

ПРОВЕДЕНИЕ ЛИПИДНОЙ «ОН ЛАЙН» ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ (экспериментальное исследование)

Л. Ф. Еремеева, В. В. Менщикова, А. П. Бердникова, А. Ф. Ямпольский,

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России,
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Краснодар

Lipid On-line Hemodiafiltration (Experimental study)

L. F. Eremeyeva, V. V. Menshchikov, A. P. Berdnikov, A. F. Yampolsky

Department of Anesthesiology, Reanimatology, and Transfusiology, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

Цель работы — разработка технологии трансмембранного массопереноса жирорастворимых веществ эмульгированным раствором эссенциальных липидов, подвергшихся диализу. **Материал и методы.** Для всех этапов исследования использовали фармакопейный липофундин МСТ/ЛСТ (B. Braun, Германия) — 20% жировую эмульсию для внутривенного введения. **Выводы.** Модифицированный бикарбонатным гемодиализом раствор липофундина не содержит триглицеридов, нормализуется его осмолярность и он готов к применению для проведения липидной on line гемодиализации, что позволяет удалять жирорастворимые вещества, накапливающиеся при острой печеночной недостаточности. **Ключевые слова:** липидная гемодиализация, липофундин, острая печеночная недостаточность.

Objective: to develop technology for the transmembrane mass transfer of fat-soluble substances with emulsified solution of the essential lipids exposed to dialysis. **Material and methods.** The pharmacopoeia lipofundin MCT/LCT (20% intravenous fat emulsion) (B. Braun, Germany) was used at all study stages. **Conclusion.** Bicarbonate hemodialysis-modified lipofundin solution contains no triglycerides; its osmolarity is normalized and the solution is ready to use for lipid on-line hemodiafiltration, which allows fat-soluble substances that accumulate in acute liver failure to be removed. **Key words:** lipid hemodiafiltration, lipofundin, acute liver failure.

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) — состояние, характеризующееся нарастающей неспособностью печени синтезировать одни химические вещества и утилизировать другие, с накоплением избытка последних в крови с развитием тяжелой эндогенной интоксикации [1, 2], развивающееся у лиц, не имеющих предшествующего заболевания печени [3].

Уровень смертности при клинически значимой ОПечН, несмотря на современные достижения гепатологии и интенсивной терапии, остается высоким, достигая 80–100% [4, 5]. По данным Stauber R. et al. (2006) внутрибольничная летальность больных с ОПечН составляет 66% [6].

Проблема удаления из крови жирорастворимых (связанных с липидами) токсичных веществ (дихлорэтан, четыреххлористый углерод и др.), лекарственных препаратов (пропранолол, дигоксин и др.), а также веществ, которые при высоких концентрациях становятся цитотоксичными, приводят к повреждению функций различных органов или важных регуляторных механизмов (желчные

кислоты, простаглицлины, оксид азота, индоловые и феноловые метаболиты, тиолы и пр.) до настоящего времени все еще далека от разрешения. Экстракорпоральные методы бесполезны, если у яда есть большой объем распределения в жировой ткани или он связан с белком, то есть специфическим переносчиком этих веществ в плазме крови является прежде всего альбумин.

Массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени, осложнения хронических заболеваний печени приводят к снижению массы функционирующих гепатоцитов ниже критического уровня, вызывая развитие клинического синдрома печеночной недостаточности и, соответственно, накоплению липофильных метаболитов [7, 8]. Жирорастворимые (липофильные) вещества не элиминируются при проведении широко распространенных методов заместительной терапии.

Экстракорпоральные методы лечения являются самыми перспективными методами не только восстановительной, заместительной интенсивной терапии [9–12], но могут применяться с целью профилактики недостаточности некоторых органов и систем [13]. Однако известная их ограниченность и недостаточная эффективность требует усовершенствования и разработки новых методов лечения, патогенетически обоснованных спосо-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Заболотских Игорь Борисович (Zabolotskikh I. B.)
E-mail: pobeda_zib@mail.ru

бов детоксикации и нормализации обменных процессов при различных состояниях. Найти данные об экстракорпоральных процедурах с использованием липидов в доступной нам литературе не удалось.

Учет определенных преимуществ и недостатков различных методов клеточной и эфферентной терапии позволяет не только оценить предшествующий опыт при лечении заболеваний печени, но и подойти к разработке новых, более эффективных методов терапии.

Цель — разработка технологии трансмембранного массопереноса жирорастворимых веществ эмульгированным раствором эссенциальных липидов, подвергшихся диализу.

Материал и методы

Для всех этапов исследования использовали фармакопейный липофундин МСТ/ЛСТ (В.Вауп, Германия) — 20% жировую эмульсию для внутривенного введения. Исследования проводились в стендовом варианте.

Первым этапом брали 2000 мл липофундина и использовали его в качестве диализирующей жидкости, чтобы определить эффект действия данного раствора, на цитратную донорскую кровь. Кровь использовалась в объеме 500-600 мл с использованием высокопоточного диализатора FX 60 (Фрезениус, Германия) по закрытому контуру.

Для проведения первого этапа аппарат «искусственная» почка готовили к проведению процедуры гемодиализа согласно инструкции по использованию. Диализатор и комплект магистралей заправляли в аппарат, тестировали его для процедуры диализа. Для заполнения магистралей использовали физиологический раствор. После заполнения магистралей и прохождения теста для проведения диализа проводили заполнение цитратной кровью. Раствор липофундина использовали в качестве диализирующей жидкости.

Выставляли параметры процедуры диализа: скорость потока крови и потока липофундина 150 мл/мин. Через 2 часа от начала процедуры 20% раствор липофундина МСТ/ЛСТ менялся на новый.

Забор проб крови производился параллельно до, через 30 минут и 2 часа от начала процедуры, а также после смены флакона липофундина по той же схеме.

Вторым этапом проведена модификация фармакопейного липофундина МСТ/ЛСТ (В.Вауп, Германия) с использованием процедуры диализа и затем было изучение влияния его на донорскую кровь.

Аппарат «искусственная» почка готовили к проведению процедуры гемодиализа согласно инструкции к его использованию. Высокопоточный массообменник FX60 (Фрезениус, Германия) и комплект магистралей заправляли в аппарат, тестировали его для процедуры диализа. Для заполнения магистралей использовали субституционные растворы в пакетах, что позволило обеспечить весь цикл приготовления липидсодержащей диализирующей жидкости. После заполнения магистралей и прохождения теста для проведения диализа проводили заполнение «полости крови» диализатора и магистралей 20% раствором липофундина МСТ/ЛСТ. Для этого через «венозный» отдел магистралей сливали избыточный объем субституционного раствора. Затем присоединяли венозную магистраль к раствору и отсоединяли «артериальный» отдел магистралей, закрывая стерильной крышечкой с резьбовым соединением выход из пакета, затем через «фистульную» иглу, подсоединенную к «артериальному» отделу магистралей и, соответственно, флаконам липофундина (поочередно), заполняли магистраль и пакет 20% липофундином МСТ/ЛСТ. Получали раствор, содержащий липофундин и субституат.

На аппарате «искусственная почка» выставляли параметры процедуры диализа: скорость потока липофундина и потока би-

карбонатной диализирующей жидкости 150–200 мл/мин, кондуктивность диализирующего раствора — 138–142 мСм. По окончании процедуры гемодиализа раствор в пакете готов к использованию в качестве липидной диализирующей жидкости и было изучено его влияние на цитратную кровь по схеме первого этапа.

Перфузировали цитратную донорскую кровь в объеме 500–600 мл с использованием диализатора FX60 (Фрезениус, Германия) по закрытому контуру, в качестве диализирующей жидкости использовали модифицированный диализом 20% раствор липофундина МСТ/ЛСТ (2 этап) в объеме 2000 мл, который подавали в режиме рециркуляции вторым роликом по принципу противотока.

Третьим этапом было проведение липидной on line гемодиализации (ГДФ), т.е. процедуры с использованием диализирующей жидкости, содержащей липиды в высокой (более 10%) концентрации и повышенным клиренсом жирорастворимых веществ, за счет конвективного компонента процедуры. Проводили процедуру липидной on line гемодиализации в течение 4-х часов. Смену пакета с липидсодержащей диализирующей жидкостью производили через 2 часа от начала процедуры.

Система для липидной on line гемодиализации представлена на рис. 2. Диализную машину с возможностью проведения on line гемодиализации готовили к проведению процедуры on line согласно инструкции по ее использованию. При гемодиализации on line использовали в качестве замещающего раствора сверхчистую диализирующую жидкость, которая готовится непосредственно в аппарате для гемодиализации с использованием жидкого кислотного концентрата AC-F 213/4 (Фрезениус, Германия) и бикарбонатного картриджа ViBag650 (Фрезениус, Германия). Гемодиализатор FX 60 (Фрезениус, Германия), комплект магистралей крови заправляли в аппарат, сегмент для on line гемодиализации подключали к модулю on line plus диализной машины и соединяли с венозным отделом магистралей крови. Тестировали диализную машину для проведения on line гемодиализации.

Другой комплект магистралей крови использовали для изготовления магистралей липидного диализирующего раствора. Надетые на коннекторы силиконовые трубки обрезали и оставляли длину 7 см. Раскрывали комплект универсальных магистралей крови, отрезали коннекторы диализатора на «артериальной» и «венозной» магистралах крови и с помощью переходников (штуцеров) с разными диаметрами выходов соединяли отрезки силиконовых магистралей и магистралей крови. Коннекторы диализирующей жидкости защелкивали на выходах диализирующей жидкости гемодиализатора таким образом, чтобы «артериальная» магистраль (имеющая сегмент перистальтического насоса) была установлена на той же стороне, что и вход крови. Сегмент «артериальной» магистралей с липидсодержащей диализирующей жидкостью фиксировали в пазах перистальтического насоса диализной машины и соединяли с дополнительным гемодиализатором. Сегмент «венозной» магистралей соединяли с гемодиализатором, с разъемом пакета с липидсодержащей диализирующей жидкостью и местом выхода «крови» гемодиализатора. Второй гемодиализатор необходим для удаления водорастворимых веществ и воды из пакета с липидсодержащей диализирующей жидкостью.

Брали второй сегмент «венозной» магистралей, соединяли с разъемом пакета с липидсодержащей диализирующей жидкостью, еще один сегмент «венозной» магистралей соединяли с разъемом пакета с липидсодержащей диализирующей жидкостью и дополнительным гемодиализатором.

На гемодиализаторе подсоединяли коннекторы бикарбонатной диализирующей жидкости диализной машины и защелкивали на выходах диализирующей жидкости, таким образом, чтобы обеспечить противоток с липидсодержащей диализирующей жидкостью.

На штанге диализной машины подвешивали весы типа «безмен» и на их крюке подвешивали емкость с липидсодержа-

Параметры донорской цитратной крови при проведении диализа
20%-м раствором липофундина МСТ/ЛСТ (Ме P₂₅–P₇₅)

| Показатели, ед. измерения | Значения показателей на этапах исследования | | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | до | 1-й флакон | | 2-й флакон | |
| | | липофундина МСТ/ЛСТ | | липофундина МСТ/ЛСТ | |
| | | 30 мин | 2 час | 30 мин | 2 час |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,23 4,01–4,50 | 3,31* 3,02–3,71 | 3,30* 3,23–3,48 | 3,34* 3,27–3,49 | 3,43* 3,28–3,56 |
| Гемоглобин, г/л | 117,7 103,5–121,3 | 96,86* 95,3–101,1 | 96,43* 92,2–99,3 | 94,43* 93,2–99,3 | 97,29* 94,3–102,4 |
| Свободный гемоглобин, г/л | 1,05 0,78–1,23 | 54,45* 45,6–65,2 | 41,00* 38,4–45,9 | 69,25* 65,2–78,3 | 67,99* 62,1–82,4 |
| Осмолярность, мосм | 324,3 312,0–331,2 | 346,1* 340,1–356,2 | 341,0* 323,3–356,7 | 353,3* 342,8–378,3 | 354,7* 343,8–375,2 |
| Холестерин, ммоль/л | 2,64 2,1–3,1 | 5,75* 5,3–6,5 | 3,85* 3,1–5,0 | 5,35* 4,1–6,9 | 5,83* 4,8–6,5 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,79 0,54–0,98 | 125,2* 109,1–145,9 | 131,5* 112,4–145,3 | 192,7* 176,0–213,9 | 186,9* 167,5–201,3 |
| Калий, ммоль/л | 2,08 1,98–2,3 | 13,11* 11,7–15,2 | 12,52* 10,9–14,1 | 12,30* 11,5–13,4 | 12,13* 10,9–12,9 |
| Натрий, ммоль/л | 130,2 123,2–135,3 | 79,28* 64,5–87,9 | 78,44* 65,0–87,2 | 63,71* 50,4–82,9 | 63,82* 54,9–81,8 |

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

шей диализирующей жидкостью, разъемами вниз и регистрировали ее вес для учета прибавки/потерь с ультрафильтрацией.

Универсальные магистрали крови подсоединяли к гемодиализу и перфузионный сегмент «артериальной» магистрали крови устанавливали в перистальтический насос крови. Для предварительного заполнения магистрали крови и гемодиализатора использовали физиологический раствор хлорида натрия.

Магистрали крови соединяли с «артериальным» и «венозным», соответственно, входом и выходом пакета с цитратной кровью. После введения болюсной дозы гепарина включали перистальтический насос, доводя скорость перфузии до 150 мл/мин. Включали перистальтический насос с сегментом магистрали диализирующей жидкости, скорость перфузии – 150 мл/мин. Проводили процедуру липидной on line гемодиализации. Для смены емкости с липидсодержащей диализирующей жидкостью останавливали оба перистальтических насоса, производили замену емкости с липидсодержащей диализирующей жидкостью и продолжали процедуру липидной on line гемодиализации.

Для определения возможности удаления жирорастворимых веществ с помощью использования модифицированного липофундина на процедуре on-line ГДФ использовали в качестве модели препарат циклоспорин.

Лекарственный препарат циклоспорин (Сандимун Неорал), производитель «Новартис фарма АГ» (Швейцария) использовали как модель липофильного вещества. «Циклоспорин практически не выводится при гемодиализе» (Инструкция по применению лекарственного препарата Циклоспорин (Сандимун Неорал, производитель «Новартис фарма АГ» (Швейцария)), поскольку является жирорастворимым веществом.

Параллельно проводили исследование на содержание циклоспорина цитратной крови без проведения липидной ГДФ. Проводили забор параметров на исследование концентрации циклоспорина в крови до процедуры, через 30 минут и затем каждый час процедуры.

Исследование липофундина и донорской крови включало клинико-биохимические тесты по стандартным методикам на биохимическом анализаторе «Olympus AU640 (Япония)» (холестерин, триглицериды). Гематологические параметры и количество тромбоцитов исследовались на автоматическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония). Кислотно-основной

гомеостаз и электролиты – соответственно, на анализаторе AVL5 «Радиометр» (Дания) и ионметре ЗЕФ-НК (Германия).

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Производили вычисление медианы (Ме) и перцентиля (P₂₅, P₇₅). Определение достоверности различий по отношению к исходному уровню производили по критерию Ньюмена.

Результаты и обсуждение

Проводили процедуру гемодиализа донорской крови, где в качестве диализирующей жидкости служил 20% липофундин. Полученные данные приведены в табл. 1.

Уже через 15 минут процедуры в донорской крови отмечено снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов. Причем параллельно отмечен рост концентрации свободного гемоглобина более чем в 50 раз от первоначальных цифр, что, вероятно, связано с повышением концентрации триглицеридов, которые диффундируют из раствора липофундина в кровь. Следует отметить, что при диффузии из крови практически не удаляются связанные с белками и гидрофобные токсические вещества, в том числе и триглицериды, так как они не образуют водородных связей с молекулами воды и, следовательно, в воде не растворяются. В нашей экспериментальной работе выявлено, что триглицериды из липофундина, в котором они не связаны с белками, диффундируют в кровь, где и отмечен рост их концентрации.

Известно, что триглицериды могут принимать участие в патогенезе критических состояний [14], и некоторые авторы отмечают связь их концентрации в крови с уровнем летальности [15]. Повторный рост триглицеридов и свободного гемоглобина в крови отмечается при замене липофундина на новый флакон через 2 часа от начала процедуры.

Хотим отметить, что механизм гемолиза, отмеченный нами в работе до конца не ясен, так как не было воз-

Таблица 2

Исследование 20% раствора липофундина МСТ/ЛСТ в процессе его диализной модификации (Ме P₂₅–P₇₅)

| Показатели, ед. измерения | Значения показателей на этапах исследования | | | | | | | | |
|------------------------------|---|-----------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | 1 мин | через 30 мин | через 1 ч | через 1 ч 30 мин | через 2 ч | через 2 ч 30 мин | через 3 ч | через 3 ч 30 мин | через 4 ч |
| Осмолярность, мосм | 272,71 | 275,43 | 273,43 | 273,29 | 272,29 | 273,86 | 273,29 | 274,29 | 275,86 |
| | 267,8-281,0 | 270,9-283,4 | 271,2-280,6 | 268,2-284,5 | 269,1-278,9 | 267,3-284,1 | 267,5-289,0 | 267,3-281,2 | 270,1-289,2 |
| Триглицериды, ммоль/л | 150,23 | 1,51* | 0,55* | 0,21* | 0,13* | 0,23* | следы | | |
| | 134,2-167,3 | 1,23-1,78 | 0,43-0,70 | 0,09-0,34 | 0,09-0,18 | 0,12-0,34 | | | |
| Калий, ммоль/л | 1,62 | 2,05 | 2,31 | 2,31 | 2,32 | 2,15 | 2,10 | 2,10 | 2,12 |
| | 1,54-1,89 | 1,89-2,12 | 2,15-2,42 | 2,21-2,39 | 2,21-2,41 | 2,09-2,28 | 2,0-2,23 | 1,99-2,19 | 2,02-2,23 |
| Натрий, ммоль/л | 135,09 | 137,6 | 138,26 | 137,99 | 137,76 | 137,81 | 137,47 | 138,01 | 138,23 |
| | 130,1-139,2 | 132,6-143,6 | 133,4-144,1 | 133,4-141,0 | 130,6-141,2 | 134,5-141,0 | 134,7-139,6 | 134,6-140,9 | 136,2-141,5 |

Примечание. * – достоверность различий по отношению к исходному значению ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние модифицированного диализом раствора липофундина диализом на донорскую консервированную кровь (Ме P₂₅–P₇₅)

| Показатели, ед. измерения | Значения показателей на этапах исследования | | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | до | 1-й флакон липофундина МСТ/ЛСТ | | 2-й флакон липофундина МСТ/ЛСТ | |
| | | 30 мин | 2 час | 30 мин | 2 час |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,24 | 4,34 | 4,44 | 4,57 | 4,53 |
| | 4,01–4,39 | 4,12–4,47 | 4,23–4,59 | 4,32–4,69 | 4,34–4,69 |
| Гемоглобин, г/л | 132,08 | 133,57 | 138,14 | 137,57 | 142,57 |
| | 126,0–145,2 | 125,2–144,9 | 121,2–143,4 | 123,7–145,3 | 134,2–147,2 |
| Свободный гемоглобин, г/л | 2,57 | 2,87 | 3,16* | 3,44* | 4,17* |
| | 1,5–3,2 | 1,67–3,6 | 2,2–4,6 | 2,67–4,79 | 2,0–5,4 |
| Осмолярность, м/осм | 316,43 | 295,86* | 295,14* | 283,29* | 289,86* |
| | 299,8–324,9 | 269,3–312,4 | 270,1–318,4 | 275,4–301,2 | 271,6–299,8 |
| Холестерин, ммоль/л | 3,96 | 4,01 | 4,14 | 4,27 | 4,29 |
| | 3,87–4,40 | 3,77–4,23 | 3,78–4,32 | 4,01–4,45 | 4,11–4,37 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,82 | 1,39* | 1,44* | 1,66* | 1,64* |
| | 0,72–1,02 | 1,16–1,52 | 1,08–1,56 | 1,22–1,77 | 1,23–1,72 |
| Калий, ммоль/л | 11,31 | 6,21* | 6,15* | 3,90* | 3,87* |
| | 7,23–15,4 | 4,3–8,9 | 4,7–8,4 | 3,5–6,7 | 3,4–5,6 |
| Натрий, ммоль/л | 156,14 | 149,33* | 150,3* | 143,6* | 143,1* |
| | 145,2–163,4 | 134,8–158,2 | 141,6–158,9 | 138,4–153,7 | 137,8–149,8 |

возможности исследовать другие параметры крови и липофундина (глицерин, фосфаты, соевое масло). Причем сумма свободного гемоглобина и гемоглобина на 30 минуте эксперимента значительно превышала исходный уровень гемоглобина в цитратной крови, что вероятно, было связано с высокой гемоконцентрацией диализируемой крови за счет ультрафильтрации.

На 30-й минуте процедуры отмечен критический рост концентрации калия (с $2,08 \pm 0,43$ до $13,11 \pm 3,01$ ммоль/л), что сохраняется на протяжении всей процедуры, в том числе и при замене флакона липофундина на новый.

Таким образом, использование заводского 20% раствора липофундина МСТ/ЛСТ в качестве диализирующего раствора невозможно, так как это может приводить к развитию гемолиза крови и критической триглицеридемии, что неизбежно приведет к смерти пациента.

Учитывая вышеописанное, проведена модификация фармакопейного липофундина МСТ/ЛСТ (В. Braun, Германия) с использованием процедуры диализа. В течение приготовления диализирующей липидсодержащей жидкости производили забор липофундина для лабораторного исследования во время его диализа. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, только в первой порции липофундина отмечена высокая концентрация триглицеридов. Уже на 30 минуте процедуры в липофундине триглицериды не определяются. Все остальные параметры незначительно увеличиваются за счет диффузии их из диализирующей жидкости при проведении бикарбонатного диализа, но эти изменения не носят существенного характера.

Модифицированный таким образом раствор эмульгированных липидов не содержит триглицеридов, нормализуется его осмолярность, и он после проведения диализа готов к применению для использования его в качестве диализирующего раствора [16].

После модификации 20% раствора липофундина диализом нами повторно изучено влияние его на донорскую консервированную кровь. Полученные данные приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в результате использования в качестве диализирующего раствора модифицированного липофундина не отмечается изменений гематокрита и гемоглобина крови. Выявлен недостоверный рост свободного гемоглобина, причем концентрация его во время всей процедуры оставалась в пределах нормы. Концентрация триглицеридов повышалась незначительно, также

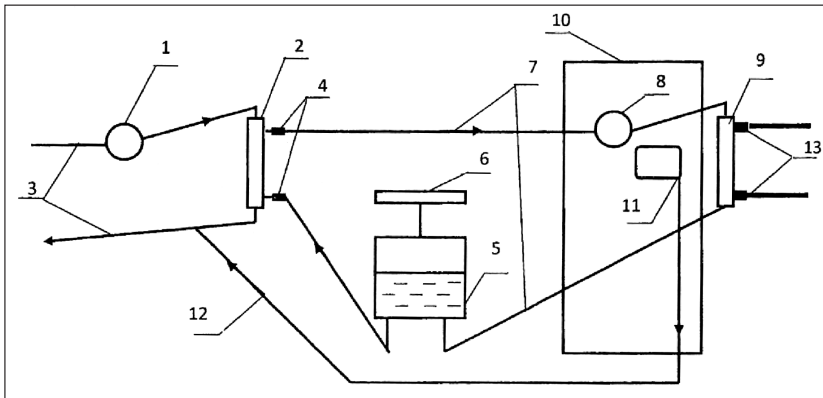


Рис. 1. Схема липидной «on line» гемодиализации.

1 — перистальтический насос крови; 2 — гемодиализатор; 3 — магистрали крови; 4 — переходники; 5 — емкость с липидсодержащим диализным раствором; 6 — весы; 7 — магистраль диализирующей жидкости; 8 — перистальтический насос диализной машины; 9 — дополнительный гемодиализатор; 10 — диализная машина с функцией on line гемодиализации; 11 — модуль on line plus; 12 — сегмент для on line гемодиализации; 13 — коннекторы с магистралями диализирующей жидкости.

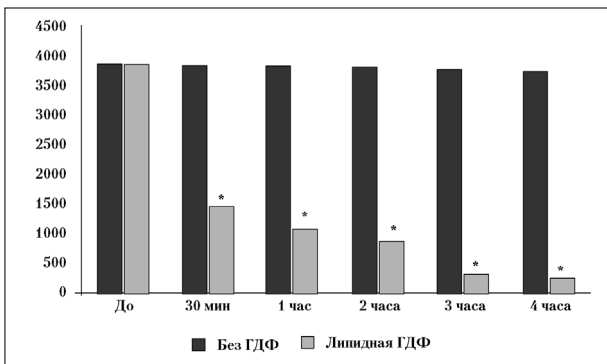


Рис. 2. Концентрация циклоспорина в крови подвергавшейся липидной ГДФ и без процедуры.

оставаясь в пределах нормы. В течение процедуры происходила нормализация электролитного состава крови — снижалась концентрация калия, натрия, увеличивалась концентрация кальция и хлоридов, нормализовался рН крови. Вероятнее всего из-за малого объема исследуемой цитратной крови большинство показателей нормализовалось уже на 30-й минуте процедуры (осмолярность крови, уровень калия и натрия, рН крови).

Техническим результатом использования системы является обеспечение проведения процедуры липидной on line гемодиализации [17], т. е. процедуры с использованием диализирующей жидкости, содержащей липиды в

высокой (более 10%) концентрации и повышенным клиренсом жирорастворимых веществ, за счет конвективного компонента процедуры. Схема липидной on line гемодиализации изображена на рис. 1.

Проведена серия стендовых испытаний (7 процедур) применения липидной on line гемодиализации с использованием липидсодержащей диализирующей жидкости. В пакет, содержащий консервированную донорскую кровь, добавили лекарственный препарат циклоспорин (Сандимун Неорал).

Препарат вводили в дозе, создающей высокотоксичные концентрации в донорской крови, около 3500 нг/мл, что в 20–25 раз превышает обычные концентрации в крови пациентов, получающих препарат в целях иммуносупрессивной терапии.

Лабораторные параметры крови и концентрации циклоспорина в ней представлены на рис. 2 и табл. 4.

Как следует из рис. 2 в результате применения липидной on line гемодиализации концентрация циклоспорина в крови снизилась уже к первому часу после начала процедуры липидной ГДФ. Выявлены исключительно позитивные изменения рН, осмолярности и электролитов (табл. 4). Концентрации триглицеридов, холестерина, свободного гемоглобина оставались в пределах физиологических значений.

Параллельно проводили исследование на содержание циклоспорина крови в пробирке, не подвергавшейся липидной ГДФ (рис. 2), и изменений концентрации препарата не отмечено.

Таким образом, модифицированный диализом раствор эмульгированных липидов не содержит триглицеридов, нормализуется его осмолярность, и он после проведения диализа готов к применению для использования его в качестве диализирующего раствора.

Сущностью предложенной технологии явилось обеспечение трансмембранного массопереноса жирорастворимых веществ эмульгированным раствором эссенциальных липидов, подвергшихся диализу, путем проведения липидной on line гемодиализации [18], т. е. экстракорпоральных методов с использованием диализирующей жидкости, содержащей липиды в высокой (более 10%) концентрации,

Таблица 4

Динамика концентрации циклоспорина при проведении липидной ГДФ (Ме P₂₅–P₇₅)

| Показатели, ед. измерения | Значения показателей на этапах исследования | | | | | |
|---------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | до | 30 мин | 1 час | 2 час | 3 час | 4 час |
| Осмолярность, мосм/л | 314,51 | 301,14 | 295,32 | 295,41 | 293,27 | 290,12 |
| Калий, ммоль/л | 287,9–340,8 | 276,8–328,1 | 276,5–310,3 | 281,3–308,4 | 279,9–302,5 | 283,6–303,0 |
| Натрий, ммоль/л | 10,22 | 6,44 | 5,52 | 5,09 | 5,13 | 5,07 |
| | 8,9–13,2 | 5,4–7,8 | 4,8–6,4 | 4,3–6,7 | 4,4–5,9 | 4,1–5,9 |
| | 158,06 | 149,31 | 143,50 | 144,11±1 | 143,21±1 | 142,74±1 |
| | 143,2–163,8 | 142,0–154,1 | 137,8–151,9 | 35,7–148,9 | 36,7–150,5 | 36,7–148,9 |

и повышенным клиренсом жирорастворимых веществ, за счет конвективного компонента процедуры.

Необходимо отметить, что в качестве липофильного вещества возможно применение других веществ, что требует дальнейшего изучения. Выявление нами удаления других жирорастворимых веществ было затруднено в связи со сложностью и дороговизной определения их в крови.

Выводы

1. Использование заводского 20% раствора липофундина МСТ/ЛСТ в качестве диализирующего рас-

твора приводит к развитию гемолиза крови и критической триглицеридемии.

2. Модифицированный бикарбонатным гемодиализом раствор эмульгированных липидов не содержит триглицеридов, нормализуется его осмолярность, и он готов к применению для использования его в качестве диализирующего раствора.

3. Проведение липидной on line гемодиализации позволяет удалять жирорастворимые вещества, накапливающиеся при острой печеночной недостаточности.

Литература

1. Корячкин В. А., Страшнов В. И. Интенсивная терапия угрожающих состояний. СПб.: Медицинское издательство; 2002: 174.
2. Савилов П. Н., Молчанов Д. В., Яковлев В. Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамина в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27.
3. Kim J. S., He L., Lemasters J. J. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 304 (3): 463–470.
4. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Кинетическое моделирование альбуминового диализа. *Эфферентная терапия*. 2011; 17 (1): 9–13.
5. Журавлев С. В. Острая печеночная недостаточность. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (6): 421–423.
6. Stauber R., Stadlbauer V., Struber G., Kaufmann P. Evaluation of four prognostic scores in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2006; 44: S69–S70.
7. Me Laughlin B. E., Tosone C. M., Custer L. M., Mutton C. Overview of extracorporeal liver support system and clinical results. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 875: 310–326.
8. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология/Хирургия*. 2006; 8 (7): 5–9.
9. Хорошилов С. Е., Мороз В. В., Гранкин В. И., Павлов П. Е. Использование альбуминового диализа для протезирования функции печени при печеночной недостаточности. Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии. Мат-лы 5-й Междунар. конф. М.; 2006: 36–37.
10. Селиванова А. В., Яковлев В. Н., Мороз В. В., Марченков Ю. В., Алексеев В. Г. Изменение гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 70–76.
11. Aladag M., Gürakar A., Jalil S., Wright H., Alamian S., Rashwan S., Sebastian A., Nour B. A liver transplant center experience with liver dialysis in the management of patients with fulminant hepatic failure: a preliminary report. *Transplant Proc.* 2004; 36 (1): 203–205.
12. Bachli E. B., Schuepbach R. A., Maggiorini M., Stocker R., Müllhaupt B., Renner E. L. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int.* 2007; 27 (4): 475–484.
13. Sorkine P., Ben Abraham R., Szold O., Biderman P., Kidron A., Merchav H., Brill S., Oren R. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1332–1336.
14. Табакьян Е. А., Партигулов С. А., Савушкина Т. Н., Лепилин М. Г., Акчуриш П. С. Гемофильтрация и гемодиализ в профилактике и лечении острой почечной недостаточности после операций на сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 36–40.
15. Кузьков В. В., Фот Е. В., Сметкин А. А., Комаров С. А., Киров М. Ю. Связь между концентрацией триглицеридов плазмы и тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 22–25.
16. Щербаклова Л. Н., Молчанова Л. В., Малахова С. В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (1): 36–40.
17. Ямольский А. Ф., Ямольский М. А., Еремеева Л. Ф., Бердников А. П. Способ получения липидсодержащей диализирующей жидкости. Патент РФ № 2425684 от 10.08.2011 г.
18. Ямольский А. Ф., Ямольский М. А., Еремеева Л. Ф. Система для липидной онлайн гемодиализации. Патент РФ № 106090 от 21.01.2011 г.

References

1. Koryachkin V. A., Strashnov V. I. Intensive therapy of life-threatening conditions. Saint Petersburg: Meditsinskoye Izdatelstvo; 2002: 174. [In Russ.]
2. Savilov P. N., Molchanov D. V., Yakovlev V. N. Vliyaniye giperbaricheskoy oksigenatsii na kinetiku glutamina v organizme pri pechenochnoy nedostatochnosti. [Impact of hyperbaric oxygenation on body gluta-

mine kinetics in hepatic failure]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 20–27. [In Russ.]

3. Kim J. S., He L., Lemasters J. J. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 304 (3): 463–470.

4. Khoroshilov S. E., Nikulin A. V. Kineticheskoye modelirovaniye albuminovogo dializa. [Kinetic simulation of albumin dialysis]. *Efferentnaya Terapiya*. 2011; 17 (1): 9–13. [In Russ.]

5. Zhuravlev S. V. Ostraya pechenochnaya nedostatochnost. [Acute liver failure]. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (6): 421–423. [In Russ.]

6. Stauber R., Stadlbauer V., Struber G., Kaufmann P. Evaluation of four prognostic scores in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2006; 44: S69–S70.

7. Me Laughlin B. E., Tosone C. M., Custer L. M., Mutton C. Overview of extracorporeal liver support system and clinical results. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 875: 310–326.

8. Shulpekova Yu. O. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. [Drug-induced liver damage]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya/Khirurgiya*. 2006; 8 (7): 5–9. [In Russ.]

9. Khoroshilov S. E., Moroz V. V., Grankin V. I., Pavlov R. E. Ispolzovanie albuminovogo dializa dlya protezirovaniya funktsii pecheni pri pechenochnoy nedostatochnosti. Aktualnyye aspekty ekstrakorporalnogo ochishcheniya krovi v intensivnoy terapii. Materialy 5-i Mezhdunarodnoy konferentsii. [Use of albumin dialysis for the prosthetic replacement of hepatic function in liver failure. Topical aspects of extracorporeal blood clearance in intensive therapy. Proceedings of the 5th International Conference]. Moscow; 2006: 36–37. [In Russ.]

10. Selivanova A. V., Yakovlev V. N., Moroz V. V., Marchenkov Yu. V., Alekseyev V. G. Izmeneniye gormonalno-metabolicheskikh pokazateley u patsientov, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii. [Hormonal and metabolic changes in critically ill patients]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (5): 70–76. [In Russ.]

11. Aladag M., Gürakar A., Jalil S., Wright H., Alamian S., Rashwan S., Sebastian A., Nour B. A liver transplant center experience with liver dialysis in the management of patients with fulminant hepatic failure: a preliminary report. *Transplant Proc.* 2004; 36 (1): 203–205.

12. Bachli E. B., Schuepbach R. A., Maggiorini M., Stocker R., Müllhaupt B., Renner E. L. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int.* 2007; 27 (4): 475–484.

13. Sorkine P., Ben Abraham R., Szold O., Biderman P., Kidron A., Merchav H., Brill S., Oren R. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1332–1336.

14. Tabakyan E. A., Partigulov S. A., Savushkina T. N., Lepilin M. G., Akchurish P. S. Gemofiltratsiya i gemodializ v profilaktike i lechenii ostroi pochechnoy nedostatochnosti posle operatsii na serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Hemofiltration and hemodialysis in the prevention and treatment of acute renal failure after cardiac surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 36–40. [In Russ.]

15. Kuzkov V. V., Fot E. V., Smetkin A. A., Komarov S. A., Kirlov M. Yu. Svyaz mezhdu konsentratsiei triglitseridov plazmy i tyazhestyu ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [The relationship between the plasma triglyceride concentration and acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 22–25. [In Russ.]

16. Shcherbakova L. N., Molchanova L. V., Malakhova S. V. Dislipidemiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh razlichnoy etiologii. [Dyslipidemia in critical conditions of different etiologies]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (1): 36–40. [In Russ.]

17. Yampolsky A. F., Yampolsky M. A., Eremeyeva L. F., Berdnikov A. P. Sposob polucheniya lipidsoderzhashchei dializiruyushchei zhidkosti. Patent RF № 2425684 ot 10.08.2011 g. [A procedure for preparing lipid-containing dialysis liquid. RF Patent No. 2425684 dated 10.08.2011]. [In Russ.]

18. Yampolsky A. F., Yampolsky M. A., Eremeyeva L. F. Sistema dlya lipidnoy onlain gemodiafiltratsii. Patent RF № 106090 ot 21.01.2011 g. [Lipid on-line hemodiafiltration system. RF Patent No. 106090 dated 21.01.2011]. [In Russ.]

Поступила 02.08.12