

В.В.Кирковский

Экстракорпоральные методы коррекции гомеостаза.

Гемокарбоперфузия

Лаборатория гемо- и лимфосорбции ЦНИЛ БГМУ, республиканский центр сорбционных методов детоксикации и плазмафереза

В работе дается патогенетическое обоснование, механизмы и характер лечебного действия, а также показания к гемоперфузии.

Ключевые слова: гемокарбоперфузия, механизм и характер лечебного действия, показания к применению.

Kirkovsky V.V.

EXTRACORPORAL METHODS OF HOMEOSTASIS CORRECTION.
HEMOCARBOPERFUSION

The present work gives the pathogenetic base of mechanisms and character of treatment action and indication to hemocarboperfusion application.

Key words: hemocarboperfusion, mechanisms and character of treatment action, indications to application.

Сложность и дороговизна аппаратов гемодиализа, а также относительно частые и тяжелые осложнения от его применения вынудили заняться поиском более простых устройств для очистки крови. Внимание ученых привлекли уникальные возможности активированных углей извлекать из водных растворов широкий спектр химических соединений. Была показана возможность удаления уремических токсинов из крови. Эти работы были положены в основу «эффективной и упрощенной почки», которая была с успехом применена в лечении больных с уремией.

Тем не менее скоро выяснилось, что в оттекающей от колонки крови содержатся микрочастицы угля, которые представляют реальную угрозу для организма при их инкорпорации, а угли, полученные на основе ископаемых и растительных углеводов, имеют плохую гемосовместимость. Посттрансфузионная тромбоцитопения, а также потери других элементов крови при тромбозе массообменника обусловили снижение интереса к данному методу. Идея инкапсулирования гранул угля, выдвинутая и разработанная Т.М.С.Чанг (1979), казалось, устраняет недостатки угольных гемосорбентов. Однако, создание полимерной оболочки снизило не только кинетику сорбции на углях, но, что принципиально важно, лимитировало спектр сорбируемых веществ размером пор мембраны, покрывающей гранулу угля.

Разработанная в нашей стране технология получения угольных гемосорбентов на основе полимерных материалов позволила исключить ряд существенных недостатков, присущих активированным углям, получаемым из природных углеводов. Высокая механическая прочность и хорошая сорбционная емкость к широкому спектру гидрофобных и гидрофильных метаболитов и токсинов, а также относительно хорошая их гемосовместимость обеспечили данному классу гемосорбентов благоприятную репутацию в среде специалистов, занимающихся этой проблемой. Выраженный детоксикационный эффект и отсутствие серьезных осложнений, а также хорошо налаженная технология серийного производства

сделали азотсодержащие сферические карбониты различных модификаций основным доступным в широкой клинической практике гемосорбентом.

Лечебный эффект от применения угольных гемосорбентов достигается за счет адсорбции. Простота и доступность, а также открывающиеся новые возможности в лечении патологических состояний, резистентных к традиционной терапии, обусловили быстрое распространение данного метода. Отсутствие четких показаний и противопоказаний к применению гемокарбоперфузии (ГКП), а также энергичный поиск новых сфер их применения обусловили использование данного метода при самых различных заболеваниях. Таким образом, было установлено, что сеанс ГКП является эффективным средством борьбы с эндогенной интоксикацией, развившейся на почве тяжелых гнойно-септических процессов.

Следует признать, что слабая изученность механизмов лечебного действия данного метода на начальном этапе применения была причиной скептического отношения многих специалистов к детоксикационным возможностям ГКП при синдроме эндогенной интоксикации (СЭИ) на почве гнойно-септической патологии. Считалось, что лечебный эффект этого метода детоксикации при почечной и печеночной недостаточности достигается за счет извлечения из крови прежде всего конечных метаболитов (билирубина, мочевины и т.д.). А поскольку при СЭИ на почве гнойно-септической патологии их уровень в постсорбционном периоде не претерпевает каких-либо существенных изменений, стало ясно, что в формировании эндогенной интоксикации при этой патологии принимают участие и другие, мало изученные факторы. Необходимость научно обоснованного подхода в оценке характера лечебного действия метода ГКП, а также разработки на этой основе четких показаний и противопоказаний к его применению привела к активизации научных исследований с использованием не только традиционных клинико-лабораторных тестов, но и методологии молекулярной биологии и биохимии. Сопоставление характера и выраженности клинической картины заболевания до и после сеанса вспомогательной детоксикации с помощью этого метода с уровнем конкретных метаболитов и токсинов создало уникальную возможность для оценки их роли в формировании тех или иных расстройств функций органов или систем.

Углубленное изучение возможных механизмов лечебного действия метода у больных при этом показало, что перфузия крови через угольный гемосорбент приводит не только к элиминации из крови конечных метаболитов белкового и пигментного обменов, но и оказывает отчетливое влияние на некоторые звенья промежуточного метаболизма, уровень биогенных аминов, активность ряда энзимов, а также выраженность бактериемии и концентрацию микробных токсинов. Было также установлено, что важнейшими элементами лечебного действия данной манипуляции являются: коррегирующее воздействие на систему резервного депонирования, функциональное состояние цитоплазматических мембран и иммунную систему. Несомненно, что развивающиеся в результате проведения гемосорбции метаболические сдвиги являются причиной регистрируемых в это время разнообразных реакций на клеточном, органном и системном уровнях. Изучение влияния ГКП на уровень промежуточных продуктов липидного обмена показало, что у больных с гнойно-септической патологией перфузия через непокрытые угольные сорбенты приводит к снижению концентрации в плазме продуктов перекисного окисления липидов. При этом отмечается снижение в

постсорбционном периоде уровней малонового диальдегида и оснований Шиффа, которые обладают токсическими эффектами, повреждают белки, ферменты и нуклеиновые кислоты.

Понимание исключительной важности в патогенезе СЭИ различного генеза расстройств белкового метаболизма и связанного с этим накоплением в жидкостных средах организма продуктов промежуточного обмена белка обусловило интенсивное изучение характера влияния данного метода на уровень и динамику накопления в плазме крови "средних молекул" (СМ). Было убедительно доказано, что из всех изучаемых биохимических тестов, наиболее тесно коррелирует с тяжестью состояния больных концентрация СМ в плазме крови. При этом выраженность детоксикационного эффекта гемосорбции также коррелирует со степенью редукции пептидемии. Следует отметить, что в настоящее время важность расстройств белкового метаболизма при панкреатите и тяжелой гнойно-септической патологии признается несомненной, а определение уровня СМ в плазме крови как показателя глубины этих нарушений и эффективности детоксикационной терапии осуществляется практически повсеместно.

Согласно имеющимся данным, удаление в процессе данной манипуляции части СМ оказывает позитивное влияние на состояние гуморального иммунитета, что способствует снижению частоты и тяжести гнойно-септических осложнений послеоперационного периода. Извлечение из крови СМ с молекулярной массой 4-7 тысяч дальтон приводит к повышению фагоцитарной активности лейкоцитов. Однако при этом удаляются и фракции физиологически необходимых пептидов, стимулирующих эти процессы.

Обсуждая механизмы лечебного действия ГКП при перитоните, следует особо остановиться на способности данного метода эффективно влиять на систему резервного депонирования организма. Гидрофобная поверхность активированного угля обеспечивает гемокарбоперфузии уникальное преимущество по сравнению с другими методами экстракорпоральной коррекции гомеостаза в смысле извлечения гидрофобных соединений. Высокая константа связывания гидрофобных соединений, которой обладают данные гемосорбенты, позволяет эффективно удалять с поверхности мембран и белков широкий спектр гидрофобных метаболитов и токсинов. Считается доказанным фактом, что высокая степень сорбции гидрофобных лигандов, включая дифильные пептиды, при незначительной сорбции альбумина способствует "очистке" транспортного белка (альбумина) от гидрофобных лигандов. Двух-трехкратная перфузия крови через массообменник позволяет существенно повысить связывающую способность альбумина и цитоплазматических мембран клеток и восстановить, в конечном итоге, нарушенный транспортный конвейер, обеспечивающий доставку данного класса метаболитов от мест образования к органам, осуществляющим их биотрансформацию. Не исключено, что за счет этого механизма можно объяснить факт повышения в постсорбционном периоде "чувствительности" больных к ряду лекарственных препаратов, в том числе и наркотиков.

Следует отметить способность этого метода улучшать реологические свойства крови. Улучшение электродиффузионных характеристик эритроцитов, сопровождающееся существенным повышением их трансмембранного потенциала, объясняют удалением с поверхности этих клеток аномальных количеств

биологически активных веществ. Было установлено, что инкубация интактных эритроцитов с продуктами деградации белка, полученными путем гидролиза протеиназами фибрина или альбумина, приводит к резкому снижению их осмотической резистентности и электрофоретической подвижности. Таким образом, было показано, что одной из возможных причин расстройств микроциркуляции при тяжелом СЭИ является нарушение функции цитоплазматической мембраны эритроцита за счет модификации ее гидрофобными, биологически активными пептидами. Согласно последним данным, между выраженностью пептидемии и деформируемостью эритроцитов у этих больных существует обратная зависимость: чем выше концентрация в плазме крови СМ, тем хуже вязкостные свойства мембран этих клеток, и наоборот - снижение уровня пептидемии в постсорбционном периоде сопровождается улучшением деформируемости эритроцитов.

Изучение характера влияния ГКП на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными перитонитом, показало, что применение данного метода детоксикации приводит к отчетливому иммунокорректирующему эффекту. В постсорбционном периоде у этих больных отмечается активация и увеличение количества Т- и В-лимфоцитов. Наряду с этим отмечено улучшение дифференциации иммунокомпетентных клеток. Показано, что не менее важный вклад в улучшение иммунного статуса в постсорбционном периоде вносит повышение уровня иммуноглобулинов и продукции интерлейкина-1. Как уже отмечалось, одним из возможных механизмов стимулирующего влияния ГКП на состояние иммунитета при перитоните является удаление из крови полипептидов средней молекулярной массы, которые блокируют рецепторы лимфоцитов и угнетают активность супрессоров.

Обсуждение механизмов лечебного действия ГКП при гнойно-септической патологии нельзя считать законченным, если не остановиться на важной способности угольных сорбентов прочно связывать микроорганизмы и их токсины. Эти свойства угольных сорбентов дают возможность в отдельных случаях верифицировать характер бактериемии. Бакпосев использованного гемосорбента позволяет выделить патогенный штамм микроорганизмов и провести адекватную антибиотикотерапию больным, у которых обычные посевы крови были стерильными. Наряду с сорбционными способностями активированные угли обладают также каталитической функцией и способны взаимодействовать с промежуточными продуктами каталитических превращений. Установлено, что синтетические угли ускоряют окисление некоторых аминокислот, креатинина, этанола, кумола, обеспечивают разложение перекиси водорода и органических гидроперекисей. Скорость окисления их возрастает с увеличением парциального давления кислорода, что может быть объяснено усилением терапевтического эффекта ГКП баротерапией.

Таким образом, приведенные литературные данные достаточно убедительно свидетельствуют о позитивном влиянии сеанса перфузии крови через массообменник с непокрытым угольным гемосорбентом на ведущие элементы патогенеза большинства заболеваний, сопровождающихся СЭИ. Нормализация или существенное улучшение в процессе ГКП гомеостаза, функционального статуса клеток крови и транспортных возможностей белков плазмы обеспечивает редукцию

расстройств жизненно важных органов и систем, что, как правило, проявляется в уменьшении выраженности симптомов эндогенной интоксикации.

Не касаясь методических нюансов осуществления ГКП, следует отметить следующие обстоятельства. Выраженность, а иногда и характер лечебного действия этой манипуляции, зависит от многих обстоятельств. Во-первых, от качества используемого гемосорбента и конструкции массообменника. Если гемосорбент имеет удовлетворительную совместимость с кровью и хороший сорбционный потенциал по широкому спектру молекулярно-массового распределения (от десятков до сотен тысяч дальтон), то перфузия крови через такой гемосорбент, как правило, приводит к уменьшению СЭИ. Наиболее близко к таковым образцам приближается отечественный гемосорбент типа СКН или гемосорбенты фирм “Fresenius” и “Gambro”. Во-вторых, достижение выраженного лечебного эффекта возможно за счет перфузии через массообменник достаточной емкости 2-3 ОЦК. В-третьих, в процессе перфузии должны соблюдаться ряд условий по поддержанию желательно управляемой гипокоагуляции, а также и максимально бережному обращению с кровью, т.к. эта ткань очень чувствительна к изменениям парциального давления и химического состава, а также воздействию ряда механических и физических факторов.

Показанием для включения в комплексную терапию данного метода является СЭИ на почве тяжелых гнойно-септических осложнений ряда острых заболеваний, хроническая и острая печеночная и почечная недостаточность, острый абстинентный синдром на почве наркомании и алкоголизма, деструктивный панкреатит и тяжелая ожоговая болезнь, системные нарушения микроциркуляции, ряд аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также псориаз, острые отравления и ряд других. В настоящее время практически для всех этих заболеваний разработаны схемы включения данного метода в комплексную терапию. Однако при этом следует подчеркнуть, что этот метод, может быть за исключением случаев острых отравлений, не является ведущим и определяющим исход заболевания. Метод ГКП при многократном и грамотном его использовании является лишь компонентом комплексной терапии.

Оценивая характер лечебного эффекта данного метода у пациентов с СЭИ следует отметить следующее. Выраженность и даже характер детоксикационного эффекта ГКП у отдельных больных и даже в процессе комплексной терапии одного и того же пациента значительно отличаются. От выраженного, до минимального. В отдельных случаях, несмотря на извлечение из крови токсических субстанций, зарегистрировать позитивных изменений в течении болезни не удастся, а у некоторых больных при этом отмечается отчетливое ухудшение общего состояния. Ретроспективный анализ возможных причин такого явления показал, что ухудшение общего состояния в постсорбционном периоде регистрируется у больных с грубыми нарушениями микроциркуляции в зоне первичного аффекта (парапанкреатит, обширные эпифасциальные флегмоны, ожоговая болезнь – I стадия) или на общеорганизменном уровне (преагональное состояние, ИТШ – II ст). По всей видимости, улучшение микроциркуляции в процессе ГКП обеспечивает попадание в гемоциркуляцию секвестрированных метаболитов и токсинов.

Объем и характер этого сообщения не позволяет детально касаться важных нюансов этой методики. Однако в заключении следует подчеркнуть, что систематическое

многократное и технически грамотное включение в комплексную терапию этого метода позволяет добиться выздоровления большого количества казалось бы безнадежных больных и сократить количество тяжелых осложнений послеоперационного периода.