

ЗАРИФОВ ШОХРУХ ИСЛОМКУЛОВИЧ

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

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

**АФТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Душанбе – 2022

Работа выполнена в Государственном учреждении «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе и на кафедре эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

**Научный
руководитель:**

Мурадов Алишер Мухторович - лауреат премии им. Исмоила Сомони, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Хорошилов Сергей Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением гемодиализа ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Академика Н.Н. Бурденко»

Журавель Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, руководитель научного отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского»

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы”

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в «___» часов на заседании Диссертационного совета Д 73.3.005.01 ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» по адресу: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ИПОвСЗ РТ и на сайтах: www.ipovszrt.tj и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

**Ученый секретарь
диссертационного совета**
кандидат медицинских наук, доцент

Хамидов Джура Бутаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время во всём мире отмечается неуклонный рост числа больных с заболеваниями печени, которые в большинстве случаев сопровождаются развитием серьёзных осложнений, вплоть до появления печёночной недостаточности, которая является полиэтиологичным заболеванием. Острая печеночная недостаточность (ОПечН) - симптомокомплекс с клиническими и лабораторными проявлениями острого повреждения печени, печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии [Лукашик С.П., 2017]. ОПечН - быстро прогрессирующее заболевание с потерей функции печени на 80-90%, сопровождается высоким процентом осложнений, органных дисфункций и летальных исходов.

Наиболее частыми причинами развития этого органного осложнения являются лекарственные отравления - 13,0%, в основном 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% либо неизвестные причины - до 17% [Лукашик С.П., 2017; Ивашкин В.Т. и др., 2019; Kamath P.S., 2017; Koch A., 2017].

По данным ВОЗ, 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, летальность при данной патологии достигает 70–90%, несмотря на использование современных методов лечения [Авезов С.А. и др., 2018].

Очень часто ОПечН осложняется синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), который протекает от компенсированных до декомпенсированных стадий, с развитием энцефалопатии и отека головного мозга, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, ДВС-синдрома, сепсиса, панкреатита и др., что сопровождается выраженным синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ), приводя к крайне неблагоприятному прогнозу у этой категории больных [Мурадов А.А., 2019; Сорокина Е.Ю., 2015; Уразметова М.Д., 2018].

Важнейшие взаимозависимые и отягощающие факторы в патогенезе развития ОПечН разной этиологии - это нарушения общей и регионарных гемодинамик с патологией 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 смерти больных [Синьков С.В., 2017; Дуданова О.П. и др., 2019; Lefkowitz J.N., 2016; Kotha S., Zitta 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, воздействующими 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 высоко дифференцированные 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 комплексная консервативная интенсивная терапия (ККИТ), основанная на международных и регионарных рекомендациях, не может на достаточном эффективном уровне корректировать гомеостаз, вследствие чего отмечается 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, средне-, высокомолекулярные олигопептиды), а также различной химической структуры (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные). Это обуславливает необходимость поиска новых эффек-

тивных методов, направленных на моделирование детоксикационной функции печени, легких и других детоксицирующих систем [Шумилина О.В., Мурадов А.М., 2014; Ирмагов С.Х. и др., 2017; Riveiro-Barsiera M et al., 2019; Alshamsi F et al., 2020].

Одним из перспективных направлений в лечении различных критических состояний, успешно применяемых на сегодняшний день, являются мембранные (гемодиализ, гемодиализация, плазмаферез (ПФ) и др.) и окислительные технологии (непрямое электрохимическое окисление крови (НЭХОК) и плазмы (НЭХОП), озонирование, трансмембранная гемоксигенация и др.) [Шумилина О.В., Мурадов А.М., 2014; Кутепов Д.Е., 2017; Мурадов А.А., 2019; Расулов С.Р. и др., 2020; Соколов А.А. 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 плазмафереза и непрямого электрохимического окисления для экстра- и интракорпоральной коррекции у больных с ОПечН различной этиологии становится жизненной необходимостью и представляет собой актуальную задачу для современной гепатологии и интенсивной терапии, а решение вышеуказанных вопросов будет способствовать снижению частоты органных осложнений и смертности при этой патологии.

Степень разработанности темы исследования. Диссертационная работа является фрагментом НИР ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний» рег. номер №0116ТJ00528.

На современном этапе изучено и выявлено, что ОПечН - быстро прогрессирующее, полиэтиологическое заболевание, связанное с проявлениями острого повреждения печени, печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии, характеризуется 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.

Не до конца изученными остаются 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 обычной консервативной детоксикационной терапией, что обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов экстра- и интракорпоральной коррекции, а также их комбинированного применения или создания искусственных детоксицирующих систем [Шумилина О.В., Мурадов А.М., 2014].

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 комплексной интенсивной терапии (КИТ) методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления крови и плазмы.

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

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 непрямым электрохимическим окислением крови и плазмы в комплексном лечении острой печеночной недостаточности, а также оценить их влияние на показатели гомеостаза, центральной, легочной и печеночной гемодинамики.

Научная новизна исследования.

- Впервые в Республике Таджикистан проведен ретроспективный и проспективный клинический анализ структуры причин и частоты ОПечН, а также развития других органических 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 терапию 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: консервативная интенсивная терапия (КИТ) + высокообъемный плазмаферез (ВОПФ), КИТ + ВОПФ + непрямое электрохимическое окисление крови (НЭОК), КИТ + среднеобъемный плазмаферез (СрОПФ) + непрямое электрохимическое окисление плазмы (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 и практическая значимость работы.

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 анестезиологии и реаниматологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии, гастроэнтерологии, акушерства и гинекологии в ГОУ ИПОвСЗРТ и ГУ ГНЦРиД.

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 клиничко-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 непрямое электрохимическое окисление плазмы и ее реинфузия - в программе комплексной интенсивной терапии 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 эн-

цефалопатии и отека мозга у больных с острой печеночной недостаточностью в сочетании с острым повреждением почек» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000350 от 22.04.2021 г.).

Методология и методы 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 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 проводились 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 комбинации; современная, достоверная статистическая обработка результатов и др.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. 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 органических дисфункций, а также функционального состояния адаптационных механизмов и детоксицирующих систем организма пациентов, имеющих отягощающие факторы на фоне коморбидных заболеваний.

2. 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.

3. Глубина нарушений гомеостаза у больных ОПечН, его основных параметров - гомеостаза, 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.

4. Определение качества спектра токсических компонентов (низко-, средне- и высокомолекулярных олигопептидов, а также их гидрофильности, гидрофобности и амфифильности), количества и степени синдрома эндогенной 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.

5. 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.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Достоверность полученных данных диссертационного исследования обеспечена: анализом большого количества современной научной литературы; достаточным количеством обследованных больных с ОПечН и практически здоровых доноров (ПЗД) (группы: 50 пациентов - 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.

В диссертационной работе использованы основные электронные базы и ресурсы: elibrary, dissercat, cochrain, PubMed и др. Проведен обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья, анализ научных исследований, трудов и

диссертаций, защищённых в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» и ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗиСЗН РТ. Достоверность первичного материала подтверждается актами комиссионной проверки от 25 июня 2021 года выданным ГУ ГНЦРиД и ГОУ ИПОвСЗРТ от 05 июля 2021 года.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного научного исследования внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, отделений 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.

Апробация работы. 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).

Личный вклад соискателя. Соискатель лично и непосредственно участвовал на всех этапах исследования: проводил 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 диагностику и лечение 60 больных с ОПечН; провел статистический анализ полученных результатов и обобщил научные данные, выдвинул положения для защиты, сделал выводы по проведенной НИР и практические рекомендации. 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.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ и ВАК при Президенте Республики Таджикистан, а также 2 тезиса в материалах научно-практических конференций, 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 источников, в том числе 71 на русском языке и 78 - на иностранных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В диссертационной работе 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 ГНЦРиД 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.

Исследования и лечение новыми инновационными методами у больных ОПечН проведены на основании положительно полученного «информированного согласия пациента», юридических представителей, а также с разрешения комитета по биомедицинской этике.

Всех 140 обследованных рандомизировали 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 мембранных и окислительных технологий; 3 - ретроспективная группа - 50 (35,7%) больных ОПечН, лечение которых осуществлялось традиционно принятыми консервативными методами.

2 основная, проспективная группа, пациентам которой проведена оптимизированная КИТ, условно разделена на три подгруппы в зависимости от проведенного лечения: 2А подгруппа - 14 (23,3%) больных со средней тяжестью (по АРАСНЕ III); 2В подгруппа - 36 (60,0%) пациентов с тяжелым течением; 2С подгруппа - 10 (16,7%) пациентов с крайне тяжелым состоянием (по АРАСНЕ III). У больных 2В и 2С подгрупп - 46 (76,7%) человек - имелся СЭИ 2-3 степеней. Эти 46 больных в зависимости от методов проводимого лечения были условно разделены: на 2ВС1 подгруппа - 26 больных, которым проводилась КИТ+ВОПФ; 2ВС2 подгруппа - 10 больных

КИТ+ВОПФ+НЭОК; 2ВС 3 подгруппа - 10 больных КИТ+СрОПФ+НЭОП+реинфузия детоксифицированной аутоплазмы.

ОПечН классифицировалась согласно «Международной ассоциации по изучению острой печеночной недостаточности» (МА по ОПечН), также проводилось определение степени тяжести пациента и прогноза заболевания, развития органных дисфункций на основании балльной оценки APACHE III и MODS.

Согласно рекомендациям МА по ОПечН, одним из критериев ОПечН является наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ): в проспективной группе гиперострая форма развивалась в 65,0%, острая – в 18,3%, подострая – в 16,7% случаев. В ретроспективной группе - 68,0%, 18,8%, 14,0% соответственно.

Анализ причин ОПечН по группам показал наличие цитотоксического, цитопатического или совокупного их воздействия: в проспективной группе - 45,0%, 35,0%, 20,0%; в ретроспективной группе – 42,0%, 36,0%, 22,0%.

Из общего количества всех заболевших (110) мужчин оказалось 60 (54,5%), женщин - 50 (45,5%). Проведенный анализ показал, что из 60 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет оказалось 52 (87,0%) человека, женщин - 42 (84,0%), т.е. наиболее активный и трудоспособный возраст, что имеет большое социально-экономическое значение.

При анализе распределения больных по месту жительства обнаружено, что среди обследованных в проспективной и ретроспективной группах жителей городской и сельской местности было 32 (53,3%) и 28 (46,7%), а также 26 (52,0%) и 24 (48,0%). По социальному статусу: служащих и работников интеллектуального труда - 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%) соответственно в проспективной и ретроспективной группах. Необходимо отметить, что возрастные, половые признаки, социальный статус и сфера деятельности в проспективной и ретроспективной группах практически однородны и вполне сопоставимы, что позволяет проводить адекватную сравнительную оценку.

Анализ этиологического фактора развития ОПечН поступивших в клинику в проспективной и ретроспективной группах показал, что наиболее частыми причинами явились: идиосинкразия (лекарственный гепатит, парацетамол, наркотические осложнения или комбинации других препаратов) – 24 (40,0%) и 20 (40,0%); острые и персистирующие вирусные гепатиты - 20 (33,3%) и 16 (32,0%) (НВeAg – 8 (40,0%) и 7 (43,7%), HCV – 6 (30,0%) и 5 (31,3%), HА – 2 (10,0%) и 1 (6,3%), другие - 4 (20,0%) и 3 (18,7%)); послеродовые осложнения - 16 (26,7%) и 14 (28,0%) (преэклампсия 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%) соответственно.

Одним из основных признаков ОПечН является печеночная энцефалопатия (ПЭ), связанная с отеком мозга, повышением внутричерепного давления, коллоидно-онкотического давления, осмолярности крови, а также эндотелиальной дисфункцией, уремической интоксикацией, нарушениями микроциркуляции и реологии, гипоксией смешанного генеза, приводящих к полиорганной недостаточности. Нами при поступлении, в динамике лечения, а также для определения степени тяжести и прогнозирования внутригоспитальной летальности определялась степень нарушения и расстройство сознания по шкале Глазго (Glasgow Coma Scale, 1974). Статистический анализ баллов показал, что при поступлении больных с ОПечН в состоянии оглушения находилось 34 (30,9%) человека из 110, в том числе по группам: во 2-ой - 19 (31,7%) и 3-ей - 15 (30,0%) пациентов; сопорозном состоянии - 54 (49,1%): 29 (48,3%) и 25 (50,0%) соответственно; в коматозном - 22 (20,0%), в том числе: в умеренной коме I - 18 (16,4%); в глубокой коме II - 4 (3,6%).

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

Исследования показали, что утяжелению состояния больных способствовали нарушения гомеостаза, различные органные осложнения (табл. 3) и фоновые коморбидные состояния.

Наиболее часто ОПечН осложняется гемодинамическими нарушениями и проявляются в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) - 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% - гепато-пульмональный синдром. Поражение 3 органов диагностировалось в 13,3%, четырех - в 5,0% случаев в ретроспективной, а также соответственно 10,0% и 4,0% - в проспективной группах больных с ОПечН.

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

Проведенный ретроспективный и проспективный анализ заболевания и жизни поступивших больных ОПечН в клинику показал низкий индекс здоровья, связанный с наличием хронической патологии: болезни ЖКТ имелись у 58,3% и 60,0% пациентов; органов дыхательной системы - 23,3% и 26,0%; хроническая болезнь почек (ХБП) - 20,0% и 26,0%; ССЗ - 13,3% и 12,0%, эндокринная патология - 20,9% и 26,0% и др. - соответственно по группам. Более чем у 1/3 больных с ОПечН наблюдалось наличие 1 или 2 сопутствующих заболеваний, отягощающих течение и прогноз основного патологического процесса.

При поступлении больных в клинику проводились общеклинические исследования, включающие сбор жалоб, анамнеза (жизни, заболевания), проведенных ранее исследований и лечебных мероприятий, согласно общепринятым нормам и классификациям.

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 нашей работы, нами проводились лабораторные исследования основных показателей гомеостаза общепринятыми методиками: токсичность - спектрофотометрически - пептиды средних молекулярных масс (МСМ) при $\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм по Н.Е. Габриэлян (1981); время выживания парameций 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 MorbetetWenterstei (АТ-III); фибринолитическая активность цельной крови - по объему третьей фракции и гематокриту - по Кузнику и Котовщикову, концентрация 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 глобулин - 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 и КОД крови рассчитывались общепринятыми формулами.

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-КГ 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); число сердечных сокращений (ЧСС); сердечный выброс (СВ); сердечный индекс (СИ); общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) а также параметры легочной гемодинамики определяли по среднему (СрДЛА) и систолическому давлению (СДЛА) в легочной артерии.

Изучалось структурно-функциональное состояние печени у ПЗД и больных, определяли параметры регионарного кровотока печени: скоростным показателем кровотока, средней скорости кровотока (ССК), объемной скорости кровотока (ОСК) в воротной вене (ВВ) и в собственной печеночной артерии (СПА), а также вычислялись доплерографические индексы и форма доплеровской кривой кровотока печеночных вен. Индекс застоя (ИЗ) ВВ (см/с), печеночный сосудистый индекс (ПСИ), доплеровский перфузионный индекс (ДПИ) и доплеровское потоковое соотношение (ДПС) - по E. Leen et al. (1991). 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 ИР, пульсационный индекс Геслинга ПИ, систоло-диастолическое отношение (СДО).

Методика средне- и высокообъемного плазмафереза

ПФ проводился по фильтрационной методике на аппарате для мембранного лечебного и донорского плазмафереза АМПд-"ТТ" (торговая марка «ГЕМОФЕНИКС»). Непрерывный процесс ПФ проводился по одноигольной схеме в стерильном экстракорпоральном контуре однократного применения «КМАП-01М» с трековой мембраной «РОСА» или «ПФМ – 01-ТТ РОСА» (Россия). 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. Производительность по крови до 100 мл/мин, объем 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. После завершения процедуры накладывалась асептическая повязка.

Исходя из целей и задач исследования, нами проводился ПФ: 1 сеанс среднеобъемный (СрОПФ) с объемом плазмоексфузии — 20-50% ОЦП (в среднем до 1 литра) или 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 гидроксизетилкрахмала) в объеме до 70% удаляемой плазмы и кристаллоидные растворы. Вместо донорской плазмы реинфузировавшаяся собственная плазма больного после её обработки непрямой электрохимическим окислением и криопреципитацией. Перед операцией ПФ проводилось определение ОЦК, ОЦП, общего белка, КОД, осмолярности крови, которые рассчитывались общепринятыми методами.

Противопоказанием к проведению ПФ являлись: активное кровотечение, выраженная гипопроteinемия; терминальное состояние больных ОПечН.

Методика непрямого электрохимического окисления плазмы и крови

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, гемостаз, 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).

При 1 процедуре СрОПФ у больных ОПечН забирали 1 литр плазмы, который в последующем обрабатывался раствором активного NaClO. Последующие сеансы проводились с реинфузией окисленной плазмы, которая была значительно менее токсична. С соблюдением правил асептики в емкости с эксфузируемой плазмой шприцем добавляли 0,12% (1200 мг/л) раствор NaClO в соотношении 10:1 (к 400 мл плазмы добавляют 40 мл NaClO). Полученный раствор перемешивали путем покачивания емкости в течение 3-5 минут, затем помещали ее в бытовой холодильник. На

следующее утро, через 12 часов, с помощью плазмоекстрактора или аспирационно удаляли 50-70 мл осадка. Забирали 10 мл плазмы на биохимические исследования и, убедившись, что она достаточно детоксицировалась, решался 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), которые включают восстановление достаточного венозного кровотока, т.е. нормоволемию (под контролем ОЦК (ОЦП), Hb, предварительно осуществив гемодилюцию Ht 36-40%, ЦВД 4-8 см. вод. ст.). С целью обеспечения адекватной белковой защиты форменных элементов крови перед инфузией NaClO проводили коррекцию гипопроотеинемии 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.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ранее проведенные исследования и лечение больных с ОПечН показали, что для объективной диагностики, определения степени тяжести и прогноза, а также программирования персонализированной тактики необходимо определение типа нарушения кровообращения. Нами выявлено, что у больных 2 проспективной группы в зависимости от тяжести ОПечН при поступлении в клинику имеются различные варианты нарушения центральной и легочной гемодинамики: 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 тип кровообращения, со значительно выраженным повышением ОПСС и ЧСС, на что 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 присутствует 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 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, Vc., Vд., Vcp, ПИ, ИР, СДО, ОСК), ВВ (диаметр, ССК, ОСК, ИЗ); доплерографические индексы (ОПОК, ДПИ, ДПС, ПСИ), а также биометрические параметры печени (косой вертикальный размер ПД и верхне-нижний размер ЛД). Выявленные нами нарушения подтвердили ранее проведенные исследования, 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 (псевдонормо-, гипо-, - и гиперреактивный), что, по нашему мнению, 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 гомеостаза, синдромом эндогенной интоксикации на фоне печеночной энцефалопатии и развивающимися органными дисфункциями (острым легочным и почечным повреждениями, энтеральной недостаточностью, ДВС-синдромом, ПЭ и др.), т.е. полисистемной недостаточностью.

Проведенные нами исследования 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 детоксицирующих 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.

Важными и характерными проявлениями ОПечН наряду с печеночной энцефалопатией является развитие коагулопатии, при которой нарушаются все звенья гемостаза и реологии крови. Выявлено, что основными причинами развития этого состояния у обследованных нами больных служит нарушение синтетической функции печени, за счет чего происходит увеличение МНО и АЧТВ, разбалансировка гемостаза (свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем) с проявлениями гипокоагуляции, коагулопатии потребления факторов свертывания, депрессией антисвертывающей и фибринолитической систем, активизацией процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, развития ДВС-синдрома с увеличением 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 на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, а также реологию крови, во-вторых, с выраженными нарушениями центральной, регионарной печеночной и легочной гемодинамики, микроциркуляции, также зависящих от тяжести течения патологического процесса. Наряду с этим, одним из важных патогенетических механизмов нарушения гемостаза и реологии является дефицит перфузии печени, сопровождающийся мезенхимальным отеком, уменьшением синтеза альбуминов и увеличением количества глобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови, снижается КОД, прогрессирует интерстициальный отек, который извне сдавливает микроциркуляторное русло, уменьшая диаметр сосуда, запуская процессы адгезии, агрегации и активизации процессов свертывания и антисвертывания.

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

Таким образом, при поступлении больных в клинику в зависимости от этиологии, тяжести течения ОПечН, осложнений в виде органных дисфункций и наличия коморбидных заболеваний развивается патологический круг критического состояния или полисистемной недостаточности,

связанный со сложным комплексом нарушений симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. При этом патологическом процессе запускаются проферментно-ферментные комплексы каскадов (образование 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 комплекс интенсивной терапии внедрены новые методы диагностики, профилактики, лечения с включением в программу мембранных и окислительных технологий. Проводимое консервативное лечение основано на общих принципах ведения больных в критических состояниях: воздействие на этиологический фактор развития ОПечН (идиосинкразия, острые или персистирующие вирусные гепатиты, послеродовые осложнения); 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, трансапиллярного обмена, метаболизма и синтетической функции 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 этих процессы; профилактика и лечение воспалительных, септических осложнений и энтеральной недостаточности; расчет, покрытие энергозатрат организма и др.; активация и реабилитация детоксикационных систем и выделительных органов.

14 (23,3%) больным со средней степенью тяжести состояния 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 методы экстракорпоральной коррекции: 26 больным 2ВС1 подгруппы мы проводили КИТ+ ВОПФ; 10 больным 2ВС2 подгруппы - КИТ + ВОПФ+НЭОК; 10 больным 2ВС3 подгруппы - КИТ+СрОПФ+НЭОП+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.

Исследования, проведение после КИТ у 2А группы с консервативной терапией показали, что при среднем течении ОПечН достаточно проведения стандартной протокольной терапии, после которой уровень токсичности крови снижается и процессы детоксикации, элиминации токсических веществ компенсируются за счет резервных возможностей печени и других детоксикационных систем организма. Необходимо отметить, что при этом в основном удаляются низкомолекулярные гидрофильные вещества и незначительная часть МСМ, а гидрофобные, амфифильные и высокомолекулярные олигопептиды остаются в организме.

В 2ВС1 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 повышается эффективность методики. Более выраженные эффекты элиминации и детоксикации всего спектра токсических соединений получены при комбинировании КИТ+ВОПФ+НЭХОК, использованные у больных 2ВС2 подгруппы, но при данной методике имеется ряд негативных последствий, непосредственно влияющих на систему гемостаза у больных ОПечН, так как у них исходно присутствует гипокоагуляция, поэтому необходима достаточная коррекция свертывающей системы, общего белка и КОД.

Особый интерес для этой категории больных представляет применение в 2ВС3 подгруппе комбинации КИТ+ВОПФ+НЭХОП+реинфузия детоксицированной аутоплазмы, так как эта методика практически не воздействует негативно на клетки крови и систему гемостата *in vivo*, не дает побочных эффектов, а также возникает дополнительный эффект детоксикации вследствие нахождения плазмы в гипотермии, вызывая дополнительно криопреципитацию криобелков, что потенцирует детоксикацию методики НЭХОП. Необходимо отметить также дополнительный эко-

номический эффект от инфузии детоксицированной аутоплазмы больного с 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. Важным положительным элементом нормализации гемостаза являются мероприятия, направленные на снижение токсичности крови, коррекцию гиповолемии, микроциркуляции, нормализация параметров общей и регионарной гемодинамики, осмолярности и КОД крови, стабилизация, 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. Необходимо, отметить, что на фоне значительных положительных эффектов имеются и негативные моменты влияния НЭХОК на клетки крови, гипокоагуляция и снижение глюкозы в крови, что требует повышенного их контроля при проведении методики КИТ+ВОПФ+НЭХОК. При обнаруженных нарушениях гемостаза после проведения КИТ+ВОПФ+НЭХОК необходима коррекция, лишь после этого и при необходимости - последующее применение данных методик. Проведенные исследования также показали, что комбинированная методика КИТ+СрОПФ+НЭХОП практически не оказывает негативного влияния на компоненты гемостаза, так как нет прямого контакта с кровью, а последующая реинфузия детоксицированной аутоплазмы в большом объеме способствует более эффективной стабилизации гемостаза, при этом фактически отсутствуют негативные последствия от снижения уровня глюкозы.

После всех методик КИТ отмечается стабилизация электролитного баланса и КОС. С нормализацией концентрации ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , а также мочевины выравнивается осмотическое давление плазмы крови, объём внеклеточной жидкости, нормализуется трансмембранный и концентрационный коэффициент почек, что сопровождается нормализацией КОС и коррекцией метаболического ацидоза. После комплексного лечения больных ОПечН с включенными в программу методов экстракорпоральной детоксикации балансируется процесс образования и выделения кислот - рН, буферная емкость HCO_3^- и ВЕ, а также газы крови - pCO_2 , paO_2 , StO_2 . Эти процессы положительно влияют на функциональное восстановление калий-натриевого насоса, внутриклеточного метаболизма, стабилизацию проводимости сердца, нормализуя работу скелетной мускулатуры и перистальтику кишечника, что способствует разрешению энтеральной недостаточности и регрессу СЭИ, а также восстановлению функциональной способности выделительных органов и детоксицирующих систем организма.

Проведенные лечебные мероприятия были направлены на восстановление волевических объёмов, микроциркуляции, параметров общей и регионарной гемодинамики, что значительно улучшило эти параметры и, соответственно, 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 показало их значительную стабилизацию, но у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым состоянием, несмотря на некоторый регресс патологии, еще срабатывают компенсаторные механизмы регуляции кровообращения, проявляющиеся повышением ОПСС и ЛГ, а также незначительным увеличением ЧСС, что направлено на стабилизацию функционального состояния параметров общей гемодинамики. При этом по показателям внутрисердечной гемодинамики у этих больных после КИТ также имеется значительное улучшение кровообращения в печени как в системе ВВ, так и СПА, что в свою очередь положительно влияет на стабилизацию параметров общей гемодинамики. Однако в группах с тяжелым и крайне тяжелым течением ОПечН, несмотря на прогресс от КИТ, требуется дальнейшая коррекция параметров гемодинамики и гомеостаза до стабилизации всех клинических проявлений у этой категории больных.

Необходимо 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 степени и др., и это требовало проведения пролонгированной КИТ и нескольких сеансов ВОПФ+НЭХОК или СрОПФ+НЭХОП по показаниям.

Анализ летальности больных с ОПечН различной этиологии в ретроспективной и проспективной группах показал, что 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.

ВЫВОДЫ

1. Основными 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.

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.

3. У больных ОПечН клинические проявления соответствуют: по шкале APACHE II - 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 органных осложнений по MODS в виде острой ССН составляет 86,7%, гепато-ренального синдрома - 50,0%, гепато-пульмонального синдрома - 41,7%, приводящие к утяжелению состояния, возникновению взаимоисключающих ситуаций при проведении КИТ и неблагоприятному исходу.

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 тяжелом течении отмечается переход в гиперкинетический тип с умеренной легочной гипертензией, в 16,7% при крайне тяжелом 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).

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.

6. При средней тяжести течения ОПечН достаточно эффективна стандартная протоколная 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.

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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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, 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 гемодиализаторы 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

1. 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. 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. 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**

4. Зарифов Ш.И. Влияние комбинации плазмафереза и непрямого электрохимического окисления на некоторые показатели регионарного кровотока печени при острой печеночной недостаточности / **Ш.И. Зарифов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2021.- №3. - С. 28-35**

Статьи и тезисы в сборниках и материалах научных конференций

5. 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-ой научно-практической конференции: «Новые направления развития медицинской науки и образования». - Душанбе, 2020. - С. 66-67

6. Плазмаферез, непрямо́е электрохимическое окисление крови и плазмы, их комбинированное применение при коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью / О.В. Шумилина, **Ш.И. Зарифов**, А.М. Мурадов, М.В. Шумилина, А.А. Мурадов, А.А. Хамрокулов, М.М. Ризоев // Материалы ежегодной 27-ой научно-практической конференции: «Современные достижения медицинской науки и образования за годы независимости», посвященной 30-летию Независимости Республики Таджикистан (с международным участием). - Душанбе, 2021. - С. 197

Удостоверения на рационализаторские предложения

1. 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.

2. Рационализаторское предложение «Способ определения тяжести острой печеночной недостаточности» выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ №000353 от 22.04.2021 г.

3. Рационализаторское предложение «Способ коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью» выдано ГОУ ИПОвСЗРТ №000356 от 22.04.2021 г.