

□ Оригинальные научные публикации

В. В. Кирковский, Г. Н. Бычко, А. В. Старостин,
Е. Л. Седёлкина, Е. О. Сантоцкий

СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ОСЛОЖНЕННОМ РАЗВИТИЕМ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Явления почечно-печеночной недостаточности часто сопровождают послеоперационный период у пациентов, которым была проведена трансплантация печени. Продленная заместительная почечная терапия в этих ситуациях является методом выбора, однако, при этой терапии в гемофильтрате может определяться до 2,5 г/л пептидов группы средних молекул.

С учетом объемов гемофильтрата, потеря протеина составляет 30–150 гр за 12–72 часа. Удаление пептидных соединений групп средних молекул оказывает детоксикационный эффект, но может быть и причиной нарушений азотистого баланса.

Ключевые слова: острая печеночно-почечная недостаточность, продленная заместительная почечная терапия, пептиды группы средних молекул, гель-хроматография детоксикационный эффект, азотистый баланс.

V. V. Kirkovskiy, G. N. Bichko, A. V. Starostin, E. L. Sedelkina, E. O. Santockiy

STATE OF THE PROTEIN HOMEOSTASIS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD COMPLICATED BY HEPATIC-RENAL SYNDROM AT THE PATIENTS WITH LIVER TRANSPLANTATION

The phenomena of hepatic-renal failure often accompany the postoperative period of the patients who was underwent liver transplantation. Continuous renal replacement therapy in these cases is the method of choice, but it can lead to 2.5 g/l middle molecular peptides loss at the hemofiltrate fluid. Taken into the consideration the hemofiltrate fluid volumes, loss of proteins reaches 30–150g per 12–72 hours. Removal of middle molecular peptides has detoxification effect, but can be a cause of nitrogen disbalance.

Key words: acute hepatic-renal failure, continuous renal replacement therapy, middle molecular peptides, gel-chromatography, detoxication effect, nitrogen balance.

В периоперационном периоде трансплантации органов не редко возникают или сохраняются явления острой печеночно-почечной недостаточности. В этой ситуации проведение продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) является методом выбора. Учитывая то обстоятельство, что уровень метаболитов, пептидов группы «средних молекул» (СМ) с молекулярной массой меньше альбумина у этих пациентов может достигать 2,5 и более граммов на литр, а объем фильтрата (ФТ) при проведении ПЗПТ составляет несколько десятков литров, суточные потери протеинов могут достигать 30–150 г [3]. Этот факт требует особого внимания при проведении заместительной терапии.

Целью данного исследования явилось уточнение характера потерь протеинов у пациентов в периоперационном периоде трансплантации печени при проведении ПЗПТ.

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов после ортотопической трансплантации печени, у которых в раннем послеоперационном периоде развились явления печеночно-почечной недостаточности. Это явилось основанием для включения в протокол комплексного лечения ПЗПТ.

В большинстве исследовательских и клинических лабораторий применяются методы определения содержания белков плазмы и пептидных компонентов,

такие как: ультрафильтрация, ионообменная и высокоэффективная хроматография, несколько вариантов экспресс-методик, основанных на кислотной, кислотно-этанольной экстракции СМ, и др [4]. Однако в подавляющем большинстве эти методы дают информацию о количественном, но не качественном содержании белково-пептидных компонентах в биологических жидкостях [2].

Проведение ПЗПТ осуществлялось с использованием аппаратуры CRRT «Multifiltrate» в режиме гемодиализации со следующими параметрами: скорость кровотока 200 ± 50 мл/мин, поток субстрата 1500 ± 300 мл/час, поток субстрата-диализата 2000 ± 50 мл/час, скорость ультрафильтрации 100 ± 50 мл/час. Для уточнения характера возможных потерь в фильтрате использовалась гель-хроматография плазмы крови и фильтрата пациентов с ГРС находящихся на ПЗПТ. Она осуществляли на колонках длиной $700,0 + 20,0$ мм и диаметром $1,5 + 0,1$ мм, в которые упаковывался сефадекс G-50 [1].

Результаты и обсуждение. Как показали исследования, молекулярно-массовое распределение продуктов промежуточного обмена белка в фильтрате характеризуется полным отсутствием высокомолекулярных белков и наличием двух пиков, совпадающих с зонами выхода витамина В12 (молекулярная масса 1355 дальтон) и аминокислоты триптофана (молеку-

лярная масса 243 дальтона). Их хроматографическое распределение существенно отличается от картины распределения белков и пептидных компонентов плазмы крови доноров. Это свидетельствует о появлении в фильтрате продуктов промежуточного обмена белков с молекулярной массой менее 69 КДа, так называемых «средних молекул». Эти соединения отличаются по молекулярной массе и свидетельствуют о функциональной недостаточности группы экзопептидаз, гидролизующих пептиды до аминокислот. Концентрация пептидов группы СМ, рассчитанная по ангиотензину у этих пациентов колеблется в достаточно широком диапазоне – от 1,5 – 3,5 г/л. В среднем в группе этих пациентов она составила $2,5 \pm 0,50$ г/л [2].

Таким образом, учитывая то обстоятельство, что эта манипуляция продолжалась от 12 до 72 часов, объем получаемого фильтрата у отдельных пациентов составлял от 36,0 до 220,0 л. В среднем в группе эта манипуляция продолжалась 36 часов и количество протеинов в фильтрате составляло $220,0 \pm 80,0$ граммов. Учитывая то, что эта манипуляция у некоторых пациентов пролонгирована во времени (максимально 72 часа), наличие в фильтрате протеинов с широким спектром молекулярной массы свидетельствовало о крайне высокой степени потери этих субстанций во время манипуляции. Удаление их из организма пациента может быть одной из причин усугубления гипопроотеинемии с одной стороны и высоких детоксикационных возможностей ПЗПТ за счет интенсивного удаления из жидкостных сред организма продуктов промежуточного обмена белков, обладающих выраженными токсическими и рядом патобиологических эффектов с другой.

Вместе с тем, отсутствие в фильтрате высокомолекулярных белковых компонентов свидетельствует о том, что мембраны, используемые в фильтрах AV600S с пределом просеивания молекул с молекулярной массой не выше 69000 дальтон эффективно удерживает белки и препятствует их поступлению в фильтрат в ходе осуществления этой манипуляции. Вместе с тем, постоянно наблюдаемое у этих пациентов состояние гипопроотеинемии и гипоальбуминемии с одной стороны свидетельствует о выраженном нарушении белоксинтезирующей функции печени, а с другой о гиперактивации ограниченного протеолиза, формирую-

щегося на фоне редукции ингибиторного потенциала за счет развития тяжелой печеночной недостаточности и формирующегося системного воспалительного ответа.

Таким образом, при исследовании молекулярно-массового распределения белков и пептидов в фильтрате, полученных в ходе ПЗПТ, методом гель-хроматографии позволяет сделать следующие выводы; мембраны Fresenius AV600S при проведении продленной заместительной почечной терапии эффективно задерживают белковые молекулы с молекулярной массой свыше 69000 дальтон. Тем не менее, удаление из плазмы крови и поступление в фильтрат пептидных соединений, относящихся к группе СМ, с одной стороны оказывают выраженный детоксикационный эффект, а с другой – без соответствующей заместительной терапии может быть причиной выраженного отрицательного азотистого баланса у этих пациентов, что требует разработки методики для проведения адекватной коррекции белкового метаболизма у этих пациентов.

Использование метода гель-хроматографии для оценки молекулярно-массового распределения белков и пептидов в фильтрате в процессе продленной заместительной почечной терапии позволяет с высокой точностью выявить не только количественный, но и качественный характер удаляемых из плазмы крови эндогенных токсинов – пептидов группы СМ.

Литература

1. Детерман, Г., Гель-хроматография. – М.: Изд-во Мир, 1970. – 251 с.
2. Ермаков, Е. А. диагностические возможности использования метода определения уровня среднемолекулярных соединений в практической медицине // Проблемы экспертизы в медицине, 2005. – Т. 5, № 17. – С. 26–31.
3. Кирковский, В. В., Николайчик В. В., Пилотович В. С., Мазур Л. И., Лобачева Г. А. Содержание среднемолекулярных пептидов в плазме крови при острой почечной недостаточности // Здравоохранение Белоруссии. – 1986. – № 10. – С. 31–35.
4. Способ определения веществ «средних молекул» в биологических жидкостях. А. С. № 1520445 приоритет от 19.02.1988 / Моин В. М., Николайчик В. В., Кирковский В. В., Лобачева Г. А., Мазур Л. И.

Поступила 17. 03. 2014 г.