 2С подгруппе - на 4,45%. Но при крайне тяжелом течении ОПечН в подгруппе 2С, по сравнению с данными 2А подгруппы со средне тяжелым течением, отмечается увеличение ОСК в ВВ на 32,3% ($p < 0,001$) (таблица 3.3).

Вышеприведенные данные подтверждают изменения значений показателя индекса застоя в зависимости от тяжести течения ОПечН, который, по сравнению с показателями контрольной группы, достоверно увеличился в 2А подгруппе на 40,0% ($p < 0,001$), в 2В - на 360,0% ($p < 0,001$), в 2С - на 2140,0% ($p < 0,001$) соответственно. Анализ ИЗ ВВ показал, что в подгруппе со средней тяжестью течения патологии, по сравнению с тяжелым вариантом, этот показатель значительно ниже: в 2А к 2В подгруппе на 69,66% ($p < 0,001$); в 2В к 2С - на 79,46%. ИЗ в ВВ в 2С подгруппе был статистически значительно выше показателей 2А подгруппы на 1500,0%, т.е. фактически в 16 раз ($p < 0,001$).

У больных с ОПечН в зависимости от тяжести течения также обнаружены выраженные нарушения в артериальной системе печени, что проявлялось уменьшением диаметра СПА, скоростных показателей V_c , V_d , $V_{ср}$.

Исследованиями выявлено уменьшение диаметра СПА, по сравнению с показателями нормы: в 2А подгруппе на 13,6% ($p<0,001$), в 2В - на 22,72% ($p<0,001$), в 2С - на 27,27% ($p<0,001$). В то же время межподгрупповой анализ показал, что диаметра СПА прогрессивно достоверно снижался от 2А к 2В и 2С подгруппам. При этом диаметр СПА в 2А к 2В подгруппе был увеличен на 11,76% ($p<0,001$); в 2В к 2С подгруппе - на 6,25% ($p<0,001$); в 2С к 2А подгруппе снижен на 15,78% ($p<0,001$) (таблица 3.3).

Изменение диаметра СПА значительно повлияло на скоростные показатели V_c , V_d , $V_{ср}$ собственной почечной артерии, по сравнению с показателями нормативных значений: в 2 А подгруппе отмечено их снижение на 12,9% ($p<0,001$), на 17,0% ($p<0,001$) и на 9,6% ($p<0,001$); в 2В подгруппе - на 31,0% ($p<0,001$), на 23,3% ($p<0,001$) и на 15,54% ($p<0,001$); в 2С - на 28,57% ($p<0,001$), на 30,8% ($p<0,001$), 25,45% ($p<0,001$) соответственно. При межподгрупповом сравнении V_c , V_d , $V_{ср}$ обнаружена тенденция их снижения от 2А к 2В и 2С подгруппам. В 2А подгруппе по отношению к 2В подгруппе эти показатели еще были повышенными на 26,27%, на 1,5% и на 6,99%; в 2В к 2С подгруппе - на 3,44%, на 30,3% и на 13,3% соответственно. Сравнение показателей V_c , V_d , $V_{ср}$ 2С к 2А подгруппам выявило достоверно статистически значимое снижение на 18,0% ($p<0,001$), на 16,7% ($p<0,001$) и на 17,5% ($p<0,001$) соответственно.

Нарушение скоростных показателей СПА происходит не только от сдвигов параметров общей гемодинамики, гиповолемии, но также на фоне нарушения тонуса внутрипеченочной микроциркуляции происходят изменения резистентности стенок сосудов и повышение их сопротивления, что является компенсаторно-адаптивным механизмом регуляции кровообращения в печени. Эти изменения связаны с ПИ, ИР и СДО, которые, по сравнению с

показателями контрольной группы, были соответственно повышены в 2А подгруппе на 4,31% ($p<0,001$), на 4,22% ($p<0,001$) и на 5,5% ($p<0,001$); в 2В подгруппе уменьшены по ПИ на 2,15% ($p<0,001$), по ИР и СДО – на 0,5% и на 2,2% ($p<0,001$); в 2С подгруппе отмечается увеличение этих показателей на 3,59% ($p<0,001$), на 2,81% ($p<0,001$) и на 4,72% ($p<0,001$) соответственно. При межподгрупповом сравнении ПИ, ИР и СДО выявлена тенденция их снижения от 2А к 2В и 2С подгруппам (таблица 3.3), что отражает негативное влияния тонуса СПА на тяжесть течения ОПечН.

Исследования показали, что нарушения скоростных показателей СПА, повышения ПИ, ИР и СОД у больных с ОПечН, а также негативное воздействие параметров ЦГ резко отразились на снижении ОСК в СПА, по сравнению с показателями нормы: в 2А подгруппе на 33,3% ($p<0,001$), в 2В - на 53,39% ($p<0,001$), в 2С - на 66,5% ($p<0,001$). В то же время выявлялось динамичное статистически достоверное ($p<0,001$) снижение ОСК в СПА в зависимости от тяжести течения заболевания от 2А к 2В и от 2В к 2С (таблица 3.3).

Выявленные нарушения в системах кровообращения ВВ и СПА подтверждаются достоверными сдвигами интегральных показателей: общего печеночного объемного кровотока, доплеровского потокового индекса, доплеровского потокового соотношения, а также печеночного сосудистого индекса (таблица 3.3). При сравнительном анализе ОПОК, ДПИ, ДПС, ПСИ с нормативными значениями контрольной группы выявлено, что в 2А подгруппе при средне тяжелом течении ОПечН имеется достоверное снижение на 10,1% ($p<0,001$), на 75,0% ($p<0,001$), на 43,39% ($p<0,001$) и на 10,78% ($p<0,001$) соответственно; в 2В подгруппе при тяжелом течении ОПечН - повышение ОПОК на 0,9%, уменьшение ДПИ, ДПС, ПСИ на 85,4% ($p<0,001$), на 69,81% ($p<0,001$) и на 17,25% ($p<0,001$); в 2С подгруппе при крайне тяжелом течении ОПечН отмечалось повышение ОПОК на 1,38%, а также снижения ДПИ, ДПС, ПСИ на 88,5% ($p<0,001$), на 77,35% ($p<0,001$) и на 26,5%

($p < 0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение выявило, что по показателю ОПОК отмечается тенденция повышения, а по показателям ДПИ, ДПС, ПСИ – наоборот, их выраженное снижение (таблица 3.3).

Таким образом, у больных с ОПечН в зависимости от тяжести течения заболевания и легочной гипертензии проявляются взаимозависимые и взаимоотягощающие реакции общих показателей гемодинамики, степени портального и артериального кровотока в печени, которые протекали по 3 типам (нормо-, гипо-, - и гиперреактивный), что являлось патогенетическим фоном нарушения функций печени, клинически протекающих от компенсированных до декомпенсированных форм.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ретроспективный и проспективный статистический анализ причин летальных исходов у больных с ОПечН свидетельствует, что фактически в 100% случаев они связаны с глубокими нарушениям гомостаза, синдромом эндогенной интоксикации на фоне печеночной энцефалопатии и развивающимися органическими дисфункциями (острым легочным и почечным повреждениями, энтеральной недостаточностью, ДВС синдром, ПЭ и др.), т.е. полисистемной недостаточностью.

Так как в печени осуществляются многообразные процессы обмена и имеются многочисленные функции: детоксицирующая и клиренсная; катаболические, анаболические процессы обмена белков и участие в регуляции системы гемостаза (синтез протеинов плазмы, фибриногена, альбумина; белков системы свертывания, протромбин, гепарин и др.); ведущая роль в обмене липидных веществ (холестерина, нейтральных и жирных кислот, фосфолипидов и др.); участие в обмене стероидных гормонов (глюкокортикостероидных и инактивации альдостерона и др.); инаktivация ряда БАВ (серотонина, катехоламинов, гистамина и др.); участие в регулировании концентрации натрия и калия посредством обмена альдостерона; дисфункция ретикулоэндотелиальной системы печени и снижение активности опсонинов, нарушение клеточного и гуморального иммунитета, а также другие функции, то соответственное у больных ОПечН развивается значительный дисбаланс всех звеньев гомеостаза от компенсированных до декомпенсированных форм.

В связи с этим исходя из цели и задач нашего исследования, нами изучались параметры гомеостаза крови (токсичность, гемостаз, реология, кислотно-основное состояние и газы крови, электролиты) при поступлении в зависимости от тяжести ОпечН и в динамике лечения.

4.1. Некоторые показатели токсичности крови при острой печеночной недостаточности

Печень является одной из детоксицирующих систем организма, в основе которой лежат биотрансформация, ферментативные процессы, преимущественно связанные с функцией цитохрома Р-450.

Патогенез эндогенной интоксикации при ОПечН сложный и многогранный, так как зависит не только от функционального состояния печени, но и других защитных детоксицирующих систем организма (иммунной, выделительных органов, метаболических функций легких, лимфатической и др.).

Исследования, проведенные в последние годы [29, 30, 65], показали, что СЭИ у больных ОПечН обусловлен избыточным накоплением в системах циркуляции токсических компонентов. Это ксенобиотики (продукты метаболизма, деградации белков и фибриногена, ПОЛ, конечные и промежуточные метаболиты, ферменты и факторы протеолиза, а также аутоиммунные комплексы, ЦИК, БАВ, экзо- и эндотоксины, антиген-антитело от микробной флоры и др.), имеют различную химическую природу (гидрофильные, гидрофобные или амфифильные), структуру и молекулярный вес (низкомолекулярные до 500 ДА, МСМ до 5000 ДА и олигопептиды высокой массы).

С целью определения тяжести течения процесса, стадии СЭИ у больных ОПечН, а также персонализации показаний для включения в программу консервативной КИТ методов активной детоксикации мы пользовались классификацией и критериями, разработанными Федоровским Н.М. (1993) и усовершенствованными Мурадовым А.М. (1999).

Степень СЭИ у больных ОПечН в зависимости от тяжести процесса определялась на основании клинических, лабораторных признаков и маркеров интоксикации, включающих: билирубин, АЛТ, АСТ; низкомолекулярную фракцию гидрофильных веществ, небелковые азотистые компоненты крови (мочевина, креатинин); средний спектр токсичности, включающий

МСМ, исследованные в спектральных волнах при $\lambda=254$ нм и $\lambda=280$ нм. фракции олигопептидов высокой массы НТ, ЦИК; продукты перекисного окисления липидов (МДА) и антиоксидантной защиты (СОД); а также общие интегральные показатели токсичности - индекс интоксикации ИИ и биологический тест (ВВП) (таблица 4.1).

ПДФ, альбумины и глобулины рассматривается в следующих подглавах диссертации, так как они относятся не только к маркерам токсичности, но к показателям нарушения гемостаза и реологии, а также являются предикторами прогноза и летальности у этих больных

Известно, что билирубин и печеночные ферменты - амфифильные метаболиты, обладают токсическим действием, как продукты распада элементов крови и гепатоцитов. При этом непрямая фракция билирубина нерастворима в воде, но растворима в липидах, из-за чего свободно проникает в здоровые клетки, нарушая их функционирование.

Как видно из данных таблицы 4.1, показатели содержания билирубина, АлТ, АсТ у больных ОПечН в зависимости от тяжести патологии имеют четкую динамику повышения во всех подгруппах 2 группы, от 2 до 20 раз, по сравнению с контрольными значениями. Так, эти показатели оказались достоверно повышены: в 2А подгруппе на 208,3% ($p<0,001$), 31,76% ($p<0,001$) и на 31,65% ($p<0,001$); в 2В подгруппе - на 632,1% ($p<0,001$), 58,9% ($p<0,001$) и на 83,14% ($p<0,001$); в 2С подгруппе – на 1103,5% ($p<0,001$), 86,2% ($p<0,001$) и на 117,4% ($p<0,001$) соответственно. При межподгрупповом сравнении содержания билирубина, АлТ, АсТ также выявлено их прогрессивное повышение в группах, от средней тяжести к крайне тяжелому состоянию. В 2А подгруппе, по сравнению с 2В подгруппой, отмечается меньшая концентрация этих веществ по билирубину 57,88% ($p<0,001$), по АлТ на 17,0% ($p<0,001$) и по АсТ на 28,11% ($p<0,001$). В 2В подгруппе с тяжелым течением также обнаружено их меньшее количество, по сравнению с крайне тяжелыми больными 2С подгруппы, - соответственно на 39,16% ($p<0,001$), на 14,66%

($p<0,001$) и на 15,79% ($p<0,001$). Поэтому анализ этих показателей у крайне тяжелой подгруппы больных 2С в сравнении с данными средней тяжести в 2А подгруппе показал статистически значимое достоверное увеличение соответственно на 290,3% ($p<0,001$), на 41,3% ($p<0,001$) и на 65,19% ($p<0,001$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Показатели токсичности крови у больных ОПечН 2 ретроспективной группы в зависимости от тяжести состояния

Показатели	2 А подгруппа n=14	2 Б подгруппа n=36	2 С подгруппа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
1	2	3	4	5	6
Билирубин, ммоль/л	41,2±1,09	97,82±16,68	160,8±1,5	13,36±1,53	$p<0,001^*$
	208,3 $p_1<0,001^*$	632,1 $p_1<0,001^*$	1103,5 $p_1<0,001^*$		
	-57,88 $p_2<0,001^*$	-39,16 $p_3<0,001^*$	290,2 $p_4<0,001^*$		
АлТ, нмоль/с.л	290,4±1,9	350,2±16,0	410,4±1,6	220,4±1,59	$p<0,001^*$
	31,76 $p_1<0,001^*$	58,9 $p_1<0,001^*$	86,2 $p_1<0,001^*$		
	-17,0 $p_2<0,001^*$	-14,66 $p_3<0,001^*$	41,32 $p_4<0,001^*$		
АсТ, нмоль/с.л	230,4±2,3	320,5±15,9	380,6±1,8	175,0±1,6	$p<0,001^*$
	31,65 $p_1<0,001^*$	83,14 $p_1<0,001^*$	117,4 $p_1<0,001^*$		
	-28,11 $p_2<0,001^*$	-15,79 $p_3<0,001^*$	65,19 $p_4<0,001^*$		
Мочевина, ммоль/л	15,3±1,2	23,0±1,8	27,5±1,4	5,8±1,0	$p<0,001^*$
	31,65 $p_1<0,001^*$	83,14 $p_1<0,001^*$	117,4 $p_1<0,001^*$		
	-28,11 $p_2<0,001^*$	-15,79 $p_3<0,001^*$	65,19 $p_4<0,001^*$		
Креатинин, мкмоль/	190,5±1,9	253,7±30,6	369,9±1,9	105,5±1,19	$p<0,001^*$
	80,5 $p_1<0,001^*$	140,47 $p_1<0,001^*$	250,6 $p_1<0,001^*$		
	-24,9 $p_2<0,001^*$	-31,41 $p_3<0,001^*$	94,17 $p_4<0,001^*$		
МСМ $\lambda=254$ нм	0,7±0,14	1,0±0,19	1,18±0,19	0,16±0,07	$p<0,001^*$
	337,5 $p_1<0,001^*$	525,0 $p_1<0,001^*$	637,5 $p_1<0,001^*$		
	-30,0 $p_2<0,001^*$	-15,25 $p_3<0,001^*$	68,57 $p_4<0,001^*$		

1	2	3	4	5	6
МСМ $\lambda= 280$ нм	0,85 $\pm$ 0,13	1,19 $\pm$ 0,16	1,41 $\pm$ 0,17	0,16 $\pm$ 0,07	p<0,001*
	431,25 $p_1<0,001$ *	643,75 $p_1<0,001$ *	781,25 $p_1<0,001$ *		
	-28,57 $p_2<0,001$ *	-15,60 $p_3<0,001$ *	65,88 $p_4<0,001$ *		
МДА, нмоль/ мл	98,3 $\pm$ 2,9	121,8 $\pm$ 4,6	131,0 $\pm$ 2,7	76,77 $\pm$ 4,8	p<0,001*
	28,0 $p_1<0,001$ *	58,65 $p_1<0,001$ *	70,63 $p_1<0,001$ *		
	-19,29 $p_2<0,001$ *	-7,0 $p_3<0,001$ *	33,26 $p_4<0,001$ *		
СОД, ед. акт/мг	1,9 $\pm$ 0,16	1,4 $\pm$ 0,19	1,1 $\pm$ 0,32	2,16 $\pm$ 0,2	p<0,001*
	-12,0 $p_1<0,001$ *	-35,18 $p_1<0,001$ *	-49,0 $p_1<0,001$ *		
	35,71 $p_2<0,001$ *	-27,27 $p_3<0,001$ *	-42,10 $p_4<0,001$ *		
НТ, ед в 1 мл	26,4 $\pm$ 2,9	45,29 $\pm$ 4,6	56,2 $\pm$ 1,9	13,53 $\pm$ 1,9	p<0,001*
	95,12 $p_1<0,001$ *	234,7 $p_1<0,001$ *	315,37 $p_1<0,001$ *		
	-41,70 $p_2<0,001$ *	-19,41 $p_3<0,001$ *	112,8 $p_4<0,001$ *		
ЦИК, усл. ед.	50,3 $\pm$ 2,9	86,86 $\pm$ 4,4	96,3 $\pm$ 3,0	14,73 $\pm$ 1,7	p<0,001*
	241,4 $p_1<0,001$ *	489,6 $p_1<0,001$ *	553,76 $p_1<0,001$ *		
	-42,0 $p_2<0,001$ *	-9,8 $p_3<0,001$ *	91,45 $p_4<0,001$ *		
ИИ, усл. ед.	11,2 $\pm$ 1,52	19,19 $\pm$ 2,5	25,4 $\pm$ 1,3	6,53 $\pm$ 1,4	p<0,001*
	71,5 $p_1<0,001$ *	193,8 $p_1<0,001$ *	288,97 $p_1<0,001$ *		
	-41,63 $p_2<0,001$ *	-24,44 $p_3<0,001$ *	126,78 $p_4<0,001$ *		
Тест парameций, мин	18,3 $\pm$ 1,2	12,68 $\pm$ 1,7	8,3 $\pm$ 1,2	27,3 $\pm$ 1,5	p<0,001*
	-32,96 $p_1<0,001$ *	-53,56 $p_1<0,001$ *	-69,59 $p_1<0,001$ *		
	44,23 $p_2<0,001$ *	52,77 $p_3<0,001$ *	-54,64 $p_4<0,001$ *		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – 2А к 2В подгруппе, p_3 – 2Б к 2С подгруппе, p_4 – 2С к 2А подгруппе.

Аномально высокие концентрации мочевины и креатинина, являющихся конечными продуктами белкового обмена, являются маркерами токсичности, влияющими на гомеостаз в целом, значительно повышая осмолярность плазмы и влияя на метаболизм клеток, перераспределение жидкостей в клеточном и внеклеточном секторах и лимфе и др.

Анализ низкомолекулярной гидрофильной фракции крови - мочевины и креатинина – показал, что их концентрации у наблюдаемых нами больных

оказалась более высокими, по сравнению с данными нормативных значений, в 3-5 раз, что связано с процессами катаболизма, их синтезом и утилизацией, а также развившимися осложнениями в виде гепато-ренального синдрома, ОПП от стадии риска (1 стадия), повреждения (2 стадия) до недостаточности функции почек (3 стадия).

В зависимости от тяжести состояния больных, а также наличия почечной дисфункции концентрации мочевины и креатинина оказались достоверно повышены: в 2А подгруппе на 31,65% ($p<0,001$) и на 80,5% ($p<0,001$); в 2В подгруппе - на 83,14% ($p<0,001$) и на 140,47% ($p<0,001$); в 2С подгруппе – на 117,4% ($p<0,001$) и на 250,6% ($p<0,001$) соответственно. В то же время межподгрупповое сравнение содержания мочевины и креатинина в зависимости от тяжести ОПечН показало их прогрессирующее повышение от 2А к 2В и 2С подгруппам. Соответственно в 2А, по сравнению с больными 2В подгруппы, они были в меньшей концентрации на 28,11% ($p<0,001$) и на 24,9% ($p<0,001$); в 2В к 2С подгруппам также на 15,79% ($p<0,001$) и на 31,41% ($p<0,001$) соответственно меньше. При том, что сравнение крайне тяжелых и больных средней тяжести показало, что на фоне снижения от 2С к 2А подгруппе сохраняется значительное повышение концентрации этой гидрофильной фракции на 65,19% ($p<0,001$) и на 94,17% ($p<0,001$) соответственно (таблица 4.1).

Современными исследованиями доказано, что при ОПечН происходит активация процессов катаболизма, протеолиз, липолиз, нарушения процессов метаболизма и ПОЛ, угнетение антиоксидантной защиты, гипоксия, что способствует накоплению в крови меркаптанола, сульфоксидов и фенолов, аммония, ароматических аминокислот, недоокисленных жирных органических кислот, аминокислот и полипептидов. Кроме этого, происходит деградация белков, что приводит к распаду крупномолекулярных белков, состоящих из аминокислот, на более мелкие (дипептид, трипепид, гаптопептид и др.). Особое место в токсическом пуле веществ занимают олигопептиды МСМ, ока-

зывающие ингибирующее действие на форменные элементы крови и эритропоэз, повреждают и нарушают метаболизм клеток, тормозят синтез белка и АТФ, вызывают иммунодепрессию, негативно воздействуют на нервные клетки, кардиомиоциты и др.

Исследования оптической плотности сыворотки крови у больных с ОПечН в зависимости от тяжести показали, что величина оптической плотности во всех подгруппах динамически нарастала в несколько раз как при $\lambda = 254$, так и при $\lambda = 280$ нм, по сравнению с контрольной группой. Соответственно МСМ при величине оптической плотности $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм оказались достоверно повышенными: в 2А подгруппе на 337,5% ($p < 0,001$) и на 431,25% ($p < 0,001$); в 2В подгруппе на 525,0% ($p < 0,001$) и на 643,75% ($p < 0,001$); в 2С подгруппе на 637,5% ($p < 0,001$) и на 781,25% ($p < 0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение МСМ по величине оптической плотности $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм показало их прогрессирующее повышение от первой к третьей подгруппе: в 2А к 2В подгруппе их было меньше на 30,0% ($p < 0,001$) и на 28,57% ($p < 0,001$); в 2В к 2С подгруппе отмечалось снижение концентрации на 15,25% ($p < 0,001$) и на 15,6% ($p < 0,001$). В 2С подгруппе, по сравнению с показателями мочевины и креатенина у больных 2А подгруппы, имелось их значительное увеличение на 68,57% ($p < 0,001$) и на 65,88% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 4.1).

Как показали проведенные исследования, с нарастанием тяжести ОПечН выявляются процессы нарушения параметров общей, легочной, печеночной и почечной гемодинамики, повышение ИР, ПИ и СОД в системе микроциркуляции, что приводит к ее нарушению, а также ухудшению проницаемости мембран сосудов, развитию периферического шунтирования, ДВС-синдрому, прогрессированию метаболического ацидоза, активизации процессов ПОЛ и «антиоксидантного стресса» на фоне истощения антиоксидантной защиты. Также известно, что инициаторами активации ПОЛ являются многочисленные факторы, такие как гипоксия и гиперкапния, микроорганизмы и

их экзо- и эндотоксины, комплексы антиген/антител, а также некоторые лекарственные средства, используемые в КИТ больных с ОПечН. Доказанным фактом является наличие баланса между перекисным и ферментативным окислением, который обеспечивается эндогенной антиоксидантной системой. Дисбаланс и срыв этого защитного механизма при ОПечН способствует избыточному накоплению у этих больных в системе циркуляции высокотоксичных продуктов «окислительного стресса» таких как малоновый диальдегид, альдегиды, кетоны, жирные кислоты, пентан, диеновые конъюгаты, гидроперекиси, обладающие токсическим и повреждающим действием на клетки; другие токсические вещества, субстратом которых является арахидоновая кислота, влияют на адгезивность и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, что способствует микротромбозу, гипоксии и другим нежелательным негативным эффектам как на клеточном, так и на системном уровнях.

Изучение маркеров ПОЛ и антиоксидантной защиты, амфифильных метаболитов - МДА и СОД - показало наличие выраженного дисбаланса в этом механизме у больных ОПечН, по сравнению с контрольной группой. Соответственно имелось прогрессирующее повышение МДА и снижение СОД: в 2А подгруппе на 28,0% ($p < 0,001$) и на 12,0% ($p < 0,001$); в 2В подгруппе на 58,65% ($p < 0,001$) и на 35,18%; в 2С подгруппе на 70,63% ($p < 0,001$) и на 49,0% ($p < 0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение МДА и СОД показало их выраженное повышение от первой к третьей подгруппе в зависимости от тяжести процесса, при этом отмечалось, что в 2А подгруппе со среднетяжелым течением, по отношению к показателям больных с тяжелым вариантом ОПечН 2В подгруппы, содержание МДА оказалось меньше на 19,29% ($p < 0,001$), а СОД повышенным на 35,71% ($p < 0,001$). Такие же процессы наблюдались при сравнении 2В к 2С подгруппе: концентрация МДА была меньше на 7,0% ($p < 0,001$), СОД - на 27,27% ($p < 0,001$). Сравнением этих показателей «оксидантного стресса и защиты» при крайне тяжелом течении ОПечН и средне тяжелым, т.е 2С к 2А подгруппе обнаружено выраженное

увеличение МДА на 33,26 ($p<0,001$) и истощение СОД на 42,1% ($p<0,001$) (таблица 4.1).

У больных ОПечН отмечается высокая интенсивность воспаления паренхимы печени и других органов с последующим развитием их дисфункция, что сопровождается энтеральной недостаточностью, прогрессирующей деструкцией клеток, также формируются комплексы антиген - антитело, что сопровождается нарастанием в крови концентрации ЦИК и НТ. При наличии гнойно-некротических процессов пул этих токсических веществ увеличивается в разы как в крови, так и в лимфатической системе.

Изучение фракции маркеров токсичности - олигопептидов высокой массы НТ и ЦИК - выявило значительное их повышение, по сравнению с контрольной группой: в 2А подгруппе на 95,12% ($p<0,001$) и на 241,4% ($p<0,001$); в 2В подгруппе на 234,7% ($p<0,001$) и на 489,6%; в 2С подгруппе на 315,37% ($p<0,001$) и на 553,76% ($p<0,001$) соответственно. При этом межподгрупповое сравнение НТ и ЦИК показало их выраженное повышение от первой к третьей подгруппе в зависимости от тяжести процесса (таблица 4.1).

Анализ индекса интоксикации, рассчитанного по показателям креатинина, МСМ и ЛИИ, а также тест времени выживания парameций свидетельствуют о том, что общая интоксикация организма при ОПечН прогрессивно увеличивается как по сравнению к контрольной группе, также и от первой к третьей подгруппе 2 группы. Соответственно ИИ увеличился, а ВВП уменьшилось: в 2А подгруппе на 71,5% ($p<0,001$) и на 32,96% ($p<0,001$); в 2В подгруппе на 193,8% ($p<0,001$) и на 53,56%; в 2С подгруппе на 288,97% ($p<0,001$) и на 69,59% ($p<0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение показало динамическое увеличение ИИ, динамическое снижение ВВП от 2А подгруппы со средне тяжелым течением к 2В подгруппе с тяжелым и к 2С подгруппе с крайне тяжелым течением ОПечН (таблица 4.1).

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют, что у больных ОПечН в зависимости от тяжести течения, функционального состо-

яния других детоксицирующих систем, возникших органных дисфункций развивается СЭИ: у 23,3% пациентов 2А подгруппы со средней тяжестью - 1 степени; у 60,0% 2 В подгруппы с тяжелым состоянием - 2 степени; у 16,7% 2 С подгруппы с крайне тяжелым состоянием – 3 степени.

Определение степени СЭИ у больных ОПечН позволяет объективно оценить тяжесть течения и прогноз основного заболевания, а также своевременного включения в программу КИТ методов экстра- и интракорпоральной коррекции (при 2 и 3 стадиях СЭИ) у этого сложного контингента больных.

4.2. Показатели гемостаза, реологии при острой печеночной недостаточности

Важными и характерными проявлениями ОПечН являются не только печеночная энцефалопатия, но развитие коагулопатии на фоне сбоя функционирования всех звеньев гемостаза. Причинами коагулопатий являются: во-первых, нарушение синтетической функция печени, при которой отмечается снижение факторов V, VII, IX и X, за счет чего происходит увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени; во-вторых, происходит разбалансировка гемостаза и прогрессирует эндотелиальная дисфункция, т.е. возникает дисбаланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами, приводящий к ДВС-синдрому, тромбозу и кровотечению; в-третьих, СЭИ, обусловленный избыточным накоплением в системах циркуляции токсических компонентов, непосредственно негативно влияет как на сосудисто-тромбоцитарный, так на коагуляционный гемостаз и реологию крови; в-четвертых, нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции, гиповолемии также приводят к адгезии и агрегации тромбоцитов, развитию ДВС с гиперкоагуляцией, коагулопатией потребления с последующей активацией фибринолиза и гипокоагуляции, кровотечения; в-пятых, дефицит перфузии печени сопровождается мезенхимальным отеком, уменьшением синтеза альбуминов и увеличением количе-

ства глобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови, снижается КОД, прогрессирует интерстициальный отек, который извне сдавливает микроциркуляторное русло, уменьшая диаметр сосуда, что также запускает процессы адгезии, агрегации и активизации процессов свертывания и антисвертывания.

С целью объективной оценки, определения степени тяжести и прогноза у больных ОПечН, а также диагностики нарушений системы гемостаза и реологии, для проведения корректного лечения нами исследовались система гемостаза (свертывание, антисвертывание и фибринолиз), а также реология крови при поступлении и в динамики лечения (таблица 4.2).

Сравнением параметров времени свертывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО, фибриногена, тромбоцитов, по которым судят о всех трех фазах свертывания крови, выявлено, что у больных ОПечН в зависимости от тяжести течения основной патологии нарушаются все звенья гемостаза, по сравнению к контрольной группой, также возникший дисбаланс прогрессирует от первой к третьей подгруппе 2 группы. Соответственно ВСК по Ли-Уайту укорачивается в 2А подгруппе и удлиняется 2В и 2С: соответственно на 22,0% ($p < 0,001$); на 37,48% ($p < 0,001$) и на 63,41% ($p < 0,001$). При межподгрупповом сравнении отмечается его динамическое ухудшение. Так, в 2А подгруппе ВСК по Ли-Уайту было короче, по сравнению с показателями 2В подгруппы, на 43,29% ($p < 0,001$), в то же время в 2В и 2С подгруппах уже является гипокоагуляция, более выраженная в 2С подгруппе (таблица 4.2).

Факт наличия гипокоагуляции при тяжелом и крайне тяжелом течении ОПечН по подгруппам подтверждают также показатели АЧТВ и МНО.

**Таблица 4.2. - Показатели гемостаза, реологии крови у больных ОПечН
2 проспективной группы в зависимости от тяжести состояния**

Показатели	2 А подгруппа n=14	2 Б подгруппа n=36	2 С подгруппа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
1	2	3	4	5	6
ВСК по Ли-Уайту, мин	5,2±0,8	9,17±1,2	10,9±1,5	6,67±1,0	p<0,001*
	-22,0 p ₁ <0,001*	37,48 p ₁ <0,001*	63,41 p ₁ <0,001*		
	-43,29 p₂<0,001*	-15,87 p₃<0,001*	109,61 p₄<0,001*		
АЧТВ, сек	32,07±1,5	49,47±1,9	52,50±1,5	37,37±1,2	p<0,001*
	-14,36 p ₁ <0,001*	33,37 p ₁ <0,001*	40,48 p ₁ <0,001*		
	-35,17 p₂<0,001*	-5,77 p₃<0,001*	63,70 p₄<0,001*		
МНО	0,92±0,18	1,46±1,16	1,71±1,16	0,94±0,17	p<0,001*
	-2,12 p ₁ <0,001*	55,31 p ₁ <0,001*	81,91 p ₁ <0,001*		
	-36,98 p₂<0,001*	-14,61 p₃<0,001*	85,86 p₄<0,001*		
Фибриноген, г/л	2,7±0,16	1,97±0,2	1,7±0,11	3,15±0,2	p<0,001*
	-14,28 p ₁ <0,001*	-37,46 p ₁ <0,001*	- 46,0 p ₁ <0,001*		
	37,05 p₂<0,001*	15,88 p₃<0,001*	-37,0 p₄<0,001*		
АТ III, %	65,3±1,2	59,53±1,9	55,4±1,5	87,6±1,3	p<0,001*
	-25,45 p ₁ <0,001*	-32,04 p ₁ <0,001*	- 36,75 p ₁ <0,001*		
	9,69 p₂<0,001*	7,45 p₃<0,001*	-15,16 p₄<0,001*		
ФАК, %	13,7±1,4	10,8±1,3	8,2±1,3	16,5±1,3	p<0,001*
	-16,96 p ₁ <0,001*	-34,54 p ₁ <0,001*	- 50,30 p ₁ <0,001*		
	26,85 p₂<0,001*	31,70 p₃<0,001*	-40,14 p₄<0,001*		
Д-димер, нг/мл	410,5±1,8	578,4±29,65	690,7±1,56	200,33±1,9	p<0,001*
	104,9 p ₁ <0,001*	188,72 p ₁ <0,001*	-244,78 p ₁ <0,001*		
	-29,0 p₂<0,001*	-16,25 p₃<0,001*	68,25 p₄<0,001*		
Тромбоциты x 10 ⁹ л ⁻¹	150,3±1,3	119,1±7,19	92,29±1,0	220,7±1,6	p<0,001*
	-31,89 p ₁ <0,001*	-46,0 p ₁ <0,001*	- 58,18 p ₁ <0,001*		
	26,19 p₂<0,001*	29,0 p₃<0,001*	-38,59 p₄<0,001*		

1	2	3	4	5	6
Hb, г/л	103,5±1,0	83,0±5,3	63,4±1,17	145,6±1,5	p<0,001*
	-28,91 $p_1<0,001^*$	-42,99 $p_1<0,001^*$	- 56,45 $p_1<0,001^*$		
	24,69 $p_2<0,001^*$	30,91 $p_3<0,001^*$	-38,74 $p_4<0,001^*$		
Ht, %	34,5±1,0	27,75±2,0	21,4±0,95	47,34±1,2	p<0,001*
	-27,12 $p_1<0,001^*$	-41,38 $p_1<0,001^*$	- 54,79 $p_1<0,001^*$		
	24,32 $p_2<0,001^*$	29,67 $p_3<0,001^*$	-37,97 $p_4<0,001^*$		
Вязкость, мПа/сек	6,2±1,5	7,2±1,0	7,8±0,32	4,9±0,22	p<0,001*
	26,53 $p_1<0,001^*$	46,93 $p_1<0,001^*$	59,18 $p_1<0,001^*$		
	-13,88 $p_2<0,001^*$	-7,69 $p_3<0,001^*$	25,80 $p_4<0,001^*$		
Альбумин г/л	32,2±1,2	27,5±2,0	24,3±0,9	45,0±1,7	p<0,001*
	-28,44 $p_1<0,001^*$	-38,88 $p_1<0,001^*$	-46,0 $p_1<0,001^*$		
	17,09 $p_2<0,001^*$	13,16 $p_3<0,001^*$	-24,53 $p_4<0,001^*$		
Глобулины, г/л	29,2±1,3	36,0±1,6	39,7±1,6	20,13±1,8	p<0,001*
	45,27 $p_1<0,001^*$	78,83 $p_1<0,001^*$	97,21 $p_1<0,001^*$		
	-18,88 $p_2<0,001^*$	-9,31 $p_3<0,001^*$	35,95 $p_4<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – 2А к 2В подгруппе, p_3 – 2Б к 2С подгруппе, p_4 – 2С к 2А подгруппе.

Соответственно АЧТВ и МНО, по сравнению к показателям контрольной группы в 2А подгруппе укорачиваются и снижаются, в 2В и 2С подгруппах отмечается их удлинение и увеличение: в 2А подгруппе снижение на 14,36% ($p<0,001$) и на 2,12% ($p<0,001$); в 2В и 2С – увеличение соответственно на 33,37% ($p<0,001$) и на 55,31% ($p<0,001$); на 48,48% ($p<0,001$) и на 81,91% ($p<0,001$). В то же время межподгрупповое сравнение также показало удлинение АЧТВ и увеличение МНО по мере нарастания тяжести состояния (таблица 4.2).

Анализ некоторых факторов свертывающей, таких как фибриноген и тромбоциты, показал достоверное уменьшение их концентраций, по сравнению с контрольной группой. По мере нарастания тяжести основного процесса параллельно нарастала коагулопатия потребления и прогрессирование стадий

ДВС-синдрома: в 2А подгруппе со средне тяжелым течением отмечалось снижение концентрации фибриногена на 14,28% ($p<0,001$) и тромбоцитов на 31,89% ($p<0,001$); 2В подгруппе с тяжелым течением - на 37,46% ($p<0,001$) и на 46,0% ($p<0,001$); в 2С подгруппе с крайне тяжелым течением - на 46,0% ($p<0,001$) и на 58,18% ($p<0,001$) соответственно. Эти же процессы выявляются при межподгрупповом сравнении содержания фибриногена и тромбоцитов, т.е. имеется их уменьшение от 2А к 2В и 2С подгруппам (таблица 4.2).

Дисбаланс процессов свертывания обусловил разбалансировку антисвертывающего звена как по сравнению с контрольной группой, также его истощение от первой к третьей подгруппе 2 группы. Соответственно АТIII уменьшается в 2А, 2В и 2С подгруппах на 25,45% ($p<0,001$), на 32,04% ($p<0,001$) и на 36,75% ($p<0,001$) соответственно. При этом межподгрупповое сравнение показателя АТIII также подтвердило его динамическое снижение по мере утяжеления больных (таблица 4.2).

Анализ фибринолитического звена гемостаза, маркеров активации фибринолиза и стадии ДВС-синдрома, ФАК и Д-димера, показал активацию с последующим угнетением этой системы, а также одновременное повышение количества продуктов деградации фибрина и фибриногена, по сравнению к контрольной группой. Показатели ФАК снизились, а количество Д-димера увеличилось соответственно в 2А подгруппе со средне тяжелым течением на 16,96% ($p<0,001$) и на 104,9% ($p<0,001$); в 2В подгруппе с тяжелым течением - на 34,54% ($p<0,001$) и на 188,72% ($p<0,001$); в 2С подгруппе - на 50,3% ($p<0,001$) и на 244,78% ($p<0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение показало динамическое уменьшение по показателю ФАК и прогрессирующее увеличение Д-димера от 2А к 2В и 2С подгруппам (таблица 4.2).

Некоторые компоненты системы гемостаза и реологии крови имеют непосредственную связь. Например, вязкость крови зависит от многих факторов, отмеченных выше (суспензионной стабильности, количества альбумина

и глобулинов, степени гиповолемии и уровня СЭИ, гемодинамических нарушений и функционального состояния микроциркуляции и др.).

Анализ некоторых основных показателей реологии - Hb, Ht, вязкости, альбумина и глобулинов - показал наличие нарушений реологии и вязкости крови в зависимости от тяжести заболевания, как по сравнению к контрольной группой, так и их прогрессирующие нарушения от первой к третьей подгруппе 2 группы. Соответственно выявляется анемия разной степени выраженности на фоне СЭИ, угнетающего эритропоэз, что проявлялось уменьшением содержания Hb и Ht в 2А, 2В и 2С подгруппах: на 28,91% ($p<0,001$) и на 27,12% ($p<0,001$); на 42,99% ($p<0,001$) и на 41,38% ($p<0,001$); 56,45% ($p<0,001$) и на 54,79% ($p<0,001$) соответственно. При межподгрупповом сравнении показателей Hb и Ht также выявлено их динамическое снижение по мере утяжеления состояния больных (таблица 4.2).

Выявлено повышение вязкости крови, по сравнению к контрольной группой, прогрессирующее от первой к третьей подгруппе 2 группы. Соответственно вязкость крови повышается в 2А подгруппе со средне тяжелым течением на 26,53% ($p<0,001$), в 2В подгруппе с тяжелым течением - на 46,93% ($p<0,001$), 2С подгруппе с крайне тяжелым течением - на 59,18% ($p<0,001$); при том, что межподгрупповое сравнение также показало увеличение вязкости крови в динамике утяжеления заболевания (таблица 4.2).

Анализом показателей содержания альбумина (улучшает реологию крови) и глобулинов (повышают вязкость и ухудшают реологию) обнаружены их достоверные изменения в зависимости от тяжести ОПечН, по сравнению с контрольной группой. Количество альбумина уменьшается, а глобулинов, наоборот, повышается во всех подгруппах 2 группы - 2А, 2В и 2С: на 28,44% ($p<0,001$) и на 45,27% ($p<0,001$); на 38,88% ($p<0,001$) и на 78,83% ($p<0,001$); 46,0% ($p<0,001$) и на 97,21% ($p<0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение подтвердило роль снижения содержания альбумина и

повышения глобулинов в прогрессирующем нарушении реологии и вязкости крови от первой к третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.2).

Необходимо отметить, что одной из важных способностей альбумина является универсальное связывающее свойство. В практической медицине альбумин рассматривается как клинический маркер эндотоксемии и эффективности детоксикации, так как его «активные центры» связывают низко-, среднемолекулярные олигопептиды, а также амфифильные метаболиты, т.е. как гидрофобные, так и гидрофильные компоненты токсичности. Кроме этого, снижение общего количества альбумина приводит к значительному снижению КОД, что вызывает развитие интерстициального отека и прогрессирование ухудшения как общего состояния, так и прогноз исхода заболевания.

Таким образом проведенные исследования показали, что за развитие нарушений гемостаза и реологии крови у больных ОПечН отвечают многочисленные факторы. В зависимости от тяжести течения патологического процесса возникает дисбаланс свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем гемостаза, с проявлениями гипокоагуляции, коагулопатии потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, развитием ДВС-синдрома с увеличением концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена, на фоне анемии разной степени выраженности, повышения вязкости и нарушения реологии крови, что требует непосредственного контроля и целенаправленного лечения.

4.3. Некоторые показатели кислотно-основного состояния, газов и электролитов крови при острой печеночной недостаточности

Характерными проявлениями ОПечН являются выраженные нарушения гомеостаза, в частности гипогликемия, сдвиги КОС и газов крови (метаболический ацидоз или дыхательный алкалоз), а также водно-электролитные нарушения, связанные с дисфункцией печени по регуляции и участию в об-

мене стероидных гормонов (глюкокортикостероидных и инактивации альдостерона и др.), а также сердечно-сосудистые, гемодинамические и легочные осложнения (нарушения микроциркуляции и шунтирование, метаболические и респираторные дисфункции, гипоксия смешанного генеза и др.) (таблица 4.3).

Анализ некоторых основных показателей электролитного обмена Na^+ , K^+ , Ca^{2+} показал их достоверные изменения в зависимости от тяжести ОПечН и развития других органных дисфункций. По сравнению к контрольной группой, отмечается увеличение концентрации Na^+ , K^+ , а также уменьшение Ca^{2+} во всех в подгруппах 2 группы: в 2А подгруппе на 6,1% ($p<0,001$), на 15,0% ($p<0,001$) и на 4,8% ($p<0,001$); в 2В подгруппе на 10,7% ($p<0,001$), на 25,0% ($p<0,001$) и на 14,3% ($p<0,001$); 2С подгруппе 13,9% ($p<0,001$), на 37,5% ($p<0,001$) и на 19,0% ($p<0,001$) соответственно.

При межподгрупповом сравнении содержания Na^+ , K^+ , Ca^{2+} также выявляются динамическое увеличение концентрации Na^+ , K^+ и уменьшение Ca^{2+} в 2А к 2В подгруппе соответственно (таблица 4.3).

Изменение содержания ионов Na^+ , как главного осмотического компонента плазмы крови, и всего объёма внеклеточной жидкости у больных с ОПечН приводит к гиперосмолярности плазмы, изменению концентрационного коэффициента почек, ухудшению функции ЦНС вплоть до угнетения сознания и кровоизлияний в головной мозг, гиперрефлексии, судорог и спастических проявлений, которые могут наблюдаться при данной патологии и требуют дифференцированной диагностики и коррекции.

Изменение содержания ионов K^+ , как главного внутриклеточного иона, и гиперкалиемия в плазме крови у больных ОПечН могут приводить к жизнеопасным аритмиям от АВ-блокады до асистолии, слабости скелетной мускулатуры и угнетению перистальтики кишечника, что также способствует нарушению проводимости ЦНС, энтеральной недостаточности и прогрессированию СЭИ и другим негативным последствиям. У этой категории боль-

ных развитие гиперкалиемии плазмы обычно сопровождается нарушением КОС и содержания других электролитов плазмы крови.

Таблица 4.3. - Показатели кислотно-основного состояния, газов и электролитов крови у больных ОПечН 2 проспективной группы в зависимости от тяжести состояния

Показатели	2А подгруппа n=14	2Б подгруппа n=36	2С подгруппа n=10	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
Na^+ , ммоль/л	148,5±2,1	155,0±2,3	159,5±1,0	140,0±2,4	p<0,001*
	6,1 $p_1<0,001$ *	10,7 $p_1<0,001$ *	13,9 $p_1<0,001$ *		
	4,3 $p_2<0,001$ *	2,9 $p_3<0,001$ *	7,3 $p_4<0,001$ *		
K^+ , ммоль/л	4,6±1,0	5,0±1,19	5,5±1,35	4,0±1,0	p<0,001*
	15,0 $p_1<0,001$ *	25,0 $p_1<0,001$ *	37,5 $p_1<0,001$ *		
	-8,7 $p_2<0,001$ *	10,0 $p_3<0,001$ *	19,6 $p_4<0,001$ *		
Ca^{2+} , ммоль/л	2,2±0,6	1,8±0,7	1,7±0,8	2,1±0,7	p<0,001*
	4,8 $p_1<0,001$ *	-14,3 $p_1<0,001$ *	-19,0 $p_1<0,001$ *		
	-18,2 $p_2<0,001$ *	-5,6 $p_3<0,001$ *	-22,7 $p_4<0,001$ *		
рН	7,3±0,6	7,2±0,4	7,36±0,04	7,35±0,4	p<0,001*
	-0,8 $p_1<0,001$ *	-2,2 $p_1<0,001$ *	-1,9 $p_1<0,001$ *		
	-1,4 $p_2<0,001$ *	0,3 $p_3<0,001$ *	-1,1 $p_4<0,001$ *		
рСО ₂ , мм рт. ст	46,2±2,1	48,7±1,7	51,2±1,4	46,4±1,7	p<0,001*
	-0,4 $p_1<0,001$ *	5,0 $p_1<0,001$ *	10,3 $p_1<0,001$ *		
	5,4 $p_2<0,001$ *	5,1 $p_3<0,001$ *	10,8 $p_4<0,001$ *		
HCO_3^- , ммоль/л	18,0±1,2	15,7±1,9	13,4±1,1	23,3±1,7	p<0,001*
	-22,3 $p_1<0,001$ *	-32,6 $p_1<0,001$ *	-42,5 $p_1<0,001$ *		
	-13,3 $p_2<0,001$ *	-14,6 $p_3<0,001$ *	-26,0 $p_4<0,001$ *		
BE	-4,3±1,0	-6,0±1,2	-7,1±0,9	-0,6±0,2	p<0,001*
	633,3 $p_1<0,001$ *	900,0 $p_1<0,001$ *	1083,3 $p_1<0,001$ *		
	36,4 $p_2<0,001$ *	18,3 $p_3<0,001$ *	61,4 $p_4<0,001$ *		
РаО ₂ , мм рт.ст	72,0±1,9	68,4±2,2	62,5±2,0	96,5±1,4	p<0,001*
	-25,4 $p_1<0,001$ *	-29,2 $p_1<0,001$ *	-37,4 $p_1<0,001$ *		
	-5,1 $p_2<0,001$ *	-11,5 $p_3<0,001$ *	-16,1 $p_4<0,001$ *		
StO ₂ , %	93,3±1,4	89,4±1,8	87,5±1,2	97,8±1,6	p<0,001*
	-4,5 $p_1<0,001$ *	-8,6 $p_1<0,001$ *	-20,8 $p_1<0,001$ *		
	-4,3 $p_2<0,001$ *	-13,3 $p_3<0,001$ *	-17,0 $p_4<0,001$ *		
Осм., мосм/л	316,4±1,3	337,0±3,8	350,5±1,5	295,2±1,5	p<0,001*
	7,2 $p_1<0,001$ *	14,2 $p_1<0,001$ *	18,7 $p_1<0,001$ *		
	6,5 $p_2<0,001$ *	4,0 $p_3<0,001$ *	10,7 $p_4<0,001$ *		
КОД мм. рт .ст	20,2±1,5	21,0±1,5	21,1±1,4	21,3±1,7	p<0,001*
	-9,8 $p_1<0,001$ *	-1,9 $p_1<0,001$ *	-23,4 $p_1<0,001$ *		
	8,8 $p_2<0,001$ *	-21,9 $p_3<0,001$ *	-15,0 $p_4<0,001$ *		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p_1 – к контрольной группе, p_2 – 2А к 2В подгруппе, p_3 – 2Б к 2С подгруппе, p_4 – 2С к 2А подгруппе.

Снижение содержание ионов Ca^{2+} в плазме у этих больных также может вызывать общую слабость, рвоту и диарею, парестезии, вплоть до судоро-

рог и повышения нейромышечной возбудимости, отёк диска зрительного нерва, а также возникновение периферической вазодилатации, артериальной гипотензии, левожелудочковой сердечной недостаточности и др.

При ОПечН нарушается сбалансированный процесс образования и выделения кислот, т.е. кислотно-основное состояние (рН), буферная емкость (HCO_3^- , ВЕ) и газы крови (pCO_2 , paO_2 , StO_2), а также кислородно-транспортная функция, доставка и потреблений кислорода (таблица 4.3).

Анализ величины активной реакции крови рН (норма 7,32-7,42) показал, что у больных ОПечН она достоверно и выраженно снижается от 7,3 в первой подгруппе до 7,22 в третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.3). В то же время концентрация аниона бикарбоната HCO_3^- в плазме крови (норма 19-24 ммоль/л), а также избыток или дефицит оснований в крови ВЕ, представляющие метаболический компонент КОС, оказываются сниженными, по сравнению с контрольной группой, что указывает на наличие метаболического ацидоза у этих больных. Так, содержание HCO_3^- и ВЕ уменьшается во всех подгруппах 2 группы: в 2А подгруппе на 22,3% ($p<0,001$) и на 633,3% ($p<0,001$); в 2В на 32,6% ($p<0,001$) и на 900,0% ($p<0,001$); в 2С на 42,5% ($p<0,001$) и на 1083,3% ($p<0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение HCO_3^- и ВЕ также показывает их снижение в зависимости от тяжести основного процесса от первой к третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.3). Выявленные изменения КОС показали, что у больных ОПечН с тяжелым и крайне тяжелым состоянием в 2В и 2С подгруппах 2 группы отмечается выраженный метаболический ацидоз со значительным снижением буферной активности крови.

Необходимо отметить, что при метаболическом ацидозе основная компенсация должна происходить за счет дыхательных и почечных механизмов, но так как у этих больных имеется СЭИ 2-3 стадий, часто эта патологии сопровождается почечной дисфункцией и ДВС-синдромом, то, соответственно, у них поражаются метаболические и респираторная функции легких. Т.е.

протекают патогенетические взаимозависимые и взаимоусугубляющие процессы утяжеления больных ОПечН. Клиническая практика показала, что у больных ОПечН, несмотря на наличие печеночной энцефалопатии, при резком снижении величины активной реакции крови ниже 7,1 развивается гипотензия вследствие острой ССН, делирий и коматозное состояние, что также в свою очередь усугубляет течение энцефалопатии, требует постоянного контроля и своевременной коррекции.

Гипоксия смешанного генеза у этой категории больных также поддерживается нарушениями буферных механизмов: гемоглобинового (анемия разной степени выраженности); белкового – альбуминового (катаболизм, гипоальбуминемия, снижение КОД и др.); бикарбонатного (снижение HCO_3^- и дефицит ВЕ); фосфатного буферов, которые составляют 3%.

Поэтому нарушение легочных (метаболических и респираторных) компенсаторных механизмов приводит к выраженной к смешанной гипоксии, нарушению газового состава крови (PaCO_2 , PaO_2) и снижению сатурации кислорода (StO_2), прогрессирующие от первой к третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.3).

Так, по сравнению с контрольной группой, PaCO_2 повышается, PaO_2 и StO_2 уменьшаются во всех подгруппах 2 группы: в 2А подгруппе на 0,4%, на 25,4% ($p < 0,001$) и на 4,5% ($p < 0,001$); в 2В подгруппе на 5,0% ($p < 0,001$), на 29,2% ($p < 0,001$) и на 8,6% ($p < 0,001$); в 2С подгруппе на 10,3% ($p < 0,001$), на 37,4% ($p < 0,001$) и на 20,8% ($p < 0,001$) соответственно. Межподгрупповое сравнение показывает, что содержание PaCO_2 повышается, PaO_2 и StO_2 уменьшаются пропорционально тяжести основного процесса от первой к третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.3).

Анализ показателей осмолярности и КОД крови по сравнению с контрольной группой показал наличие гиперосмолярности, проявляющейся в виде повышения Осм и снижения КОД во всех подгруппах 2 группы: в 2А подгруппе на 7,2% и на 9,8% ($p < 0,001$); в 2В подгруппе на 14,2% ($p < 0,001$) и

на 1,9% ($p<0,001$); в 2С подгруппе на 18,7% ($p<0,001$) и на 23,4% ($p<0,001$) соответственно. Межподгрупповое их сравнение также свидетельствует о нарастании осмолярности и снижении КОД крови в зависимости от тяжести основного процесса от первой к третьей подгруппе 2 группы (таблица 4.3).

Таким образом, при ОПечН в зависимости от тяжести течения основного заболевания, развившихся дисфункций легких и почек, степени анемии, нарушений буферных механизмов выявляются плазменная гипернатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, а также прогрессирующие сдвиги КОС в виде метаболического ацидоза от компенсированных до субкомпенсированных форм с нарушениями газового состава крови и гипоксией смешанного генеза, что требует прицельной диагностики и КИТ этих пациентов.

Вышеприведенные данные также говорят о том, что у больных ОПечН в зависимости от тяжести течения, функционального состояния других детоксицирующих систем, развившихся органных дисфункций нарастает СЭИ: у 23,3% со средней тяжестью - 1 степени; у 60,0% с тяжелым состоянием - 2 степени; у 16,7% с крайне тяжелым состоянием - 3 степени. Отмечаются нарушения гемостаза и реологии крови, на которые влияют многочисленные факторы, и в зависимости от тяжести основного патологического процесса происходит дисбаланс свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем гемостаза с проявлениями гипокоагуляции, коагулопатии потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, развитием ДВС-синдрома.

Выявленные нарушения гомеостаза у больных с ОПечН требуют динамического мониторингования и персонализированного подхода в КИТ.

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ В ПРОГРАММУ КОМБИНАЦИИ МЕТОДОВ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И НЕПРЯМОГО ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ

У больных ОПечН развивается патологический круг критического состояния или полисистемной недостаточности, что связано со сложным комплексом нарушений симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангiotензиновой систем. При этом патологическом процессе запускаются проферментно-ферментные комплексы каскадов (образования кининов, свертывания, фибринолиза, комплемента) с выраженными нарушениями параметров общего и регионарного кровотока, а также глубоких сдвигов гомеостаза от компенсированных до декомпенсированных форм [23, 29, 113].

В связи с этим комплексная интенсивная терапия ОПечН непосредственно зависит от многих факторов: этиологии и причины, вызвавших печеночную дисфункцию, тяжести течения патологии, развившихся органных осложнений и наличия фоновой патологии, степени энцефалопатии, глубины нарушения параметров гомеостаза (стадии СЭИ и ДВС, сдвиги КОС, электролитов и др.), а также функционального состояния других детоксицирующих систем организма и их компенсаторных возможностей, что важно учитывать при составлении программы КИТ этого контингента больных.

При составлении программы необходимо также принять в учет факторы патогенеза, ранней диагностики, профилактики развития других органных осложнений, полипрагмазии, причин, которые могут вызвать взаимно обуславливающие осложнения, взаимоисключающие ситуации при проведении коррекции нарушения гомеостаза и другие важные моменты.

Важным моментом в КИТ ОПечН, по нашему мнению, является применение протокольной терапии с учетом персонализации данных нарушений

гомеостаза. Необходимо исходить из патофизиологического фона в каждом конкретном случае, стадии и периода заболевания, развившихся осложнений, а также с учетом того, что некоторые лекарственные препараты и реанимационные пособия вызывают ряд взаимоисключающих патологических ситуаций.

5.1. Общие принципы комплексной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности

Лечение ОПечН основано на общих принципах ведения больных в критических состояниях:

- учет этиологического фактора развития ОПечН: идиосинкразия (лекарственный гепатит, парацетамол, наркозные осложнения или комбинация других препаратов) - 24 (40,0%); острые и персистирующие вирусные гепатиты 20 (33,3%) (HBeAg – 8 (40,0%), HCV – 6 (30,0%), HA – 2 (10,0%) и другие 4 (20,0%)); послеродовые осложнения - 16 (26,7%) (преэклампсии и эклампсия 10 (62,6%), HELLP- синдром - 2 (12,5%), острая жировая дистрофия - 1 (6,3%), острые гемодинамические нарушения - 3 (18,7%));
- нормализация параметров общей и регионарной гемодинамики с учетом типа нарушения кровообращения;
- коррекция гиповолемии, микроциркуляции и улучшение реологических свойств крови;
- нормализация осмолярности и КОД крови, стабилизация гидродинамического давления в плазме крови;
- восстановление перфузии, транскапиллярного обмена, метаболизма, синтетической функции печени и других органов;
- коррекция гипоксии смешанного генеза, восстановление доставки, нормализация потребления и КТФ крови;
- профилактика и коррекция нарушений гемостаза (свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической активности крови), а также функ-

ций органов и систем, влияющих на гемостаз;

- нормализация водно-электролитных нарушений, КОС, а также механизмов, регулирующих эти процессы;
- профилактика и лечение воспалительных, септических осложнений и энтеральной недостаточности;
- расчет, покрытие энергозатрат организма и др.
- активация и реабилитация детоксикационных систем и выделительных органов.

Исходя из целей и задач исследования, 60 больным ОПечН 2 основной проспективной группы в КИТ внедрены современные высокоинформативные методы диагностики, профилактики, лечения с включением в программу инновационных мембранных и окислительных технологий.

14 (23,3%) больным со средней тяжестью 2А подгруппы нами проведена оптимизированная консервативная КИТ с учетом общих принципов лечения и персонализированных нарушений гомеостаза, параметров общей и регионарной гемодинамики.

46 больным 2В и 2С подгрупп с тяжелым и крайне тяжелым состоянием на фоне СЭИ 2-3 стадий в КИТ мы включили следующие методы экстракорпоральной коррекции:

26 больным 2ВС 1 подгруппы мы проводили КИТ+ ВОПФ;

10 больным 2ВС 2 подгруппы - КИТ + ВОПФ+НЭХОК;

10 больным 2ВС 3 подгруппы - КИТ + СрОПФ+НЭХОП;

Исходя из цели и задач, после лечения и проведения сеанса экстракорпоральной коррекции мы исследовали параметры общей и регионарной гемодинамики, токсичность, гемостаз, водно-электролитный обмен, КОС и др. Полученные данные сравнивались с этими же показателями при поступлении, с контрольной группой, а также между подгруппами.

Результаты лечения и исходы заболевания сравнивались с показателями 50 больных ОПечН 3 ретроспективной группы, лечение которых осуществлялись традиционно принятыми консервативными методами.

При лечении ОПечН в ГНЦРиД, Институте гастроэнтерологии мы руководствовались рекомендациями Национального руководства «Интенсивная терапия» [13].

Этиотропная терапия у больных ОПечН, проводимая целенаправленно на ранних этапах лечения, у наших пациентов способствовала значительному снижению степени дисфункции печени, активности воспалительного или некротического процесса, а также развития органных и системных осложнений.

Особую категорию больных ОПечН составляли 16 родильниц (26,7%), у которых причиной послеродовых осложнений в 62,6% случаях была преэклампсия и эклампсия, в 12,5% - HELLP- синдром, в 18,7% - острые гемодинамические нарушения и др. Этой категории больных мы дополнительно использовали «Протоклы ведения преэклампсии и эклампсии». При поступлении в клинику мы продолжали им проведение базисной гипотензивной и магниезиальной терапии (в дозе 1-2 г/ч в/в не менее 24 ч, с последующим уменьшением дозы), окситоцин в/м, лечение коагулопатии, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку до 2000 ккал/сут, персонализированную программу ИТТ, охранительный режим.

При наличии у родильниц с ОПечН АГ гиперкинетического режима кровообращения мы применяли β -блокаторы (пропранолол); при эукинетическом типе кровообращения вводили стимуляторы центральных α -адренорецепторов - допегит в сочетании с блокатором медленных кальциевых каналов - нифедипином; при гипокинетическом режиме кровообращения проводилась инотропная поддержка сердца в сочетании с периферическими вазодилататорами или блокаторами медленных кальциевых каналов - нифедипином.

Интенсивная терапия больных ОПечН проводилась в условиях ОРИТ с обязательным динамическим мониторингом показателей гомеостаза (токсичности, гемостаза, сдвигов водно-электролитного обмена, КОС, газов крови, биохимии), а также клинических признаков отека головного мозга и энцефалопатии и остаточных функций печени, а также с учетом наличия других органных дисфункций.

У больных ОПечН с сохраненной функцией почек для проведения детоксикации в программе КИТ проводилась инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) с форсированным диурезом по общепринятой методике, а также коррекция гипопроteinемии, гипоальбуминемии, факторов плазменного гемостаза, водно-электролитных нарушений, КОС. Обязательно учитывалась тяжесть энцефалопатии и отека мозга, скорость почасового диуреза, уровень ЦВД и другие параметры гемодинамики.

С целью снижения образования аммиака, токсинов, профилактики и лечения гнойно-септических осложнений назначались антибиотики (цефалоспорины III–IV поколений (ципрофлоксацин, ванкомицин, миронем и др.) и противогрибковые препараты (флюканозол и др.), которые давали положительный эффект лечения. Избирательно для подавления аммиак-продуцирующей кишечной флоры использовали метронидазол или неомидин (возможны нефро-, нейро-, ототоксиченный эффекты).

Для стимуляции перистальтики кишечника и усиленной экскреции токсических веществ применялся раствор лактулозы (дюфалак, нормазе) внутрь по 30-50 мл ежедневно или *per rectum* (300 мл дюфалака на 700 мл теплой воды).

Препаратом выбора считался Гепа-Мерц, который назначался внутрь по 1-2 пакетика (на 200 мл жидкости) 3 раза в сутки с последующим замещением на пероральное применение гепамина 0,25-0,3 г на кг сутки.

С целью связывания в ЖКТ эндотоксинов, профилактики и коррекции дисбиоза применялись энтеросорбенты и эубиотики. Препаратами выбора

были: дюфалак по 20 мл - 3 раза в день; полифепан внутрь за 1-1,5 часа до приема пищи и лекарств по 0,5-1 г/кг 3-4 раза в сутки; полисорб по 0,1-0,2 г/кг массы тела (6-12 г) 3 раза в день; энтеросгель внутрь по 15 г - 3 раза в день.

Обязательным компонентом лечения были монопробиотики - секстафаг (пиобактериофаг) по 20 мл - 2 раза в день за 1 час до еды, бифидум-бактерин по 5 доз - 3 раза в день за 30 мин до еды, энтерожермин по 1 флакону - 3 раза в день через 8 часов; полипробиотики - лацидофил по 1-2 капсуле 3 раза в день; комбинированные - линекс форте по 1 капсуле в день. Курс составлял от 14 до 20 дней.

Особое внимание уделялось таким компонентам ОПечН, как энцефалопатии и отек головного мозга, признаки которых динамически мониторировались.

Для профилактики, лечения отека головного мозга и внутричерепной гипертензии (ВЧГ) применялись мероприятия общего характера: возвышенное положение головного конца кровати на 30° и гипотермия головного мозга; коррекция гипо- или гиперволемии; поддержание мозгового перфузионного давления более 50 мм рт.ст.; мониторинг и поддержание ВЧД менее 15 мм рт.ст. и S_vO_2 в пределах 55-85%; профилактика перепадов АД, лечение гипоксемии и гиперкапнии; профилактика и ограничение тактильных и трахеальных раздражений.

ВЧГ лечили умеренной гипотермией 32-33°C (уменьшает ВЧД и улучшает мозговой кровоток); инфузиями маннитола 0,5-1 г/кг - 20% раствора, вводят в течение 20 мин, при необходимости повторно, пока осмолярность плазмы не достигнет 310 мОсм/л; гипервентиляцией, уровень pCO_2 в пределах 28-30 мм рт.ст.; седацией барбитуратами, снижающей потребление кислорода мозгом, ВЧД и улучшающей S_vO_2 в яремной вене; экстракорпоральной коррекцией - непрерывная вено-венозная ГФ при олигурии и гиперосмолярности более 310 мОсм/л.

Одним из основных признаков ОПечН является ПЭ, которая связана с отеком мозга, повышением внутричерепного давления, коллоидно-осмотического давления, нарушением осмолярности крови, а также эндотелиальной дисфункцией, уремической интоксикацией, нарушениями микроциркуляции и реологии, что в конечном итоге приводит к гипоксии смешанного генеза и полиорганной недостаточности.

При проведении комплексной консервативной терапии больным ОПечН с ПЭ, отеком головного мозга, а также острым почечным повреждением (ОПП) необходимо исходить из патофизиологического фона в каждом конкретном случае, стадии и периода заболевания, развившихся осложнений с учетом того, что некоторые лекарственные препараты и реанимационные пособия вызывают ряд взаимоисключающих патологических ситуаций. Таким негативным и взаимоисключающим моментом в лечении данной категории больных являются применение диуретиков (фуросемид, маннит, маннитол и др.), так как при 2 и 3 стадиях ОПП по классификации RIFL после проведения пробы они противопоказаны, хотя являются базисными препаратами при отеке мозга и легких.

Наиболее часто ОПечН осложняется гемодинамическими нарушениями, которые проявляются в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности - 52 (86,7%), и более чем в 50,0% наблюдался гепатorenальный синдром с развитием ОПП, в основном, в 1 стадии риска (диурез $<0,5$ мл/кг/ч ≥ 6 часов) или 2 стадии повреждения (диурез $<0,5$ мл/кг/ч ≥ 12 часов), у незначительного количества пациентов отмечалась 3 стадия недостаточности (диурез $<0,3$ мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12).

10 больным ОПечН для купирования ПЭ, отека головного мозга мы применяли комбинированную комплексную интенсивную терапию с включением в программу консервативной терапии и метода мембранной технологии - изолированной ультрафильтрации (ИУФ). Рассчитывалось КОД крови по формуле:

КОД= $0,33 \times \text{общий белок}$ (норма 21-25 мм рт ст);

Осмолярность крови $\text{Росм} = \text{Na}^+ \times 2 + \text{мочевина} + \text{глюкоза}$ (норма 285-286 мосмль/л).

Далее для повышения КОД крови больного проводилась инфузия маннитола 1 г/кг массы в течение 20-30 минут для перераспределения жидкости из интерстициального пространства в сосудистую систему. Через 30 минут после инфузии подключался вено-венозный доступ через обычный роликовый насос или аппарат Fresenius 4008S с применением гемодиализаторов (в качестве гемофильтра могут использоваться полисульфоновые гемодиафильтры F-60 и HF-80 или диализатор с высокопоточной high flux мембраной HPS 6-8). Эффективность гемофильтров основана на принципе конвекционного масс-переноса, когда с большим объемом жидкости через крупные поры мембран, которые обладают высокими диффузионными и конвективными свойствами, удаляются также токсические вещества, что моделирует фильтрационную функцию почки. За 1 сеанс ИУФ по мере необходимости возможна экстракция до 10 литров внутрисосудистой жидкости, а также токсичных гидрофильных и амфифильных компонентов, что способствует перераспределению жидкости из интерстиция, выраженному снижению токсичности, уменьшению отека головного мозга и легких, приводящие к значительному клиническому снижению проявлений ПЭ.

При сильном возбуждении или коме больным ОПечН проводилась интубация с последующей ИВЛ.

В обязательном порядке в КИТ включались блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы (омепразол/эзомепразол 40 мг/сут. и др.) и антацидные препараты (фосфалюгель 20% 16 гр 3 раза в день) для профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Для улучшения метаболизма, повышения антиоксидантной защиты, стабилизации клеточных мембран и восстановления структуры гепатоцитов в интенсивной терапии широко применялись антиоксидантные и мембраноста-

билизирующие препараты: эссенциальные фосфолипиды, витамины группы В, С, α -токоферол, гептрал и др.

Лечение коагулопатии и ДВС осуществлялось избирательно с учетом нарушения звеньев гемостаза (свертывания, антисвертывания и фибринолиза). ИТТ проводилась с осторожностью, так как гиперволемиа создает высокий риск развития отека мозга. Свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат, тромбоциты, отмытые эритроциты применяли согласно протоколу, утвержденному МЗиСЗН РТ. В особых избирательных случаях применялся рекомбинантный активированный VII фактор свертывания, что предотвращало перегрузку жидкостью и стабилизировало систему гемостаза.

Нутриционная поддержка осуществлялась на общепринятых принципах: динамический контроль уровней белков и альбумина, углеводов, гликемии и липидного спектра; предпочтительнее энтеральное, чем парентеральное питание; ограничение жидкости до 75% от потребности; коррекция электролитов и КОС; болюсное введение 10-20% растворов глюкозы для поддержания её концентрации в крови около 4 ммоль/л и оптимальной осмолярности крови 285-295мосм/л; ограничение поступления натрия;

Для коррекции нарушений гипопротеинемии и аминокислотного дисбаланса использовались сбалансированные аминокислотные растворы (аминостерил-гепа, аминок-плазмаль-гепа), а также 10-20% растворы глюкозы с витаминами группы В и С, 10-20% альбумин.

Для коррекции эндотелиальной дисфункции, балансировки гомеостаза, снижения уровня ЛГ и нарушений кровообращения в программу КИТ мы включили L-аргинин, который вводили внутривенно капельно 1-2 раза в сутки по 4-6 г (20-30 мл), разведенный в 100-150 мл 5-10% глюкозы, со скоростью 60-70 капель в минуту, при тяжелых и крайне тяжелых состояниях суточная доза доходила до 40 г в течение 7 дней.

Респираторную терапию проводили в комплексе стандартного лечения при признаках гипоксии, показанием к проведению ИВЛ являлись: прогрес-

сирующее угнетение уровня сознания; кома или нарушение уровня сознания по шкале комы Глазго 9 баллов и ниже; тахипноэ более 40 в минуту или брадипноэ менее 12 в мин.; появление патологического дыхания; снижение сатурации $\text{SaO}_2 < 90\%$; ЖЕЛ менее 15 мл/кг; максимальное давление на вдохе 25 см. вод. ст; максимальное давление на выдохе 40 см. вод. ст; PaO_2 менее 60 мм рт.ст; объем выдыхаемого воздуха менее 5 мл/кг и отрицательное давление на вдохе менее 30 мм вод.ст.

При развитии на фоне ОПечН признаков острого легочного повреждения (ОЛП) лечение и коррекция проводились согласно протоколу ведения больных: «Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого легочного повреждения и острого респираторного дистресс-синдрома», который разработан в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 августа 1999 г. №303 «О введении в действие отраслевого стандарта «Протоколы ведения больных».

5.2. Показатели гомеостаза и гемодинамики после комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления при острой печеночной недостаточности

Исходя из целей и задач, в комплексную терапию ОПечН, кроме описанного выше лечебно-тактического алгоритма КИТ, включали экстракорпоральную гемокоррекцию: 26 больным 2ВС 1 подгруппы мы проводили КИТ+ВОПФ; 10 больным 2ВС 2 подгруппы - КИТ + ВОПФ+НЭОК; 10 больным 2ВС 3 подгруппы - КИТ + СрОПФ+НЭОП +реинфузии детоксицированной плазмы (таблицы 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5).

5.2.1. Некоторые показатели гомеостаза

(токсичность, гемостаз, реология, КОС, газы и электролиты крови)

При поступлении в клинику у больных ОПечН отмечался СЭИ: 1 степени у 23,3% пациентов 2А подгруппы со средней тяжестью; 2 степени у 60,0% 2В подгруппы с тяжелым состоянием; 3 степени у 16,7% 2С подгруппы с крайне тяжелым состоянием.

В связи с выраженной эндогенной интоксикацией больным 2В и 2С подгрупп 2 проспективной группы в программу КИТ наравне с консервативными методами лечения нами включены методы экстра- и интракорпоральной коррекции.

Исходя из целей и задач исследования, нами проведен сравнительный анализ влияния методов КИТ на показатели гомеостаза (токсичность, гемостаз, реология, КОС, газы и электролиты крови). 14 (23,3%) больным со средней тяжестью 2А подгруппы нами проведена оптимизированная консервативная терапия. 26 больным мы провели КИТ + ВОПФ, их условно мы обозначили как 2ВС 1 подгруппу. 10 больным 2ВС 2 подгруппы проводили КИТ + ВОПФ + НЭХОК; 10 больным 2ВС 3 подгруппы - КИТ + СрОПФ + НЭХОП (таблица 5.1).

Как видно из данных таблицы 5.1, показатели билирубина, АлТ, АсТ у больных ОПечН после лечения имеют четкую динамику снижения во всех подгруппах, по сравнению с показателями при поступлении в клинику до начала терапии. Так, эти показатели оказались достоверно снижены: в 2А подгруппе на 35,3% ($p < 0,001$), 33,4% ($p < 0,001$) и на 33,3% ($p < 0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 40,1% ($p < 0,001$), 42,3% ($p < 0,001$) и на 41,2% ($p < 0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 52,3% ($p < 0,001$), 47,4% ($p < 0,001$) и на 46,4% ($p < 0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 56,9% ($p < 0,001$), 52,3% ($p < 0,001$) и на 51,9% ($p < 0,001$) соответственно. Сравнительный анализ по отношению к контрольной группе здоровых показал, что после 1 сеанса процедуры и проведения консервативной терапии эти показатели еще оставались повышенными: в 2А подгруппе били-

рубин на 98,9%, АЛТ и АСТ в пределах нормативных значений; в 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах отмечалось повышение билирубина от 2 до 3,5 раз и статистически недостоверное повышение ферментов (таблица 5.1), что требовало дальнейшей экстракорпоральной коррекции в 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах. При межподгрупповом сравнении концентраций билирубина, АлТ, АсТ в зависимости от методики экстракорпоральной коррекции выявлена эффективность в отношении амфифильных токсических веществ от комбинированной технологии в 2ВС 2 подгруппе, которые получали КИТ + ВОПФ + НЭХО крови, а также 2ВС 3 подгруппы - КИТ + СрОПФ + НЭХО плазмы. Но более выраженный эффект отмечался в третьей 2ВС 3 подгруппе (таблица 5.1).

Низкомолекулярная гидрофильная фракция крови, включающая мочевины и креатинин, у наблюдаемых нами больных при поступлении была в 3-5 раз выше нормативных значений.

Анализ показателей мочевины и креатинина после лечения показал их достоверное снижения во всех подгруппах, по сравнению с показателями при поступлении. Содержание мочевины и креатинина оказалось достоверно сниженным: в 2А подгруппе на 44,23% ($p<0,001$) и на 30,1% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 52,77% ($p<0,001$) и на 42,9% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 54,64% ($p<0,001$) и на 53,0% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 54,64% ($p<0,001$) и на 60,1% ($p<0,001$) соответственно. Сравнительный анализ по отношению к контрольной группе здоровых показал, что после 1 сеанса процедуры и проведения консервативной терапии эти показатели составляли: в 2А подгруппе мочевина $10,5\pm 0,3$ ммоль/л и креатинин $133,2\pm 0,3$ ммоль/л; в 2ВС 1 подгруппе мочевина $12,6\pm 0,2$ ммоль/л и креатинин $134,2\pm 0,3$ ммоль/л; в 2ВС 2 подгруппе - $11,9\pm 0,2$ ммоль/л и $142,2\pm 0,5$ ммоль/л; в 2ВС 3 подгруппе - $11,1\pm 0,3$ ммоль/л и $147,6\pm 0,3$ ммоль/л, соответственно, т.е. фактически еще незначительно оставались повышенными (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Показатели токсичности крови у больных ОПечН по подгруппам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП

Показатели	2.1 подгруппа n=14 (23,3%)	2ВС 1 подгруппа n=26 (60,0%)	2ВС 2 подгруппа n=10 (16,7%)	2ВС 3 подгруппа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	p
1	2	3	4	5	6	7
Билирубин, ммоль/л	26,7±0,4	52,5±0,3	59,3±0,5	69,3±0,4	13,4±0,3	p<0,001*
	98,9 <i>p₁<0,001*</i>	292,0 <i>p₁<0,001*</i>	342,3 <i>p₁<0,001*</i>	417,2 <i>p₁<0,001*</i>		
	35,3 <i>p₂<0,001*</i>	40,1 <i>p₂<0,001*</i>	52,3 <i>p₂<0,001*</i>	56,9 <i>p₂<0,001*</i>		
АЛТ, нмоль/с.л	193,4±0,5	196,5±0,3	197,5±0,5	195,9±0,6	220,5±0,3	p<0,001*
	-12,2 <i>p₁<0,001*</i>	-10,9 <i>p₁<0,001*</i>	-10,4 <i>p₁<0,001*</i>	-11,1 <i>p₁<0,001*</i>		
	33,4 <i>p₂<0,001*</i>	42,3 <i>p₂<0,001*</i>	47,4 <i>p₂<0,001*</i>	52,3 <i>p₂<0,001*</i>		
АсТ, нмоль/с.л	153,7±0,3	182,8±0,4	185,3±0,4	183,1±0,4	175,0±0,3	p<0,001*
	-12,1 <i>p₁<0,001*</i>	4,4 <i>p₁<0,001*</i>	5,9 <i>p₁<0,001*</i>	4,6 <i>p₁<0,001*</i>		
	33,3 <i>p₂<0,001*</i>	41,2 <i>p₂<0,001*</i>	46,4 <i>p₂<0,001*</i>	51,9 <i>p₂<0,001*</i>		
Мочевина, ммоль/л	10,5±0,3	12,6±0,2	11,9±0,2	11,1±0,3	5,9±0,2	p<0,001*
	31,2 <i>p₁<0,001*</i>	43,7 <i>p₁<0,001*</i>	52,3 <i>p₁<0,001*</i>	59,6 <i>p₁<0,001*</i>		
	44,23 <i>p₂<0,001*</i>	52,77 <i>p₂<0,001*</i>	-54,64 <i>p₂<0,001*</i>	-54,64 <i>p₂<0,001*</i>		
Креатинин, мкмоль/л	133,2±0,3	134,2±0,3	142,2±0,5	147,6±0,3	105,6±0,2	p<0,001*
	26,2 <i>p₁<0,001*</i>	27,1 <i>p₁<0,001*</i>	34,6 <i>p₁<0,001*</i>	39,8 <i>p₁<0,001*</i>		
	30,1 <i>p₂<0,001*</i>	42,9 <i>p₂<0,001*</i>	53,0 <i>p₂<0,001*</i>	60,1 <i>p₂<0,001*</i>		
МСМ λ= 254 нм	0,5±0,05	0,6±0,04	0,5±0,04	0,5±0,03	0,2±0,01	p<0,001*
	193,6 <i>p₁<0,001*</i>	268,1 <i>p₁<0,001*</i>	211,4 <i>p₁<0,001*</i>	197,0 <i>p₁<0,001*</i>		
	32,9 <i>p₂=0,006*</i>	41,1 <i>p₂<0,001*</i>	54,7 <i>p₂<0,001*</i>	60,4 <i>p₂<0,001*</i>		
МСМ λ= 280 нм	0,6±0,03	0,7±0,03	0,6±0,04	0,5±0,04	0,2±0,01	p<0,001*
	236,0 <i>p₁<0,001*</i>	317,2 <i>p₁<0,001*</i>	237,2 <i>p₁<0,001*</i>	218,7 <i>p₁<0,001*</i>		
	32,8 <i>p₂<0,001*</i>	40,9 <i>p₂<0,001*</i>	55,9 <i>p₂<0,001*</i>	61,3 <i>p₂<0,001*</i>		

1	2	3	4	5	6	7
МДА, нмоль/ мл	69,5±0,8	81,6±0,5	81,2±0,6	79,8±0,4	76,8±0,9	p<0,001*
	-9,5 $p_1<0,001^*$	6,3 $p_1<0,001^*$	5,7 $p_1=0,019^*$	3,9 $p_1=0,223$		
	29,3 $p_2<0,001^*$	32,2 $p_2<0,001^*$	35,4 $p_2<0,001^*$	39,1 $p_2<0,001^*$		
СОД ед. акт/мг	1,4±0,05	1,0±0,04	0,9±0,09	0,7±0,05	2,2±0,05	p<0,001*
	-38,6 $p_1<0,001^*$	-53,2 $p_1<0,001^*$	-60,1 $p_1<0,001^*$	-66,7 $p_1<0,001^*$		
	28,9 $p_2<0,001^*$	31,3 $p_2<0,001^*$	34,9 $p_2<0,001^*$	38,9 $p_2<0,001^*$		
НТ, ед в 1 мл	17,7±0,4	27,9±0,2	29,9±0,6	25,6±0,5	13,5±0,4	p<0,001*
	30,8 $p_1<0,001^*$	106,5 $p_1<0,001^*$	121,2 $p_1<0,001^*$	89,4 $p_1<0,001^*$		
	33,1 $p_2<0,001^*$	35,9 $p_2<0,001^*$	40,1 $p_2<0,001^*$	54,5 $p_2<0,001^*$		
ЦИК, усл. ед.	34,2±0,5	54,5±0,5	54,6±0,7	44,8±0,5	14,7±0,3	p<0,001*
	132,3 $p_1<0,001^*$	270,8 $p_1<0,001^*$	271,2 $p_1<0,001^*$	204,6 $p_1<0,001^*$		
	32,1 $p_2<0,001^*$	36,1 $p_2<0,001^*$	39,9 $p_2<0,001^*$	53,5 $p_2<0,001^*$		
ИИ, усл. ед.	7,8±0,3	11,8±0,3	13,1±0,4	12,7±0,4	6,5±0,3	p<0,001*
	20,1 $p_1=0,070$	80,9 $p_1<0,001^*$	100,9 $p_1<0,001^*$	95,4 $p_1<0,001^*$		
	30,3 $p_2<0,001^*$	35,4 $p_2<0,001^*$	40,1 $p_2<0,001^*$	50,0 $p_2<0,001^*$		
Тест пара- мений, мин	25,6±0,3	19,3±0,3	17,4±0,4	14,1±0,3	27,3±0,3	p<0,001*
	-6,1 $p_1=0,008^*$	-29,5 $p_1<0,001^*$	-36,3 $p_1<0,001^*$	-48,5 $p_1<0,001^*$		
	40,1 $p_2<0,001^*$	43,7 $p_2<0,001^*$	60,2 $p_2<0,001^*$	69,3 $p_2<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – до к после.

При межподгрупповом сравнении содержания мочевины и креатинина в зависимости от методики экстракорпоральной коррекции выявлена эффективность в отношении низкомолекулярной гидрофильной фракции токсических в 2ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах, которым применялось НЭХО крови и плазмы в комбинации со средне- и высокообъемным плазмоферезом. Выраженный эффект при этом отмечался при НЭХО плазмы и ее последующей реинфузии в третьей 2ВС 3 подгруппе (таблица 5.1).

Эти процессы связаны не только с положительными и выраженными эффектами детоксикации гипохлоритом натрия, но и восстановлением функции почек, которые также элиминировали низкомолекулярные токсические гидрофильные компоненты и часть спектра МСМ.

Коррекция процессов катаболизма, подавление протеолиза и липолиза, а также проведенная антиоксидантная терапия в комплексе консервативной терапии, применение мембранных и окислительных технологий крови и плазмы способствовали значительному снижению основного маркера интоксикации - МСМ - и клиническому улучшению состояния больных ОПечН.

Исследования оптической плотности сыворотки крови у больных с ОПечН при поступлении в зависимости от тяжести показали, во всех подгруппах она динамически нарастала в несколько раз как при $\lambda = 254$, так и при $\lambda = 280$ нм, по сравнению с контрольной группой.

Анализ оптической плотности сыворотки крови после лечения при определении показателя МСМ при $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм показал их достоверное снижения во всех подгруппах, по сравнению с показателями при поступлении. Показатели МСМ оказались достоверно снижены при $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм: в 2А подгруппе на 32,9% ($p < 0,001$) и на 32,8% ($p < 0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 41,1% ($p < 0,001$) и на 40,9% ($p < 0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 54,7% ($p < 0,001$) и на 55,9% ($p < 0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 60,4% ($p < 0,001$) и на 61,3% ($p < 0,001$) соответственно. Сравнительный анализ по отношению к контрольной группе здоровых показал, что после процедуры и проведения КИТ количество МСМ при $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм все еще составляло: в 2А подгруппе $0,5 \pm 0,005$ усл.ед и $0,6 \pm 0,003$ усл.ед, что превышает норму в 1,5-2 раза; в 2ВС 1 подгруппе $0,6 \pm 0,004$ усл.ед и $0,7 \pm 0,003$ усл.ед - выше нормы 1,5-2,5 раза; в 2ВС 2 подгруппе $0,5 \pm 0,004$ усл.ед и $0,6 \pm 0,04$ усл.ед - выше в 1,5-2 раза; в 2ВС 3 подгруппе $0,5 \pm 0,003$ усл.ед и $0,5 \pm 0,004$ усл.ед - выше нормы в 1,5 (таблица 5.1).

При межподгрупповом сравнении показателя МСМ при двух оптических плотностях $\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм в зависимости от методики коррекции выявлена значительная достоверная эффективность элиминации и детоксикации в отношении пула олигопептидов средней массы в 2ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах, которым применялась технология НЭХО крови и плазмы в комбинации со средне- и высокообъемным плазмоферезом. В 2А подгруппе выявлено умеренное воздействие на этот спектр, а в 2ВС 2 подгруппе, где проводили ВОПФ, - положительное достаточно выраженное воздействие по элиминации МСМ. При этом исследования показали, более высокую эффективность комбинированной мембранной и окислительной технологий, более выраженный эффект отмечался при НЭХО плазмы и ее последующей реинфузии в третьей 2ВС 3 подгруппе (таблица 5.1).

Антиоксидантная терапия, коррекция нарушения микроциркуляции и метаболического ацидоза, гипоксии, а также процессы стабилизации мембран сосудов при лечении больных с ОПечН обусловили положительные результаты во всех подгруппах 2 проспективной группы.

Анализ маркеров ПОЛ и антиоксидантной защиты, амфифильных метаболитов - МДА и СОД - после лечения показал процессы сбалансирования этих механизмов у больных ОПечН, по сравнению с показателями до лечения.

Содержание МДА и СОД оказалось достоверно снижено: в 2А подгруппе на 29,3% ($p < 0,001$) и на 28,9% ($p < 0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 32,2% ($p < 0,001$) и на 31,3% ($p < 0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 35,4% ($p < 0,001$) и на 34,9% ($p < 0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 39,1% ($p < 0,001$) и на 38,9% ($p < 0,001$) соответственно. Сравнительный анализ по отношению к контрольной группе здоровых показал, что после процедуры и проведения КИТ количество МДА и СОД составляло: в 2А подгруппе $69,5 \pm 0,8$ нмоль/мл и $1,4 \pm 0,005$ акт/мг; в 2ВС 1 подгруппе - $81,6 \pm 0,5$ нмоль/мл и $1,0 \pm 0,04$ акт/мг; в 2ВС 2 подгруппе - $81,2 \pm 0,6$ нмоль/мл и $0,9 \pm 0,009$ акт/мг; в 2ВС 3 подгруппе - $79,8 \pm 0,4$ нмоль/мл

и $0,7 \pm 0,005$ акт/мг соответственно (таблица 5.1). Необходимо отметить, что тем больным, которым в лечении применялся гипохлорит натрия непосредственно внутривенным введением в кровь, он, как сильный окислитель, влиял на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в сторону их увеличения, но проводимая антиоксидантная терапия нивелировала это воздействие, что в конечном итоге приводило к сбалансированности МДА и СОД. В то же время использование гипохлорита натрия в плазме имело более сглаженный эффект, так как при температуре 4°C в течении 8-12 часов происходила криопреципитация этих токсических веществ и активация антиоксидантов, что стабилизировало баланс МДА и СОД. Таким образом, при межподгрупповом сравнении показателей МДА и СОД в зависимости от методики коррекции выявлено, что более высокую эффективность оказала комбинация СрОПФ+НЭХОП+реинфузия детоксицированной плазмы которую проводили 2ВС 3 подгруппе больных ОПечН (таблица 5.1).

У больных ОПечН изучение фракции и маркеров токсичности олигопептдов высокой массы (НТ, ЦИК) при поступлении выявило значительное их повышение, по сравнению с контрольной группой.

Анализ содержания НТ и ЦИК после лечения показал их достоверное снижение во всех подгруппах, по сравнению с показателями при поступлении: в 2А подгруппе на 33,1% ($p < 0,001$) и на 32,1% ($p < 0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 35,9% ($p < 0,001$) и на 36,1% ($p < 0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 40,1% ($p < 0,001$) и на 39,9% ($p < 0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 54,5% ($p < 0,001$) и на 53,5% ($p < 0,001$) соответственно. В то же время сравнительный анализ НТ и ЦИК по отношению к контрольной группе выявил их наличие в системе циркуляции: в 2А подгруппе $17,7 \pm 0,4$ ед. в 1 мл и $34,2 \pm 0,5$ усл.ед, что незначительно выше нормы; 2ВС 1 подгруппе $27,9 \pm 0,2$ ед. в 1 мл и $54,5 \pm 0,5$ усл.ед, что выше нормы в 2-3 раза; в 2ВС 2 подгруппе $29,9 \pm 0,6$ ед. в 1 мл и $54,6 \pm 0,7$ усл.ед, что выше в 1,5-2 раза; в 2ВС 3 подгруппе $25,6 \pm 0,5$ ед. в 1 мл и $44,8 \pm 0,5$ усл.ед, - выше нормы в 1,5 раза (таблица 5.1). Таким образом, при

межподгрупповом сравнении этих показателей в зависимости от методики экстракорпоральной коррекции выявлена достоверная эффективная элиминация и детоксикация в отношении пула олигопептидов высокой массы в 2ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах, которым применялась технология НЭХО крови и плазмы в комбинации со средне- и высокообъемным плазмоферезом. Однако более выраженный эффект отмечался при НЭХО плазмы и ее последующей реинфузии в третьей 2ВС 3 подгруппе (таблица 5.1).

Анализ интегральных показателей общей интоксикация организма - ИИ и ВВП - после лечения свидетельствует о достоверном их снижении у больных ОПечН, по сравнению с показателями при поступлении.

Показатель ИИ оказался достоверно снижен, а время выживания параметрий соответственно увеличено: в 2А подгруппе на 30,3% ($p<0,001$) и на 40,1% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 35,4% ($p<0,001$) и на 43,7% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 40,1% ($p<0,001$) и на 60,2% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 50,0% ($p<0,001$) и на 69,3% ($p<0,001$) соответственно. Анализ данных ИИ и ВВП по отношению к контрольной группе показал, что, несмотря на проведенную КИТ с включением современных технологий ВОПФ и ВОПФ+НЭОК и СрОП+НЭОП, в 2ВС 1 подгруппе остается незначительная интоксикация, так как ИИ составляет $7,8\pm0,3$ усл.ед, ВВП составляет $25,6\pm0,3$ мин, что фактически находится на уровне нижней границы нормы; в 2ВС 1 подгруппе - $11,8\pm0,3$ усл.ед и $19,3\pm0,3$ мин, что соответствует СЭИ 1 степени. В 2ВС 2 подгруппе - $13,1\pm0,4$ ед. и $17,4\pm0,4$ усл.ед. - СЭИ 1 степени. В 2ВС 3 подгруппе - $12,7\pm0,4$ ед. и $14,2\pm0,3$ усл.ед., т.е. отмечается СЭИ 1-2 степени, так как исходно эти больные находились в крайне тяжелом состоянии, и эндогенная интоксикация находилась на уровне 3 степени (таблица 5.1).

Таким образом, исследования, проведение после КИТ у 2А группы с консервативной терапией, показали, что при средне тяжелом течении ОПечН достаточно проведения стандартной протокольной терапии, при которой уровень токсичности крови снижается и процессы детоксикации и элимина-

ции токсических веществ компенсируются за счет других детоксикационных систем организма. При этом необходимо отметить, что в этом случае в большей степени удаляются низкомолекулярные гидрофильные вещества и часть МСМ, а гидрофобные и высокой массы не удаляются. В 2ВС 1 подгруппе выявлено, что ВОПФ фактически только элиминирует весь спектр токсических веществ, но эффективность этой методики ограничена объемом эксфузируемой плазмы. При ВОПФ срабатывает «дренирующий эффект», за счет чего также повышается эффективность методики. Выраженный эффект элиминации и детоксикации всего спектра токсических соединений получен при комбинировании КИТ+ВОПФ+НЭХОК, но при данной методике имеется ряд негативных воздействий непосредственно на систему гемостаза при ОПечН, так как исходно присутствует гипокоагуляция и необходима достаточная коррекция свертывающей системы больных. Особый интерес для этой категории больных представляет комбинация КИТ+ВОПФ+НЭХОП, так как она практически не воздействует негативно на клетки крови и систему гемостата за *in vivo*, не дает побочных эффектов, а также имеется дополнительный эффект детоксикации вследствие нахождения плазмы в гипотермии, вызывая дополнительную криопреципитацию криобелков, что потенцирует методику НЭХОП.

Таким образом, больным ОПечН для коррекции СЭИ 1 степени рекомендуется проведение консервативной КИТ, при 2-3 степенях - КИТ+ВОПФ+НЭОК. Экстракорпоральную коррекцию рекомендуется проводить «интенсивным методом» в течение 24-48 часов 3-4 сеанса.

Исследования функционального состояния всех звеньев гемостаза и реологии крови у больных ОПечН при поступлении в клинику показали, что возникает дисбаланс свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем гемостаза, с проявлениями гипокоагуляции, коагулопатии потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, развитием ДВС-синдрома с увеличением продуктов

деградации фибрина и фибриногена, на фоне анемии разной степени выраженности, повышения вязкости и нарушения реологии крови.

Нами изучено функциональное состояние гемостаза, а также реология крови после КИТ, методов экстракорпоральной коррекции и в динамике процесса (таблица 5.2).

Необходимо отметить, что больным 2А подгруппы, у которых наблюдался ДВС-синдром в стадии гиперкоагуляции, в КИТ включался нефракционированный гепарин 50-100 МЕ/кг на 150 мл 0,9% раствора NaCl или СЗП со скоростью 60 капель/мин до тех пор, пока ВСК по Ли-Уайту не увеличивалось до 8-10 минут. Возмещение дефицита АТ III и других антикоагулянтов осуществлялось СЗП в дозе 5-10 мл/кг. В то же время больным 2ВС 1, 2 ВС 2 и 2 ВС 3 подгрупп, у которых развился ДВС-синдром в стадии гиперкоагуляции с коагулопатией потребления, также применялся гепарин 30-50 МЕ/кг массы тела на 0,9% NaCl или СЗП. Им вводили контрикал (50 тыс. ЕД), гордокс (300 тыс. ЕД), СЗП 10-15 мл/кг через 10-15 мин после гепарина, тромбоконцентрат в лечебной дозе). При наличии у этих больных ДВС с гипокоагуляцией с активацией фибринолиза для снижения фибринолитической активности применяли в/в контрикал до 100 тыс. ЕД или гордокс до 500 тыс. ЕД, СЗП в дозе 20-25 мл/кг через 10-15 мин после антифибринолитиков.

При наличии гиперкоагуляции или гипокоагуляции после коррекции системы гемостаза во время применения ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК или СрОПФ+НЭХОП индивидуально осуществлялся подбор методом общей гепаринизации болюсно 10 тыс. Ед или регионарной гепаринизации с инактивацией гепарина после мембраны протамин сульфатом натрия.

Сравнение параметров ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО, фибриногена, тромбоцитов после лечения показало стабилизации свертывающего звена гемостаза. Несмотря на то, что ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ были удлинены и МНО увеличены из-за гепаринизации, по сравнению к контрольной группой, то факторы свертывания - фибриноген и тромбоциты - соответственно ком-

пенсировались и составили: в 2А стали $3,0 \pm 0,06$ г/л и $182,4 \pm 0,5 \times 10^9 \text{л}^{-1}$, в 2ВС 1 подгруппе $2,6 \pm 0,05$ г/л и $166,7 \pm 0,5 \times 10^9 \text{л}^{-1}$; в 2ВС 2 подгруппе $2,4 \pm 0,1$ г/л и $151,5 \pm 0,4 \times 10^9 \text{л}^{-1}$; в 2ВС 3 подгруппе $2,2 \pm 0,008$ г/л и $143,7 \pm 0,6 \times 10^9 \text{л}^{-1}$ (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Показатели гемостаза, реологии крови у больных ОПечН по подгруппам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭОК, СрОПФ+НЭОП

Показатели	2.1 подгруппа n=14 (23,3%)	2ВС 1 подгруппа n=26 (60,0%)	2ВС 2 подгруппа n=10 (16,7%)	2ВС 3 подгруппа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	Р
1	2	3	4	5	6	7
ВСК по Ли-Уайту, мин	9,5±0,3	10,3±0,3	11,4±0,4	12,3±0,4	6,7±0,2	p<0,001*
	41,8 p ₁ <0,001*	53,7 p ₁ <0,001*	70,1 p ₁ <0,001*	83,6 p ₁ <0,001*		
	82,7 p ₂ <0,001*	15,7 p ₂ =0,001*	15,2 p ₂ =0,026*	12,8 p ₂ =0,066		
АЧТВ, сек	46,1±0,4	137,9±0,4	151,6±0,4	147,2±0,4	37,4±0,2	p<0,001*
	23,3 p ₁ <0,001*	268,7 p ₁ <0,001*	305,2 p ₁ <0,001*	293,5 p ₁ <0,001*		
	43,6 p ₂ <0,001*	183,2 p ₂ <0,001*	199,5 p ₂ <0,001*	180,3 p ₂ <0,001*		
МНО	1,2±0,05	3,7±0,04	4,3±0,04	4,7±0,06	0,9±0,03	p<0,001*
	25,9 p ₁ =0,010*	293,6 p ₁ <0,001*	361,6 p ₁ <0,001*	400,8 p ₁ <0,001*		
	39,2 p ₂ <0,001*	170,3 p ₂ <0,001*	182,5 p ₂ <0,001*	176,4 p ₂ <0,001*		
Фибриноген, г/л	3,0±0,06	2,6±0,05	2,4±0,1	2,2±0,08	3,2±0,04	p<0,001*
	-5,5 p ₁ =0,692	-17,5 p ₁ <0,001*	-26,3 p ₁ <0,001*	-32,6 p ₁ <0,001*		
	12,0 p ₂ <0,001*	32,0 p ₂ <0,001*	27,5 p ₂ <0,001*	26,9 p ₂ <0,001*		
АТ III, %	92,8±0,6	127,2±0,5	135,3±0,7	133,2±0,6	87,6±0,2	p<0,001*
	5,9 p ₁ <0,001*	45,2 p ₁ <0,001*	54,5 p ₁ <0,001*	52,1 p ₁ <0,001*		
	42,1 p ₂ <0,001*	111,3 p ₂ <0,001*	134,1 p ₂ <0,001*	140,5 p ₂ <0,001*		
ФАК, %	16,3±0,4	17,8±0,4	19,2±0,5	18,9±0,6	16,5±0,2	p<0,001*
	-1,0 p ₁ =0,997	-7,8 p ₁ =0,066	16,6 p ₁ =0,001*	14,4 p ₁ =0,004*		
	19,2 p ₂ <0,001*	57,4 p ₂ <0,001*	97,3 p ₂ <0,001*	130,2 p ₂ <0,001*		

1	2	3	4	5	6	7
Д-димер нг/мл	361,2±0,7	391,2±0,4	335,9±0,5	304,6±0,8	200,3±0,4	p<0,001*
	80,3 $p_1<0,001^*$	95,3 $p_1<0,001^*$	67,7 $p_1<0,001^*$	52,1 $p_1<0,001^*$		
	12,0 $p_2<0,001^*$	30,2 $p_2<0,001^*$	46,3 $p_2<0,001^*$	55,9 $p_2<0,001^*$		
Тромбоциты × 10 ⁹ л ⁻¹	182,4±0,5	166,7±0,5	151,5±0,4	143,7±0,6	220,8±0,3	p<0,001*
	-17,4 $p_1<0,001^*$	-24,5 $p_1<0,001^*$	-31,4 $p_1<0,001^*$	-34,9 $p_1<0,001^*$		
	12,0 $p_2<0,001^*$	13,5 $p_2<0,001^*$	15,2 $p_2<0,001^*$	9,3 $p_2<0,001^*$		
Hb, г/л	105,5±0,6	91,2±0,4	101,3±0,7	97,8±0,4	145,6±0,3	p<0,001*
	-27,5 $p_1<0,001^*$	-37,4 $p_1<0,001^*$	-30,4 $p_1<0,001^*$	-32,8 $p_1<0,001^*$		
	1,9 $p_2=0,011^*$	5,8 $p_2<0,001^*$	35,4 $p_2<0,001^*$	54,3 $p_2<0,001^*$		
Ht, %	35,2±0,4	30,4±0,5	33,8±0,6	32,6±0,5	47,3±0,2	p<0,001*
	-25,7 $p_1<0,001^*$	-35,7 $p_1<0,001^*$	-28,6 $p_1<0,001^*$	-31,1 $p_1<0,001^*$		
	1,9 $p_2=0,206$	5,6 $p_2=0,011^*$	34,5 $p_2<0,001^*$	52,3 $p_2<0,001^*$		
Вязкость, мПа/сек	5,5±0,17	5,5±0,12	5,2±0,09	5,2±0,16	4,9±0,04	p<0,001*
	11,3 $p_1=0,004^*$	11,4 $p_1=0,003^*$	6,1 $p_1=0,704$	6,0 $p_1=0,540$		
	12,0 $p_2=0,098$	23,1 $p_2<0,001^*$	30,2 $p_2<0,001^*$	33,4 $p_2<0,001^*$		
Альбумин г/л	41,0±0,9	44,0±0,5	39,1±0,7	38,2±0,4	45,0±0,3	p<0,001*
	-8,9 $p_1<0,001^*$	-2,2 $p_1=0,616$	-13,1 $p_1<0,001^*$	-15,1 $p_1<0,001^*$		
	26,9 $p_2<0,001^*$	56,6 $p_2<0,001^*$	49,2 $p_2<0,001^*$	57,2 $p_2<0,001^*$		
Глобулины, г/л	25,7±0,6	26,5±0,4	25,4±0,7	25,6±0,6	20,1±0,3	p<0,001*
	12,0 $p_2<0,001^*$	25,2 $p_2<0,001^*$	32,3 $p_2<0,001^*$	35,5 $p_2<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной, p_2 – до к после.

Анализ антисвертывающего звена после лечения показал, что на фоне гипокоагуляции отмечается увеличение показателя АТIII, по сравнению с показателями до лечения и к контрольной группе. Соответственно АТIII увеличился в 2А подгруппе на 42,1% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе - на 111,3% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе - на 134,1% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе - на 140,5% ($p<0,001$) (таблица 5.2).

Анализ фибринолитического звена гемостаза по показателям ФАК и Д-димера также обнаружил восстановление этой системы после лечения, так как произошла ее стабилизация и снижение продуктов деградации фибрина и фибриногена, по сравнению с показателями до лечения. Показатели ФАК повысились, а также количество Д-димера снизилось: в 2А подгруппе на 19,2% ($p<0,001$) и на 12,8% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 57,4% ($p<0,001$) и на 30,2% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 97,3% ($p<0,001$) и на 46,3% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 130,2% ($p<0,001$) и на 55,9% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.2).

Стабилизация компонентов системы гемостаза и усилия, направленные на улучшение реологических свойств крови, привели к значительному улучшению показателей вязкости, суспензионной стабильности, количества альбумина и глобулинов.

Анализ показателей реологии - Нв, Нт, вязкости, альбумина и глобулинов - после лечения показал по сравнению с данными до коррекции в подгруппах 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3: увеличение Нв соответственно на 1,9% ($p<0,001$), на 5,8% ($p<0,001$), на 35,4% ($p<0,001$) и на 54,3% ($p<0,001$); снижение вязкости крови в подгруппах на 12,0% ($p<0,001$), на 23,1% ($p<0,001$), на 30,2% ($p<0,001$) и на 33,4% ($p<0,001$). Необходимо отметить, что практически во всех подгруппах отмечается умеренная анемия, требующая последующей коррекции (таблица 5.2).

Коррекция гипоальбуминемии и элиминация глобулинов значительно повлияли на улучшение реологии крови и уменьшение токсичности. Анализ показателей альбумина и глобулинов после лечения, по сравнению с данными до коррекции, показал в подгруппах 2А, 2ВС1, 2ВС2, 2ВС3 следующие результаты: увеличение количества альбумина на 26,9% ($p<0,001$), на 56,6% ($p<0,001$), на 49,2% ($p<0,001$) и на 57,2% ($p<0,001$) соответственно по подгруппам; снижение глобулинов крови в этих же подгруппах на 12,0%

($p < 0,001$), на 25,2% ($p < 0,001$), на 32,3% ($p < 0,001$) и на 35,5% ($p < 0,001$) (таблица 5.2).

Таким образом, исследования после КИТ показали, что коррекцию системы гемостаза у больных ОПечН необходимо осуществлять комплексно с учетом многофакторности причин, в зависимости от функционального состояния её звеньев (свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза), с учетом стадии развившегося ДВС-синдрома, а также мероприятий, направленных на снижение токсичности крови, коррекцию гиповолемии, микроциркуляции, нормализацию параметров общей и регионарной гемодинамики, осмолярности и КОД крови, стабилизацию и восстановление метаболизма и синтетической функции в печени и др. Методы экстракорпоральной коррекции - ВОПФ, КИТ+ВОПФ+НЭХОК и КИТ+СрОПФ+НЭХОП - эффективно влияют на гемостаз и реологию. При выраженных нарушениях гемостаза необходима его коррекция и последующее применение названных методик.

У больных ОПечН при поступлении в клинику до лечения в зависимости от тяжести течения основного заболевания, развившихся дисфункций легких и почек, степени анемии, нарушений буферных механизмов выявляются электролитный дисбаланс и прогрессирующие сдвиги КОС, протекающие в виде метаболического ацидоза от компенсированных до субкомпенсированных форм с нарушениями газового состава крови и гипоксией смешанного генеза.

Анализ некоторых основных показателей электролитного обмена - Na^+ , K^+ , Ca^{2+} - после лечения показал их достоверное улучшение, по сравнению с данными при поступлении (таблица 5.3). Уменьшается концентрация Na^+ , K^+ , увеличивается содержание Ca^{2+} во всех подгруппах 2 группы: в 2А подгруппе на 5,0% ($p < 0,001$), 12,0% ($p < 0,001$) и на 4,5% ($p < 0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 7,3% ($p < 0,001$), 13,5% ($p < 0,001$) и на 15,8% ($p < 0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 8,1% ($p < 0,001$), 15,2% ($p < 0,001$) и на 16,7% ($p < 0,001$); в 2ВС 3 подгруппе

Таблица 5.3. - Показатели КОС, газов и электролитов крови у больных ОПЕЧН по подгруппам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП

Показатели	2.1 подгруппа n=14 (23,3%)	2ВС 1 под- группа n=26 (60,0%)	2ВС 2 под- группа n=10 (16,7%)	2ВС 3 под- группа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	Р
Na ⁺ , ммоль/л	141,2±0,4	143,0±0,3	144,2±0,6	145,3±0,5	140,0±0,4	p<0,001*
	0,8 p ₁ =0,450	2,2 p ₁ <0,001*	3,0 p ₁ <0,001*	3,8 p ₁ <0,001*		
	5,0 p ₂ <0,001*	7,3 p ₂ <0,001*	8,1 p ₂ <0,001*	8,9 p ₂ <0,001*		
K ⁺ , ммоль/л	4,0±0,2	4,2±0,2	4,4±0,4	4,6±0,3	4,0±0,2	p=0,530
	12,0 p ₂ =0,108	13,5 p ₂ =0,030*	15,2 p ₂ =0,223	17,0 p ₂ =0,068		
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,1±0,2	2,2±0,2	2,1±0,2	2,1±0,3	2,1±0,1	p=0,986
	-4,5 p ₂ =0,775	15,8 p ₂ =0,153	16,7 p ₂ =0,394	23,5 p ₂ =0,223		
рН	7,3±0,3	7,3±0,1	7,4±0,2	7,4±0,1	7,4±0,1	p=1,000
	0,4 p ₂ =0,944	0,8 p ₂ =0,729	0,5 p ₂ =0,868	-0,1 p ₂ =0,962		
рСО ₂ , мм рт.ст.	45,9±0,4	45,9±0,4	46,8±0,6	46,4±0,6	46,5±0,3	p=0,572
	0,6 p ₂ =0,535	5,2 p ₂ =0,001*	6,1 p ₂ =0,002*	9,3 p ₂ <0,001*		
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	19,2±0,3	20,1±0,4	18,1±0,6	17,2±0,5	23,3±0,3	p<0,001*
	-17,6 p ₁ <0,001*	-13,7 p ₁ <0,001*	-22,3 p ₁ <0,001*	-26,2 p ₁ <0,001*		
	6,1 p ₂ =0,007*	24,1 p ₂ <0,001*	22,3 p ₂ <0,001*	28,4 p ₂ =0,001*		
BE	-2,2±0,24	-2,6±0,19	-3,2±0,29	-3,4±0,22	-0,6±0,04	p<0,001*
	266,7 p ₁ <0,001*	350,0 p ₁ <0,001*	433,3 p ₁ <0,001*	466,7 p ₁ <0,001*		
	-50,0 p ₂ <0,001*	-54,2 p ₂ <0,001*	-50,8 p ₂ <0,001*	-52,1 p ₂ <0,001*		
РаО ₂ , мм рт.ст.	95,0±0,4	93,0±0,3	91,0±0,7	88,6±0,6	96,6±0,3	p<0,001*
	-1,7 p ₁ =0,083	-3,7 p ₁ <0,001*	-5,8 p ₁ <0,001*	-8,3 p ₁ <0,001*		
	31,8 p ₂ <0,001*	34,0 p ₂ <0,001*	38,0 p ₂ <0,001*	41,8 p ₂ <0,001*		
StO ₂ , %	95,3±0,3	92,2±0,3	92,8±0,5	92,3±0,6	97,8±0,3	p<0,001*
	-2,6 p ₁ <0,001*	-5,7 p ₁ <0,001*	-5,1 p ₁ <0,001*	-5,6 p ₁ <0,001*		
	2,0 p ₂ =0,001*	2,7 p ₂ <0,001*	4,7 p ₂ <0,001*	5,5 p ₂ <0,001*		
Осм., мосм/л	300,1±0,4	305,8±0,3	307,5±0,6	308,9±0,3	295,2±0,3	p<0,001*
	1,6 p ₁ <0,001*	3,6 p ₁ <0,001*	4,2 p ₁ <0,001*	4,6 p ₁ <0,001*		
	-5,2 p ₂ <0,001*	-8,7 p ₂ <0,001*	-10,3 p ₂ <0,001*	-11,9 p ₂ <0,001*		
КОД, мм рт.ст.	22,0±0,5	23,3±0,3	21,3±0,6	21,1±0,5	21,4±0,3	p<0,001*
	2,8 p ₁ =0,850	8,7 p ₁ =0,002*	-0,5 p ₁ =1,000	-1,6 p ₁ =0,997		
	8,4 p ₂ <0,001*	11,0 p ₂ <0,001*	1,2 p ₂ <0,001*	-0,3 p ₂ =0,952		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p₁ – к контрольной группе, p₂ – до к после.

на 8,9% ($p < 0,001$), 17,0% ($p < 0,001$) и на 23,5% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 5.3).

После нормализации содержания ионов Na^+ , а также мочевины выравнивается осмотическое давление плазмы крови, объём внеклеточной жидкости, нормализуется трансмембранный и концентрационный коэффициенты почек, что положительно влияет на функциональное восстановление выделительных органов и детоксицирующих систем организма. У этой категории больных нормализация концентрации ионов K^+ и Ca^{2+} обычно сопровождается нормализацией КОС и коррекцией метаболического ацидоза, калий-натриевого насоса, внутриклеточного метаболизма, стабилизацией проводимости сердца, нормализацией работы скелетной мускулатуры и перистальтики кишечника, что способствует разрешению энтеральной недостаточности и регрессу СЭИ.

Как показали исследования, после КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной детоксикации сбалансировался процесс образования и выделения кислот, рН, буферная емкость HCO_3^- и ВЕ, также газы крови pCO_2 , paO_2 , StO_2 (таблица 5.3).

Анализ величины активной реакции крови рН после лечения показал, что во всех подгруппах 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 2 группы метаболический ацидоз корригировался до нормальных значений, составляя $7,33 \pm 0,3$, $7,34 \pm 0,1$, $7,4 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,1$ соответственно. В то же время концентрации аниона бикарбоната HCO_3^- и ВЕ, представляющие метаболический компонент КОС, в 2А и 2ВС 1 подгруппах достигли нормативных значений $19,2 \pm 0,3$ ммоль/л и $-2,2 \pm 0,24$, а также $20,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $-2,7 \pm 0,19$ соответственно. В 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах сохранялся незначительный дефицит HCO_3^- и ВЕ, который соответственно составлял $18,1 \pm 0,6$ ммоль/л и $-3,2 \pm 0,29$, а также $17,2 \pm 0,5$ ммоль/л и $-3,4 \pm 0,22$ соответственно, что указывало на необходимость дальнейшей коррекции этих больных ОПечН. Полученные данные еще

раз свидетельствуют о реабилитации после КИТ дыхательных и почечных механизмов регуляции КОС, газов крови, КОД и осмолярности крови (таблица 5.3). Но необходимо отметить, что больные 2ВС 2, 2ВС 3 подгрупп при поступлении находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и после 1 сеанса экстракорпоральной коррекции у них еще сохранялись незначительные сдвиги гомеостаза, гипоксия, СЭИ 1-2 степеней и др., что требовало проведения пролонгированной КИТ и нескольких сеансов ВОПФ+НЭХОК или СрОПФ+НЭХОП по показаниям.

5.2.2. Показатели общей и регионарной печеночной гемодинамики

У больных с ОПечН при поступлении в клинику в зависимости от тяжести течения заболевания отмечались взаимозависимые и взаимоотягощающие реакции общей гемодинамики, появление ЛГ разной степени выраженности, а также дисбаланс и нарушения портального венозного, артериального кровотока в печени, протекающие по 3 типам (псевдонормокинетическому, гипокинетическому и гиперреактивному), что являлось патогенетическим фоном нарушения функций печени, клинически протекающих от компенсированных до декомпенсированных форм.

Проведенные лечебные мероприятия были направлены на восстановление волемических объёмов, микроциркуляции, параметров общей и регионарной гемодинамики, что значительно улучшило как сами эти параметры, так и общее клиническое состояние больных (таблица 5.4).

Анализ ЧСС у больных ОПечН после лечения, по сравнению с показателями до коррекции, показал достоверное компенсаторное снижение уровня тахикардии в 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах: соответственно на 7,3% ($p<0,001$), на 13,0% ($p<0,001$), на 22,7% ($p<0,001$) и на 25,2% ($p<0,001$). Необходимо отметить, что в этих подгруппах ЧСС, по сравнению с контрольной группой, оставалась повышенной на 18,1% ($p<0,001$), на 27,2% ($p<0,001$), на 24,2% ($p<0,001$) и на 31,2% ($p<0,001$) соответственно, что являлось

Таблица 5.4. - Показатели общей гемодинамики у больных ОПечН по подгруппам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП

Показатели	2.1 под- группа n=14 (23,3%)	2ВС 1 подгруппа n=26 (60,0%)	2ВС 2 подгруппа n=10 (16,7%)	2ВС 3 подгруппа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
ЧСС, уд., в мин	79,5±0,3	85,6±0,2	78,4±0,5	88,3±0,4	67,3±0,3	p<0,001*
	18,1 $p_1<0,001^*$	27,2 $p_1<0,001^*$	24,2 $p_1<0,001^*$	31,2 $p_1<0,001^*$		
	-7,3 $p_2<0,001^*$	-13,0 $p_2<0,001^*$	-22,7 $p_2<0,001^*$	-25,2 $p_2<0,001^*$		
СД, мм рт. ст.	122,1±0,4	130,4±0,3	125,2±0,3	110,3±0,5	116,8±0,3	p<0,001*
	4,5 $p_1<0,001^*$	11,6 $p_1<0,001^*$	7,2 $p_1<0,001^*$	-5,6 $p_1<0,001^*$		
	-5,0 $p_2<0,001^*$	-18,7 $p_2<0,001^*$	-16,4 $p_2<0,001^*$	29,2 $p_2<0,001^*$		
ДД, мм рт. ст.	90,1±0,4	85,6±0,2	79,8±0,2	70,1±0,4	76,3±0,3	p<0,001*
	18,1 $p_1<0,001^*$	12,2 $p_1<0,001^*$	4,6 $p_1<0,001^*$	-8,1 $p_1<0,001^*$		
	-5,8 $p_2<0,001^*$	-22,7 $p_2<0,001^*$	-21,1 $p_2<0,001^*$	-65,7 $p_2<0,001^*$		
СДД, мм рт. ст.	100,8±0,3	100,6±0,3	94,9±0,3	83,5±0,2	86,2±0,2	p<0,001*
	16,9 $p_1<0,001^*$	16,6 $p_1<0,001^*$	10,1 $p_1<0,001^*$	-3,1 $p_1<0,001^*$		
	-5,4 $p_2<0,001^*$	-21,0 $p_2<0,001^*$	67,7 $p_2<0,001^*$	47,5 $p_2<0,001^*$		
УО, мл	57,1±0,4	53,1±0,2	55,4±0,4	56,3±0,3	67,3±0,3	p<0,001*
	-15,2 $p_1<0,001^*$	-21,1 $p_1<0,001^*$	-17,7 $p_1<0,001^*$	-16,3 $p_1<0,001^*$		
	5,2 $p_2<0,001^*$	20,1 $p_2<0,001^*$	37,5 $p_2<0,001^*$	54,7 $p_2<0,001^*$		
СВ, л/мин	4,5±0,03	4,5±0,02	4,3±0,04	5,0±0,06	4,6±0,03	p<0,001*
	-1,3 $p_1=1,000$	-1,2 $p_1=0,724$	0,7 $p_1<0,001^*$	8,1 $p_1<0,001^*$		
	-1,3 $p_2=0,216$	5,7 $p_2<0,001^*$	9,0 $p_2=0,433$	18,4 $p_2<0,001^*$		
СИ, л/мин/м ²	2,7±0,04	2,7±0,03	2,6±0,04	2,9±0,06	2,7±0,03	p<0,001*
	-1,1 $p_1=1,000$	-1,0 $p_1=1,000$	0,9 $p_1=0,509$	8,3 $p_1=0,001^*$		
	-3,6 $p_2=0,121$	2,8 $p_2=0,028^*$	6,8 $p_2=1,000$	17,0 $p_2<0,001^*$		
ОПСС, дин/с·см ⁻⁵	1775,8±0,7	1769,4±0,5	1748,6±0,5	1343,7±0,5	1150,0±0,3	p<0,001*
	-4,5 $p_1<0,001^*$	-25,3 $p_1<0,001^*$	-4,8 $p_1<0,001^*$	24,6 $p_1<0,001^*$		
	44,23 $p_2<0,001^*$	52,77 $p_2<0,001^*$	-54,64 $p_2<0,001^*$	-54,64 $p_2<0,001^*$		
ИРЛЖ, кгм/мин /м2	3,8±0,03	3,7±0,03	3,5±0,05	3,5±0,05	3,3±0,02	p<0,001*
	-8,8 $p_1<0,001^*$	-18,8 $p_1<0,001^*$	-18,1 $p_1<0,001^*$	72,6 $p_1<0,001^*$		
	44,23 $p_2<0,001^*$	52,77 $p_2<0,001^*$	-54,64 $p_2<0,001^*$	-54,64 $p_2<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p_1 – к контрольной, p_2 – до к после.

элементом компенсаторного механизма для нормализации общего кровообращения и эти значения соответствовали верхним границам нормальных данных (таблица 5.4).

В то же время показатели СД, ДД и СДД у этих больных после лечения также заметно стабилизировались, по сравнению с показателями до лечения. Так, в 2А, 2ВС 1, 2ВС 2 подгруппах выявлялось их снижение, а в 2ВС 3 подгруппе - повышение: по СД на 5,0% ($p<0,001$), на 18,7% ($p<0,001$) на 16,4% и соответственно повышение на 29,2% ($p<0,001$); по ДД - снижение на 5,8% ($p<0,001$), на 22,7% ($p<0,001$), на 21,1% ($p<0,001$) и увеличение на 65,7% ($p<0,001$); снижение по СДД на 5,4% ($p<0,001$), на 21,0% ($p<0,001$) и повышение на 67,7% и 47,5% соответственно (таблица 5.4). При сравнении с показателя контрольной группы СД, ДД и СДД находились в пределах нормативных значений.

Сравнительный анализ показателя УО левого желудочка после лечения также показал восстановление ОЦК, улучшение микроциркуляции, ОПСС, СВ и СИ. У больных с ОПечН после лечения выявлено достоверное повышение УО, по сравнению с показателями до лечения. Так, в 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах отмечалось их повышение на 5,2% ($p<0,001$), на 20,1% ($p<0,001$), на 37,5% и на 54,7% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.4). В то же время сравнение показателей УО после лечения с аналогичными параметрами контрольной группы показало, что во всех группах больным требуется дальнейшая коррекция, так как все еще отмечается его снижение в 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 подгруппах на 15,2% ($p<0,001$), на 21,1% ($p<0,001$), на 17,7% и на 16,3% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.4).

Стабилизация УО и ЧСС после лечения положительно повлияли на СВ и СИ у обследованных больных ОПечН, что видно при сравнении этих показателей как с данными после лечения, так и с этими же показателями контрольной группы. Так как СВ и СИ после КИТ во всех подгруппах 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 находились в зоне нормативных значений здоровых людей, это

указывало на реабилитацию компенсаторных механизмов по регуляции параметров общей гемодинамики. Связано это в первую очередь с нормализацией состояния микроциркуляции и регуляторных механизмов компенсаторного поддержания общего кровообращения.

Анализ показателя ОПСС после лечения показал его снижение, по сравнению с показателями до коррекции, но еще имелась незначительная периферическая компенсаторная вазоконстрикция, ТАК как в 2А подгруппе ОПСС составляло $1775,8 \pm 0,7$ динс·см⁻⁵, в 2ВС 1 подгруппе - $1769,4 \pm 0,5$ динс·см⁻⁵, в 2ВС 2 подгруппе - $1748,6 \pm 0,5$ динс·см⁻⁵ и в 2ВС 3 подгруппе - $1343,7 \pm 0,5$ динс·см⁻⁵ (норма 900 – 1400 дин/с × см⁻⁵).

Снижение ОПСС, коррекция гиповолемии и восстановление УО, СВ и СИ способствовали повышению эффективности систолической и контрактильной способности левого желудочка сердца. Выявлено, что после лечения РЛЖ в 2А, 2ВС 1, 2ВС 2 подгруппах снизилась на 44,23% ($p < 0,001$), на 52,77% ($p < 0,001$). В то же время после лечения у больных ОПечН с тяжелым и крайне тяжелым течением, т.е. в 2 ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах, у которых наблюдалась левожелудочковая недостаточность, показатель работы повысился на 54,64% ($p < 0,001$) и на 54,64% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 5.4). В связи с чем в 2А, 2ВС 1 подгруппах отмечается снижение напряжения на миокард ЛЖ, а в 2ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах - повышение контрактильной способности, что, по нашему мнению, связано не только с улучшением показателей гемодинамики, еще и с выраженным снижением токсичности крови во всех подгруппах больных ОПечН, более выраженных в подгруппах, где в дополнение к консервативной терапии применялись ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП.

Изучение параметров легочной гипертензии у этих больных после лечения по показателям СДЛА и СрДЛА выявило их достоверное снижение, по сравнению со значениями до лечения, во всех подгруппах 2А, 2ВС 1, 2ВС 2, 2ВС 3 на 14,6% ($p < 0,001$) и на 18,2% ($p < 0,001$); на 21,2% ($p < 0,001$) и на 23,9%

($p<0,001$); на 31,8% ($p<0,001$) и на 27,5% ($p<0,001$); на 35,9% ($p<0,001$) и на 30,2% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.5).

Таблица 5.5. - Показатели легочной гемодинамики у больных ОПечН по подгруппам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП

Показатели	2.1 подгруппа n=14 (23,3%)	2ВС 1 подгруппа n=26 (60,0%)	2ВС 2 подгруппа n=10 (16,7%)	2ВС 3 подгруппа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	Kruskal- Wallis
СДЛА мм рт. ст.	25,1±0,05	27,2±0,04	26,2±0,08	27,1±0,04	1,4±0,30	$p<0,001^*$
	22,4 $p1<0,001^*$	32,7 $p1<0,001^*$	27,8 $p1<0,001^*$	32,2 $p1<0,001^*$		
	-14,6 $p2<0,001^*$	-21,2 $p2<0,001^*$	-31,8 $p2<0,001^*$	-35,9 $p2<0,001^*$		
СрДЛА, мм рт. ст.	19,4±0,04	23,9±0,05	24,2±0,05	24,7±0,04	16,2±0,23	$p<0,001^*$
	19,1 $p1<0,001^*$	47,5 $p1<0,001^*$	49,4 $p1<0,001^*$	52,5 $p1<0,001^*$		
	-18,2 $p2<0,001^*$	-23,9 $p2<0,001^*$	-27,5 $p2<0,001^*$	-30,2 $p2<0,001^*$		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), p_1 – к контрольной группе, p_2 – до к после.

Необходимо отметить, что, несмотря на снижение показателей СДЛА и СрДЛА после лечения, по сравнению с показателями контрольной группы, они все еще остаются повышенными в 2А подгруппе на 22,4% ($p<0,001$) и на 19,1% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе - на 32,7% ($p<0,001$) и на 47,5% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе - на 27,8% ($p<0,001$) и на 49,4% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе - на 32,2% ($p<0,001$) и на 52,5% ($p<0,001$) соответственно, что, по нашему мнению, связано с тем, что функциональное состояние печени еще находится в стадии субкомпенсации и продукты её метаболизма, недоокисленные вещества, ПОЛ, МСМ, олигопептиды высокой массы и дру-

гие БАВ после первой процедуры ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, СрОПФ+НЭХОП еще повышены и массивно поступают в малый круг кровообращения, что вызывает нарушения метаболических и респираторной функций легких и требует дальнейшей интенсивной терапии и мониторингирования этих процессов.

Таким образом, исследования показателей центральной и легочной гемодинамики у больных ОПечН 2 проспективной группы после КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной коррекции показали значительную стабилизацию параметров общей гемодинамики, но у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым состоянием, несмотря на регресс, еще срабатывают компенсаторные механизмы регуляции кровообращения, что проявляется повышением ОПСС и ЛГ, а также незначительным повышением ЧСС, направленных на стабилизацию функционального состояния параметров общей гемодинамики.

Анализ структурно-гемодинамических показателей печени (косой вертикальный размер ПД и верхненижний размер ЛД, собственной печеночной артерии - диаметр, $V_{с.}$, $V_{д.}$, $V_{ср}$, ПИ, ИР, СДО, ОСК; в воротной вене - диаметр, ССК, ОСК, ИЗ; доплерографические индексы - ОПОК, ДПИ, ДПС, ПСИ) больных ОпечН по подгруппам в зависимости от методики лечения показал значительное динамическое улучшение регионарного и внутрипеченочного кровотока (таблица 5.6).

Анализ параметров косого вертикального ПД и верхне-нижнего размера ЛД после лечения показал их снижение, по сравнению с данными при поступлении, во всех 2А, 2ВС1, 2ВС2, 2ВС3 подгруппах: на 12,0% ($p < 0,001$) и на 11,2% ($p < 0,001$); на 13,5% ($p < 0,001$) и на 13,8% ($p < 0,001$); на 15,2% ($p < 0,001$) и на 14,9% ($p < 0,001$); на 17,0% ($p < 0,001$) и на 16,5% ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 5.6. - Структурно-гемодинамические показатели печени больных ОлечН по группам после КИТ с включением в программу методов ВОПФ, ВОПФ+НЭХОК, ВОПФ+НЭХОП

Показатели	2.1 подгруппа n=14 (23,3%)	2BC 1 подгруппа n=26 (60,0%)	2BC 2 подгруппа n=10 (16,7%)	2BC 3 подгруппа n=10 (16,7%)	ПЗД n=30	p
1	2	3	4	5	6	7
Косой вертикальный размер ПД, мм	127,2±0,4	129,5±0,4	130,8±0,6	131,7±0,6	132,1±0,6	p<0,001*
	-3,7 <i>p₁<0,001*</i>	-2,0 <i>p₁=0,007*</i>	-1,0 <i>p₁=0,726</i>	-0,3 <i>p₁=0,996</i>		
	12,0 p₂<0,001*	13,5 p₂<0,001*	15,2 p₂<0,001*	17,0 p₂<0,001*		
Верхненижний размер ЛД, мм	69,4±0,4	70,9±0,5	72,0±0,5	72,6±0,6	74,2±0,5	p<0,001*
	-6,5 <i>p₁<0,001*</i>	-4,4 <i>p₁<0,001*</i>	-3,0 <i>p₁=0,116</i>	-2,2 <i>p₁=0,406</i>		
	11,2 p₂<0,001*	13,8 p₂<0,001*	14,9 p₂<0,001*	16,5 p₂<0,001*		
Диаметр ВВ, мм	9,4±0,4	9,6±0,3	9,9±0,6	10,4±0,7	9,4±0,2	p=0,505
	0,0 p₂=0,926	12,1 p₂=0,002*	15,4 p₂=0,038*	17,2 p₂=0,010*		
ССК в ВВ, см/с	14,8±0,3	13,8±0,3	13,4±0,3	12,9±0,3	15,1±0,2	p<0,001*
	-1,8 <i>p₁=0,900</i>	-8,5 <i>p₁=0,001*</i>	-11,2 <i>p₁=0,001*</i>	-14,5 <i>p₁<0,001*</i>		
	12,3 p₂=0,002*	16,1 p₂<0,001*	18,1 p₂=0,004*	19,5 p₂<0,001*		
ОСК в ВВ, мл/мин	584,1±0,2	648,8±0,4	650,4±0,4	647,5±0,4	564,4±0,3	p<0,001*
	3,5 <i>p₁<0,001*</i>	14,6 <i>p₁<0,001*</i>	15,2 <i>p₁<0,001*</i>	14,7 <i>p₁<0,001*</i>		
	4,3 p₂<0,001*	15,5 p₂<0,001*	17,3 p₂<0,001*	19,8 p₂<0,001*		
ИЗ ВВ, см/с	0,06±0,005	0,08±0,005	0,52±0,013	0,79±0,014	0,05±0,003	p<0,001*
	28,5 <i>p₁=0,902</i>	56,4 <i>p₁=0,003*</i>	938,2 <i>p₁<0,001*</i>	1483,7 <i>p₁<0,001*</i>		
	8,2 p₂=0,012*	13,1 p₂=0,068	14,2 p₂<0,001*	29,3 p₂<0,001*		
Диаметр СПА, см	0,4±0,03	0,4±0,02	0,4±0,03	0,±0,04	0,4±0,03	p=0,422
	11,0 p₂=0,374	14,6 p₂=0,070	12,6 p₂=0,269	15,0 p₂=0,096		
Vс., см/с в СПА	56,6±0,5	53,1±0,4	52,0±0,3	49,8±0,4	58,1±0,2	p<0,001*
	-2,5 <i>p₁=0,066</i>	-8,6 <i>p₁<0,001*</i>	-10,5 <i>p₁<0,001*</i>	-14,4 <i>p₁<0,001*</i>		
	11,9 p₂<0,001*	13,5 p₂<0,001*	17,8 p₂<0,001*	19,9 p₂<0,001*		

1	2	3	4	5	6	7
V _{д.} , см/с в СПА	14,8±0,3	15,3±0,2	14,3±0,3	13,0±0,3	15,9±0,1	p<0,001*
	-6,8 <i>p</i> ₁ =0,007*	-3,8 <i>p</i> ₁ =0,128*	-10,3 <i>p</i> ₁ <0,001*	-18,0 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	12,3 p ₂ =0,002*	14,2 p ₂ <0,001*	16,9 p ₂ <0,001*	18,5 p ₂ <0,001*		
V _{ср.} , в см/с СПА	28,8±0,2	27,9±0,2	26,8±0,3	25,3±0,3	28,4±0,2	p<0,001*
	0,2 <i>p</i> ₁ =0,831	-2,8 <i>p</i> ₁ =0,390	-6,5 <i>p</i> ₁ =0,001*	-11,9 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	12,0 p ₂ <0,001*	13,8 p ₂ <0,001*	17,5 p ₂ <0,001*	19,4 p ₂ <0,001*		
ПИ в СПА	1,5±0,05	1,4±0,03	1,4±0,03	1,5±0,04	1,4±0,03	p=0,328
	-0,2 p ₂ =0,900	-0,5 p ₂ =1,000	0,4 p ₂ =0,823	0,8 p ₂ =0,882		
ИР в СПА	0,7±0,04	0,7±0,03	0,7±0,04	0,7±0,05	0,7±0,03	p=0,930
	-0,1 p ₂ =1,000	-0,2 p ₂ =0,907	0,2 p ₂ =0,885	0,4 p ₂ =0,901*		
СДО ПА	3,8±0,07	3,5±0,04	3,7±0,05	3,8±0,04	3,6±0,04	p<0,001*
	6,1 <i>p</i> ₁ =0,033*	-3,6 <i>p</i> ₁ =0,213	1,3 <i>p</i> ₁ =0,979	6,0 <i>p</i> ₁ =0,083		
	-0,4 p ₂ =0,950	-0,6 p ₂ =0,689	0,4 p ₂ =0,798	1,2 p ₂ =0,397		
ОСК в СПА мл/мин	214,4±0,3	152,0±0,3	135,6±0,4	116,5±0,4	285,2±0,7	p<0,001*
	-24,6 <i>p</i> ₁ <0,001*	-46,5 <i>p</i> ₁ <0,001*	-52,2 <i>p</i> ₁ <0,001*	-59,0 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	13,0 p ₂ <0,001*	15,1 p ₂ <0,001*	19,6 p ₂ <0,001*	22,5 p ₂ <0,001*		
ОПОК, мл/мин	798,7±0,4	799,0±0,3	786,0±0,3	763,8±0,2	890,4±0,4	p<0,001*
	-10,3 <i>p</i> ₁ <0,001*	-10,2 <i>p</i> ₁ <0,001*	-11,7 <i>p</i> ₁ <0,001*	-14,2 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	-0,2 p ₂ =0,066	-11,0 p ₂ <0,001*	-12,6 p ₂ <0,001*	-15,3 p ₂ <0,001*		
ДПИ	0,3±0,03	0,2±0,02	0,2±0,03	0,2±0,02	1,0±0,04	p<0,001*
	-72,0 <i>p</i> ₁ <0,001*	-80,1 <i>p</i> ₁ <0,001*	-82,0 <i>p</i> ₁ <0,001*	-84,1 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	13,2 p ₂ =0,431	29,3 p ₂ =0,047*	36,8 p ₂ =0,223	44,7 p ₂ =0,104		
ДПС	0,4±0,03	0,2±0,02	0,2±0,03	0,2±0,02	0,5±0,03	p<0,001*
	-26,4 <i>p</i> ₁ =0,003*	-52,8 <i>p</i> ₁ <0,001*	-58,1 <i>p</i> ₁ <0,001*	-63,9 <i>p</i> ₁ <0,001*		
	18,1 p ₂ =0,210	36,2 p ₂ =0,004*	43,9 p ₂ =0,111	52,7 p ₂ =0,111		
ПСИ, см/с	10,0±0,2	10,2±0,2	9,5±0,3	8,9±0,2	10,2±0,3	p=0,018*
	0,0 <i>p</i> ₁ =1,000	0,0 <i>p</i> ₁ =1,000	-6,5 <i>p</i> ₁ =0,577	-12,9 <i>p</i> ₁ =0,067		
	12,6 p ₂ =0,026*	16,6 p ₂ =0,002*	17,4 p ₂ =0,010*	18,5 p ₂ =0,009*		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), *p*₁ – к контрольной группе, *p*₂ – до к после.

Уменьшение размеров правой и левой долей печени свидетельствует об улучшении процессов внутрипеченочной гемодинамики и уменьшении застойных явлений, что видно по динамическому улучшению показателей в ВВ и СПА, а также ИЗ ВВ (таблица 5.6).

Исследования также показали, что показатели портального кровотока - ССК, ОСК в ВВ и диаметра ВВ, связанные с уменьшением степени ЛГ, улучшением функционального состояния правого желудочка сердца, имели выраженную тенденцию к улучшению. Так, отмечается уменьшение диаметра ВВ, по сравнению с показателями до лечения, во всех подгруппах: в 2А подгруппе до показателей нормы, в 2ВС 1 подгруппе - на 12,1% ($p<0,001$), в 2ВС 2 - на 15,4% ($p<0,001$), в 2ВС 3 - на 17,2% ($p<0,001$). В то же время после КИТ улучшаются скоростные характеристики в ВВ. Так, увеличилась ССК и ОСК: в 2А подгруппе на 12,3% ($p<0,001$) и на 4,3% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 16,1% ($p<0,001$) и на 15,5% ($p<0,001$); в 2ВС 2 на 18,1% ($p<0,001$) и на 17,3% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 19,5% ($p<0,001$) и на 19,8% ($p<0,001$) соответственно.

Вышеприведенные данные подтверждают улучшение показателя индекса застоя после лечения, по сравнению с данными до лечения, так как показатели ИЗ соответственно уменьшились: в 2А подгруппе на 8,2% ($p<0,001$), в 2ВС 1 подгруппе на 13,1% ($p<0,001$), в 2ВС 2 на 14,2% ($p<0,001$), в 2ВС 3 на 29,3% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.6).

У больных с ОПечН при поступлении в зависимости от тяжести течения патологии были выявлены выраженные нарушения в артериальной системе печени, что выражалось в уменьшения диаметра СПА, скоростных показателей V_c , V_d , V_{cp} , ИР, ПИ, СДО и др.

Анализ этих показателей после лечения показал выраженные сдвиги в артериальном кровообращении печени в сторону улучшения во всех подгруппах 2 проспективной группы. Уменьшались артериальный спазм сосудов и микроциркуляции, что выражалось увеличением диаметра СПА, по сравне-

нию с показателями до лечения, во всех подгруппах 2А, 2ВС1, 2ВС2, 2ВС3: на 11,0% ($p<0,001$); на 14,6% ($p<0,001$); на 12,6% ($p<0,001$); на 15,0% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.6).

Увеличение диаметра СПА после лечения значительно повлияло на скоростные показатели - V_c , V_d , V_{cp} , по сравнению с показателями до коррекции: в 2 А подгруппе отмечалось их повышение на 11,9% ($p<0,001$), на 12,3% ($p<0,001$) и на 12,0% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе на 13,5% ($p<0,001$), на 14,2% ($p<0,001$) и на 13,8% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе на 17,8% ($p<0,001$), на 16,9% ($p<0,001$) и на 17,5% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе на 19,9% ($p<0,001$), на 18,5% ($p<0,001$), 19,4% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.6).

При сравнении V_c , V_d , V_{cp} после лечения с контрольными значениями выявлено наличие незначительного снижения скоростных показателей в СПА в 2А, 2ВС 1, 2 ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах: соответственно по V_c на 2,5%, 8,6% ($p<0,001$), 10,5% ($p<0,001$) и на 14,4% ($p<0,001$); по V_d на 6,8%, 3,8%, 10,3% ($p<0,001$) и на 18,0% ($p<0,001$); по V_{cp} на 0,2%, 2,8%, 6,5% ($p<0,001$) и на 11,9% ($p<0,001$), т.е. статистически достоверно, в основном, в 2ВС 2 и 2ВС 3 подгруппах с тяжелым и крайне тяжелым состоянием, что требовало дальнейшей прицельной коррекции этих нарушений у больных ОПечН.

Нарушение скоростных показателей СПА происходит не только от сдвигов параметров общей гемодинамики, гиповолемии, но изменения тонуса внутрипеченочной микроциркуляции, снижения резистентности стенок сосудов и повышения их сопротивления, что является компенсаторно-адаптивным механизмом регуляции кровообращения в печени. Эти изменения связаны с ПИ, ИР и СДО, которые, по сравнению с показателями контрольной группы, были повышенными. Исследования у больных с ОПечН после лечения также показали, что вследствие восстановления скоростных показателей в СПА также трансформировались данные ПИ, ИР и СОД (таблица 5.6), что также положительно воздействовало не только на общие пара-

метры гемодинамики, но на повышение ОСК в СПА по сравнению с показателями до лечения (таблица 5.6). В то же время при сравнении ОСК в СПА после лечения с контрольной группой отмечается, что она еще снижена в 2А подгруппе на 24,6% ($p<0,001$), в 2ВС 1 подгруппе - на 46,5% ($p<0,001$), в 2ВС 2 подгруппе - на 52,2% ($p<0,001$), в 2ВС 3 подгруппе - на 59,0% ($p<0,001$), что указывает на необходимость дальнейшей КИТ этих больных.

Улучшение функционального кровообращения в системах ВВ и СПА в печени после КИТ подтверждаются положительными достоверными сдвигами интегральных показателей - ОПОК, ДПИ, ДПС, а также ПСИ (таблица 5.6). При сравнительном анализе этих показателей с данными до лечения выявлено, что в 2 А подгруппе имеется недостоверное снижение ОПОК на 0,2% ($p<0,001$), повышение индексов ДПИ на 13,2% ($p<0,001$), ДПС - на 18,1% ($p<0,001$) и ПСИ - на 12,6% ($p<0,001$); в 2ВС 1 подгруппе имеется достоверное снижение ОПОК на 11,0% ($p<0,001$), повышение интегральных индексов ДПИ на 29,3% ($p<0,001$), ДПС - на 36,2% ($p<0,001$) и ПСИ - на 16,6% ($p<0,001$); в 2ВС 2 подгруппе достоверное снижение ОПОК на 12,6% ($p<0,001$), повышение ДПИ на 36,8% ($p<0,001$), ДПС - на 43,9% ($p<0,001$) и ПСИ - на 17,4% ($p<0,001$); в 2ВС 3 подгруппе достоверное снижение ОПОК на 15,3% ($p<0,001$), повышение индексов ДПИ на 44,7% ($p<0,001$), ДПС - на 52,7% ($p<0,001$) и ПСИ - на 18,5% ($p<0,001$) (таблица 5.6).

Таким образом, исследования показателей внутрипеченочной гемодинамики у больных ОПечН 2 проспективной группы после КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной коррекции показали значительное улучшение кровообращения в печени как в системе ВВ, так СПА, что также положительно повлияло на стабилизацию параметров общей гемодинамики, однако в группах с тяжелым и крайне тяжелым течением ОПечН, несмотря на прогресс после КИТ, требуется дальнейшая коррекция параметров гемодинамики и гомеостаза до стабилизации всех клинических показателей у этой категории больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По мнению большинства ученых, подтвержденных литературными данными, в настоящее время во всём мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени, которые во многих случаях сопровождаются развитием ОПечН, последствием которой является высокая летальность и инвалидность [35, 84, 112, 128]. На современном этапе доказано, что ОПечН - быстро прогрессирующее, полиэтиологическое заболевание, связанное с проявлениями острого повреждения печени, печеночно-клеточной недостаточностью и энцефалопатией, а также многофакторностью поражения других органов и систем [23, 38, 88, 116].

Несмотря на разработанные и предложенные Международными консенсусами и МКБ 10 пересмотра классификации ОПечН, а также различные схемы консервативной терапии, результаты лечения во многих случаях неудовлетворительные. Остаются не до конца изученными вопросы патогенеза, ранней диагностики, прогнозирования, мониторингирования процессов лечения при ОПечН. В связи с чем нередко отмечается фактическое отсутствие эффекта от проводимого лечения, так как при ОПечН в системах циркуляции скапливаются токсические вещества различного молекулярного веса и химической структуры, которые не элиминируются обычными методами детоксикационной терапии. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов экстра- и интракорпоральной коррекции, а также возможности их комбинированного применения или создания искусственных детоксицирующих систем. Эти обстоятельства, особенно на фоне высокой смертности и инвалидности при ОПечН, являются весьма актуальной проблемой, требующей своего решения. Одним из перспективных направлений является изучение и внедрение методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления крови и плазмы в КИТ у больных с ОПечН.

Поэтому нами поставлена цель исследования по улучшению результатов диагностики и лечения больных с ОПечН, а для ее выполнения сформулированы 5 задач.

Объектом исследования явились 140 больных ОПечН и здоровых людей, из которых 1-ю контрольную группу составили 30 (21,4%) ПЗД, 2-ю основную, проспективную, группу - 60 (42,9%) больных ОПечН, которым внедрены новые методы диагностики, профилактики, лечения с включением в программу КИТ инновационных мембранных и окислительных технологий; 3-ю ретроспективную группу - 50 (35,7%) больных ОПечН, лечение которых осуществлялось традиционно принятыми консервативными методами.

Исходя из целей и задач исследования, 2 основная проспективная группа условно разделена на три подгруппы в зависимости от проведенного лечения:

2А подгруппа - 14 (23,3%) больных со средней тяжестью (по АРАСНЕ III) течения патологии, которым проведена оптимизированная консервативная КИТ; 2В подгруппа - 36 (60,0%) пациентов с тяжелым течением; 2С подгруппа - 10 (16,7%) с крайне тяжелым состоянием (по АРАСНЕ III). У больных 2В и 2С подгрупп, составивших 46 (76,7%) пациентов, заболевание сопровождалось СЭИ 2-3 степеней. Эти 46 больных 2В и 2С подгрупп в зависимости от лечения были условно разделены: на 2ВС 1 подгруппа - 26 больных, которым проводилась КИТ на фоне ВОПФ; 2ВС 2 подгруппа - 10 больных, КИТ которых сопровождалась ВОПФ и НЭХОК; 2ВС 3 подгруппа - 10 больных, в КИТ входил СрОПФ, НЭХОП и реинфузия детоксицированной плазмы на последующих этапах лечения.

У обследованных больных ОПечН в проспективной группе гиперострая форма заболевания развилась в 65,0%, острая – в 18,3%, подострая – 16,7% случаев. В ретроспективной группе – в 68,0%, в 18,8%, в 14,0% соответственно. Анализ причин ОПечН по группам показал, что она обусловлена цитотоксическим, цитопатическим или совокупным воздействием, в про-

спективной группе - 45,0%, 35,0%, 20,0%%; в ретроспективной группе – 42,0%, 36,0%, 22,0%.

Из общего количества больных с ОПечН (110) мужчин оказалось 60 (54,5%), женщин - 50 (45,5%). При этом из 60 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет оказалось 52 (87,0%) человека, женщин аналогичного возраста было 42 (84,0%), т.е. наиболее активный и трудоспособный период жизни, что имеет большое социально-экономическое значение. Анализ больных по месту жительства показал, что в проспективной и ретроспективной группах жителей городской и сельской местностей было 32 (53,3%) и 28 (46,7%), а также 26 (52,0%) и 24 (48,0%) соответственно. Служащих и работников интеллектуального труда было 12 (20,0%) и 10 (20,0%), рабочих - 16 (25,0%) и 11 (22,0%), работающих на дому - 16 (33,3%) и 12 (24,0%), безработных - 13 (21,7%) и 17 (34,0%). Таким образом, статистически значимых особенностей зависимости патологии от места жительства, социального статуса или сферы деятельности в Республике Таджикистан не отмечается.

Анализ этиологического фактора показал, что в проспективной и ретроспективной группах причинами явились: идиосинкразия – 24 (40,0%) и 20 (40,0%); острые и персистирующие вирусные гепатиты - 20 (33,3%) и 16 (32,0%) (HBeAg – 8 (40,0%) и 7 (43,7%), HCV – 6 (30,0%) и 5 (31,3%), НА – 2 (10,0%) и 1 (6,3%), другие причины - 4 (20,0%) и 3 (18,7%)); послеродовые осложнения - 16 (26,7%) и 14 (28,0%) (преэклампсии и эклампсия - 10 (62,6%) и 8 (57,1%), HELLP-синдром - 2 (12,5%) и 1 (7,1%), острая жировая дистрофия - 1 (6,3%) и 1 (7,1%), острые гемодинамические нарушения - 3 (18,7%) и 4 (28,6%) случая).

Статистический анализ баллов по шкале Глазго (Glasgow Coma Scale, 1974) показал, что при поступлении больных с ОПечН в состоянии оглушения во 2-ой группе было 19 (31,7%), в 3-ей - 15 (30,0%) пациентов; в сопорозном - 29 (48,3%) и 25 (50,0%); в коматозном состоянии находились 22 (20,0%) больных ОПечН. Балльная оценка по шкале АРАСНЕ III выявила,

что в средней степени тяжести находилось 24 (21,8%) из 110, в том числе по группам во 2-ой - 14 (23,3%), в 3-ей - 10 (20,0%) пациентов; в тяжелом состоянии - 65 (59,1%), соответственно по группам - 36 (60,0%) и 29 (58,7%); крайне тяжелом состоянии - 21 (19,1%), в том числе в проспективной группе - 10 (16,7%) и в ретроспективной - 11 (22,0%).

Анализ частоты органных осложнений, развившихся при поступлении в клинику, показал, что ОПечН фактически не протекает изолированно, так как осложняется различными дисфункциями органов и систем от компенсированных до декомпенсированных форм, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Развитие осложнений зависит как от исходного функционального состояния органов и систем, также от наличия сопутствующих заболеваний. Наиболее часто ОПечН осложняется гемодинамическими нарушениями и проявляется в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности - у 52 (86,7%) и 38 (76,0%) соответственно во 2 и 3 группах больных; в 50,0% и 44,0% наблюдался гепато-ренальный синдром; у 41,7% и 36,0% были клинические проявления дыхательной недостаточности и гипоксии, которые являются проявлениями гепато-пульмонального синдрома разной степени выраженности. Необходимо отметить, что развитие различных органных дисфункций у больных ОПечН приводит к утяжелению состояния и возникновению взаимоисключающих ситуаций при проведении КИТ.

Проведенным ретроспективным и проспективным анализом заболевания и жизни поступивших больных ОПечН в клинику выявлен низкий индекс здоровья, что связано с наличием хронической патологии: болезни ЖКТ - 58,3% и 60,0%; органов дыхательной системы - 23,3% и 26,0%; хроническая болезнь почек - 20,0% и 26,0%; ССЗ - у 13,3% и 12,0%, эндокринная патология - у 20,9% и 26,0% и др. соответственно по группам. Более чем у 1/3 больных ОПечН наблюдалось наличие 1 или 2 сопутствующих заболеваний, отягощающих течение и прогноз основного патологического процесса.

Таким образом, поступившие больные с ОПечН разной этиологии входят в категорию критических состояний, требуют прицельной диагностики, профилактики развития органных осложнений и особой комплексной интенсивной терапии.

Методы исследования подробно представлены во 2 главе диссертации.

Ранее проведенные исследования и лечение больных с ОПечН [29] показали, что для объективной диагностики, определения степени тяжести и прогноза, а также программирования персонализированной тактики лечения необходимо определение типа нарушения кровообращения. Нами обнаружено, что у больных 2 проспективной группы в зависимости от тяжести ОПечН при поступлении в клинику имеются различные варианты нарушения центральной и легочной гемодинамики в зависимости от тяжести течения ОПечН: у 23,3% больных со средней тяжестью течения патологии выявляется эукинетический тип кровообращения с повышением ОПСС, компенсаторным усилением работы левого желудочка сердца и увеличением ЧСС, за счет чего поддерживается СВ и СИ, при этом также отмечается незначительная легочная гипертензия; у 36 (60,0%) больных с тяжёлым течением определяется переход в гиперкинетический режим кровообращения, со значительно выраженным повышением ОПСС и ЧСС, при котором затрачивается больше энергии за счет компенсированной работы левого желудочка сердца и повышения СИ. Адаптационные механизмы стабилизации параметров СВ и СИ происходят за счет умеренной тахикардии на фоне сниженного УО ЛЖ, но при этом имеется умеренная легочная гипертензия, приводящая к нарушениям функций легких и респираторной недостаточности; у 16,7% больных с крайне тяжёлым течением определяется преимущественно гипокинетический тип кровообращения, выраженная тахикардия при значительно сниженных УО ЛЖ и ОПСС, что приводит к левожелудочковой недостаточности и субкомпенсации адаптационных механизмов по стабилизации СВ и СИ, на фоне выраженной легочной гипертензии.

Одновременно с определением типа кровообращения, наличия и уровня лёгочной гипертензии, для объективизации диагностики и степени тяжести повреждения печени, а также для целенаправленного лечения мы изучили биометрические, структурно-ультразвуковые и доплерографические характеристики печени пациентам 2 проспективной группы с ОПечН в зависимости от тяжести их состояния

Так как в печень кровь поступает из системы ПА в 1/4 объема крови, а в ВВ - 3/4 объема, то у больных ОПечН в зависимости от тяжести течения процесса, типа кровообращения нарушались параметры СПА (диаметр, $V_{с.}$, $V_{д.}$, $V_{ср.}$, ПИ, ИР, СДО, ОСК), ВВ (диаметр, ССК, ОСК, ИЗ); доплерографические индексы (ОПОК, ДПИ, ДПС, ПСИ), а также и биометрические параметры печени (косой вертикальный размер ПД и верхненижний размер ЛД). Выявленные нами нарушения подтвердили ранее проведенные исследования [29, 113], что различные агрессивные факторы могут приводить к нарушению механизмов регуляции портального и артериального кровотока, а также регионарного внутрипеченочного кровообращения, имеющие тесный взаимозависимый и взаимоотягощающий механизм с системными изменениями общей гемодинамики, вплоть до развития тяжелых форм ОПечН. У больных с ОПечН в зависимости от тяжести течения заболевания, ЛГ проявляются взаимозависимые и взаимоотягощающие реакции общих показателей гемодинамики, степени портального и артериального кровотока в печени, которые протекали по 3 типам (нормо-, гипо- и гиперреактивный), что являлось патогенетическим фоном нарушения функций печени, клинически протекающих от компенсированных до декомпенсированных форм.

Ретроспективный и проспективный статистический анализ причин летальных исходов у больных с ОПечН свидетельствует, что фактически в 100% случаев они связаны с глубокими нарушениям гомостаза, синдромом эндогенной интоксикации на фоне печеночной энцефалопатии и развившихся органных дисфункций (острое легочное и почечное повреждения, энте-

ральная недостаточность, ДВС-синдром, ПЭ и др.), т.е. полисистемной недостаточностью.

Проведенные нами исследования также подтвердили данные исследований, проведенных в последние годы [8, 29, 30, 61, 65], показали, что СЭИ у больных ОПечН обусловлен избыточным накоплением в системах циркуляции токсических компонентов. Это ксенобиотики (продукты метаболизма, деградации белков и фибриногена, ПОЛ, конечные и промежуточные метаболиты, ферменты и факторы протеолиза, а также аутоиммунные комплексы, ЦИК, БАВ, экзо- и эндотоксины, антиген-антитело от микробной флоры и др.), имеющие различную химическую природу (гидрофильные, гидрофобные или амфифильные), структуру и молекулярный вес (низкомолекулярные до 500 ДА, МСМ до 5000 ДА и олигопептиды высокой массы).

Полученные нами данные свидетельствуют, что у больных ОПечН в зависимости от тяжести течения, функционального состояния других детоксифицирующих систем, сопутствующих органных дисфункций развивается СЭИ: у 23,3% пациентов со средней тяжестью - 1 степени; у 60,0% с тяжелым состоянием - 2 степени; у 16,7% с крайне тяжелым состоянием - 3 степени. Определение степени и качественного пула токсических веществ при СЭИ у больных ОПечН позволяет объективно оценить тяжесть течения и прогноз основного заболевания, а также своевременного и дифференцированного включения в программу КИТ методов экстра- и интракорпоральной коррекции (при 2 и 3 стадиях СЭИ) у этого сложного контингента больных.

Важными и характерными проявлениями ОПечН являются не только печеночная энцефалопатия, но развитие коагулопатии, при которой нарушаются все звенья гемостаза и реологии крови. Выявлено, что основной причиной развития коагулопатий у обследованных нами больных является нарушение синтетической функции печени, за счет чего происходит увеличение МНО и АЧТВ, разбалансировка гемостаза (свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем) с проявлениями гипокоагуляции, коагу-

лопатии потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, активизацией процессов адгезии и агрегацией тромбоцитов, развитие ДВС-синдрома с увеличением числа продуктов деградации фибрина и фибриногена, на фоне анемии разной степени выраженности, повышения вязкости и нарушения реологии крови. Как показали проведенные исследования, эти процессы, во-первых, имеют прямую корреляционную зависимость от прогрессирования СЭИ и эндотелиальной дисфункции, которые негативно влияют как на сосудисто-тромбоцитарный, так и на коагуляционный гемостаз и реологию крови, а также, во-вторых, с выраженными нарушениями центральной и регионарной печеночной гемодинамики, микроциркуляции, также зависящие от тяжести течения патологического процесса. Также одним из важных патогенетических механизмов нарушения гемостаза и реологии является дефицит перфузии печени, сопровождающийся мезенхимальным отеком, уменьшением синтеза альбумина и увеличением количества глобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови, снижается КОД, прогрессирует интерстициальный отек, который извне сдавливает микроциркуляторное русло, уменьшая диаметр сосуда, что также запускает процессы адгезии, агрегации и активизацию процессов свертывания и антисвертывания.

Исследования показали, что вышеназванные нарушения при ОПечН в зависимости от тяжести течения, развившихся дисфункций легких и почек, степени анемии, нарушений буферных механизмов компенсации вызывают сдвиги в КОС и электролитном обмене, что проявляется плазменной гипернатриемией, гиперкалиемией, гипокальциемией, а также прогрессирующими сдвигами КОС в виде метаболического ацидоза от компенсированных до субкомпенсированных форм с нарушениями газового состава крови и развитием гипоксии смешанного генеза.

Таким образом, при поступлении больных в клинику в зависимости от этиологии, тяжести течения ОПечН, органических дисфункций и наличия комор-

бидных заболеваний возникает патологический круг критического состояния, или полисистемной недостаточности, связанный со сложным комплексом нарушений симпатико-адреналовой, гипоталамико-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. При этом в патологический процесс запускаются проферментно-ферментные комплексы каскадов (образования кининов, свертывания, фибринолиза, комплемента) с выраженными нарушениями параметров общего и регионарного кровотока, а также глубоких сдвигов гомеостаза от компенсированных до декомпенсированных форм, требующие персонализированной КИТ.

Исходя из целей и задач исследования, 60 больным ОПЕЧН 2 основной проспективной группы в КИТ внедрены новые методы диагностики, профилактики, лечения с включением инновационных мембранных и окислительных технологий. Проводимое консервативное лечение основано на общих принципах ведения больных в критических состояниях: с учетом этиологического фактора развития ОПЕЧН (идиосинкразия, острые или персистирующие вирусные гепатиты, послеродовые осложнения); направлено на нормализацию параметров общей и регионарной гемодинамики с учетом типа нарушения кровообращения; коррекция гиповолемии, микроциркуляции и улучшение реологических свойств крови; нормализация осмолярности и КОД крови, стабилизация гидродинамического давления в плазме крови; восстановление перфузии, транскапиллярного обмена, метаболизма и синтетической функции в печени и других органов; коррекция гипоксии смешанного генеза, восстановление доставки, нормализация потребления, КТФ крови; профилактика и коррекция нарушений гемостаза (свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической активности крови), а также функций органов и систем, влияющих на гемостаз; нормализация водно-электролитных нарушений, КОС, а также механизмов, регулирующих эти процессы; профилактика и лечение воспалительных, септических осложнений и энтеральной недоста-

точности; расчет, покрытие энергозатрат организма и др.; активация и реабилитация детоксикационных систем и выделительных органов.

14 (23,3%) больным со средней тяжестью 2А подгруппы нами проведена оптимизированная консервативная КИТ с учетом общих принципов лечения и персонализированных нарушений гомеостаза, параметров общей и регионарной гемодинамики. 46 больным 2В и 2С подгрупп с тяжелым и крайне тяжелым состоянием, у которых выявлялся СЭИ 2-3 стадий, в КИТ мы включили методы экстракорпоральной коррекции: 26 больным 2ВС 1 подгруппы мы проводили КИТ в сочетании с ВОПФ; 10 больным 2ВС 2 подгруппы - КИТ + ВОПФ + НЭХОК; 10 больным 2ВС 3 подгруппы – КИТ + СрОПФ + НЭХОП + реинфузия детоксицированной плазмы.

Полученные данные сравнивались с показателями при поступлении, контрольной группой, а также между подгруппами. Результаты лечения и исходы заболевания сравнивались с показателями 50 больных ОпечН 3 ретроспективной группы, лечение которых осуществлялись традиционно принятыми консервативными методами.

Полученные нами данные после КИТ у 2А группы с консервативной терапией показали, что при среднем течении ОПечН достаточно проведения стандартной протокольной терапии, при которой уровень токсичности крови снижается и процессы детоксикации, элиминации токсических веществ компенсируются за счет резервных возможностей печени и других детоксикационных систем организма. Но необходимо отметить, что при этом, в основном, удаляются низкомолекулярные гидрофильные вещества и незначительная часть МСМ, а гидрофобные, амфифильные и высокомолекулярные олигопептиды фактически не элиминируются. В 2ВС 1 подгруппе выявлено, что КИТ+ВОПФ фактически элиминирует весь спектр токсических веществ, но эффективность этой методики ограничена объемом эксфузируемой плазмы. При ВОПФ срабатывает «дренирующий эффект», за счет чего также повы-

шается детоксикационная эффективность методики. Более выраженные эффекты элиминации и детоксикации всего спектра токсических соединений получены при комбинировании КИТ+ВОПФ+НЭХОК, но данной методике присущ ряд негативных воздействий, непосредственно влияющих на систему гемостаза у больных ОПечН, так как у них исходно присутствует гипокоагуляция и необходима достаточно надежная коррекция свертывающей системы, общего белка и КОД. Особый интерес для этой категории больных представляет комбинация КИТ+ВОПФ+НЭХОП+реинфузия детоксицированной плазмы, так как эта методика практически не воздействует негативно на клетки крови и систему гемостата *in vivo*, не дает побочных эффектов, а также имеется дополнительный эффект детоксикации, придаваемый плазме её нахождением в гипотермии, обуславливая дополнительно крипреципитацию криобелков, что потенцирует методику НЭХОП. Необходимо отметить также дополнительный экономический эффект от инфузии детоксицированной аутоплазмы больного при ОПечН на последующих этапах лечения.

Исследования системы гемостаза у больных ОПечН, проведенные после КИТ, показали, что их коррекцию необходимо осуществлять персонализировано, комплексно с учетом многофакторности негативных причин, влияющих на коагуляцию. Необходимо брать в расчет функциональное состояние звеньев гемостаза (свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза), а также стадии имеющегося ДВС-синдрома. Важной положительной составляющей при нормализации гемостаза также являются мероприятия, направленные на снижение токсичности крови, коррекцию гиповолемии, микроциркуляции, нормализацию параметров общей и регионарной гемодинамики, осмолярности и КОД крови, стабилизацию, восстановление метаболизма и синтетической функции в печени и др. Методы экстракорпоральной коррекции - ВОПФ, КИТ+ВОПФ+НЭХОК и КИТ+СрОПФ+НЭХОП положительно влияют на стабилизацию гемостаза и реологию. Однако необходимо отметить, что на фоне значительного положительного воздействия имеются и

негативные моменты влияния НЭХОК на клетки крови, вызывающие гипокоагуляцию и снижение содержания глюкозы крови, что требует повышенного контроля при проведении методики КИТ+ВОПФ+НЭХОК. При выявленных нарушениях гемостаза после проведения КИТ+ВОПФ+НЭХОК необходима их коррекция и при необходимости - последующее применение данных методик. Проведенные исследования также показали, что комбинированная методика КИТ+СрОПФ+НЭХОП практически не обладает негативным влиянием на компоненты гемостаза, так как при ее проведении нет прямого контакта с кровью, а последующая реинфузия детоксицированной плазмы в большом объеме способствует более эффективной стабилизации гемостаза, также практически не отмечается снижения уровня глюкозы.

После КИТ при всех методиках отмечается стабилизация электролитного баланса и КОС. На фоне нормализации концентрации ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , а также мочевины выравнивается осмотическое давление плазмы крови, объём внеклеточной жидкости, нормализуется трансмембранный и концентрационный коэффициенты почек, что сопровождается нормализацией КОС и коррекцией метаболического ацидоза. После лечения больных ОПечН с включением в программу КИТ методов экстракорпоральной детоксикации сбалансировался процесс образования и выделения кислот рН, буферная емкость HCO_3^- и ВЕ, также газы крови pCO_2 , pO_2 , StO_2 . Эти процессы положительно повлияли на функциональное восстановление калий-натриевого насоса, внутриклеточного метаболизма, стабилизируется проводимость сердца, нормализуется работа скелетной мускулатуры и перистальтики кишечника, что способствует разрешению энтеральной недостаточности и регрессу СЭИ, а также функциональному восстановлению выделительных органов и детоксицирующих систем организма.

Проведенные лечебные мероприятия были направлены на восстановление волемических объёмов, микроциркуляции, параметров общей и регионарной гемодинамики, что значительно улучшило эти параметры и общее

клиническое состояние больных. Исследования показателей центральной и легочной гемодинамики у больных ОПечН 2 проспективной группы после КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной коррекции показали их значительную стабилизацию, но у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым состоянием, несмотря на регресс патологических сдвигов, еще срабатывают компенсаторные механизмы регуляции кровообращения повышением ОПСС и ЛГ, а также незначительным повышением ЧСС, что направлено на стабилизацию функционального состояния параметров общей гемодинамики. При этом по показателям внутripеченочной гемодинамики у этих больных после КИТ также обнаружено значительное улучшение кровообращения в печени как в системе ВВ, так и СПА, что также положительно влияло на стабилизацию параметров общей гемодинамики. Однако в группах с тяжелым и крайне тяжелым течением ОПечН, несмотря на прогресс состояния на фоне КИТ, больным требуется дальнейшая коррекция гемодинамики и гомеостаза до стабилизации всех клинических параметров.

Хотелось бы отметить, что при поступлении во 2-ой проспективной группе 36 (60,0%) пациентов были с тяжелым течением и 10 (16,7%) - с крайне тяжелым состоянием (по АРАСНЕ III), вследствие чего после 1 сеанса у них еще наблюдались значительные сдвиги гомеостаза, гипоксия, СЭИ 1-2 степеней и др., что требовало проведения пролонгированной КИТ и нескольких сеансов ВОПФ+НЭХОК или СрОПФ+НЭХОП по показаниям.

У больных с ОПечН различной этиологии в ретроспективной и проспективной группах в зависимости от тяжести течения процесса и применения различных комбинированных инновационных технологий экстракорпоральной коррекции в КИТ общая летальность составила 41,60% (25) и 62,0% (31), в том числе при средне тяжелом течении процесса – 7,14% (1) и 10,0% (1); при тяжелом – 50,0% (18) и 72,41% (21); при крайне тяжелом состоянии её уровень составляет 60,0% (6) и 81,81% (9) – соответственно в проспективной и ретроспективной группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Основными выявленными причинами ОПечН у обследованных нами пациентов являются: идиосинкразия - 40,0%, острые и персистирующие вирусные гепатиты - 33,3% и послеродовые осложнения - 26,7% случаев, при этом отмечается низкий индекс здоровья, связанный с наличием хронической патологии, т.к. у 1/3 больных имеется 1 или 2 сопутствующих заболеваний: ЖКТ у 58,3%, органов дыхательной системы у 23,3%, ХБП у 20,0%, ССЗ у 13,3%, эндокринная патология у 20,9%, соответственно отягощающих течение и прогноз основного патологического процесса [1-А, 2-А, 3-А].

2. У обследованных больных ОПечН гиперострая форма развивалась в 65,0%, острая – в 18,3%, подострая – в 16,7% случаев, что обусловлено цитотоксическим действием в 45,0%, цитопатическим в 35,0% или совокупным в 20,0% случаев [1-А, 2-А, 3-А].

3. У больных ОПечН клинические проявления соответствуют: по шкале АРАСНЕ III - средней тяжести 23,3%, тяжелому состоянию - 59,1% и крайне тяжелому - 16,7%; печеночная энцефалопатия и уровень сознания по шкале Глазго - оглушение 31,7%, сопор - 48,3%, кома - 20,0%; частота органических осложнений по MODS в виде острой ССН составляет 86,7%, гепатorenального синдрома - 50,0%, гепато-пульмонального синдрома - 41,7%, приводящие к утяжелению состояния, возникновению взаимоисключающих ситуаций при проведении КИТ и неблагоприятному исходу [1-А, 2-А, 3-А, 5-А].

4. У больных ОПечН в зависимости от тяжести патологического процесса возникают нарушения общего, регионарного легочного и печеночного кровообращения: в 23,3% при средней тяжести течения эукинетический тип и незначительная легочная гипертензия, в 60,0% при тяжёлом течении отмечается переход в гиперкинетический тип с умеренной легочной гипер-

тензией, в 16,7% при крайне тяжёлом течении имеется гипокинетический тип на фоне выраженной легочной гипертензии, что коррелирует с 3 степенями возникших нарушений портального и артериального кровотока в печени (псевдонормо-, гипо-, - и гиперреактивный) [3-А, 7-А].

5. У больных ОПечН в зависимости от тяжести течения, дисфункций легких и почек, степени анемии, нарушений буферных механизмов компенсации, функционального состояния детоксицирующих систем происходят глубокие прогрессирующие сдвиги гомеостаза: СЭИ 1 степени у 23,3%, 2 степени у 60,0% и 3 степени у 16,7% пациентов; дисбаланс гомеостаза с проявлениями гипокоагуляции, коагулопатией потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, развитием ДВС-синдрома, увеличением ПДФ, а также повышением вязкости с нарушениями реологии крови; сдвиги в КОС, газов крови и электролитный дисбаланс - плазменная гипернатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз и гипоксия смешанного генеза [1-А, 2-А, 6-А].

6. При средней тяжести течения ОПечН достаточно эффективна стандартная протокольная терапия, снижающая токсичность крови, а процессы детоксикации и элиминации токсических веществ, стабилизация гемостаза, КОС и электролитного баланса компенсируются другими детоксикационными системами организма. При тяжелом и крайне тяжелом течении ОПечН целесообразно применение комбинированной КИТ+ВОПФ или КИТ+ВОПФ+НЭХОП [3-А, 5-А, 6-А].

7. Комбинация КИТ+ВОПФ+НЭХОП+реинфузия детоксицированной плазмы практически не оказывает негативного воздействия на клетки крови и систему гемостатаза, не дает побочных эффектов, на фоне дополнительного эффекта детоксикации за счет нахождения плазмы в гипотермии, вызывающей дополнительную крипреципитацию криобелков, что потенцирует методику НЭХОП. Положительным также является дополнительный

экономический эффект от инфузии детоксицированной аутоплазмы больного с ОПечН на последующих этапах лечения [3-А, 6-А, 7-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для объективизации тяжести, прогноза, корректности в подборе программы КИТ у больных с ОПечН рекомендуется наравне с определением параметров гомеостаза (токсичность, гемостаз, КОС и газы крови, электролиты) в комплекс диагностических мероприятий обязательно включить доплерографические исследования сердца для определения типа кровообращения, степени легочной гипертензии и структурно-функционального состояния печени и ее кровотока (скоростные, интегральные показатели в ВВ и СПА печени) (рационализаторское предложение «Способ определения тяжести острой печеночной недостаточности» выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ №000353 от 22.04.2021 г.).

2. Больным ОПечН, осложненной почечным повреждением, для купирования печеночной и уремической энцефалопатии, отека головного мозга рекомендуется применение комбинированной КИТ с включением в программу консервативной терапии и изолированной ультрафильтрации (ИУФ). Для повышения КОД крови следует проводить инфузию маннитола 1 г/кг массы (20-30 минут) для перераспределения жидкости из интерстициального пространства в сосудистую систему, с последующим подключением вено-венозным способом гемодиализатора (полисульфоновые гемодиафильтры F-60 и HF-80 или диализатор с высокопоточной high flux мембраной HPS 6-8) с целью ультрафильтрации необходимого количества (до 10 литров) внутрисосудистой жидкости, а также токсичных гидрофильных и амфифильных компонентов, что способствует значительному клиническому снижению проявлений смешанной энцефалопатии и отека мозга (рационализаторское предложение «Способ коррекции энцефалопатии и отека мозга у больных с

острой печеночной недостаточностью в сочетании с острым повреждением почек» выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ №000350 от 22.04.2021 г.)

3. Для коррекции СЭИ 2-3 степеней у больных с ОПечН, в связи с высокой эффективностью элиминации и детоксикации всего спектра токсических соединений (низкомолекулярных, средне- и высокомолекулярных, гидрофильных, гидрофобных и амфифильных), отсутствием негативного воздействия на кровь, возможностью реинфузии детоксицированной аутоплазмы при повторных сеансах, что имеет высокий экономический эффект, рекомендуется комбинированная методика КИТ+СрОП+НЭХОП. Экстракорпоральную коррекцию рекомендуется проводить «интенсивным методом» в течение 24-48 часов за 3-4 сеанса (рационализаторское предложение «Способ коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000356 от 22.04.2021 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии / С.Н. Стяжкина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2016.- № 7-3.- С. 427-430.
2. Алекберова С.А. Окислительный стресс и повреждение печеночной ткани при экспериментальной механической желтухе / С.А. Алекберова // Медицинские новости.- 2019.- № 8(299).- С. 74-76.
3. Аллахвердов Ю.А. Ультразвуковая диагностика. Атлас / Ю.А. Аллахвердов.- Ростов-на-Дону: АзовПечать, 2013.- 320 с.
4. Благодосклонов Н.А. Диагностика и выбор лечения печеночной недостаточности: модель мультимножества / Н.А. Благодосклонов, Б.А. Кобринский, А.Б. Петровский // Врач и информационные технологии.- 2018. - № 4.- С. 83-88.
5. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности) / С.В. Готье [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2017.- Т.19, №2.- С.78-89 <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-78-89>
6. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) / С.Ф. Галимова // Трансплантология.- 2011. -№ 1. -С. 13—21.
7. Денисова Е.Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови / Е.Н. Денисова // Гематология и трансфузиология.- 2013.- Т.58, №2.- С. 40-46
8. Достиева З.А. Влияние непрямого электрохимического окисления на показатели токсичности крови у больных в токсической фазе перитонита,

обусловленного панкреанекрозом / З.А. Достиева, О.В. Шумилина, А.М. Мурадов // Вестник Авиценны.- 2013.- №1.- С. 28-32

9. Дунаевская С.С. Факторы риска развития пострезекционной печеночной недостаточности / С.С. Дунаевская, А.А. Косик, А.Н. Наркевич // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.- 2020.- Т. 14, № 2.- С. 17-21.

10. Дябкин Е.В. Исследование печёночно-клеточной недостаточности при механической желтухе / Е.В. Дябкин // E-Scio.- 2019.- № 5(32).- С. 753-760.

11. Дябкин Е.В. Состояние иммунной системы при патологии печени / Е.В. Дябкин, С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник // Новости хирургии.- 2011.- Т. 19, № 1.- С. 112-116.

12. Захарова В.В. Синдром Рейе / В.В. Захарова // FORCIPE.- 2020.- № 3.- С. 647-648.

13. Интенсивная терапия. Национальное руководство. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.- М., 2009.- Т.1.- С. 773-784

14. Исмаилов Е.Л. Патофизиологическое обоснование применения методов экстракорпоральной детоксикации при острой печеночной недостаточности / Е.Л. Исмаилов // Здоровье и образование в 21 веке.- 2016.- Т.18, №9.- С. 15-19

15. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза.- М., 2015

16. Куликов А.В. Анестезия и интенсивная терапия при острой жировой дистрофии печени у беременных. Клинические рекомендации. Протокол лечения / А.В. Куликов, Е.М. Шифман.- М., 2015.- 25 с.

17. Кутепов Д.Е. Использование экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности / Д.Е. Кутепов // Казанский мед. журн. - 2014.- Т. 95, № 1. -С. 75-79.

18. Кутепов Д.Е. Лечение пациентов с хронической печеночной недостаточностью в зависимости от этиологии заболевания / Д.Е. Кутепов, И.Н. Пасечник // Теоретическая и клиническая медицина.- 2017.- Т.98, №1.- С. 58-63
19. Кутепов Д.Е. Оптимизация лечения печеночной недостаточности на основе молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы: дисс. ... канд.мед.наук.- М., 2005.- 128 с.
20. Лапо Е.И. Современные принципы лечения печеночной энцефалопатии / Е.И. Лапо // Современные проблемы науки и образования.-2016.- № 6.- С. 9-14.
21. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2019.-Т. 29, № 1.- С. 101—131.
22. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2020.- Т. 174, № 2.- С. 29-54.
23. Лукашик С.П. Острая печеночная недостаточность у взрослых: этиология, клинические проявления, методы коррекции / С.П. Лукашик, И.А. Карпов // Архивъ внутренней медицины.- 2017.- 7(3).- С. 171-180. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180>
24. Макарова М.А. Дифференциальный диагноз гепатологических синдромов в практике врача первичного звена / М.А. Макарова, И.А. Баранова // Consilium Medicum.- 2017.- Т. 19, № 8-2.- С. 69-73.
25. Междисциплинарный подход к синдрому острой печеночной недостаточности / В.Б. Тетова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2017.- № 22(3).- С. 144-152
26. Методы активной детоксикации в комплексной интенсивной терапии алкогольного цирроза печени / Д.А. Якубов [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.- 2018.-Т. 11, № 2.- С. 68-71.

27. Методы мета-анализа в диагностике вариантов и лечении пациентов с печеночной недостаточностью / Б.А. Кобринский [и др.] // Программные продукты и системы.- 2017.-Т. 30, № 4.- С. 745-753.

28. Механическая желтуха как мультидисциплинарная проблема. Клинический случай / А.А. Хаданов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение.- 2020.- № 1(121).- С. 89-95.

29. Мурадов А.А. Оптимизация диагностики и лечения острой печёночной недостаточности, осложненной синдромом острого легочного повреждения, у родильниц, перенесших тяжелую преэклампсию и эклампсию: дисс. ...канд.мед.наук; 14.01.20 / А.А. Мурадов.- Душанбе, 2019.- 185 с.

30. Непрямое электрохимическое окисление крови в сопроводительной терапии рака молочной железы / С.Р. Расулов [и др.].- Душанбе: Нашри Файз, 2020.- 104 с.

31. Нурбабаев А.У. Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи / А.У. Нурбабаев, У.О. Абидов // Биология и интегративная медицина.- 2020.- №6 (46).- С. 96-102.

32. Нутритивный компонент в комплексной терапии больных с печеночной недостаточностью, вызванной механической желтухой / В.Е. Аваков [и др.] // Вестник экстренной медицины.- 2017.- № 2.- С. 36-40.

33. Обновленные рекомендации по диагностике и лечению острой печеночной недостаточности (Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация) / Steven K. [et al.] // Gastroenterology.- 2017.- Vol.152(3).- P. 644-647.

34. «Острая-на-хроническую» печеночная недостаточность / Н.Н. Силивончик, Д.И. Гавриленко // Гепатология и гастроэнтерология.- 2018.- Т. 2, № 2.- С. 154-159.

35. Острая печеночная недостаточность: материалы симпозиума № 88 // Медицина неотложных состояний.- Донецк: Донецкий национальный медицинский университет, 2020.- №6 (45).- С.85-95,

36. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени / Яковенко Э.П. [и др.] // Лечебное дело.- 2017.- № 2.- С. 34-40.
37. Печеночная недостаточность при механической желтухе / С.В. Тарасенко [и др.]// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2013.- №10.- С. 54.
38. Печеночная недостаточность: диагностика и лечение / М.А. Жанузаков [и др.] // Вестник АГИУВ.- 2016.- №2.- С. 18-21
39. Плеханов А.Н. Некоторые аспекты лечения острой печеночной недостаточности / А.Н. Плеханов // Клиническая медицина.- 2013.- № 9.- С. 16-21
40. Плеханов А.Н. Острая печеночная недостаточность – проблемы и перспективы их решения / А.Н. Плеханов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2012.- №5 (87), Ч. 2.- С. 150-159
41. Плеханов А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы / А.Н. Плеханов, А.И. Товаршинов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2016.- Т.1, №4 (10).- 156-161
42. Практические рекомендации EASL по ведению острой (молниеносной) печеночной недостаточности // Journal of Hepatology. Русское издание.- 2017.- Т.3, №3.- С. 64-103
43. Прогнозирование летальности при острой печеночной недостаточности / Л.Ф. Еремеева [и др.] // Анестезиол. и реаниматол.- 2013.-№ 6.- С. 14-6.
44. Прогностические факторы выживаемости больных с острой на фоне хронической печеночной недостаточностью / Авезов С.А. [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2018.- Т. 8, № 4(28).- С. 401-407.

45. Профилактика и лечение послеоперационной печеночной недостаточности после обширных резекций печени / А.В. Шабунин [и др.] // Анналы хирургии.- 2018.- Т. 23, № 4.- С. 211-218.
46. Рагулина Н.В. Осложнения после обширных резекций печени / Н.В. Рагулина // Университетская медицина Урала.- 2017.- Т. 3, № 2(9).- С. 82-84.
47. Роль цитокинов в патогенезе острой печеночной недостаточности / А.М. Хаджибаев [и др.] // Вестник экстренной медицины.- 2013.- №4.- С. 94-99
48. Синьков С.В. Прогнозирование различных форм послеоперационной острой печеночной недостаточности / С.В. Синьков, И.В. Жилин, И.Б. Заболотских // Анестезиология и реаниматология.- 2017.-Т. 62, № 1.- С. 73-76.
49. Скворцов В.В. Патогенез, клиника, диагностика и лечение печеночной комы / В.В. Скворцов, З.С. Скворцова, О.А. Лешина // Поликлиника.- 2019.- № 2.- С. 98-103.
50. Современные аспекты распространенности синдрома механической желтухи в хирургии / А.А. Натальский [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2016. -Т.9, №3.- С. 55-60.
51. Современные возможности индивидуального подхода к лечению пациентов с холангиолитиазом / В.А. Марийко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.- 2020.- Т. 14, № 1.- С. 18-21.
52. Сорокина Е.Ю. Острые нарушения функции печени у пациентов отделения интенсивной терапии и методы метаболической терапии / Е. Ю. Сорокина // Медицина неотложных состояний. - 2016. - № 8. - С. 35-45. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_8_7
53. Сравнение эффектов селективной плазмодифльтрации, плазмоди-афльтрации с системами MARS и PROMETHEUS при лечении печеночной

недостаточности / А.А. Соколов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии.- 2020.- Т. 17, № 3.- С. 39-52.

54. Статья Р. Протоколы заседаний хирургического общества Пирогова № 2528-2529 // Вестник хирургии имени И.И. Грекова.- 2019.- Т. 178, № 5.- С. 139-141.

55. Стеатогепатит - вариант лекарственного поражения печени / Е.Ю. Плотникова [и др.] // Фарматека.- 2016.- № 6.- С. 68-72.

56. Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. / Сычев Д.А. -СПб.: ЦОП «Профессия», 2018.- 272 с.

57. Токсические лекарственные поражения печени / Т.Т. Мельдеханов [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета.- 2019.- № 1.- С. 63-66.

58. Трухан Д.И. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения / Д.И. Трухан, А.Л. Мазуров // Медицинский совет.- 2016.- № 5.- С. 70-73.

59. Ультразвуковая визуализация желчевыводящих протоков как ключ в дифференциальной диагностике при заболеваниях органов гепатопанкреатической зоны / Ш.Г. Авакян [и др.] // Главный врач Юга России.- 2020.- № 1(71).- С. 24-27.

60. Уразметова М.Д. Методы формирования острой печеночной недостаточности в эксперименте (обзор литературы и собственные исследования) / М.Д. Уразметова, Ф.А. Хаджибаев, А.Г. Мирзакулов // Вестник экстренной медицины.- 2018.- №. 4.- С. 66-72.

61. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация (окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза): пособие для последипломной подготовки врачей. / Н.М. Федоровский.- М.: Медицина, 2004.- 144с.

62. Фролов В.А. Частная патофизиология / В.А. Фролов.- М.: Практическая медицина, 2017.- 264с.
63. Хаджибаев А.М. Роль цитокинов в патогенезе острой печеночной недостаточности / А.М. Хаджибаев [и др.] // Вестник экстренной медицины. - 2013. -№ 4. -С. 94-99.
64. Черний В.И. Фульминантная печеночная недостаточность / В.И. Черний, С.Г. Тюменцева, Е.К. Шраменко.— Донецк, 2010. – 127 с.
65. Шумилина О.В. Непрямое электрохимическое окисление в комплексном лечении детоксикационной функции легких у больных перитонитом: дисс. ...канд.мед.наук; 14.01.20 / О.В. Шумилина.- Душанбе, 2013.- 159 с.
66. Шумилина О.В. Непрямое электрохимическое окисление крови в клинической практике / О.В. Шумилина, А.М. Мурадов // Научно-практический журнал ТИППМК.- 2014.- № 2.- С. 65-74
67. Экспериментальные исследования сравнительной эффективности гемо-, плазма- и асцитособции при печеночной недостаточности / С.Х. Ирматов [и др.] // Universum: медицина и фармакология.- 2017.- № 2(36).- С. 11-21.
68. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности / В.С. Рудаков [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2015.- № 4.- С. 138-144.
69. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств/ М.Б. Ярустовский [и др.] // Анестезиология и реаниматология.- 2018.- №5.- С. 4-9
70. Этиология и клинические особенности синдрома обострения хронической печеночной недостаточности у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени / О.П. Дуданова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2019.- № 8(168).- С. 41-47.

71. Якубцевич Р.Э. Экстракорпоральное очищение крови в интенсивной терапии острой печеночной недостаточности / Р.Э. Якубцевич // Гепатология и гастроэнтерология.- 2020.- Т. 4, № 1. С. 5-11.
<https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-5-11>;
72. Acute Liver Failure due to Amanita phalloides Poisoning: Therapeutic Approach and Outcome / Kieslichova E. [et al.] // Transplant. Proc.- 2018.- Vol. 50, N 1.- P. 192–197. doi: 10.1016/j. transproceed.2017.11.032.
73. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies? / M. Riveiro-Barciela [et al.] //J. Hepatol.- 2019.- Vol. 70(3).- P. 564-566. doi: 10.1016/j. jhep.2018.10.020.
74. Acute liver failure. / W. Bernal [et al.] // Lancet.- 2017.- Vol. 376.- P. 190-201.
75. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. /C.J. Karvellas [et al.] //Liver Int.- 2016.- Vol. 36(7).- P. 1043-1050. doi: 10.1111/liv.13080.
76. Acute-on-chronic liver failure exists in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis / S.J. Wang [et al.] // Journal of Digestive Diseases. -2018. -Vol. 19. -P. 614-625.
77. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis / J. Fernández [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers.- 2016.- Vol. 2.- P. 16041.
78. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // J. Hepatol.- 2018.- Vol. 62.- P. 131-143.
79. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Portuguese Single-Center Reference Review. GEPort / M. Verdelho [et al.] // J. Gastroenterol.- 2018.- Vol. 25(1).- P. 18-23.
80. Acute-on-chronic liver failure: an update / R. Hernaez [et al.] // Gut.- 2017.- Vol. 66.- P. 541-553.

81. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) / S.K. Sarin [et al.] // *Hepatology*.- 2014.- Vol. 8.- P. 453-471.
82. Acute-on-chronic liver failure: etiology of chronic and acute precipitating factors and their effect on mortality. /A. Gawande [et al.] // *J. Clin. Exp. Hepatology*.- 2019.- Vol. 9(6).- P. 699-703. doi: 10.1016/j.jceh.2019.04.050.
83. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial / Saliba F. [et al.] // *Ann. Intern. Med.*- 2017.- Vol. 159.- P. 522-31.
84. Arroyo V. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis / V. Arroyo, R. Moreau // *J. Hepatology*.- 2017.- Vol. 66.- P. 451-453.
85. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis / J. Fernández [et al.] // *Gut*. - 2018. -Vol. 67. -P. 1870-1880.
86. Bantel H. Mechanisms of cell death in acute liver failure / H. Bantel, K. Schulze-Osthoff // *Front. Physiol.*– 2020.–Vol. 79.– P. 56–64.
87. Bioartificial liver device based on induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes. / Ren S. [et al.] // *J. Stem Cell Res. Ther.*- 2015.- Vol. 5(2).- P. 5-9. doi: 10.4172/2157-7633.1000263.
88. Blackmore L. Acute liver failure. / L. Blackmore, W. Bernal // *Clin. Med.*- 2015.- Vol. 15(5).- P. 468-472. doi: 10.7861/clinmedicine.15-5-468.
89. CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure / Claria J. [et al.] // *Hepatology*.- 2016.-Vol. 64(4).- P. 1249-1264.
90. Cardoso F.S. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure / F.S. Cardoso [et al.] // *Hepatology*.- 2017.- Vol. 66.- P. 292-294.

91. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury / A. Ortega-Alonso [et al.] // *Int Mol Sci.*- 2016.- Vol. 17(5).- P. 714.
92. Chayanupatkul M. Acute liver failure secondary to drug-induced liver injury. / M. Chayanupatkul, T.D. Schiano // *Clin. Liver. Dis.*- 2020.- Vol. 24(1).- P. 75- 87. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.005.
93. Ciężkowska M. Clinical applications of liver support systems. / M. Ciężkowska, K. Pluta // *Post. Biochem.*- 2019.- Vol. 65(3).- 193-201. doi: 10.18388/pb.2019_269.
94. Comparison of extracorporeal cellular therapy (ELAD®) vs standard of care in a randomized controlled clinical trial in treating Chinese subjects with acute on chronic liver failure. / Z. Duan [et al.] // *Hepat. Med.: Evid. Res.*- 2018.- Vol. 10.- P.139- 152. doi: 10.2147/HMER.S180246.
95. Concise review: liver regenerative medicine: from hepatocyte transplantation to bioartificial livers and bioengineered grafts. / C.T. Nicolas [et al.] // *Stem Cells.*- 2017.- Vol. 35(1).- P. 42- 50. doi: 10.1002/stem.2500.
96. Continuous veno-venous hemodiafiltration and plasma exchange in infantile acute liver failure. / K. Ide [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.*- 2015.- Vol. 16(8).- P.e268-274. doi: 10.1097/ PCC.0000000000000511.
97. Diseases of the Liver and Biliary System — 12th edition / Ed By Dooley J., Look A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J.- WILEY-BLACKWELL, 2011.- 771 p.
98. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. // *J. Hepatol.*- 2012.- Vol. 56(3).- P. 671-685.
99. EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // *J. Hepatol.*- 2015.- Vol. 62.- P. 131-143.

100. Effectiveness of fractionated plasma separation and absorption as a treatment for amanita phalloides poisoning. / Stankiewicz R. [et al.] //Ann. Transplant.- 2016.- Vol. 21.- P. 428-432. doi: 10.12659/aot.897351.

101. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. / W.S. Lexmond [et al.] //Liver Transpl.- 2015.- Vol. 21(3).- P. 369-380. doi: 10.1002/lt.24037.

102. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: a multinational, prospective, controlled, randomized trial. / J. Thompson [et al.] //Liver Transpl.- 2018.- Vol. 24(3).- P. 380-393. doi: 10.1002/lt.24986.

103. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. / F. Alshamsi [et al.] // Intensive Care Med.- 2020.- Vol. 46(1).- P. 1-16. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y.

104. Fulminant hepatitis is due to human adenovirus. / Ronan B.A. [et al.] // Infection.- 2014.- Vol. 42(1).- P. 105-111.

105. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis / G. Garcia-Tsao // Dig. Dis.- 2016.- Vol. 34(4).- P. 382-386.

106. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. / Schwartz J. [et al.] // J. Clin. Apher.- 2016.- Vol. 31(3).- P. 149–162. doi: 10.1002/jca.21470.

107. Gustot T. Acute-on-Chronic Liver Failure vs. Traditional Acute De-compensation of Cirrhosis / T. Gustot, R. Moreau // J. Hepatol.- 2018.- Vol. 69. - P. 1384-1393.

108. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. / F.S. Larsen [et al.] // J. Hepatol.- 2016.- Vol. 64(1).- P. 69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.

109. Hong Y.S. Characteristics and outcomes of chronic liver disease / Y.S. Hong, D.N. Sinn, G.Y. Gwak // World J. Gastroenterol.- 2016.- Vol. 22(14).- P. 3785-3792.
110. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis / S. Piano [et al.] // J. Hepatol.- 2017.- Vol. 67 (6).- P. 1177-1184.
111. Kamath P.S. Acute on chronic liver failure / P.S. Kamath // Clinical Liver Disease.- 2017.- Vol. 9.- P. 86-88.
112. Kim H.J. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease / H.J. Kim, H.W. Lee // Clin. Mol. Hepatol.- 2013.- Vol. 19(2).- P. 105-115.
113. Koch A. Acute liver failure / A. Koch, C. Trautwein, F. Tacke // Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.- 2017.- Vol. 112, N 4.- P. 371–381.
114. Kotha S. PWE-081 Early change in organ failure scores predicts survival in acute on chronic liver failure / S. Kotha, A. Zirra, P. Berry // Gut. -2018.- Vol. 67.- P. A112-A113.
115. Larsen F.S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. / F.S. Larsen // Curr. Opin. Crit. Care.- 2019.- Vol.. 25, N 2.- C. 187–191.
116. Lee W.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. / W.M. Lee, R.T. Stravitz, A.M. Larson //Hepatology.- 2012.- Vol. 55(3).- P. 965-967.
117. Lefkowitz J.H. The pathology of acute liver failure / J.H. Lefkowitz // Adv. Anat. Pathol.- 2016.- Vol. 23(3).- P. 144-158.
118. Leise M.D. Drug-induced liver injury. / M.D. Leise, J.J. Poterucha, J.A. Talwalkar //Mayo Clin. Proc.- 2014.- Vol. 89(1).- P. 95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
119. Manka P. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. / P. Manka, L.P. Bechmann, J.D. Coombes //Clin. Gastroenterol. Hepatol.- 2015.- Vol.13.- P. 1836-1842.

120. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. / R. Batares [et al.] // *Ther. Adv. Gastroenter.*- 2019.- Vol. 12. <https://doi.org/10.1177/1756284819879565>.

121. Modification of continuous veno-venous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin./ L.S. Chawla [et al.] // *Am. J. Kid. Dis.*- 2005.- Vol. 45(3).- e51-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.023.

122. Montrief T. Acute liver failure: a review for emergency physicians. / T. Montrief, A. Koyfman, B. Long // *Am. J. Emerg. Med.*- 2019.- Vol. 37(2).- P. 329-337. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.032.

123. Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis / R. Moreau // *Clin. Mol. Hepatol.*- 2016.- Vol. 22(1).- P. 1-6.

124. Moreau R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts / R. Moreau, R. Jalan, V. Arroyo // *J. Clin. Exp. Hepatol.*- 2015.- Vol. 5(1).- P. 81-58.

125. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis / O'Leary J.G. [et al.] // *Hepatology.*- 2018.- Vol. 67(6).- P. 2367-2374.

126. Nand N. Comparative evaluation of continuous veno-venous hemodiafiltration and continuous arterio-venous hemodiafiltration in patients of hepatic failure and / or hepatorenal syndrome. / N. Nand, P. Verma, D. Jain // *J. Assoc. Physicians India.*- 2019.- Vol. 67(8).- P. 39-42.

127. Oketani M. Chan ging etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. / M. Oketani, A. Ido, H. Tsubouchi // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2011.- Vol. 26(1).- P. 65-71.

128. Olson J.C. Definitions, Epidemiology and Prognostication of Liver Disease / J.C. Olson, P.S. Kamath // *Hepatic Critical Care.*- 2018.- N 7.- P. 75-82.

129. On behalf of the investigators of the EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-

classify cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // Journal of Hepatology.- 2015.-Vol. 62.- P. S131-S143.

130. Part of plasmapheresis with plasma filtration adsorption combined with continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute liver failure. / M. Li [et al.] //Exp. Ther. Med.- 2016.- Vol. 12(4).- P. 2582-2584. doi: 10.3892/etm.2016.3633.

131. Patel D. Hepatic encephalopathy / D. Patel, M.J. Mc Phail, J.F. Cobbold // Br. J. Hosp. Med. (Lond).-2012.- Vol. 73, N 2. – P. 79–85

132. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined / P. Desjardins [et al.] // Neurochem. Int. - 2012.- Vol. 60.- P. 690-696.

133. Prognostic factors and treatment effect of standard-volume plasma exchange for acute and acute-on-chronic liver failure: a single-center retrospective study. / Y.L. Cheng [et al.] //Transfus. Apher. Sci.- 2018.- Vol. 57(4).- P. 537-543. doi: 10.1016/j. transci.2018.05.030.

134. PROMETHEUS therapy for the treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery. /E. Komardina [et al.] //Kardiochir. Torakochir. Pol.- 2017.- Vol. 14(4).- P. 230-235. doi: 10.5114/kitp.2017.72226.

135. Putignano A. New concepts in acute-on-chronic liver failure: Implications for liver transplantation / A. Putignano, T. Gustot // Liver Transplantation. - 2017.- Vol. 23.- P. 234-243.

136. Rahimi R.S. Acute on chronic liver failure: definitions, treatments and outcomes / R.S. Rahimi, D.C. Rockey // Curr. Opin. Gastroenterol.- 2016.- Vol. 32(3).- P. 172-181.

137. Selecting cells for bioartificial liver devices and the importance of a 3D culture environment: a functional comparison between the HepaRG and C3A cell lines. / M. Van Wenum [et al.] //Int. J. Biol. Sci.- 2016.- Vol.12(8).- P. 964-978. doi: 10.7150/ijbs.15165.

138. Sola E. Acute-on-chronic liver failure: The role of precipitating illness / E. Sola, J. Fernandez, P. Gines // *Semin. Liver Dis.*- 2016.- Vol. 36(2).- P. 117-122.
139. Squires J.E. Acute Liver Failure: An Update / J.E. Squires, P. McKiernan, R.H. Squires // *Clin Liver Dis.*- 2018.- Vol. 22(4).- P. 773-805.
140. Stahl K. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure / K. Stahl // *J. Clin. Apher.*- 2019.- Vol. 34(5).- P. 589-597.
141. Szabo G. Pathogenesis of acute on chronic liver failure in patients with infection. / G. Szabo // *Clin. Liver Dis.*- 2019.- Vol. 14(3).- P. 103-106. doi: 10.1002/cld.826.
142. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure / R. Jalan [et al.] // *J. Hepatol.*- 2015.- Vol. 62(4).- P. 831-840.
143. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. /K. Stahl [et al.] // *J. Clin. Apher.*- 2019.- Vol. 34(5).- P. 589-597. doi: 10.1002/jca.21737.
144. Trovato F.M. Update on the management of acute liver failure / F.M. Trovato, L. Rabinowich, M.J.W. McPhail // *Curr Opin Crit Care.*- 2019.- Vol. 25(2).- P. 157-164.
145. Warrillow S. Correction and control of hyperammonemia in acute liver failure: the impact of continuous renal replacement timing, intensity, and duration. / S. Warrillow, C. Fisher, R. Bellomo // *Crit. Care Med.*- 2019. doi: 10.1097/CCM.0000000000004153.
146. Wittebole X. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. / X. Wittebole, P. Hantson // *Clin. Toxicol.*- 2011.- Vol. 49(9).- P. 782-793. doi: 10.3109/15563650.2011.624102.
147. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application / F. Wong // *Clin. Mol. Hepatol.*- 2016.- Vol. 22(4).- P. 415-422.

148. Zaccherini G. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. / G. Zaccherini, E. Weiss, R. Moreau // JHEP Rep.- 2020.- N3(1).- P.100176. <http://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>

149. Zhang J. Overview on acuteon-chronic liver failure / J. Zhang, S. Gao, Z. Duan // Front.- 2016.- Vol. 10(1).- P. 1-17.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Зарифов Ш. Влияние комбинации плазмафереза и непрямого электрохимического окисления на некоторые показатели токсичности при острой печеночной недостаточности / Ш. Зарифов, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, О.В. Шумилина // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.- 2020.- №3.- С. 10-16

2-А. Зарифов Ш. Функциональное состояние центральной и легочной гемодинамики у больных с острой печеночной недостаточностью / Ш. Зарифов, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т. X, №3.- С. 245-251; doi: 10.31712/2221-7355-2020-10-3-245-251

3-А. Зарифов Ш. Структурно-гемодинамические и доплерографические характеристики печени пациентов с острой печеночной недостаточностью / Ш. Зарифов, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т. X, №4.- С. 341-348; doi: 10.31712/2221-7355-2020-10-4-341-348

Статьи и тезисы в сборниках конференций

4-А. Зарифов Ш. Исследование некоторых показателей центральной гемодинамики у больных с острой печеночной недостаточностью / Ш. Зарифов, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, О.В. Шумилина // Материалы ежегодной 26-й научно – практической конференции: «Новые направления развития медицинской науки и образования».-Душанбе, 2020.- С. 66-67

Рационализаторские предложения

5-А. Зарифов Ш.И. и соавт. Способ коррекции энцефалопатии и отека мозга у больных с острой печеночной недостаточностью в сочетании с ост-

рым повреждением почек, выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ №000350 от 22.04.2021 г.

6-А. Зарифов Ш.И. и соавт. Способ определения тяжести острой печеночной недостаточности, выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ №000353 от 22.04.2021 г.

7.-А. Зарифов Ш.И. и соавт. Способ коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью, выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000356 от 22.04.2021 г.