

**АКАДЕМИК В. ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ХИРУРГИЯ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В. ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ХИРУРГИЯ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ
С.Д.АСФЕНДИЯРОВ НОМИДАГИ ҚОЗОҚ МИЛЛИЙ ТИББИЕТ
УНИВЕРСИТЕТИ**

ИСМАИЛОВ ЕРКИНБЕК ЛЕСБЕКОВИЧ

**ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ
ОРГАНЛАРНИ КОМПЛЕКС АЛМАШТИРИШНИНГ КЛИНИК ВА
ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.32 – Трансплантология ва сунъий аъзолар

14.00.37 – Анестезиология ва реаниматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)

ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the of Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Исмаилов Еркинбек Лесбекович

Ўткир жигар етишмовчилигида экстракорпорал органларни
комплекс алмаштиришнинг клиник ва патогенетик жиҳатлари 3

Исмаилов Еркинбек Лесбекович

Клинико-патогенетические аспекты комплексного
экстракорпорального органозамещения при острой печеночной
недостаточности 29

Ismailov Erkinbek Lesbekovich

Clinical and pathogenetic aspects of complex extracorporeal organ
replacement in acute liver failure 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**АКАДЕМИК В. ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ХИРУРГИЯ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В. ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ХИРУРГИЯ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ
С.Д.АСФЕНДИЯРОВ НОМИДАГИ ҚОЗОҚ МИЛЛИЙ ТИББИЕТ
УНИВЕРСИТЕТИ**

ИСМАИЛОВ ЕРКИНБЕК ЛЕСБЕКОВИЧ

**ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ
ОРГАНЛАРНИ КОМПЛЕКС АЛМАШТИРИШНИНГ КЛИНИК ВА
ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.32 – Трансплантология ва сунъий аъзолар

14.00.37 – Анестезиология ва реаниматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)

ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Докторлик диссертацияси мавзуси (DSc) Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.DSc/Tib471 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий хирургия тиббиёт маркази ва С.Д.Асфендияров номидаги қозоқ миллий тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziynet» ахборот-таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Ибадов Равшан Алиевич тиббиёт фанлари доктори, профеесор
Расмий оппонентлар:	Султаналиев Токан Анарбекович тиббиёт фанлари доктори, профессор Сатвалдиева Эльмира Саматовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Хакимов Мурод Шавкатович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Академик М.А.Топчубашев номидаги хирургия илмий маркази (Озарбайжон Республикаси)

Диссертация ҳимояси академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгаш асосида бир марталик Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Кичик халқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази).

Докторлик диссертацияси билан академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий хирургия тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (121-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент ш., Кичик халқа йўли кўчаси, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил “___” _____ даги ___-рақамли реестр баённомаси).

Ф.Г. Назиров

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

А.Х. Бабаджанов

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.В. Девятков

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ўткир жигар етишмовчилиги (ЎЖЕ) ўлим даражаси юқори бўлган энг мураккаб оғир ҳолатлардан бири ҳисобланади. Ҳозирги вақтда ушбу аломат мажмуининг иккита типи аниқланган: “илгари жигар касалликлари мавжуд бўлмай жигар функциясининг тез суръатларда ёмонлашуви оқибатидаги ЎЖЕ - Acute liver failure (ALF) ва сурункали диффуз жигар патологиясининг терминал босқичи ҳолатида ривожланган ЎЖЕ - Acute-on-chronic liver failure (ACLF)”¹ Жигар функциясининг сурункали декомпенсациясидан фарқли ўлароқ, хусусан, жигар циррози ҳолатида, “ЎЖЕда уч ойлик ўлим даражаси 5-14% дан 22-79% гача кўтарилади”² Мос равишда бир қатор ҳолатларда даволанишнинг ягона усули бўлиб фақат жигарни шошилиш кўчириб ўтказиш қолади, мурда аъзоси трансплантацияси дастурининг ривожланишига қарамай донор аъзолар билан паст даражада таъминланганлик ёки қариндошлар ўртасида трансплантация учун имкониятнинг йўқлиги туфайли уни бажариш сезиларли даражада чекланиши мумкин. ЎЖЕ намоён бўлиш эҳтимолининг юқорилиги билан бир неча аъзоларнинг дисфункцияси ноҳуш оқибатларининг юқори эҳтимоли шароитида “жадал муолажалар мажмуига гепатоцитлар функциясини вақтинча ўрнини босишни таъминлайдиган турли ёрдамчи усулларни киритиш долзарблиги ўсиб боради, уларнинг самараси эса ЎЖЕ тўлиқ тузатишга ҳамда асосий патологик жараён ривожланишини қайтариб бўлмайдиган ҳолатларида жигар трансплантациясини кутиш босқичини узайтиришга қаратилган бўлиши мумкин”³ Сўнгги йигирма йил ичида самараси тасдиқланган жигарни сунъий қўллаб-қувватловчи бир нечта тизимлар жорий этилди. Аммо, протезлаш усули, жигарни сунъий қўллаб-қувватлашнинг бошланиш муддатлари ва босқичлари бўйича ягона, аниқ тавсиялар мавжуд эмаслиги омили ЎЖЕ бўлган беморларни даволаш самарадорлигини яхшилашни ўта долзарб муаммолар жумласида сақлаб қолмоқда.

Жаҳон амалиётида гепатоцитларнинг турли функцияларига нисбатан экстракорпорал қўллаб-қувватлаш усулларининг ўзига хос таъсирини аниқлаш билан ЎЖЕ ривожланишининг патогенетик жиҳатларини ўрганишга қаратилган бир қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бир неча функционал аъзолар дисфункциясининг прогностик аҳамиятини, некротик жараёнлар фаоллик даражасининг намоён бўлиш динамикасини ва шунга мос равишда жигар хужайраларининг қайта тикланиш тизими фаоллигини ҳисобга олган ҳолда протезлашнинг мақбул вариантини қабул қилиш учун рандомлаштирилган бошқариладиган тадқиқотлар давом эттирилмоқда. Иммуни тизими, хусусан, комплемент тизимининг ўзига хос фаоллашувининг тутган ўрнини ўрганиш, турли хил интерлейкинларнинг экспрессияси,

¹Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):187-191.

² Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJW, Antoniadou CG, Possamai LA. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol*. 2018 Dec 14;9:2948.

³ Ramzan M, Iqbal A, Murtaza HG, Javed N, Rasheed G, Bano K. Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Cureus*. 2020;12(2):e7087.

шунингдек, асос ҳужайралардан фойдаланган ҳолда жигар тўқималарининг қайта тикланиш жараёнларини кучайтириш имкониятларини экспериментал тадқиқ қилиш масаласи алоҳида қизиқиш уйғотмоқда.

Республикамиз соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг ҳозирги босқичида ЎЖЕ бўлган беморларни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган кўплаб тадбирлар ўтказилмоқда. Ушбу йўналишда, хусусан, жигар фаолиятини экстракорпорал кўллаб-қувватлашнинг турли усулларини ўз ичига олган жадал муолажалар сифатини яхшилашда ижобий натижаларга эришилди. Шу билан бирга, тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш учун турли типдаги ЎЖЕда гепатоцитлар функциясини протезлаш самарадорлигини ҳар тарафлама баҳолаш бўйича илмий асосланган натижалар талаб қилинади. 2017 - 2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясига аҳолининг заиф тоифаларига, уларнинг тўлақонли ҳаёт кечиришларини таъминлаш учун тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш бўйича вазифалар киритилган.⁴ Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан жигар функциясини комплекс протезлашга нисбатан услубий ёндашувларни такомиллаштириш орқали келиб чиқиши турлича бўлган ўткир жигар етишмовчилиги мавжуд беморларни даволаш натижаларини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 — 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон қарори, Вазирлар Маҳкамасининг “Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида”ги 2017 йил 10 майдаги 266-сонли қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатлар билан тасдиқланган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. ЎЖЕ бўлган беморларга кўрсатилаётган юқори технологик тиббий ёрдам сифатини оширишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлари томонидан, шу жумладан Division of Gastroenterology and Hepatology, Rutgers New Jersey Medical School (Newark, USA), Division of Transplantation and Hepatobiliary Diseases, Lahey

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 07.02.2017 йилдаги ПФ-4947-сонли "Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида"ги Фармони. Қонун ҳужжатлари тўплами.

Hospital and Medical Center (Burlington, USA), Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (France), Department of Hepatology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital (Copenhagen, Denmark), Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals (Geneva, Switzerland), Critical Care, Shifa International Hospital (Islamabad, PAK), National University Health System (Singapore), Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences (New Delhi, India), Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine (Seoul, South Korea), Translational Hepatology Institute Capital Medical University, Beijing You'an Hospital (Beijing, China), Department of Medicine, Hospital Selayang (Selangor, Malaysia), Department of Medicine, Ankara University School of Medicine (Ankara, Turkey), С.Д.Асфендияров номидаги Қозоқ миллий тиббиёт университетида (Олма-ота, Қозоғистон) ва Академик В.Вохидов номидаги РИХИАТМ (Тошкент, Ўзбекистон) олиб борилган.

Жигар функциясини комплекс протезлашга нисбатан услубий ёндашувларни такомиллаштириш орқали ЎЖЕ бўлган беморларни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича дунёда олиб борилган тадқиқотлар натижасида турли хил ечимлар таклиф қилинган, шу жумладан: ЎЖЕ нинг барча вариантлари учун умумий хусусият бўлиб даражаси жигарнинг қайта тикланиш хоссасидан ошиб кетган жигар-хужайра функциясини йўқотиш ҳисобланади, гепатоцитларнинг нобул бўлиши эса нафақат синтетик дисфункциянинг ўзига хос кўринишларини ривожланишига олиб келади, балки кучли туғма иммун жавобини келтириб чиқаради (Division of Integrative Systems Medicine and Digestive Disease, Imperial College London, London, United Kingdom); ҳозирги вақтда жигар трансплантацияси ЎЖЕ даволашда олтин стандарт эканлиги аниқланди, аммо аъзолар етишмаслиги оқибатида бошқа даволаш усулларини, шу жумладан жигар функциясини экстракорпорал протезлашнинг турли усулларини, гепатоцитлар ва асос хужайраларини трансплантациясини ўтказиш талаб этилади (Division of Gastroenterology and Hepatology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA); Жигар функциясини протезлашнинг сунъий усуллари орасида қайталанувчи молекуляр адсорбция тизими - баъзи захарли бирикмалардан самарали тозаловчи ва клиник ҳамда биокимёвий кўрсаткичларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келадиган гемодиализация (Molecular adsorbent recirculating system, MARS), альбумин воситасидаги усул энг кўп ўрганилганлиги аниқланди, аммо ушбу усулнинг афзалликлари ҳали ҳам тўлиқ исботланмаган (MARS ва плазмаферез каби жигар функциясини кўллаб-қувватловчи тизимларни кўллаш тизимли гемодинамикани ва энцефалопатия даражасини вақтинча яхшилаши мумкинлиги аниқланди, шу билан бирга, ЎЖЕ бўлган беморларда омон қолиш нуктаи-назаридан ушбу усулларнинг аҳамияти номаълум бўлиб қолмоқда (Department of Hepatology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark); жигарни сунъий кўллаб-қувватлашни бошлашнинг самарали усуллари ва муддатлари тўғрисида ҳозирги пайтда аниқ тавсиялар мавжуд эмаслиги, ушбу тизимлардан фойдаланишнинг келажак истикболлари кўп жиҳатдан кейинги

клиник тадқиқотлар натижаларига боғлиқ эканлиги аниқланди (Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland).

Ҳозирги вақтда дунёда оғир ўткир гепатоцеллюляр етишмовчилиги бўлган беморларни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича тадқиқотлар давом этмоқда. Беморларнинг ушбу контингентининг муттасил ўсиши, даволаш тактикаси масалаларида ёндашувларнинг бир хил эмаслиги ва даволашнинг кониқарсиз натижалари жигар функциясини экстракорпорал қўллаб-қувватлашнинг замонавий усуллари имкониятларини ҳисобга олган ҳолда ушбу патологиянинг клиник жиҳатларини янада ривожлантириш заруратини белгилаб беради. Гепатоцитлар асосий функцияларини сунъий қўллаб-қувватлаш технологияларининг ривожланиши, жадал мулоажа ва реаниматологиянинг замонавий ютуқлари декомпенсацияланган ЎЖЕ бўлган беморларни даволаш муаммосини янгича қараш билан ўрганишга имкон беради.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда “European Association for the Study of the Liver (EASL)” тадқиқот маълумотларига кўра ўткир (яшин тезлигидаги) жигар етишмовчилигини даволаш бўйича “ўткир жигар етишмовчилиги (ALF)” атамасини тез-тез жигар дисфункциясининг ҳар қандай тез ривожланаётган эпизодларини талқин этиш учун ишлатишади. Аммо, амалий гепатологияда ушбу ҳолатга “олдиндан сурункали касалланмасдан ва жигар этиологиясининг коагулопатияси ва жигар энцефалопатияси туфайли онг даражасининг яққол пасайиши билан кечадиган жигар функцияси биокимёвий кўрсаткичларининг тўсатдан ёмонлашуви билан тавсифланган “қатъий муайян камдан-кам учрайдиган синдром” деб номланади.⁵ Ўз навбатида, сурункали диффуз жигар патологиясининг терминал босқичи ҳолатида ривожланган ЎЖЕ - Acute-on-chronic liver failure (ACLF) деб таърифланди. ЎЖЕ ривожланишининг бундай вариантларга бўлиниши жигарни ўрганиш бўйича Осиё-Тинч океани ассоциацияси (APASL) ишчи гуруҳи раҳнамолигида EASL олимлари билан ҳамкорликда ўтказилган бир нечта истиқболли тадқиқотлар натижаларини баҳолашдан сўнггина кенг миқёсда маъқулланди. Европа Иттифоқи мамлакатларида ЎЖЕ нинг частотаси ва тарқалиши тўғрисидаги маълумотлар ҳозирга қадар қайд этилмайди. Шу билан бирга, ортотопик жигар трансплантацияси (ОЖТ) тўғрисидаги маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, “ЎЖЕ ОЖТ учун фақат 8% ҳолларда асосий кўрсаткич ҳисобланади, шундан 19% ҳолларда ЎЖЕ сабаби вирусли инфекция, 18% да - дори воситаларидан зарарланиш, 4% - токсик зарарланиш, 3% да - жарроҳлик амалиётидан кейинги асоратлар ва жароҳатлар, 56% да - бошқа, шу жумладан “аниқланмаган” сабаблар ҳисобланади⁶. Ушбу вазиятда замонавий гепатологиянинг эришган ютуқлари ҳозирга қадар ЎЖЕ ўлим кўрсаткичларини сезиларли даражада камайтиришга имкон бермади. “Ҳатто ривожланган трансплантация хизмати ва жадал

⁵ European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J. EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047-1081.

⁶ Germani G, Theocharidou E, Adam R et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. J Hepatol. 2012 Aug;57(2):288-96.

муолажалар имкониятлари билан ҳам, ушбу асорат келтириб чиқарадиган ўлим ҳолатлари 50-90% га етиши мумкин.^{7,8}

Бугунги кунга келиб жигарни ўрганиш бўйича етакчи ассоциациялар EASL (2017) ва APASL (2019) ЎЖЕ муолажаларининг асосий мақсадлари куйидагилардан иборат эканлигида яқдиллар: жигар функциясини сақлаб туриш, жигардан ташқари иккиламчи асоратларнинг ривожланишини олдини олиш ёки камайтиришдир, асосий вазифалардан бири деб эса мурданинг ёки қариндошга тегишли жигар бўлакчасини трансплантация қилиш йўли билан абзони тўлиқ ўрнини қоплаш ёки гепатоцитлар функциясини вақтинча протезлаш учун шароит яратиш имкониятини ҳисоблаш мумкин.⁹ Олинган дастлабки ижобий натижалар жигарни қўллаб-қувватлашнинг экстракорпорал тизимларининг турли вариантларини яратишга туртки берди.¹⁰ Масалан, гемодиализ буйракнинг нормал ишлашининг асосий механизмларини - филтрлаш ва реабсорбцияни моделлаштиради, бу эса сувда эрувчан моддаларнинг чиқарилишини таъминлайди. Аммо, беморларнинг 85 фоизда энцефалопатия даражасининг пасайишига олиб келувчи қондаги аммиакнинг пасайишига қарамай, барибир тирик қолиш даражаси ошмади, бу W.Laleman ва ҳаммуалифлар (2012) фикрига кўра, фақат кичик молекуляр оғирликка эга сувда эрийдиган токсинларни олиб ташлаш билан боғлиқ.¹¹ Кейинчалик, филтрация мембранасининг янги авлодидан фойдаланиш усулни маълум клиник ҳолатларда танлов сифатида қолдириб, умидвор натижалар берди. Бугунги кунга келиб, ЎЖЕ даволашда MARS, SPAD (Single-Pass Albumin Dialysis) ва FPSA ёки Prometheus (фракцияланган плазманинг ажралиши ва адсорбцияси) кенг қўламда қўлланилмоқда. Қўллаб тадқиқотларда таъкидланишича, илк MARS процедуралари ушбу усулнинг ноёб хусусиятларини намоён этди. Беморларнинг аксариятида ЖЭ пасайиши, билирубин даражасининг пасайиши, коагулограмма параметрларининг ижобий динамикаси ва гемодинамиканинг барқарорлашуви қайд этилган. Кейинчалик нисбатан мураккаб қурилмаларга муқобил сифатида SPAD тизими ишлаб чиқилди. Бу ҳар қандай жадал муолажалар бўлинмасида қўллаш мумкин бўлган сунъий жигар учун энг оддий қурилма. Шунга қарамай, шуни ҳам таъкидлаш керакки, ушбу тизимлардан фойдаланишнинг умидвор натижаларига қарамай, жигарни сунъий қўллаб-қувватлаш самарадорлиги жигар етишмовчилигининг оғирлигига боғлиқми ёки ушбу даволанишнинг жадаллигига боғлиқми, ёки уларнинг комплекс қўлланилишига боғлиқми, -

⁷ Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1523-31. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1523.

⁸ Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, et al.. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 14;21(42):12125-40.

⁹ Patel P, Okoronkwo N, Pырsopoulos NT. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):419-427. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.011.

¹⁰ Karvellas CJ, Stravitz RT, Fontana RJ, Ganger D, Lee WM; US Acute Liver Failure Study Group. Comment on: MARS System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. *Ann Surg*. 2018;268(6):63-64.

¹¹ Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:523-537. doi: 10.1586/egh.11.47.

деган савол очик қолмоқда.¹² Яна бир долзарб масала ушбу усулларнинг тирик қолиш нуқтаи-назаридан самарадорлиги бўлиб қолмоқда.¹³ Масалан, Bañares R ва ҳаммуалифларнинг (2019) таъкидлашича, жигар функциясини протезлашнинг турли вариантлари яхши бошдан кечирилади, аммо рандомлаштирилган назорат остида ўтказилган текширувлар ALF ва ACLF бўлган беморларда тирик қолиш яхшиланганини кўрсатмади.¹⁴ Шунга кўра, жигар функциясини экстракорпорал протезлашнинг турли усулларидан фойдаланиш самарадорлигини асослаш учун клиник тадқиқотларни давом эттириш талаб қилинади.

Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, жигар етишмовчилигини даволашнинг асосий стратегияси жигарнинг бой берилган функцияларини жигарнинг ўз-ўзидан тикланиш эҳтимолига қадар ёки трансплантация қилинишга қадар давом эттиришдан иборат. Экстракорпорал детоксикация соҳасида замонавий тиббиётнинг ривожланиши беморларнинг ушбу ўта қийин контингентини муваффақиятли даволашга имкон беради. Жигар функциясини экстракорпорал протезлашнинг юқори технологик тизимларини қўллаш бўйича тўпланган тажриба эса, улардан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини баҳолаш, улар учун принципиал бўлган клиник ҳолатларни муайянлаштириш ва уларни жадал муолажалар комплексига киритиш усуллари ва муддатларини мақбуллаштириш бўйича изланишларни давом эттиришга имкон беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти “Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ ва С.Д.Асфендияров номидаги Қозоқ Миллий тиббиёт университети илмий-тадқиқотлар режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади жигар функциясини комплекс протезлашга нисбатан услубий ёндашувларни такомиллаштириш орқали келиб чиқиши турлича бўлган ўткир жигар етишмовчилигини даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

альбумин диализи (MARS) ва гемодиофилтрация (ГДФ) сеансларини ўтказишда гепатоцитлар функцияси ўрнини босувчи протезлашнинг самарасини омиллар бўйича таҳлилини ўтказиш;

ўткир жигар етишмовчилигининг типи ва оғирлигига қараб MARS ва ГДФ ўтказишда ўлим кўрсаткичларини ўрганиш;

комплекс экстракорпорал детоксификация пайтида қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини қиёсий жиҳатдан ўрганиш;

¹² García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade?. Ann Intensive Care. 2018;8(1):109. Published 2018 Nov 15. doi:10.1186/s13613-018-0453-z.

¹³ Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. World J Gastroenterol. 2020;26(2):219–245. doi:10.3748/wjg.v26.i2.219

¹⁴ Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819879565.

гемостаз тизимидаги бузилишларда жигарнинг зарарсизлантириш функциясини таклиф этилаётган усулда протезлашнинг самарасини аниқлаш; ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги синдроми устун бўлган оғир ҳолатлар вазиятида хужайранинг иммунитет ҳолатини ўрганиш; гепатоцитлар функциясини комплекс протезлашнинг хужайра иммунитетининг динамик кўрсаткичларига ва антигенбоғловчи лимфоцитларнинг жигар ва мия тўқималарига таъсирини ўрганиш;

прогнозни баҳоловчи ихтисослашган кўп параметрли тизимлар бўйича ўткир жигар декомпенсацияси ҳолатида бир неча функционал аъзолар фаолияти бузилишининг оғир кечишини ўрганиш;

экстракорпорал детоксификацияга нисбатан таклиф этилаётган комплекс ёндашувнинг самарасини жигарнинг ўткир етишмовчилигида тирик қолиш нуқтаи-назаридан баҳолаш;

ўткир жигар етишмовчилиги типига қараб патоморфологик аломатлар даражасини морфологик баҳолашни ўтказиш;

ўткир жигар етишмовчилигининг субкомпенсацияланган кечишида альбумин диализининг тавсия этилган усулининг самарасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011-2020 йилларда Дипломдан кейинги таълим институтининг тез тиббий ёрдам курсига эга Анестезиология ва реанимация кафедраси ва С.Д.Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети билан ҳамкорликда “Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ ва Олма-ота шаҳрининг 4-сонли шаҳар клиник касалхонасида ўткир жигар етишмовчилиги билан даволанган 186 нафар бемор хизмат қилган.

Тадқиқотнинг предмети турли хил клиник ва биокимёвий аломатлар динамикасида текширишни, этиологик омилга ва ихтисослаштирилган жадал муолажа дастурига қараб, асосий жараённинг оғирлигини баҳолашни ҳисобга олган ҳолда, ўткир гепатоцеллюляр етишмовчиликда жигар функциясини экстракорпорал протезлашни комплекс қўллаш самарасини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: умумий клиник (умумий ва биокимёвий қон таҳлиллари, коагулограмма), махсус (иммунгистокимёвий, морфологик) ва статистик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг клиник ва биокимёвий параллеллари гепатоцитларнинг функционал депрессияси даражасини текшириш билан детоксификация, цитоллиз синдромлари, холестааз ва мезенхимал-яллиғланиш реакциясининг ўзига хос маркерларининг патологик ўзгаришларини ҳисобга олган ҳолда аниқланган;

детоксификация функциясининг тизимли комплекс протезлаш ҳисобига жигарни фаол алмашинувдан вақтинча узилиб қолиши, ўткир гепатоцеллюляр етишмовчиликка хос бўлган гемостаз тизимида ўзига хос бузилишларга яққол тузатувчи таъсир кўрсатиши аниқланган;

турли этиологияли ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг ривожланиши Т- ва В-лимфоцитлар популяцияси таркибининг ўзига хос пасайиши ва иммун тизимининг супрессияси билан бир неча функционал аъзоларнинг эндоген интоксикацияси шароитида иккиламчи иммунитет танқислиги шаклланишига сабаб бўлиши исботланган;

бир неча функционал аъзолар етишмовчилиги ҳолатида гепатоцитлар функциясини комплекс протезлаш жигар ва мия тўқималарига антигенбоғловчи лимфоцитларнинг патологик ҳосилаларининг регрессияси билан тавсифланади, ва шунга мос равишда уларнинг ушбу тузилмалардаги деструкция ва некроз жараёнларига таъсирини камайтириши аниқланган;

жигарнинг ўткир функционал декомпенсациясида бир неча функционал аъзолар дисфункцияси намоён бўлишининг патогенетик хусусиятлари комплекс жадал муолажанинг турли вариантлари шароитида ҳолатнинг оғирлик даражасини ва касаллик прогнозини махсус кўп параметрли текшириш тизимлари кўрсаткичларини динамик баҳолаш билан аниқланган;

гепатоцитлар дистрофиясининг турли вариантлари, некроз ва фиброз оғирлигининг гистологик кўрсаткичи ўткир жигар етишмовчилигининг типига қараб намоён бўлиш даражасига жигар функциясини комплекс протезлаш таъсирининг патоморфологик хусусиятлари аниқланган;

гепаторенал синдромнинг ёндош аломатларисиз жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификация қилиш учун альбуминнинг 2% концентрациясига асосланган диализловчи эритманинг перфузиясини қўллаган ҳолда гемодиафилтрация усули такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гепатоцитлар функциясини ўрнини босувчи протезлашнинг турли вариантларини алоҳида қўллашнинг ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг оғир кечиши асосий клиник ва биокимёвий маркерларига (интоксикация, цитоллиз, холестаза, яллиғланиш, иммун тизимининг ва гемостазнинг бузилиши) таъсирининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган;

экстракорпорал детоксификация ва қонни фотомодификация қилиш усуллариининг комбинацияси интоксикация, цитоллиз, холестаза ва мезенхимал-яллиғланиш реакцияси маркерлари регресси билан гепатоцитларнинг асосий функцияларини мультифокал алмаштириш ҳисобига ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигини комплекс даволаш сифатини сезиларли даражада яхшиланишига ёрдам бериши исботланган;

ўткир гепатоцеллюляр етишмовчиликда детоксификация функциясининг тизимли комплекс протезлаш ҳисобига жигарни фаол алмашинувдан вақтинча узиб қўйиш ўзига хос геморрагик асоратларни ривожланиш хавфини камайиши билан гемостаза бузилишлари тўлиқ тузатувини тез ва самарали ўтказишга имкон бериши аниқланган;

Т- ва В-лимфоцитлар популяциясини тиклаш билан гепатоцитлар функциясини иккиламчи иммунитет танқислиги регресс даражасига таъсирини аниқлаш билан бирга ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида хужайра иммунитетини ҳолати аниқланган;

Ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги синдроми кўпроқ учрайдиган оғир ҳолатларда гепатоцитлар функциясининг комплекс протезлаш жигар ва мия тўқималарига антигенбоғловчи лимфоцитлар ҳосил бўлишини, улар патологик таъсирининг фаоллик даражасини нисбатан тезроқ бостириш билан сезиларли даражада пасайишига ёрдам бериши исботланган;

жадал муолажа комплексига жигар функциясини кўпкомпонентли протезлаш усулининг қўшилиши экстракорпорал детоксификация натижаларини касаллик оқибатини махсус балл тизимлари бўйича баҳолаш воситасида тасдиқланган бир неча функционал аъзолар етишмовчилиги аломатларининг нисбатан эрта регресси билан яхшиланиши таъминлангани аниқланган;

экстракорпорал детоксификацияга комплекс ёндашувнинг бир неча функционал аъзолар дисфункциясининг регресс кўрсаткичини ошириш, ўлим ҳолатларини камайтириш ва ўткир жигар етишмовчилиги типига қараб тирик қолганларнинг кумулятив улушини ўсиши нуктаи-назаридан афзалликлари очиқ берилган;

жигар функциясини комплекс протезлашнинг гепатоцитлар дистрофияси, некроз ва фибрознинг оғирлик даражаси гистологик кўрсаткичи каби патоморфологик аломатларининг фаоллик даражасининг регрессиясига таъсири исботланди, бу регенерация жараёнларини рағбатлантириш билан боғлиқ;

гепатоцитлар функциясини 2% альбумин эритмасини қўллаш орқали экстракорпорал алмаштириш усули таклиф қилинган бўлиб, бу келиб чиқиши турлича бўлган жигар етишмовчилигининг субкомпенсацияланган тарзда кечишида самарали детоксикацияни таъминлашга имкон берган;

гепатоцеллюляр дисфункция тури ва ўлим хавфини прогностик баҳолаш билан асосий патологик жараённинг оғир кечиш даражасини ҳисобга олишга асосланган экстракорпорал детоксификациянинг мақбул усулини танлаш алгоритми такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Натижаларнинг ишончлилиги беморлар аҳволини баҳолашнинг объектив мезонлари, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари, статистик таҳлилнинг услубий ёндашувлари ва тўпламларини тўғри қўллаш орқали асосланган. Тадқиқот етарли миқдордаги клиник материал билан ўтказилди. Диссертацияда кўриб чиқилган муаммоларни ҳал қилиш усуллари ЎЖЕ бўлган беморларнинг ташхисланиши ва жадал муолажасига нисбатан замонавий илмий-амалий тасаввурлар ва ёндашувларга асосланган. Кўриб чиқилган муаммоларни ҳал этиш тиббий статистиканинг замонавий синалган усуллари билан амалга оширилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулосалар ва таклифлар ўз назарий аҳамиятига эгаллиги билан тавсифланади, улар детоксификациянинг ўзига хос маркерларини патологик ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда, шунингдек ушбу кўрсаткичларга жигар функциясини комплекс протезлаш усулини ўз ичига олган жадал муолажа ихтисослаштирилган дастурининг таъсирини баҳолаш

ҳисобига гепатоцитларнинг функционал депрессия даражасининг тасдиқланганлиги билан ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик жиҳатларини ўрганишга катта ҳисса қўшади.

Ишнинг амалий аҳамияти гепатоцитлар функциясини алмаштириб протезлашнинг турли хил вариантлардан ажратилган ҳолда қўллашнинг ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг асосий клиник ва биокимёвий маркерларга ўзига хос таъсирини аниқлашдан иборат, бу гепатоцеллюляр дисфункция турини ва асосий патологик жараённинг оғир кечишини ҳисобга олишга асосланган экстракорпорал детоксификациянинг мақбул усулини танлаш алгоритмининг такомиллаштиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларга кўрсатиладиган юқори технологик ёрдам сифатини яхшилаш бўйича ўтказилган илмий тадқиқотлар натижаларига кўра:

“Жигар функциясини комплекс экстракорпорал протезлаш ва ўткир жигар етишмовчилигида интенсив даволаш” услубий тавсиялари ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 декабрдаги 8н-з/180-сонли маълумотномаси). Гепатоцеллюляр дисфункция турини ва ўлим хавфини прогностик баҳолаш билан асосий патологик жараённинг оғир кечиш даражасини ҳисобга олишга асосланиб ишлаб чиқилган жадал муолажа алгоритми даволаш ва диагностика тактикасини мақбуллаштириш ва ўлим даражасини пасайтиришга имкон берди;

ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятига, хусусан, академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик илмий-амалий тиббиёт марказида, Андижон вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида, 7-сонли Олма-ота шаҳри клиник касалхонасида (Қозоғистон Республикаси) жорий этилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 декабрдаги 8н-з/180-сонли маълумотномаси). Ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификацияга комплекс ёндашувни қўллаш бир неча функционал аъзолар фаолияти дисфункциясининг регресс кўрсаткичини 51,2% дан 74,6% гача оширишга имкон берди, ўлим кўрсаткичини 47,8% дан 25,4% гача камайтиришга, шу билан бирга 30 суткагача бўлган муддатда тирик қолганларнинг жами улуши асорат турига қараб ALF да 69% дан 88,4% гача ва ACLF да 23,5 дан 53,6% гача кўтариш имконини берган.

Тадқиқот натижалари апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий, шу жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 34 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, жумладан, 10 та мақола, улардан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этилган илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етти боб, якуний қисм, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Илмий иш ҳажми 200 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланади, объектлар ва предметлар тавсифланган, тадқиқотнинг республика илм-фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, эълон қилинган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар очиб берилган.

“Келиб чиқиши турлича бўлган ўткир гепатоцеллюляр етишмовчилигини даволашда қарашлар эволюцияси ва замонавий тенденциялар” деб номланган биринчи бобда учта кичик бобдан иборат адабиётлар шарҳи келтирилган, унда таснифлаш мезонлари, ўткир жигар етишмовчилиги ривожланишининг этиологик ва патогенетик жиҳатлари, унинг клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари, турли экстракорпорал детоксификация усулларининг батафсил тавсифи билан аъзоларни алмаштиришнинг замонавий тенденциялари ва принципларига доир масалалар акс эттирилган.

“Материалнинг клиник хусусиятлари ва қўлланилган тадқиқот усуллари” деб номланган иккинчи боб беморларни тавсифлашга, шунингдек қўлланилган тадқиқот усулларига бағишланган. Диссертация тадқиқотлари С.Д.Асфендияров номидаги Қозоқ миллий тиббиёт университети - шошилич тез ёрдам курсига эга Анестезиология ва реаниматология кафедраси, Олма-ота шаҳри 4-сонли шаҳар клиник касалхонасининг клиник материаллари билан Дипломдан кейинги таълим институтининг (Қозоғистон Республикаси) ва “Академик В. Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ - реанимация ва жадал муолажа бўлинмаси ўртасидаги халқаро ҳамкорликка асосланган кўп марказли таҳлил доирасида бажарилган.

Тадқиқотга 2011-2020 йилларда ЎЖЕ дан даволанган 186 нафар беморга экстракорпорал детоксификациянинг турли усуллари билан фойдаланган ҳолда жадал муолажа қилиш натижалари киритилган. Илмий изланиш асосига икки йўналиш қўйилган:

биринчи йўналиш - ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида жигар детоксификация функциясига нисбатан тизимли протезлашни қўллаш самарасини баҳолаш. Ушбу тадқиқот икки гуруҳга бўлинган 117 нафар беморни қамраб олди. Асосий гуруҳга 71 нафар бемор киритилган, уларнинг 43 нафари жигарида сурункали диффуз жараёни бўлмаган ЎЖЕ аниқланган, жигар циррози (ACLF) шароитида 28 нафар бемор аниқланган. Таққослаш гуруҳига ҳам ЎЖЕ типи бўйича тақсимланган 46 нафар бемор киритилган: ALF - 29 нафар бемор ва ACLF - 17 нафар бемор;

иккинчи йўналиш - келиб чиқиши турлича бўлиб, жигар етишмовчилиги субкомпенсацияланган кўринишда кечганда 69 нафар беморда гепатоцитлар

функциясини экстракорпорал ўрнини қоплаш учун Single pass albumin dialysis (SPAD) принципига асосланган, такомиллаштирилган гемодиализация (ГДФ) усули самарасини баҳолаш. Тавсия этилган SPAD усули жадал муолажа комплексига киритилиб ЎЖЕ типига қараб тақсимланган 38 нафар бемор даволанди: ALF - 18 нафар бемор ва ACLF - 20 нафар бемор. Ушбу тадқиқот учун дастлаб фақат жадал муолажа ўтказилиб, таққослаш гуруҳига ЎЖЕ ўртача оғирлик даражасида кечган 31 нафар бемор, ALF билан 13 нафар бемор ва ACLF билан 18 нафар бемор киритилган.

Тадқиқотнинг биринчи йўналишидаги асосий гуруҳнинг ўзига хос хусусияти қуйидаги усуллардан иборат жигарни детоксификация функциясини тизимли протезлашнинг жадал муолажалар мажмуасига киритилганлиги эди:

- MARS аппарати (Gambro, Германия) да альбумин диализ усуларини кетма-кет қўллаш билан экстракорпорал детоксификация, Multifiltrate (Fresenius, Германия) аппаратида гемодиализация (ГДФ), Haemonetics (АҚШ) аппаратда плазмаферез. Таққослаш гуруҳида, жадал муолажа мажмуасида, 24 нафар беморда MARS ва 22 нафар беморда ГДФ услугиёти ажратилган ҳолда қўлланилган.

- “Матрикс-ВЛОК” (Adamant Group, Қозоғистон) лазер муолажаси аппаратида томир ичидаги қонни лазерда нурлантириш (ВЛОК) услугиётини кетма-кет қўллаш билан экстракорпорал детоксификация ва нур таратувчи МС-ВЛОК-365 каллакли “Матрикс-ВЛОК” аппаратида қонни ультрабинафша нурлантириш. Лазер муолажасини киритишдан асосий мақсад жигар детоксикация функциясини комплекс протезлаш самарасини кучайтириш эди.

Беморларнинг ЎЖЕ оғир кечадиган этиологик омил бўйича тақсимланиши: токсик гепатит - 15,5%; ўткир вирусли гепатит Б - 6,5%; жигар циррози - 37,0%, сепсис - 10,9%; абдоминал сепсис - 21,7%; қуйиш касаллиги - 8,7%. Субкомпенсацияланган ЎЖЕ да жигар паренхимасининг зарарланиш сабаблари қуйидагилар бўлди: токсик гепатит - 16,1%; ўткир вирусли гепатит Б - 19,4%; жигар циррози - 41,9%, кардиожарроҳлик амалётидан кейинги БНФАЕ нинг ривожланиши - 22,6%. ЎЖЕ аёлларга 83 (44,6%) нисбатан эркакларда 103 (55,4%) кўпроқ учраши қайд этилган. Энг катта фоизни меҳнатга лаёқатли одамлар ташкил этган.

Диссертациянинг “Ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификация турли усулларининг самарасини омиллар бўйича таҳлил қилиш” деб номланган учинчи бобида альбумин диализи ва гемодиализация усулларининг асосий клиник - биокимёвий кўрсаткичларга ва ЎЖЕ да организмнинг бир неча функционал аъзолари фаолияти бузилишининг таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган. Қонда умумий билирубиннинг пасайиши динамикасига кўра, MARS қўлланигандан кейинги 5-чи сутканинг ўзида ГДФ билан таққослаганда ушбу кўрсаткичнинг сезиларли пасайиши қайд этилди. Барча динамик параметрлар 1-жадвалда акс этирилган.

1-жадвал

Детоксификация функцияси кўрсаткичларининг динамикаси

Кўрсаткич	Қиймат	Кун				
		Бошланғич	3	5	7	10
ГДФ						
Умумий билирубин, мкмоль/л	М	344,2	332,6	306,8	275,5	221,5
	δ	65,6	81,3	75,8	69,7	60,2
Қон сийдикчил, ммоль/л	М	23,4	20,8	19,3	17,1	15,4
	δ	9,3	6,4	6,2	5,5	5,2
Креатинин, мкмоль/л	М	341,2	325,6	252	241,5	188,5
	δ	117,1	107,8	87,8	67,8	54,9
Аммиак, ммоль/л	М	141,3	137,5	125,6	116,4	108,6
	δ	64,2	59,3	55,2	45,4	35,7
АЛТ	М	1824,6	1762,6	1658,2	1263,5	825,3
	δ	487,4	399,3	334,3	223,2	94,9
АСТ	М	1591,8	1552,6	1495,3	1443,5	965,4
	δ	451,2	355,2	336,7	256,3	130,5
СРО, мг/л	М	106,8	89,1	77,2	57,8	40,9
	δ	42,1	33,8	30,2	27,0	22,5
INR	М	1,9	1,9	1,8	1,8	1,5
	δ	1,0	1,5	1,0	1,3	0,4
MARS						
Умумий билирубин, мкмоль/л	М	378,4	358,4	322,2	253,9	171,6
	δ	65,2	70,6	65,7	58,5	47,9
Қон сийдикчил, ммоль/л	М	25,2	24,1	22,7	21,2	19,8
	δ	8,0	6,9	7,2	5,8	5,2
Креатинин, мкмоль/л	М	346,5	352,4	316,4	310,6	273,8
	δ	108,3	94,4	90,3	66,8	50,1
Аммиак, ммоль/л	М	152,4	125,5	108,9	86,5	79,2
	δ	62,9	47,2	38,9	36,3	28,4
АЛТ	М	1972,6	1665,9	1257,6	1041,9	403,2
	δ	493,9	327,7	245,1	160,4	77,1
АСТ	М	1603,5	1492,6	1408,8	1184,6	455,4
	δ	415,6	299,2	284,4	193,0	95,8
СРО, мг/л	М	112,4	101,8	94,5	79,7	62,4
	δ	38,5	33,5	32,2	29,3	23,9
INR	М	46,1	41,3	53,6	58,2	63,3
	δ	14,1	10,1	11,2	11,1	9,0
Шарх:	Бошланғичга нисбатан ишончли эмас					
	Бошланғичга нисбатан ишончли					

INR индикаторининг сезиларли яхшиланиши фақат MARS ни 10-чи кун қўллагандан сўнг қайд этилган, бу пайтда протромбин индекси (ПТИ) кўрсаткичи MARS ни қўллаганидан кейинги 7-чи кун, ГДФ дан кейин эса 10-чи куни сезиларли яхшилана бошлади.

Гепатоцитлар функциясини ўрнини босувчи протезлаш хусусиятларини омиллар бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЎЖЕ да интоксикация ва цитоллиз синдроми патологик маркерларининг регресси MARS ни ўтказишда яққол сезилади, ГДФ учун эса яллиғланиш жараёни ва иммун тизимининг бузилиши кўрсаткичларини, шунингдек буйрак дисфункциясининг айрим маркерларини тузатишга таъсир қилади, ўз навбатида, гемостазнинг баъзи

параметрларининг яхшиланиши тенг самара билан тавсифланди. Ушбу икки усулни таққослашни батафсиллаштириш мақсадида беморлар дастлабки ҳолатининг оғирлиги ва ўтказилаётган жадал муолажа самарасини баҳолаш учун кўпинча реанимация ва трансплантологияда қўлланиладиган интеграл шкалалар (APACHE II, SOFA, Glasgow Scoring System, MELD) ишлатилди. MARS қўлланганидан кейин APACHE II, SOFA ва MELD бўйича баҳоланган бошланғич кўрсаткичларнинг сезиларли яхшиланиши 5-чи кундан бошлаб қайд этилган, ГДФ дан кейин эса бу кўрсаткичлар фақат 7-10-чи суткада сезиларли яхшиланди. MARS қўлланганидан кейин, Glasgow Scoring System шкаласи бўйича баҳолаш мезонлари 5-чи суткада, ГДФдан кейин 7-чи суткада яхшиланди (2-жадвал).

2-жадвал

Беморлар ахволининг оғирлик даражасини баҳолаш шкалалари бўйича баллар динамикаси

Кўрсаткич	Қиймат	Кун				
		Бошланғич	3	5	7	10
ГДФ						
APACHE II, балл	М	22,7	22,1	20,2	16,8	14,6
	δ	3,9	4,6	4,3	3	2,2
SOFA, балл	М	11,5	11,2	10,6	9,8	8,9
	δ	2,8	2,3	2,4	2,1	1,9
Glasgow Scoring System, балл	М	9,2	9,4	9,6	10,2	10,9
	δ	2,1	1,7	1,9	1,6	1,4
MELD, балл	М	29,3	29,1	28,3	27,4	25,3
	δ	4,2	3,9	4,2	3,6	3,1
MARS						
APACHE II, балл	М	23,4	20,7	17,1	14,3	11,1
	δ	4,1	5	4,7	3,6	2,6
SOFA, балл	М	12,6	11,6	9,5	8,9	7,4
	δ	3,2	2,7	2,8	2,9	2,5
Glasgow Scoring System, балл	М	9,1	9,2	9,8	11,1	12,1
	δ	2,1	1,5	1,7	1,8	1,6
MELD, балл	М	31,8	29,8	26,7	23,7	20,8
	δ	4,6	3,5	3,9	3,4	2,7
Шарҳ:	Бошланғичга нисбатан ишончли эмас					
	Бошланғичга нисбатан ишончли					

Шуни таъкидлаш керакки, MARS ўтказиш ҳолатида 8 (33,3%) беморда ЎЖЕ ривожланди, 7-тадан (29,2%) ҳолат нафас олиш, буйрак ва юрак-қон томир етишмовчилигининг ўсишига тўғри келади, 5 нафар (20,8%) беморда ДВС синдроми ва 6 нафар (25,0%) беморда сепсис бўлган. ГДФ ўтказиш ҳолатида 11 (50,0%) беморда ЎЖЕ ўсди, 8 тадан (36,4%) ҳолат нафас олиш ва юрак-қон томир етишмовчилигининг ўсишига тўғри келди, 9 (40,9%) нафар беморда буйрак етишмовчилигининг ўсиши кузатилди, 7 (31,8%) нафар беморда - ДВС синдроми ва 3 (13,6%) нафар беморда - сепсис қайд этилди.

Жами MARS қўллаш ҳолатида 14 (58,3%) нафар беморда ЎЖЕ регресси ва ГДФ қўллаш ҳолатида 10 (45,5%) нафар беморда ЎЖЕ регресси қайд

этилган. Таққосланган гуруҳларда ЎЖЕ ва БНФАЕ дан кейин ўлим кўрсаткичини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, MARS қўлланган гуруҳдаги беморларда 10 (41,7%) ва ГДФ гуруҳида 12 (54,5%) киши вафот этди. ЭКДС нинг турли хил вариантларидан сўнг ўлимнинг нисбатан тўлиқ градациясини ЎЖЕ типига ва MELD шкаласига доир балларга боғлиқлик кўрсаткичи бўйича кузатиш мумкин. Шундай қилиб, MELD шкаласи бўйича жами 25-30 балл бўлганда, ЎЖЕ да MARS қўлланилгандан кейин ўлим кузатилмади, ACLF да эса ўлим 50.0% ҳолатда қайд этилди. MELD бўйича ушбу градацияда умумий ўлим 22,2% ни ташкил этди. MELD 31-35 балл бўлганда ALF синдромида MARS қўлланилган ҳолатда ўлим 33,3% ни, ACLF синдромида эса 66,7% ни ташкил этди. Шу билан бирга, MELD бўйича ушбу градацияда умумий ўлим даражаси 44,4% ни ташкил этди. MELD >35 балл бўлганда, ALF синдромида MARS қўлланилган ҳолатда ўлим даражаси 50.0% ни, ACLF синдромида эса 100% ни ташкил этди. Шу билан бирга, MELD бўйича ушбу градацияда умумий ўлим даражаси 66,7% ни ташкил этди.

MELD шкаласи бўйича жами 25-30 баллни ташкил этган ҳолда, ALF да ГДФ қўлланилгандан сўнг ўлим қайд этилмаган, ACLF да 66,7% ўлим ҳолатлари қайд этилган. MELD бўйича ушбу градацияда умумий ўлим даражаси ГДФ ҳолатида 22,2% ни ташкил этди. MELD 31-35 балл оралиғида бўлганда, ALF бўлган беморларда ГДФ ҳолатида ўлим 50.0% ни, ACLF бўлган беморларда эса 100% ни ташкил этди. Шу билан бирга, MELD бўйича ушбу градацияда умумий ўлим даражаси 70,0% ни ташкил этди. MELD > 35 балл бўлганда ALF ва ACLF бўлган беморларда ГДФ ҳолатида ўлим 100% ни ташкил қилган.

“Жигар функцияларини комплекс протезлаш ва ўткир жигар етишмовчилигида жадал муолажанинг умумий тамойиллари” деб номланган диссертациясининг тўртинчи бобида жигар детоксификация функциясини тизимли комплекс протезлаш усуллари ва босқичларига бағишланган. Протезлаш анъанавий жадал муолажа шароитида экстракорпорал детоксификация (альбумин диализи ва гемодиалитрация) ва гемокрекция (томир ичидаги қонни лазер нурланиши ва қоннинг ультрабинафша нурланиши) усуллари кетма-кет қўллаш орқали амалга оширилди. Кўрсатилган усуллари кетма-кет қўллаш авваламбор уларни алоҳида ўтказиш етарли даражада самарали эмаслиги билан боғлиқ. Санаб ўтилган усуллари ягона ўрин босувчи муолажа комплексига бирлаштирган асосий омил - бу уларнинг ўзаро бир-бирини тўлдириши ва қонда айланиб юрадиган токсинларни кенг қамраб олиши ва фермент тизимларининг функционал ҳаётийлигини тиклашга ва жигар хужайраларининг тикланишига олиб келадиган компенсатор-адаптив механизмларни рағбатлантириш ҳисобланади.

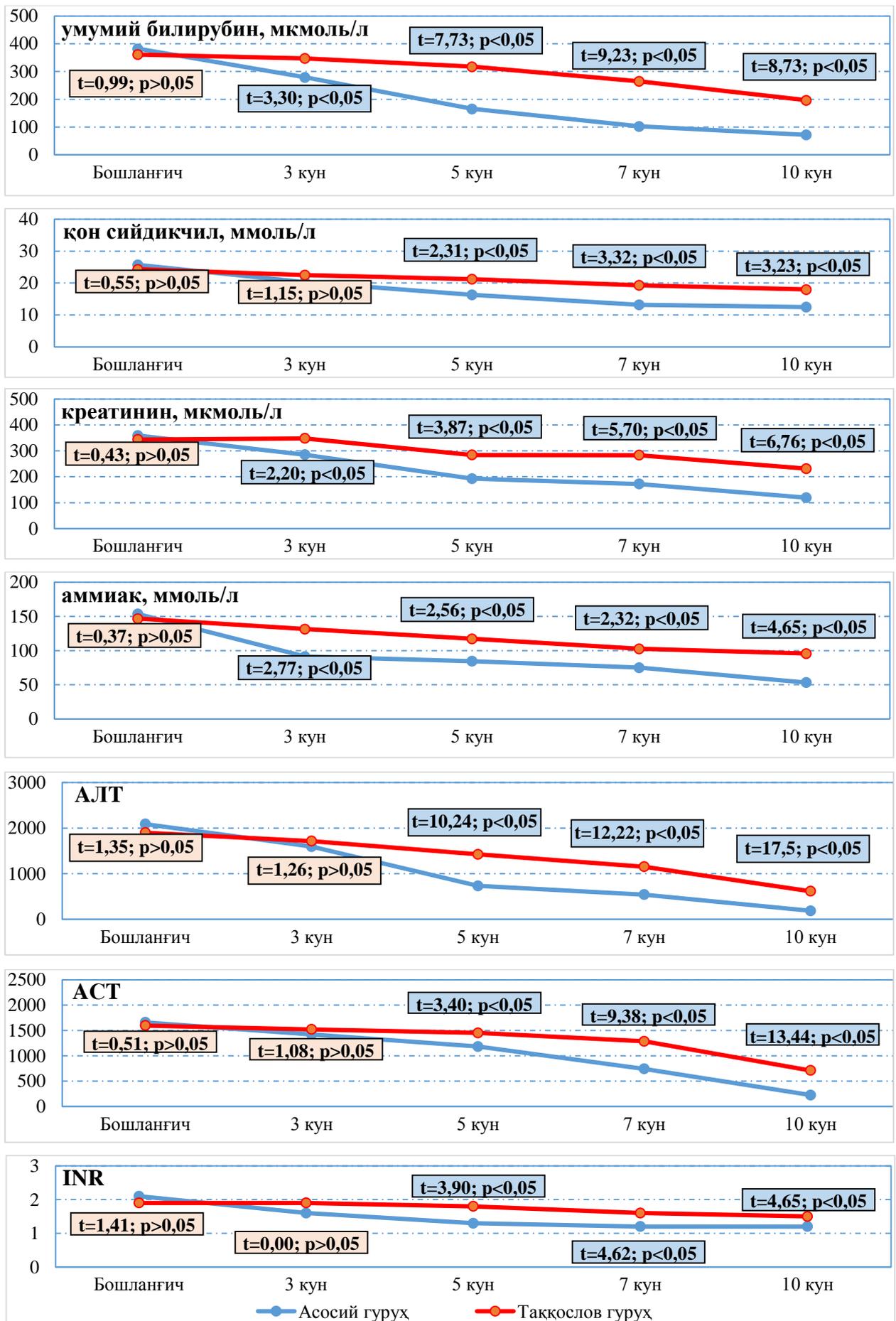
Усул қуйидагича амалга оширилади. Клиник, лабораториявий ва инструментал текшириш усуллари комплекс таҳлил қилиш асосида ташхис қўйилиб, аҳволнинг оғирлиги баҳолангандан сўнг, ивиш омиллари ва плазма ўрнини босувчи манба ҳисобланган айланма қон ҳажмини бир вақтнинг ўзида донорнинг бир гуруҳли янги музлатилган плазмаси билан 1/1

- 1/1,5 нисбатда тўлдириш билан қондан юқори молекуляр токсинларни йўқ қилиш учун мембранали плазмаферез (ПФ) ўтказилади - беморда 1 литргача плазма АМПд ТТ “Гемофеникс” аппаратида 40 дақиқа давомида мембрана усулида центрифугалаш орқали эксфузия қилинади, кейин альбумин диализи гемодиафилтрация комбинациясида уланади. Альбумин диализи (АлД) - MARS-муолажа сеанси MARS Monitor 1 ТС аппаратида ҳамда “5008 С модели “Сунъий буйрак” аппаратида узайтирилган вено-веноз гемодиафилтрацияси (ГДФ) билан биргаликда амалга оширилади. Шундан (ПФ, АлД, ГДФ) кейин дезинтоксикация ва яллиғланишга қаршилик кўрсатиш мақсадида томирлар ичидаги қоннинг лазер нурланиши (ВЛОК) уланади - нурланиш тўлқин узунлиги 0,63 микрон (635 нм), нур ўтказгич учидаги нурланиш кучи 1,5-2 мВт, таъсир қилиш вақти бир сеансда 20 дақиқа, ва қонни ультрабинафша нурланиши (УБН) уланади - тўлқин узунлиги 365 нм, нур узатгич учидаги нурланиш қуввати 1,0 мВт, таъсир қилиш вақти 5 дақиқа. ВЛОК гемостаз кўрсаткичларини назорат қилиш ва 1 кунлик оралиқ билан 10 та процедура миқдорида ўтказилди. Жигарни детоксикация функциясини тизимли протезлашнинг бутун комплекси 3 цикл, 2 кунлик оралиқ билан ўтказилди.

Ўртача ЎЖЕ ҳолатларида, SPAD тизимида қўлланиладиган принципларга ўхшаш, диализловчи эритмада 2% альбумин эритмасини қўллаган ҳолда альбуминли диализ қўлланилди, уларнинг сеанслари “Multifiltrate” аппаратида бикарбонат буфери асосида стандарт қадоқланган стерил эритмалардан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Ультрафилтрация модификацияланган SPAD вариантыда, Dialog+(B/BRAUN) аппаратида, Fresenius F 7 с типидagi диализловчидан фойдаланиб, 2,5 соатли сессия давомийлигида ўтказилди.

Диссертациянинг “Жигарнинг детоксикация функциясини комплекс тизимли протезлашнинг биокимёвий кўрсаткичларига, гемостаз тизимида ва хужайра иммунитетини ҳолатига таъсири” деб номланган бешинчи бобида тизимли протезлашни қўллаш самарасини баҳолашнинг таҳлили берилган. Тадқиқотда икки гуруҳга бўлинган 117 нафар бемор иштирок этди. Асосий гуруҳ 71 нафар беморни (ALF - 43 нафар бемор, ACLF - 28 нафар бемор) ташкил этди, уларда жигар функциясини комплекс протезлаш бажарилган. Таққослаш гуруҳига ҳам ЎЖЕ типи бўйича тақсимланган 46 нафар бемор киритилган: ALF - 29 нафар бемор ва ACLF - 17 нафар бемор.

Иккала ўрганилган гуруҳда даволашнинг 3-чи кунда умумий қон оксида ва унинг альбумин фракциясида сезиларли ўзгаришлар кузатилмаган. Асосий гуруҳда даволашнинг 7-чи кун барча параметрлар бўйича ушбу кўрсаткичларнинг сезиларли яхшиланиши қайд этилди. Иккала гуруҳдаги даволаш самарасини турли кўрсаткичлар динамикаси бўйича таққослаш 1-расмда келтирилган.



1-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги кўрсаткичлар динамикаси

Хужайравий иммунитетнинг ўзига хос бўлмаган бўғини кўрсаткичларини ўрганиш ҳар икки гуруҳдаги беморларда яққол иккиламчи иммунитет танқислиги шаклланганини аниқлашга имкон берди, бу Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари ва В-лимфоцитлар қон таркибидаги даражасининг пастлиги билан тавсифланди.

ЎЖЕ бўлган беморларда жигар ва миянинг тўқимавий антигенига (ТА) нисбатан антигенбоғловчи лимфоцитлар (АБЛ) миқдори кўпайганлиги ва соғлом одамларда норманинг рухсат этилган юқори чегараларидан бир неча баравар ошганлиги қайд этилди. Даволанишдан кейинги 5-чи суткада, асосий гуруҳда CD4+ дан ташқари барча кўрсаткичларнинг ва таққослаш гуруҳида фақат биттадан кўрсаткич бўйича (АБЛ дан жигар ТА) сезиларли яхшиланиш кузатилди.

Диссертациянинг “Ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида жигар функциясини комплекс тизимли протезлаш билан жадал муолажанинг қиёсий натижалари” деб номланган олтинчи бобида келиб чиқиши турлича бўлган ЎЖЕ жадал муолажанинг натижалари келтирилган. ЎЖЕ оғир кечишини динамик ҳамда прогностик баҳолаш экстракорпорал детоксификацияга комплекс ёндашувнинг юқори самарасини кўрсатди, бу эса APACHE II шкаласи бўйича жадал муолажанинг 10-чи суткасида келиб кўрсаткичларнинг таққослаш гуруҳида $12,9 \pm 2,4$ баллга нисбатан $6,4 \pm 1,8$ гача ($p < 0,05$), SOFA $8,3 \pm 2,2$ баллга қарши - $2,7 \pm 0,8$ гача ($p < 0,05$), мос равишда, MELD - $23,4 \pm 2,9$ баллга қарши $16,7 \pm 2,8$ гча ($p < 0,05$) анча сезиларли пасайишини таъминлади, мос равишда Glasgow Scoring System шкаласи бўйича онг ҳолати $11,4 \pm 1,5$ баллга қарши $13,3 \pm 1,4$ гача ($p < 0,05$) яхшиланди. Кейинчалик ҳам, ушбу кўрсаткичларнинг асосий гуруҳдаги анча яққол динамикаси билан яхшиланиш тенденцияси кузатилди.

Иккала таққосланган гуруҳдаги даволаш натижаларининг сарҳисоб таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморларда 15 (21,1%) ҳолатда, таққослаш гуруҳидаги беморларда 19 (41,3%) ҳолатда гепатоцеллюляр етишмовчиликнинг ривожланиши кузатилган; нафас етишмовчилиги мос равишда 11 (15,5%) ва 15 (32,6%) ҳолатларда ўсган; гепаторенал синдромнинг ривожланиши мос равишда 12 (16,9%) ва 16 (34,8%) ҳолатларда қайд этилган; 12 (16,9%) ва 15 (32,6%) беморларда гепатокардиал синдромларининг ривожланиши кузатилди; ДВС синдроми мос равишда 8 (11,3%) ва 12 (26,7%) беморларда ривожланган; сепсиснинг қўшилиши асосий гуруҳдаги 5 (7,0%) беморда ва таққослаш гуруҳидаги 9 (19,6%) беморда кузатилди.

БНФАЕ ривожланишини қайта фаоллаштирмасдан статусни барқарорлаштириш асосий гуруҳдаги 36 (50,7%) беморда ва таққослаш гуруҳидаги 11 (23,9%) беморда кузатилди. БНФАЕ ривожланишининг қайта фаоллашиши ва такрорий сеанслар ҳолатида статуснинг яхшиланиши асосий гуруҳдаги 17 (23,9%) беморда ва таққослаш гуруҳидаги 13 (28,3%) беморда қайд этилди. Такрорий сеанслардан кейин статус янада яхшиланмаган ҳолда БНФАЕ ривожланишини қайта фаоллаштириш асосий гуруҳдаги 18 (25,4%) беморда ва таққослаш гуруҳидаги 22 (47,8%) беморда кузатилди. Жами

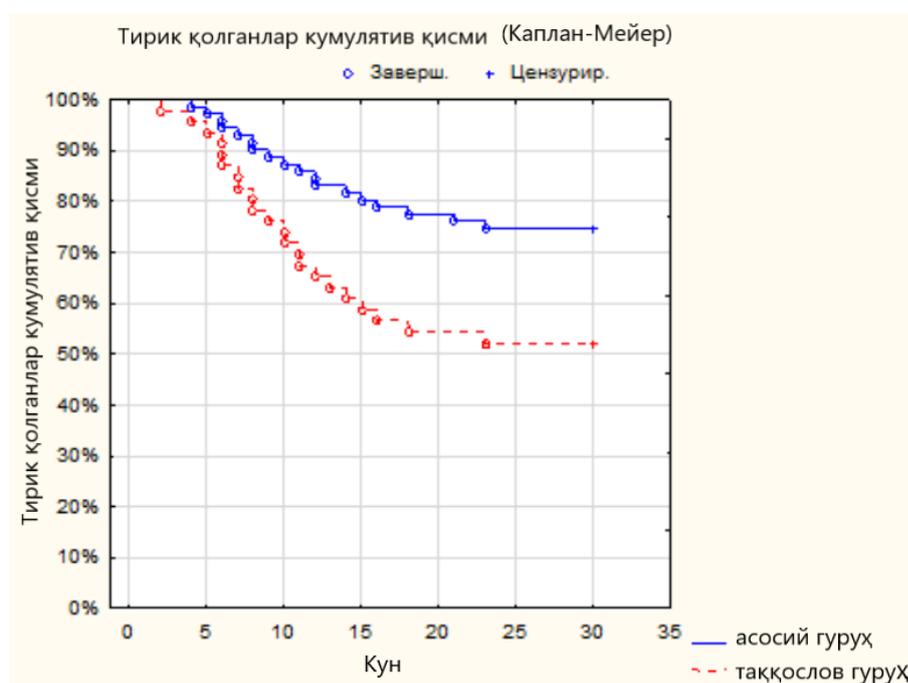
беморларнинг асосий гуруҳида 18 (25,4%) ва таққослаш гуруҳида 22 (47,8%) киши вафот этди (3-жадвал).

3-жадвал

ЎЖЕ сабабига қараб ўлим даражаси

Сабаб	Асосий гуруҳ		Таққослов гуруҳ		χ^2 ; df=1	
	абс.	%	абс.	%	Қиймат	p
ALF	5	11,6%	9	31,0%	4,164	0,042
ACLF	13	46,4%	13	76,5%	3,913	0,048
Умумий	18	25,4%	22	47,8%	6,266	0,013

Таққосланган гуруҳларда ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги бўлган беморларнинг тирик қолиш актуари эгри чизиги асосий гуруҳдаги тирик қолганларнинг кумулятив улуши таққослаш гуруҳига караганда сезиларли даражада ($p < 0,01$) юқори бўлганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, кузатувнинг 15-чи кунига келиб, тирик қолганларнинг улуши асосий гуруҳда 81,0%, таққослаш гуруҳида - 59,0%, 30-чи кунга келиб - мос равишда 75,0% ва 52,0% ни ташкил этди (2-расм).



2-расм. Таққослаш гуруҳларида ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги билан тирик қолганларнинг кумулятив улуши

Жигар ҳужайраларининг қайта тикланиши жараёнларига қоннинг детоксикациялаш функциясини тизимли равишда комплекс протезлаш самарасини ўрганиш нуқтаи-назаридан таққослаш гуруҳидаги 13 киши ва асосий гуруҳдаги 18 киши жигарининг гистологик текшируви натижалари таққосланди. Шундай қилиб, морфологик тадқиқот натижалари шуни

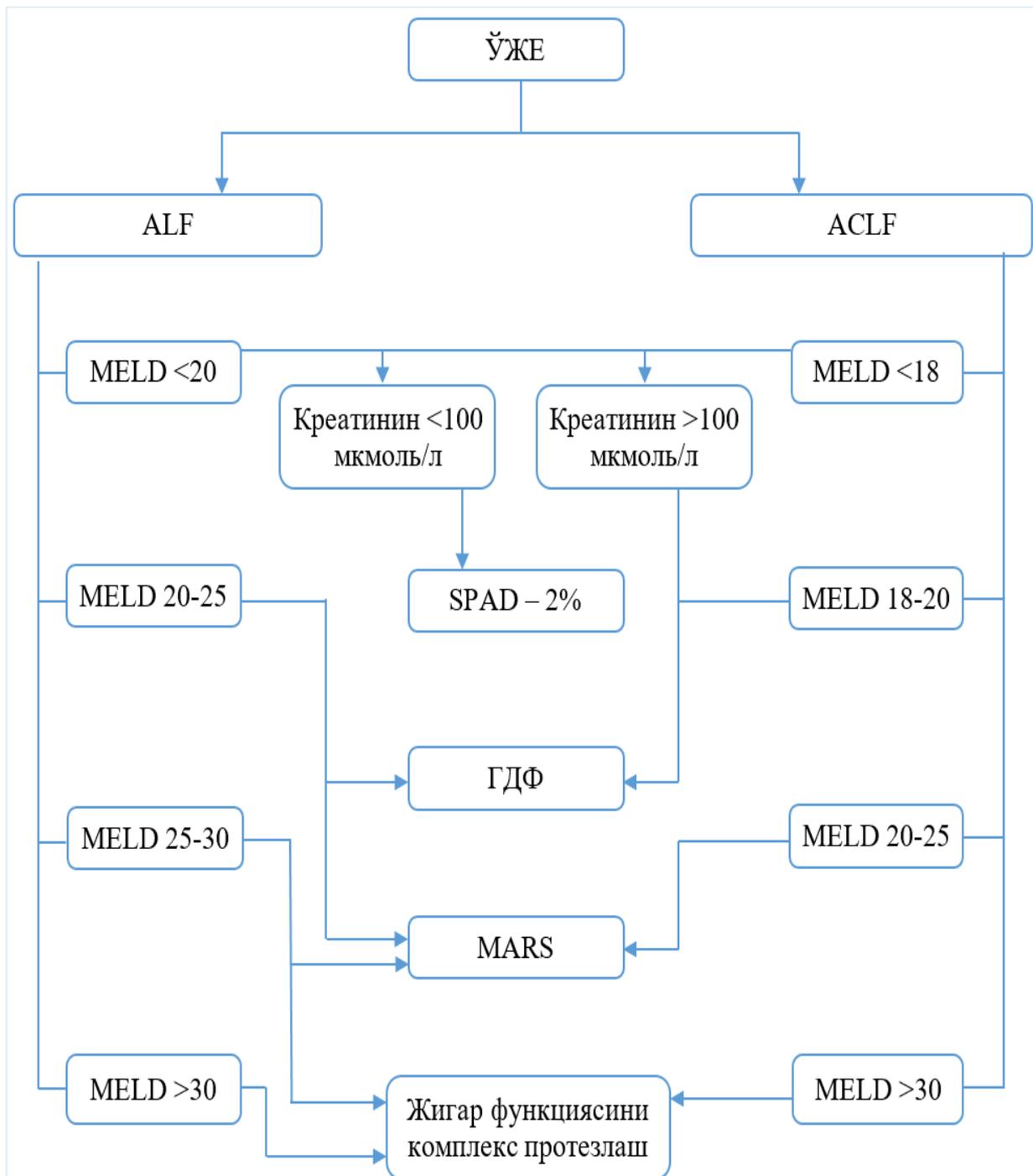
кўрсатдики, жигар функциясини протезлашга нисбатан комплекс ёндашувни кўллаш дистрофия, некроз ва гепатоцитларнинг яллиғланиш инфильтрацияси каби патоморфологик ўзгаришларнинг намоён бўлиш даражасини сезиларли даражада пасайтиради, ва умуман олганда, фиброз оғирлиги гистологик индексининг регрессига ёрдам беради.

Диссертациянинг “Гемодиафилтрация усули самарасини баҳолаш ва ўткир жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификация усулини танлаш алгоритмини мақбуллаштириш” деб номланган еттинчи бобида келиб чиқиши турлича бўлган жигар етишмовчилиги субкомпенсацияланган кечишида гепатоцитлар функциясини экстракорпорал алмаштириш учун Single pass albumin dialysis (SPAD) принципига асосланган гемодиафилтрациянинг (ГДФ) такомиллаштирилган усули самарасини баҳолашга бағишланган. Олиб борилган тадқиқотнинг маълумотларга кўра, гепаторенал синдромнинг ёндош аломатларисиз ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларда альбуминнинг 2% концентрациясини кўллаган ҳолда такомиллаштирилган гемодиафилтрация усули 5-чи суткага келиб 81,6% ҳолларда (SPAD гуруҳидаги 38 беморнинг 31 тасида) патологик жараённинг барқарор стабиллашувига ва регрессига эришилган, шу билан бирга ушбу тоифадаги беморларда алоҳида жадал муолажа ўтказилганда бу кўрсаткич 45,2% ни (31 нафар беморнинг 14 нафарида) ташкил этди ($\chi^2=16,345$; $df=4$; $p=0.003$). Ўз навбатида, таклиф қилинган SPAD усули даволаш комплексига киритилган ҳолларда 86,8% (33 нафар бемор) да ЎЖЕ барқарор регресси қайд этилган, алоҳида жадал муолажада эса бу кўрсаткич 58,1% (18 бемор) ни ташкил этган, экстракорпорал детоксификациянинг бошқа усуллари кўллаш зарурати, кейинчалик даволашнинг ижобий самараси билан патологик жараённинг ривожланиши 7,9% (SPAD гуруҳидаги 3 нафар бемор) ва 29,0% (ИТ гуруҳидаги 9 нафар бемор) ташкил этди, ўлим даражаси эса 5,3% (2 бемор) ва 12,9% (4 бемор) ни, мос равишда ($\chi^2=7,445$; $df=2$; $p=0.025$) ташкил қилди. Шунини таъкидлаш керакки, таклиф қилинган 2% альбуминли диализ усулини кўллашнинг яхши натижалари креатинин кўрсаткичи 100 мкмол / л дан кам бўлган беморларда гепаторенал синдром ривожланишининг дастлабки аломатлари мавжуд бўлмаганда қайд этилган.

ЭКДСни ЎЖЕда кўллаш бўйича кўплаб тавсиялар ва протоколларга қарамай, ўз тажрибамиз ва тадқиқот натижаларига асосланиб, ЎЖЕда экстракорпорал детоксификация усулини танлашнинг такомиллаштирилган алгоритми таклиф қилинган (3-расм).

Тавсия этилган тактикага кўра, ЎЖЕ типини (ALF ёки ACLF) аниқлагандан сўнг, беморнинг аҳволи MELD шкаласининг прогностик мезонлари ва буйрак дисфункциясининг кўрсаткичи (қон креатинини, мкмол/л) бўйича баҳоланади. ALF ва ACLF да, MELD бўйича мос равишда <20 ва <18 балл баҳоси билан, шунингдек креатинин кўрсаткичи бўйича <100 мкмоль/л билан қониқарли натижага таклиф қилинган SPAD вариантыда эришиш мумкин. MELD бўйича 20-25 балли баҳо ва > 100 мкмоль/л креатинин кўрсаткичи билан ALF да ГДФ ёки MARS дан фойдаланиш тавсия этилган. MELD 18-20 ва креатинин кўрсаткичи > 100 мкмоль/л бўлган ACLF да ГДФ

дан фойдаланиш тавсия этилган. ALF беморларда MELD 25-30 ва ACLF беморларда MELD 20-25 бўлганда MARS усулининг алоҳида қўлланилиши мақсадга мувофиқдир. MELD 25-30 ва > 30 бўлган ALF беморларда, шунингдек MELD > 30 бўлган ACLF беморларда жигар функциясини комплекс протезлаш кўрсатилган.



3-расм. Ўткир жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификация усулини танлаш алгоритми

Шундай қилиб, ЎЖЕ учун жадал муолажа натижаларининг омиллар бўйича таҳлили, шунингдек, жигар функциясини протезлашнинг таклиф

килинган комплекс қўллаш усули, гепатоцеллюляр дисфункция турини (ALF, ACLF) ва ўлим хавфини ва жигар трансплтациясини эҳтимолий заруратини прогностик баҳолаш билан асосий патологик жараённинг оғирлигини ҳисобга олган ҳолда экстракорпорал детоксификация усулини танлаш алгоритмини мақбуллаштиришга имкон берди.

ХУЛОСА

1. Гепатоцитлар функциясини ўрнини босувчи протезларнинг солиштирма самарасини омиллар бўйича таҳлили шуни кўрсатдики, альбуминли диализ (MARS) сеанслари пайтида интоксикация ва холестаза ҳамда цитоллиз синдромлари маркерларининг регресси яққолроқ ифодаланган (умумий билирубиннинг пасайиши 35,6% нисбатан 54,7% - ГДФ да; аммиакники мос равишда 23,1% нисбатан 48,0%), АЛТ 79,6% га 54,8% ва АСТ 71,6% га 39,4%; $p < 0,05$), ГДФ учун эса иммун тизимининг яллиғланиш ва бузилиш кўрсаткичларига таъсир қилиш хосдир (СРО нинг 44,5% га нисбатан 61,7% га камайиши – MARS да; ЦИК 30,9% ва 22,6%; $p < 0,05$), шунингдек бир неча функционал аъзолар фаолияти дисфункциясининг бошқа маркерлари (мочевинанинг 21,4% нисбатан 34,2% га; креатинин 44,8% ва 21,0% га пасайиши; $p < 0,05$), шу билан бирга гемостаз параметрларининг тенг равишда яхшиланиши (ПТИ 29,6-37,3% га ўсиши билан INR нинг 21,1-26,3% га пасайиши) қайд этилган.

2. MARS (41,7%) ёки ГДФ (54,5%) сеанслари жадал муолажа комплексига киритилганида, оғир жигар етишмовчилигида ўлим даражаси сезиларли даражада фарқ қилмади, шу билан бирга альбумин диализи эса ALF типиди MELD 31-35 балл бўлганда 50,0%, (ГДФ да) 33,3% гача, 35 баллдан юқори бўлганда - 100% дан 50% гача ножўя натижалар нисбати пасайишига ёрдам берди; ACLF да MARS гуруҳидаги ўлим 25-30 баллда - 50,0% ни, 31-35 баллда - 66,7% ни ва 35 баллдан юқори бўлганда 100% ни ташкил этди, ГДФ билан ушбу кўрсаткичлар 66,7-100% га етди.

3. Экстракорпорал детоксификация ва қонни фотомодификация қилиш усулларининг комбинациясидан фойдаланиш интоксикация, цитоллиз, холестаза маркерлари ва мезенхимал-яллиғланиш реакцияларининг ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг комплекс жадал муолажа анъанавий ёндашувларига нисбатан регресс даражасида сезиларли фарқи билан гепатоцитларнинг асосий функцияларини мультифокал ўрнини босиш сифатини сезиларли даражада яхшилашга ёрдам беради.

4. Ўткир гепатоцеллюляр етишмовчиликни жадал муолажа жараёнида детоксификация функциясининг тизимли комплекс протезлаш ҳисобига жигарни фаол алмашинувдан вақтинча узиб қўйиш, барча ўзига хос кўрсаткичларни стандарт ёндашувларга нисбатан муолажаларнинг 10-чи суткасига келиб сезиларли даражада яхшилашга, гемостаз тизимидаги бузилишларни тўлиқ тузатиш самарасини оширишга имкон берди. ПТИ - $86,1 \pm 18,9$ ва $62,6 \pm 14,4$; АПТТ - $29,4 \pm 10,2$ ва $39,7 \pm 13,2$; фибриноген - $3,1 \pm 1,6$ ва $2,4 \pm 1,1$; тромбоцитлар – $201,2 \pm 64,6$ ва $162,1 \pm 49,4$; ВСК - $6,1 \pm 1,6$ ва $6,8 \pm 1,1$;

$p < 0.05$) ва шу билан ушбу патологияга хос геморрагик асоратларни ривожланиш хавфини камайтиради.

5. Турли хил этиологияли ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигининг ривожланиши Т- ва В-лимфоцитлар популяцияси таркибидаги ўзига хос пасайиш ва иммун тизимини супрессияси билан бир неча функционал аъзо эндоген интоксикацияси шароитида иккиламчи иммунитет танқислиги шаклланишини келтириб чиқаради, шунингдек, жигар ва мия тўқималарига АБЛ нинг ортиши туфайли тузилмалардаги прогрессив деструкция ва некроз жараёни билан намоён бўлади.

6. Ўткир гепатоцеллюляр етишмовчилик синдромининг устунлиги билан бир неча аъзолар дисфункцияси шароитида жигар функциясини комплекс протезлаш, экстракорпорал детоксификация усулларини алоҳида қўллашга ($p < 0,05$) нисбатан хужайра иммунитетини (СД3+, СД4+, СД8+, ИРИ, СД20+) кўрсаткичларини ўсиш динамикасини сезиларли даражада яхшилашга имкон беради, шу билан бирга АБЛ даражасининг жигар ТА га нисбатан асосий гуруҳдаги 3.1 ± 2.4 га таққослаш гуруҳидаги 5.2 ± 3.7 га қарши ($p < 0.05$) ва мия тўқималаридаги 3.7 ± 1.4 г қарши $2.4 \pm 1,2$ гача ($p < 0.05$) сезиларли даражада пасайиши кузатилган.

7. Гепатоцеллюляр ва умуман, бир неча функционал аъзолар дисфункцияси даражасини текширишнинг ўзига хос кўп параметрли тизимлари бўйича ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилиги оғир кечишини динамик баҳолаш экстракорпорал детоксификацияга комплекс ёндашувнинг юқори самарасини кўрсатди, у APACHE II шкалалари бўйича жадал муолажанинг 10-чи суткасига келиб кўрсаткичларнинг анъанавий даволаш гуруҳида $12,9 \pm 2,4$ баллга қарши $6,4 \pm 1,8$ гача ($p < 0,05$), SOFA - $8,3 \pm 2,2$ баллга қарши $2,7 \pm 0,8$ гача ($p < 0,05$), MELD - $23,4 \pm 2,9$ баллга қарши $16,7 \pm 2,8$ гача ($p < 0,05$) сезиларли даражада пасайишини таъминлади, онг ҳолати GSS шкаласи бўйича $11,4 \pm 1,5$ баллга қарши $13,3 \pm 1,4$ гача ($p < 0.05$) яхшиланди.

8. Ўткир декомпенсацияланган жигар етишмовчилигида экстракорпорал детоксификацияга комплекс ёндашувни қўллаш бир неча функционал аъзолар дисфункциясининг регресс кўрсаткичини $51,2\%$ дан $74,6\%$ гача оширишга, ўлим кўрсаткичини $47,8\%$ дан $25,4\%$ гача камайтиришга имкон берди ($p = 0,013$), шу билан бирга тирик қолганларнинг кумулятив улуши, 30 суткага қадар бўлган муддатда асорат турига қараб, ALF да - асосий гуруҳда $88,4\%$ ва таққослаш гуруҳида $69,0\%$ ни ($p = 0,042$), ACLF да мос равишда $23,5\%$ га қарши $53,6\%$ ни ($p = 0,048$) ташкил этди.

9. Морфологик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, жигар функциясини протезлашда комплекс ёндашувни қўллаш гепатоцитларнинг дистрофияси, некрози ва яллиғланиш инфильтрацияси каби патоморфологик ўзгаришларнинг намоён бўлиш даражасини сезиларли даражада пасайтиради ва умуман олганда фибрознинг оғирлик даражаси гистологик индексининг регрессига ёрдам беради.

10. Гепаторенал синдромнинг ёндош аломатларисиз ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларда альбуминнинг 2% концентрациясини қўллаган ҳолда такомиллаштирилган гемодиальтрация усули $86,8\%$

ҳолларда ЎЖЕ барқарор регрессига эришишга имкон берди, алоҳида жадал муолажада эса бу кўрсаткич 58,1% ни ташкил этди, ўз навбатида, даволашнинг кейинги ижобий самараси билан экстракорпорал детоксификациянинг бошқа усуллари кўллаш зарурати билан патологик жараённинг авж олиши мос равишда беморларнинг 7,9% ва 29,0% да қайд этилди ва ўлим даражаси 5,3% ва 12,9% ни ташкил этди ($p=0,025$).

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.ВАХИДОВА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА**

ИСМАИЛОВ ЕРКИНБЕК ЛЕСБЕКОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОРГАНОЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**14.00.32 – Трансплантология и искусственные органы
14.00.37 – Анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.3.DSc/Tib471.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант: **Ибадов Равшан Алиевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Султаналиев Токан Анарбекович**
доктор медицинских наук, профессор

Сатвалдиева Эльмира Саматовна
доктор медицинских наук, профессор

Хакимов Мурод Шавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Научный Центр Хирургии имени академика М.А.Топчубашева (Республика Азербайджан)**

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании разового Научного совета при Научном совете DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за № 121). Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2020 года).

Ф.Г. Назиров
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор,
академик

А.Х. Бабаджанов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.В. Девятов
Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Острая печеночная недостаточность (ОПН) является одним из сложных критических состояний с высоким уровнем смертности. В настоящее время определено два типа этого симптомокомплекса: «ОПН вследствие быстро прогрессирующего ухудшения функции печени при отсутствии ранее существовавших заболеваний печени - Acute liver failure (ALF) и ОПН, развившаяся на фоне терминальной стадии хронической диффузной патологии печени - Acute-on-chronic liver failure (ACLF)»¹. В отличие от хронической декомпенсации функции печени, в частности, на фоне цирроза печени, «показатель трехмесячной летальности при ОПН увеличивается с 5-14% до 22-79%»². Соответственно в ряде случаев единственным вариантом лечения остается только проведение экстренной пересадки печени, выполнение которой может быть существенно ограничено ввиду низкого обеспечения донорскими органами при развитой программе трупной трансплантации или отсутствие возможности для родственной трансплантации. На фоне высокой вероятности неблагоприятного исхода полиорганной дисфункции с преобладанием проявлений ОПН «возрастает актуальность включения в комплекс интенсивной терапии различных вспомогательных методик, обеспечивающих временное замещение функции гепатоцитов, эффективность которых может быть направлена как на полноценную коррекцию ОПН, так и на пролонгирование этапа ожидания трансплантации печени в случаях необратимого прогрессирования основного патологического процесса»³. За последние два десятилетия было введено несколько систем искусственной поддержки печени с подтвержденной эффективностью. Однако, фактор отсутствия единых точных рекомендаций по способу протезирования, срокам начала и этапам искусственной поддержки печени сохраняет проблему улучшения эффективности лечения больных с ОПН в разряде остроактуальных.

В мировой практике проводится целый ряд целевых научных исследований, направленных на изучение патогенетических аспектов развития ОПН с определением специфического влияния методов экстракорпоральной поддержки на различные функции гепатоцитов, продолжают рандомизированные контролируемые исследования для верификации оптимального варианта протезирования с учетом прогностического значения полиорганной дисфункции, динамики проявлений степени активности некротических процессов и соответственно активации

¹ Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Apr;25(2):187-191.

² Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJW, Antoniadou CG, Possamai LA. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol*. 2018 Dec 14;9:2948. doi: 10.3389/fimmu.2018.02948. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30619308; PubMed Central PMCID: PMC6302023.

³ Ramzan M, Iqbal A, Murtaza HG, Javed N, Rasheed G, Bano K. Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Cureus*. 2020 Feb 24;12(2):e7087. doi: 10.7759/cureus.7087. PubMed PMID: 32226688; PubMed Central PMCID: PMC7096002.

системы регенерации клеток печени. Особый интерес вызывает вопрос изучения роли специфической активации иммунной системы, в частности, системы комплемента, экспрессии различных интерлейкинов, а также экспериментальные исследования возможности усиления процессов регенерации тканей печени с использованием стволовых клеток.

На современном этапе развития отечественного здравоохранения проводится множество мер, направленных на улучшение результатов лечения больных с ОПН. В этом направлении, в частности, в улучшении качества интенсивной терапии с включением различных методов экстракорпоральной поддержки функции печени, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты по комплексной оценке эффективности протезирования функции гепатоцитов при различных типах ОПН. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности⁴. Реализация данных задач, в том числе, улучшение результатов лечения больных с острой печеночной недостаточностью различного генеза путем совершенствования методологических подходов к комплексному протезированию функции печени, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 7 декабря 2018 года и Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров за №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.⁵ Научно-исследовательские работы, направленные на улучшение качества

⁴ Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

⁵ Обзор международных научных исследований проведен с использованием следующих источников: Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK et al. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology Int.* 2019 Jul;13(4):353-390. doi: 10.1007/s12072-019-09946-3. Epub 2019 Jun 6. Erratum in: *Hepatology Int.* 2019 Nov;13(6):826-828. PubMed PMID: 31172417; PubMed Central PMCID:

оказываемой высокотехнологичной медицинской помощи больным с ОПН, проведены многими ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе в Division of Gastroenterology and Hepatology, Rutgers New Jersey Medical School (Newark, USA), Division of Transplantation and Hepatobiliary Diseases, Lahey Hospital and Medical Center (Burlington, USA), Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (France), Department of Hepatology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital (Copenhagen, Denmark), Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals (Geneva, Switzerland), Critical Care, Shifa International Hospital (Islamabad, PAK), National University Health System (Singapore), Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences (New Delhi, India), Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine (Seoul, South Korea), Translational Hepatology Institute Capital Medical University, Beijing You'an Hospital (Beijing, China), Department of Medicine, Hospital Selayang (Selangor, Malaysia), Department of Medicine, Ankara University School of Medicine (Ankara, Turkey), Казахском национальном медицинском университете им.С.Д.Асфендиярова (Алматы, Казахстан) и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова (Ташкент, Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по улучшение результатов лечения больных с ОПН путем совершенствования методологических подходов к комплексному протезированию функции печени, предложены различные решения, в том числе: доказано, что общей характерной чертой для всех вариантов ОПН является потеря печеночно-клеточной функции, степень которой превышает регенеративную способность печени, а гибель гепатоцитов приводит не только к развитию специфических проявлений синтетической дисфункции, но и вызывает усиленный врожденный иммунный ответ (Division of Integrative Systems Medicine and Digestive Disease, Imperial College London, London, United Kingdom); определено, что в настоящее время золотым стандартом лечения ОПН является трансплантация печени, однако вследствие нехватки органов требуется проведение других методов терапии, включая различные методы экстракорпорального протезирования функции печени, трансплантацию

PMC6728300; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003. PubMed PMID: 28417882; Artzner T, Michard B, Weiss E et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: stratifying utility based on pre-transplantation factors. *Am J Transplant.* 2020 Mar 17. doi:10.1111/ajt.15852; Ramzan M, Iqbal A, Murtaza HG et al. Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Cureus.* 2020 Feb 24;12(2):e7087; Krishnarao A, Gordon FD. Prognosis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020 May;24(2):219-229. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.004. Epub 2020 Mar 2. Review. PubMed PMID: 32245529; Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 14;26(2):219-245. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.219. PubMed PMID: 31988586; PubMed Central PMCID: PMC6962432; Patel P, Okoronkwo N, Pysopoulos NT. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018 May;22(2):419-427. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.011. Epub 2018 Feb 9. Review. PubMed PMID: 29605076.

гепатоцитов и стволовых клеток (Division of Gastroenterology and Hepatology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA); установлено, что среди искусственных методов протезирования функции печени наиболее изученной является система возвратной молекулярной адсорбции - альбумин опосредованный метод гемодиафильтрации (Molecular adsorbent recirculating system, MARS), который эффективно очищает некоторые токсичные соединения и вызывает значительное улучшение клинико-биохимических показателей, но преимущества этой методики по-прежнему до конца не доказаны (определено, что применение системы поддержки функции печени, таких как MARS и плазмаферез, могут временно улучшить системную гемодинамику и степень энцефалопатии, при этом роль этих методик в аспекте выживаемости больных с ОПН остается неизвестной (Department of Hepatology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark); установлено, что в настоящий период нет точных рекомендаций по эффективным методам и срокам начала проведения искусственной поддержки печени, а будущие перспективы применения этих систем во многом зависят от результатов дальнейших клинических исследований (Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland)

В настоящий период в мире продолжают исследования по улучшению результатов лечения пациентов с тяжелой острой гепатоцеллюлярной недостаточностью. Неуклонный рост данного контингента больных, неоднозначность подходов в вопросах лечебной тактики и неудовлетворительные результаты лечения определяют необходимость дальнейшей разработки клинических аспектов данной патологии с учетом возможностей современных методов экстракорпоральной поддержки функции печени. Развитие технологий искусственной поддержки основных функций гепатоцитов, современные достижения интенсивной терапии и реаниматологии позволяют изучать проблему лечения больных с декомпенсированной ОПН с новых позиций.

Степень изученности проблемы. В настоящий период согласно исследованиям «European Association for the Study of the Liver (EASL)» по ведению острой (молниеносной) печеночной недостаточности, термин «острая печеночная недостаточность (ALF)» часто употребляют для интерпретации любых быстро развившихся эпизодов дисфункции печени, однако в практической гепатологии к этому состоянию относят «строго определенный редкий синдром, характеризующийся внезапным ухудшением биохимических показателей функции печени без предшествующего ее хронического заболевания и сопровождающийся коагулопатией печеночной этиологии и явным снижением уровня сознания вследствие печеночной энцефалопатии»⁶. В свою очередь, ОПН, развившаяся на фоне терминальной стадии хронической диффузной патологии печени получила определение -

⁶ European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003. PubMed PMID: 28417882.

Acute-on-chronic liver failure (ACLF). Данное разделение вариантов развития ОПН получило широкое одобрение только после оценки результатов нескольких проспективных исследований, проведенных под эгидой рабочей группы Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) в сотрудничестве с учеными EASL. В странах Евросоюза данные о частоте и распространенности ОПН до сих пор не регистрируются. При этом анализ данных об ортотопической трансплантации печени (ОТП) показывает, что «ОПН является основным показанием к ОТП только в 8% случаев, из которых в 19% случаев причиной ОПН стала вирусная инфекция, в 18% - лекарственное поражение, в 4% - токсическое поражение, в 3% - послеоперационные осложнения и травмы, в 56% - другие причины, в т.ч. неустановленные»⁷. На этом фоне достижения современной гепатологии до настоящего времени не позволили существенно снизить показатели летальности при ОПН. «Даже при развитой трансплантологической службе и возможностях интенсивной терапии смертность от этого осложнения может достигать 50-90%»⁸⁹.

На сегодняшний день, ведущие ассоциации по изучению печени EASL (2017) и APASL (2019) едины в том, что основными целями терапии ОПН являются: поддержание функции печени, предупреждение или сведение к минимуму развития вторичных внепеченочных осложнений, а одной из главных задач можно считать возможность либо полного замещения органа путем трансплантации трупной или доли родственной печени, либо создание условий для временного протезирования функции гепатоцитов¹⁰. Первые полученные положительные результаты дали толчок к созданию различных вариантов экстракорпоральных систем поддержки печени¹¹. Так, например, гемодиализ моделирует основные механизмы нормального функционирования почки – фильтрацию и реабсорбцию, что и обеспечивает выведение водорастворимых веществ. Однако, несмотря на снижение аммиака в крови, что приводило к уменьшению степени энцефалопатии у 85% пациентов, тем ни менее выживаемость не повышалась, что по мнению W.Laleman с соавт. (2012) было связано с удалением только водорастворимых

⁷ Germani G, Theocharidou E, Adam R et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):288-96. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.017. Epub 2012 Apr 18. PubMed PMID: 22521347.

⁸ Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1523-31. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1523. Review. PubMed PMID: 26819519; PubMed Central PMCID: PMC4721985.

⁹ Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 14;21(42):12125-40. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12125. Review. PubMed PMID: 26576097; PubMed Central PMCID:PMC4641130.

¹⁰ Patel P, Okoronkwo N, Pysopoulos NT. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018 May;22(2):419-427. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.011. Epub 2018 Feb 9. Review. PubMed PMID: 29605076.

¹¹ Karvellas CJ, Stravitz RT, Fontana RJ, Ganger D, Lee WM; US Acute Liver Failure Study Group. Comment on: MARS System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. *Ann Surg.* 2018 Dec;268(6):e63-e64. doi:10.1097/SLA.0000000000002609. PubMed PMID: 29166358.

токсинов с малым молекулярным весом¹². В последующем, применение нового поколения фильтрационной мембраны дали обнадеживающие результаты, оставляя метод, как вариант выбора определенных клинических ситуациях. На сегодняшний день, наиболее широкое применение при лечении ОПН получили MARS, SPAD (Single-Pass Albumin Dialysis) и FPSA или Prometheus (сепарация и адсорбция фракционированной плазмы). Во многих исследованиях отмечено, что первые процедуры MARS продемонстрировали уникальные свойства данного метода. У большинства больных наблюдался регресс ПЭ, снижение уровня билирубина, отмечена положительная динамика в показателях коагулограммы и стабилизация гемодинамики. Как альтернатива более сложным устройствам была разработана система SPAD. Это простейшее устройство для искусственной печени, которое можно применять в любом отделении интенсивной терапии. Однако, следует также отметить, что несмотря на обнадеживающие результаты применения этих систем, до сих пор остается открытым вопрос, зависит ли эффективность искусственной поддержки печени от тяжести печеночной недостаточности или от интенсивности этого лечения, или и от комплексного их применения¹³. Другим актуальным вопросом сохраняется эффективность этих методик в плане выживаемости¹⁴. Так, Bañares R с соавт. (2019) отмечает, что различные варианты протезирования функции печени хорошо переносятся, однако рандомизированные контролируемые исследования не показали улучшения выживаемости у пациентов с ALF и ACLF¹⁵. Соответственно требуется дальнейшее проведение клинических исследований для обоснования эффективности применения различных методик экстракорпорального протезирования функции печени.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что основная стратегия лечения печеночной недостаточности заключается в поддержании утраченных функций печени до возможной спонтанной регенерации печени или до трансплантации. Развитие современной медицины в области экстракорпоральной детоксикации предоставляет возможность успешного лечения этого крайне тяжелого контингента пациентов, а накопленный опыт по применению высокотехнологичных систем экстракорпорального протезирования функции печени позволяет продолжить исследования по оценке целесообразности их использования, конкретизации клинических ситуаций для которых они принципиальны и оптимизации методов и сроков их включения в комплекс интенсивной терапии.

¹² Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:523–537. doi: 10.1586/egh.11.47.

¹³ García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade?. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):109. Published 2018 Nov 15. doi:10.1186/s13613-018-0453-z.

¹⁴ Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(2):219–245. doi:10.3748/wjg.v26.i2.219

¹⁵ Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819879565. Published 2019 Sep 27.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова» и Казахского национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова.

Целью исследования является улучшение результатов лечения острой печеночной недостаточности различного генеза путем совершенствования методологических подходов к комплексному протезированию функции печени.

Задачи исследования:

провести факторный анализ эффективности заместительного протезирования функции гепатоцитов при проведении сеансов альбуминового диализа (MARS) и гемодиализации (ГДФ);

изучить частоту летальности при проведении MARS и ГДФ в зависимости от типа и тяжести острой печеночной недостаточности;

в сравнительном аспекте изучить динамику биохимических показателей крови при комплексной экстракорпоральной детоксикации;

определить эффективность предложенной методики протезирования детоксикационной функции печени на нарушения в системе гемостаза;

изучить состояние клеточного иммунитета на фоне критических состояний с преобладанием синдрома острой декомпенсированной печеночной недостаточности;

уточнить влияние комплексного протезирования функции гепатоцитов на динамические показатели клеточного иммунитета и антигенсвязывающих лимфоцитов к тканям печени и мозга;

изучить тяжесть течения полиорганной дисфункции на фоне острой печеночной декомпенсации по специализированным многопараметрическим системам оценки прогноза;

оценить эффективность предложенного комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации в аспекте выживаемости при острой печеночной недостаточности;

провести морфологическую оценку степени патоморфологических проявлений в зависимости от типа острой печеночной недостаточности;

оценить эффективность предложенной методики альбуминового диализа при субкомпенсированном течении острой печеночной недостаточности.

Объектом исследования являлись у 186 больных с острой печеночной недостаточностью, пролеченных за 2011-2020 гг. в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр имени акад. В.Вахидова» и Городской клинической больнице №4 г.Алматы в сотрудничестве с кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом неотложной скорой помощи Института последипломного образования и Казахским национальным медицинским университетом им. С.Д.Асфендиярова.

Предмет исследования составляют анализ эффективности комплексного применения экстракорпорального протезирования функции печени при острой гепатоцеллюлярной недостаточности с учетом верификации в динамике различных клинико-биохимических проявлений, оценки тяжести течения основного процесса в зависимости от этиологического фактора и специализированной программы интенсивной терапии.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: общеклинические (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма), специальные (иммуногистохимические, морфологические) и статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены клинико-биохимические параллели прогрессирования острой декомпенсированной печеночной недостаточности с верификацией степени функциональной депрессии гепатоцитов с учетом патологических изменений специфических маркеров детоксикации, синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительной реакции;

выявлено, что временное выключение печени из активного обмена за счет системного комплексного протезирования детоксикационной функции оказывает выраженное корригирующее влияние на специфические нарушения в системе гемостаза, характерные для острой гепатоцеллюлярной недостаточности;

доказано, что развитие острой декомпенсированной печеночной недостаточности различной этиологии обуславливает формирование вторичного иммунодефицита на фоне полиорганной эндогенной интоксикации с характерным снижением содержания популяций Т- и В-лимфоцитов и супрессией системы иммунитета;

определено, что комплексное протезирование функции гепатоцитов на фоне мультиорганной недостаточности характеризуется регрессом патологического формирования антигенсвязывающих лимфоцитов к тканям печени и мозга, и соответственно снижает их влияние на процессы деструкции и некроза в этих структурах;

уточнены патогенетические особенности проявлений полиорганной дисфункции при острой функциональной печеночной декомпенсации с динамической оценкой показателей специфических многопараметрических систем верификации степени тяжести состояния и прогноза заболевания на фоне различных вариантов комплексной интенсивной терапии;

уточнены патоморфологические особенности влияния комплексного протезирования функции печени на степень проявления различных вариантов дистрофии гепатоцитов, некроза и гистологического индекса тяжести фиброза в зависимости от типа острой печеночной недостаточности;

усовершенствована методика гемодиализации с применением перфузии диализирующего раствора, основанного на 2%-концентрации альбумина, для проведения экстракорпоральной детоксикации при

печеночной недостаточности без сопутствующих проявлений гепаторенального синдрома.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

уточнены особенности воздействия изолированного применения различных вариантов заместительного протезирования функции гепатоцитов на основные клинико-биохимические маркеры тяжести течения острой декомпенсированной печеночной недостаточности (интоксикация, цитолиз, холестаза, воспаление, нарушение иммунной системы и гемостаза);

доказано, что комбинация методик экстракорпоральной детоксикации и фотомодификации крови способствует существенному улучшению качества комплексного лечения острой декомпенсированной печеночной недостаточности за счет мультифокального замещения основных функций гепатоцитов с регрессом маркеров интоксикации, цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительной реакции;

определено, что при острой гепатоцеллюлярной недостаточности временное выключение печени из активного обмена за счет системного комплексного протезирования детоксикационной функции позволяет быстро и эффективно провести полноценную коррекцию нарушений гемостаза со снижением риска развития специфических геморрагических осложнений;

уточнено состояние клеточного иммунитета при острой декомпенсированной печеночной недостаточности с определением влияния комплексного протезирования функции гепатоцитов на степень регресса вторичного иммунодефицита с восстановлением популяций Т- и В-лимфоцитов;

доказано, что при критических состояниях с преобладанием синдрома острой декомпенсированной печеночной недостаточности комплексное протезирование функции гепатоцитов способствует существенному снижению формирования антигенсвязывающих лимфоцитов к тканям печени и мозга с более быстрым подавлением степени активности их патологического действия;

определено, что включение в комплекс интенсивной терапии методики многокомпонентного протезирования функции печени обеспечивает улучшение результатов экстракорпоральной детоксикации с более ранним регрессом проявлений полиорганной недостаточности, верифицированных посредством оценки прогноза исхода заболевания по специфическим балльным системам;

раскрыты преимущества комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации в аспекте увеличения показателя регресса полиорганной дисфункции, сокращения летальности и прироста кумулятивной доли выживших в зависимости от типа острой печеночной недостаточности;

доказано влияние комплексного протезирования функции печени на регресс степени активности таких патоморфологических проявлений как дистрофия гепатоцитов, некроз и гистологический индекс тяжести фиброза, что обусловлено стимулированием процессов регенерации;

предложена методика проведения экстракорпорального замещения функции гепатоцитов путем применения 2% раствора альбумина, позволившая обеспечить эффективную детоксикацию при субкомпенсированном течении печеночной недостаточности различного генеза;

усовершенствован алгоритм выбора оптимального способа экстракорпоральной детоксикации, основанный на учете типа гепатоцеллюлярной дисфункции и степени тяжести течения основного патологического процесса с прогностической оценкой риска летальности.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния больных, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Исследование проведено на достаточном количестве клинического материала. Методы решения рассмотренных в диссертации проблем основываются на современных научно-практических представлениях и подходах к диагностике и интенсивной терапии больных с ОПН. Решение рассмотренных задач выполнено современными апробированными методами медицинской статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение патогенетических аспектов прогрессирования острой декомпенсированной печеночной недостаточности с верификацией степени функциональной депрессии гепатоцитов с учетом патологических изменений специфических маркеров детоксикации, а также за счет оценки влияния на эти показатели специализированной программы интенсивной терапии с включением методики комплексного протезирования функции печени.

Практическая ценность работы заключается в том, что уточнены особенности воздействия изолированного применения различных вариантов заместительного протезирования функции гепатоцитов на основные клинико-биохимические маркеры тяжести течения острой декомпенсированной печеночной недостаточности, что позволило усовершенствовать алгоритм выбора оптимального способа экстракорпоральной детоксикации, основанный на учете типа гепатоцеллюлярной дисфункции и степени тяжести течения основного патологического процесса.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению качества оказываемой высокотехнологичной помощи больным с острой печеночной недостаточностью:

разработаны методические рекомендации «Комплексное экстракорпоральное протезирование функции печени и интенсивная терапия при острой печеночной недостаточности» (справка Министерства здравоохранения №8н-з/180 от 9 декабря 2020 года). Разработанный алгоритм интенсивной терапии, основанный на учете типа гепатоцеллюлярной

дисфункции и степени тяжести течения основного патологического процесса с прогностической оценкой риска летальности, позволил оптимизировать лечебно-диагностическую тактику и сократить частоту летальности;

полученные научные результаты по улучшению качества оказываемой лечебной помощи больным с острой печеночной недостаточностью внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени акад. В.Вахидова, в клинику Андиганский областной многопрофильный медицинский центр, в городскую клиническую больницу №7 города Алматы (Республика Казахстан) (справка Министерства здравоохранения №8н-з/180 от 9 декабря 2020 года). Применение комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности позволило увеличить показатель регресса полиорганной дисфункции с 51,2% до 74,6%, сократить частоту летальности с 47,8% до 25,4%, при этом кумулятивная доля выживших в зависимости от типа осложнения в сроки до 30 суток возросла с 69% до 88,4% при ALF и с 23,5 до 53,6% при ACLF.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 34 научных работ, в том числе 10 журнальных статей, 8 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Эволюция взглядов и современные тенденции в лечении острой гепатоцеллюлярной недостаточности различного генеза»** приведен обзор литературы, состоящий из трех подглав, где отражены вопросы, посвященные классификационным критериям, этиологическим и патогенетическим аспектам развития острой печеночной недостаточности, особенностям ее клинического течения, современным тенденциям и принципам органозамещения с подробной характеристикой различных экстракорпоральных методов детоксикации.

Вторая глава «**Клиническая характеристика материала и примененных методов исследования**» посвящена характеристике больных, а также использованным методам исследования. Диссертационное исследование выполнено в рамках мультицентрового анализа, основанного на международном сотрудничестве между Казахским национальным медицинским университетом им. С. Д. Асфендиярова - кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом неотложной скорой помощи Института последипломного образования с клиническим материалом из Городской клинической больницы №4 г. Алматы (Республика Казахстан) и ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова» - отделение реанимации и интенсивной терапии.

В исследование включены результаты интенсивной терапии с применением различных методов экстракорпоральной детоксикации у 186 больных с ОПН, пролеченных за 2011-2020 гг. В основу научного поиска положено два направления:

Первое направление - Оценка эффективности применения системного протезирования детоксикационной функции печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности. В данное исследование включено 117 больных, разделенных на две группы. В основную группу включен 71 пациент, из которых ОПН без хронического диффузного процесса в печени (ALF) определена у 43 больных, а на фоне цирроза печени (ACLF) – 28 пациентов. В группу сравнения включено 46 пациентов, также распределенных по типу ОПН: ALF - 29 больных и ACLF – 17 пациентов.

Второе направление - Оценка эффективности усовершенствованного способа гемодиализации (ГДФ), основанной на принципе Single pass albumin dialysis (SPAD), для экстракорпорального замещения функции гепатоцитов при субкомпенсированном течении печеночной недостаточности различного генеза – 69 пациентов. С включением в комплекс интенсивной терапии предложенной методики SPAD пролечено 38 пациентов, распределенных по типу ОПН: ALF - 18 больных и ACLF – 20 пациентов. В группу сравнения для этого исследования включен 31 пациент со средней степенью тяжести течения ОПН, которым исходно проводили только интенсивную терапию, с ALF было 13 больных и с ACLF – 18 пациентов.

Отличительной особенностью в основной группе первого направления исследования стало включение в комплекс интенсивной терапии системного протезирования детоксикационной функции печени, которое состояло из следующих методик:

- Экстракорпоральная детоксикация с последовательным применением методик альбуминового диализа на аппарате MARS (Molecular adsorbent recirculating system, Gambro, Германия), гемодиализация (ГДФ) на аппарате Multifiltrate (Fresenius, Германия), плазмафереза на аппарате Haemonetics (США). В группе сравнения в комплексе интенсивной терапии применены изолированно методики MARS – 24 пациента и ГДФ – 22 больных.

- Экстракорпоральная дезинтоксикация с последовательным применением методик внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) на аппарате лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК» (Adamant Group, Казахстан) и ультрафиолетового облучения крови на аппарате «Матрикс-ВЛОК» с излучающей головкой МС-ВЛОК-365. Основной целью включения лазеротерапии было усиление эффективности комплексного протезирования детоксикационной функции печени.

Распределение пациентов по этиологическому фактору тяжелого течения ОПН: токсический гепатит – 15,5%; острый вирусный гепатит В – 6,5%; цирроз печени – 37,0%, сепсис – 10,9%; абдоминальный сепсис – 21,7%; ожоговая болезнь – 8,7%. При субкомпенсированной ОПН причинами поражающих печеночную паренхиму, явились: токсический гепатит – 16,1%; острый вирусный гепатит В – 19,4%; цирроз печени – 41,9%, развитие полиорганной недостаточности (ПОН) после кардиохирургических вмешательств – 22,6%.

Отмечено, большее количество ОПН у мужчин -103 (55,4%) против 83 (44,6%) – у женщин. Наибольший процент составляли лица трудоспособного возраста.

В третьей главе диссертации **«Факторный анализ эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности»** приведены результаты изучения влияния методик альбуминового диализа и гемодиализации на основные клинико-биохимические параметры и на полиорганную дисфункцию организма при ОПН. По динамике снижения общего билирубина в крови, уже на 5 сутки после применения MARS отмечено достоверное снижение данного показателя по сравнению с ГДФ. Все динамические параметры отражены в табл. 1. Достоверное улучшение показателя международного нормализованного отношения (МНО), отмечено только после применения MARS на 10 сутки, тогда как показатель протромбинового индекса (ПТИ), после применения MARS достоверно начал улучшаться на 7 сутки, а после ГДФ, на 10 сутки.

Факторный анализ особенностей заместительного протезирования функции гепатоцитов показал, что при ОПН регресс патологических маркеров интоксикации и синдрома цитолиза более выражен при проведении MARS.

Тогда как для ГДФ более характерно влияние на коррекцию показателей воспалительного процесса и нарушений иммунной системы, а также некоторых маркеров почечной дисфункции, в свою очередь улучшение некоторых параметров гемостаза характеризовалось равноценным эффектом.

С целью детализации сравнения этих двух методик, использованы интегральные шкалы (APACHE II, SOFA, Glasgow Scoring System, MELD), которые наиболее часто используются в реаниматологии и трансплантологии, для оценки тяжести исходного состояния пациентов и эффективности проводимой интенсивной терапии. Достоверное улучшение исходных показателей, оцененных по APACHE II, SOFA и MELD, после применения MARS, отмечено уже на 5 сутки, тогда как после ГДФ, эти показатели

достоверно улучшились только на 7-10 сутки. Оценочные критерии по шкале Glasgow Scoring System, после применения MARS, улучшились на 5 сутки, после ГДФ - на 7 сутки (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей детоксикационной функции

Показатель	Значение	Сутки				
		Исходно	3	5	7	10
ГДФ						
Билирубин общий, мкмоль/л	М	344,2	332,6	306,8	275,5	221,5
	δ	65,6	81,3	75,8	69,7	60,2
Мочевина крови, ммоль/л	М	23,4	20,8	19,3	17,1	15,4
	δ	9,3	6,4	6,2	5,5	5,2
Креатинин, мкмоль/л	М	341,2	325,6	252	241,5	188,5
	δ	117,1	107,8	87,8	67,8	54,9
Аммиак, ммоль/л	М	141,3	137,5	125,6	116,4	108,6
	δ	64,2	59,3	55,2	45,4	35,7
АЛТ, Ед	М	1824,6	1762,6	1658,2	1263,5	825,3
	δ	487,4	399,3	334,3	223,2	94,9
АСТ, Ед	М	1591,8	1552,6	1495,3	1443,5	965,4
	δ	451,2	355,2	336,7	256,3	130,5
СРБ мг/л	М	106,8	89,1	77,2	57,8	40,9
	δ	42,1	33,8	30,2	27,0	22,5
МНО	М	1,9	1,9	1,8	1,8	1,5
	δ	1,0	1,5	1,0	1,3	0,4
MARS						
Билирубин общий, мкмоль/л	М	378,4	358,4	322,2	253,9	171,6
	δ	65,2	70,6	65,7	58,5	47,9
Мочевина крови, ммоль/л	М	25,2	24,1	22,7	21,2	19,8
	δ	8,0	6,9	7,2	5,8	5,2
Креатинин, мкмоль/л	М	346,5	352,4	316,4	310,6	273,8
	δ	108,3	94,4	90,3	66,8	50,1
Аммиак, ммоль/л	М	152,4	125,5	108,9	86,5	79,2
	δ	62,9	47,2	38,9	36,3	28,4
АЛТ, Ед	М	1972,6	1665,9	1257,6	1041,9	403,2
	δ	493,9	327,7	245,1	160,4	77,1
АСТ, Ед	М	1603,5	1492,6	1408,8	1184,6	455,4
	δ	415,6	299,2	284,4	193,0	95,8
СРБ мг/л	М	112,4	101,8	94,5	79,7	62,4
	δ	38,5	33,5	32,2	29,3	23,9
МНО	М	46,1	41,3	53,6	58,2	63,3
	δ	14,1	10,1	11,2	11,1	9,0
Примечание:	недостаточно к исходно					
	достаточно к исходно					

Таблица 2

**Динамика баллов по шкалам оценки степени тяжести состояния
больных**

Показатель	Значение	Сутки				
		Исходно	3	5	7	10
ГДФ						
APACHE II, баллы	М	22,7	22,1	20,2	16,8	14,6
	δ	3,9	4,6	4,3	3	2,2
SOFA, баллы	М	11,5	11,2	10,6	9,8	8,9
	δ	2,8	2,3	2,4	2,1	1,9
Glasgow Scoring System, баллы	М	9,2	9,4	9,6	10,2	10,9
	δ	2,1	1,7	1,9	1,6	1,4
MELD, баллы	М	29,3	29,1	28,3	27,4	25,3
	δ	4,2	3,9	4,2	3,6	3,1
MARS						
APACHE II, баллы	М	23,4	20,7	17,1	14,3	11,1
	δ	4,1	5	4,7	3,6	2,6
SOFA, баллы	М	12,6	11,6	9,5	8,9	7,4
	δ	3,2	2,7	2,8	2,9	2,5
Glasgow Scoring System, баллы	М	9,1	9,2	9,8	11,1	12,1
	δ	2,1	1,5	1,7	1,8	1,6
MELD, баллы	М	31,8	29,8	26,7	23,7	20,8
	δ	4,6	3,5	3,9	3,4	2,7
Примечание:		недостоверно к исходу				
		достоверно к исходу				

Следует отметить, что на фоне проведения MARS, у 8 (33,3%) пациентов прогрессировала ОПН, по 7 (29,2%) случаев приходилось на прогрессирование дыхательной, почечная и сердечно-сосудистой недостаточностей, у 5 (20,8%) пациентов имел место ДВС синдром и у 6 (25,0%) пациентов – сепсис. На фоне проведения ГДФ, у 11 (50,0%) пациентов прогрессировала ОПН, по 8 (36,4%) случаев приходилось на прогрессирование дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей, у 9 (40,9%) пациентов имело место нарастание почечной недостаточности, у 7 (31,8%) пациентов - ДВС синдром и у 3 (13,6%) пациентов – сепсис.

Всего у 14 (58,3%) пациентов на фоне MARS, отмечен регресс ПОН и у 10 (45,5%) пациентов на фоне ГДФ, отмечен регресс ПОН. Анализ частоты летальности после ОПН и ПОН в сравниваемых группах показал, что в группе пациентов которой применялся MARS, умерло 10 (41,7%), а в группе

пациентов которой применялась ГДФ, умерло 12 (54,5%). Более полную градацию летального исхода после различных вариантов ЭКДС, можно проследить по показателю зависимости от типа ОПН и балла по шкале MELD. Так, при сумме баллов 25-30 по шкале MELD при ALF летальности после применения MARS не отмечалось, тогда как при ACLF, летальность отмечена в 50,0% случаев. Общая летальность в данной градации по MELD составила 22,2%. При MELD в пределах 31-35 баллов летальность на фоне MARS у пациентов с ALF составила 33,3%, тогда как у пациентов с ACLF – 66,7%. При этом, общая летальность в данной градации по MELD составила 44,4%. При MELD >35 баллов летальность на фоне MARS у пациентов с ALF составила 50,0%, тогда как у пациентов с ACLF – 100%. При этом, общая летальность в данной градации по MELD составила 66,7%.

При сумме баллов 25-30 по шкале MELD при ALF после применения ГДФ летальности также не отмечалось, тогда как при ACLF, летальность отмечена в 66,7% случаев. Общая летальность в данной градации по MELD на фоне ГДФ составила 22,2%. При MELD в пределах 31-35 баллов летальность на фоне ГДФ у пациентов с ALF составила 50,0%, тогда как у пациентов с ACLF – 100%. При этом, общая летальность в данной градации по MELD составила 70,0%. При MELD >35 баллов летальность на фоне ГДФ у пациентов с ALF и с ACLF составляет 100%.

В четвертой главе диссертации **«Комплексное протезирование функций печени и общие принципы интенсивной терапии при острой печеночной недостаточности»** посвящена методикам и этапам системного комплексного протезирования детоксикационной функции печени, которое осуществлялось за счет последовательного применения методов экстракорпоральной детоксикации (альбуминовый диализ и гемодиализация) и гемокоррекции (внутрисосудистое лазерное облучение крови и ультрафиолетовое облучение крови) на фоне традиционной интенсивной терапии. Последовательность применения указанных методик обусловлена, в первую очередь, их недостаточной эффективностью при проведении изолированно. Основным фактором, объединяющим перечисленные методики в один единый комплекс заместительной терапии, является их взаимное дополнение и широкий спектр охвата относительно циркулирующих в крови токсинов и стимуляции компенсаторно-приспособительных механизмов, приводящих к восстановлению функциональной состоятельности ферментных систем и регенерации клеток печени.

Методика осуществляется следующим образом. После диагностики, оценки тяжести состояния на основании комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования проводится мембранный плазмаферез (ПФ) - у пациента эксфузируется до 1 л плазмы, на аппарате АМПд ТТ «Гемофеникс» путем центрифугирования мембранным способом в течение 40 минут, для элиминации из крови высокомолекулярных токсинов, с одновременным восполнением объема циркулирующей крови донорской одногруппной свежезамороженной плазмой из расчета 1/1 – 1/0,5

являющейся источником факторов свертывания и плазмозаменителями, затем подключается альбуминовый диализ в комбинации с гемодиалитацией. Сеанс альбуминового диализа (АлД) –MARS-терапии проводится на аппарате MARS Monitor 1 ТС, в комбинации с продленной вено-венозной гемодиалитацией (ГДФ) на аппарате «Искусственная почка» модели 5008 S». После (ПФ, АлД, ГДФ) подключается внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) - длина волны излучения 0,63 мкм (635 нм), мощность излучения на конце световода 1,5–2 мВт, время воздействия составляет 20 минут за сеанс, с дезинтоксикационной и противовоспалительной целью и ультрафиолетовое облучение крови (УФО) - длина волны 365 нм, мощность излучения на конце световода 1,0 мВт, время воздействия 5 минут. ВЛОК выполнялось в количестве 10 процедур с интервалом в 1 день под контролем показателей гемостаза. Весь комплекс системного протезирования детоксикационной функции печени проводился с интервалом 2 дня с количеством циклов - 3.

В случаях средней степени тяжести ОПН применен альбуминовый диализ с применением 2% раствора альбумина в диализирующем растворе, аналогично принципам, используемым в SPAD системе, сеансы которого проводились на аппарате «Multifiltrate» с применением стандартных пакетированных стерильных растворов на основе бикарбонатного буфера. Ультрафильтрацию в модифицированном варианте SPAD проводили на аппарате Dialog+ (B/BRAUN) с использованием диализатора типа: Fresenius F 7 с продолжительностью сеанса 2,5 ч.

В пятой главе диссертации **«Влияние комплексного системного протезирования детоксикационной функции печени на биохимические показатели, систему гемостаза и состояние клеточного иммунитета»** приведен анализ оценки эффективности применения системного протезирования. В исследование включено 117 больных, разделенных на две группы. Основную группу составили 71 пациент (ALF - 43 больных, ACLF – 28 пациентов) которым выполнено комплексное протезирование функции печени. В группу сравнения включено 46 пациентов, также распределенных по типу ОПН: ALF - 29 больных и ACLF – 17 пациентов.

На 3 сутки после лечения в обеих исследованных группах достоверных изменений в отношении общего белка крови и его альбуминовой фракции, не отмечено. На 7 сутки после лечения в основной группе по всем параметрам отмечено достоверное улучшение данных показателей. Сравнение эффективности лечения в обеих группах по динамике различных показателей приведено на рис. 1.

Изучение показателей неспецифического звена клеточного иммунитета позволило выявить, что у пациентов обеих групп формируется выраженный вторичный иммунодефицит, который характеризовался низкими показателями содержания в крови как Т-лимфоцитов и их субпопуляций, так и В-лимфоцитов.

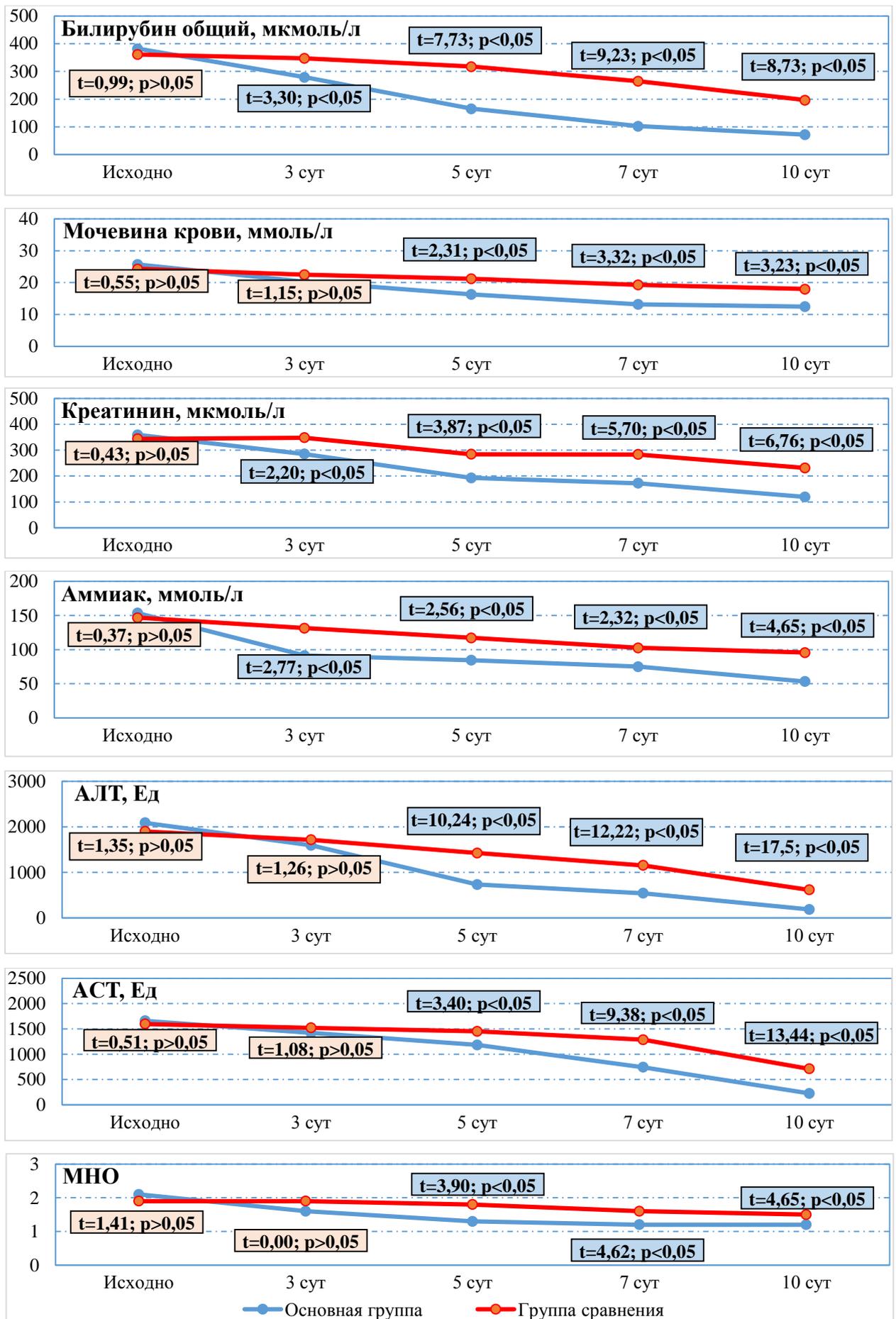


Рис. 1. Динамика показателей в группах сравнения

Отмечено, что у больных с ОПН имеет место повышенное содержание антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к тканевому антигену (ТА) печени и мозга и в несколько раз превышает (\uparrow ИИ=7,81) верхние допустимые границы нормы у здоровых лиц. После лечения на 5 сутки, отмечено достоверное улучшение всех показателей, кроме CD4+, в основной группе и только по одному показателю (АСЛ к ТА печени) в группе сравнения.

В шестой главе диссертации **«Сравнительные результаты интенсивной терапии с комплексным системным протезированием функции печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности»** представлены результаты интенсивной терапии ОПН различного генеза. Динамическая прогностическая оценка тяжести течения ОПН показала высокую эффективность комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации, который обеспечил более существенное снижение показателей уже к 10 суткам интенсивной терапии по шкалам APACHE II до $6,4 \pm 1,8$ против $12,9 \pm 2,4$ баллов ($p < 0,05$) в группе сравнения, SOFA - до $2,7 \pm 0,8$ против $8,3 \pm 2,2$ баллов ($p < 0,05$) соответственно, MELD - до $16,7 \pm 2,8$ против $23,4 \pm 2,9$ баллов ($p < 0,05$) соответственно, с улучшением состояния сознания по шкале Glasgow Scoring System до $13,3 \pm 1,4$ против $11,4 \pm 1,5$ баллов ($p < 0,05$) соответственно. В дальнейшем также отмечена тенденция к улучшению этих показателей с более выраженной динамикой в основной группе.

Сводный анализ по результатам лечения в двух сравниваемых группах показал, что у пациентов основной группы в 15 (21,1%), а у пациентов группы сравнения в 19 (41,3%) случаях, отмечено прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности; дыхательная недостаточность прогрессировала в 11 (15,5%) и 15 (32,6%) случаях соответственно; прогрессирование гепаторенального синдрома отмечено в 12 (16,9%) и 16 (34,8%) случаях соответственно; прогрессирование гепатокардиального синдромов отмечено у 12 (16,9%) и у 15 (32,6%) пациентов, соответственно; ДВС синдром развился у 8 (11,3%) и у 12 (26,7%) пациентов, соответственно; присоединение сепсиса отмечено у 5 (7,0%) пациентов из основной группы и у 9 (19,6%) пациентов из группы сравнения.

Стабилизация статуса без реактивации прогрессирования ПОН отмечена у 36 (50,7%) пациентов основной группы и у 11 (23,9%) пациентов группы сравнения. Реактивация прогрессирования ПОН и улучшение статуса на фоне повторных сеансов отмечено у 17 (23,9%) пациентов основной группы и у 13 (28,3%) пациентов группы сравнения. Реактивация прогрессирования ПОН без дальнейшего улучшения статуса после повторных сеансов, наблюдалась у 18 (25,4%) пациентов в основной группе и у 22 (47,8%) пациентов в группе сравнения. Всего в основной группе пациентов, умерло 18 (25,4%), а в группе сравнения - 22 (47,8%) (табл. 3).

Актуарная кривая выживаемости пациентов с острой декомпенсированной печеночной недостаточностью в сравниваемых группах показала, что кумулятивная доля выживших в основной группе была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе сравнения. Так, к 15 суткам

наблюдения доля выживших в основной группе составила 81,0%, в группе сравнения – 59,0%, а к 30 суткам – 75,0% и 52,0%, соответственно (рис. 2).

Таблица 3

Частота летальности в зависимости от причины ОПН

Причина	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; df=1	
	абс.	%	абс.	%	Значение	p
ALF	5	11,6%	9	31,0%	4,164	0,042
ACLF	13	46,4%	13	76,5%	3,913	0,048
Всего	18	25,4%	22	47,8%	6,266	0,013

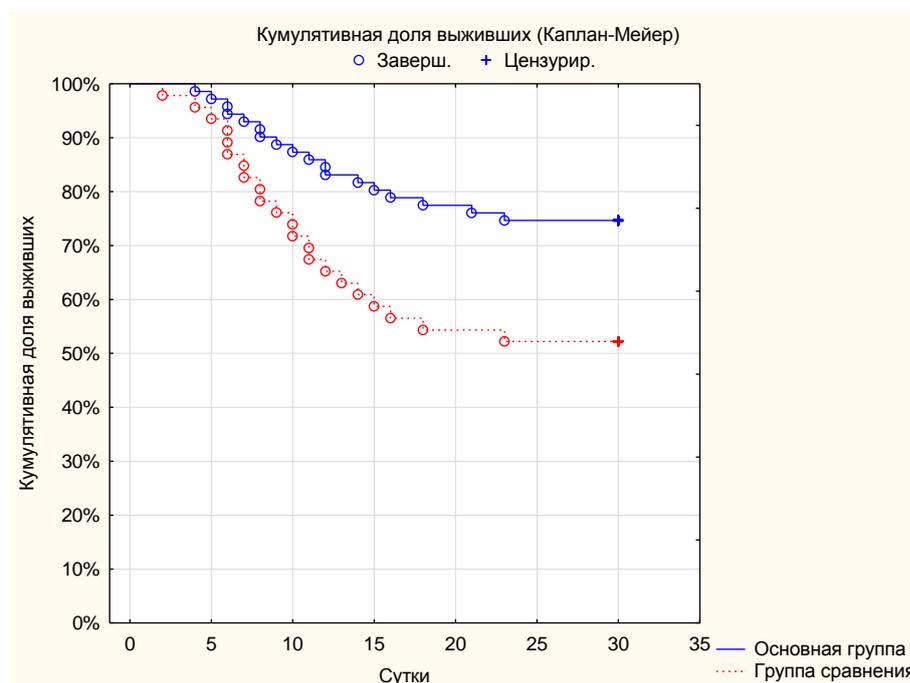


Рис. 2. Кумулятивная доля выживших с острой декомпенсированной печеночной недостаточностью в группах сравнения

В плане исследования эффективности системного комплексного протезирования детоксикационной функции крови на процессы регенерации клеток печени сравнивались результаты гистологического исследования печени у 13 человек в группе сравнения и 18 человек в основной группе. Так, результаты морфологического исследования показали, что применение комплексного подхода к протезированию функции печени достоверно снижает степень проявления таких патоморфологических изменений как дистрофия, некроз и воспалительная инфильтрация гепатоцитов, и в целом способствует регрессу гистологического индекса тяжести фиброза.

В седьмой главе диссертации «**Оценка эффективности методики гемодиализации и оптимизация алгоритма выбора способа экстракорпоральной детоксикации при острой печеночной**

недостаточности» посвящена оценке эффективности усовершенствованного способа гемодиализации (ГДФ), основанного на принципе Single pass albumin dialysis (SPAD), для экстракорпорального замещения функции гепатоцитов при субкомпенсированном течении печеночной недостаточности различного генеза – 69 пациентов. По данным проведенного исследования было доказано, что усовершенствованная методика гемодиализации с применением 2%-концентрации альбумина у пациентов с острой печеночной недостаточностью без сопутствующих проявлений гепаторенального синдрома позволила уже к 5 суткам лечения добиться стойкой стабилизации и регресса патологического процесса в 81,6% случаев (у 31 из 38 больных в группе SPAD), тогда как при проведении изолированной интенсивной терапии у этой категории пациентов этот показатель составил 45,2% (у 14 из 31 пациента) ($\chi^2=16,345$; $df=4$; $p=0.003$). В свою очередь стабильный регресс ОПН отмечен в 86,8% (33 пациента) случаев при включении в комплекс лечения предложенной методики SPAD, тогда как при изолированной интенсивной терапии этот показатель составил 58,1% (18 пациентов), прогрессирование патологического процесса с необходимостью применения других методов экстракорпоральной детоксикации с последующим положительным эффектом лечения составило 7,9% (3 пациента в группе SPAD) и 29,0% (9 больных в группе ИТ), при этом частота летальности составила 5,3% (2 пациента) и 12,9% (4 больных) соответственно ($\chi^2=7,445$; $df=2$; $p=0.025$). Следует отметить, что хорошие результаты применения предложенной методики 2% альбуминового диализа отмечены при отсутствии начальных проявлений развития гепаторенального синдрома у пациентов с показателем креатинина менее 100 мкмоль/л.

Несмотря на большое количество рекомендаций и протоколов применения ЭКДС при ОПН, на основании собственного опыта и результатов исследования, предложен усовершенствованный алгоритм выбора метода экстракорпоральной детоксикации при ОПН (рис. 3). Согласно предложенной тактике, после уточнения типа ОПН (ALF или ACLF), состояние пациентов оцениваются по прогностическим критериям шкалы MELD и показателю почечной дисфункции (креатинин крови, мкмоль/л). При ALF и ACLF, с балльной оценкой по MELD <20 и <18, соответственно, а также показателю креатинина <100 мкмоль/л, удовлетворительный результат может быть достигнут использованием SPAD в предложенном варианте. При ALF, с балльной оценкой по MELD 20-25 и показателем креатинина >100 мкмоль/л, рекомендовано использование ГДФ или MARS. При ACLF, с MELD 18-20 и показателем креатинина >100 мкмоль/л, рекомендовано использование ГДФ. Изолированно методику MARS целесообразно применять у пациентов с ALF при MELD 25-30 и с ACLF при MELD 20-25. Комплексное протезирование функции печени показано у пациентов с ALF при MELD 25-30 и >30, а также у пациентов с ACLF при MELD >30.

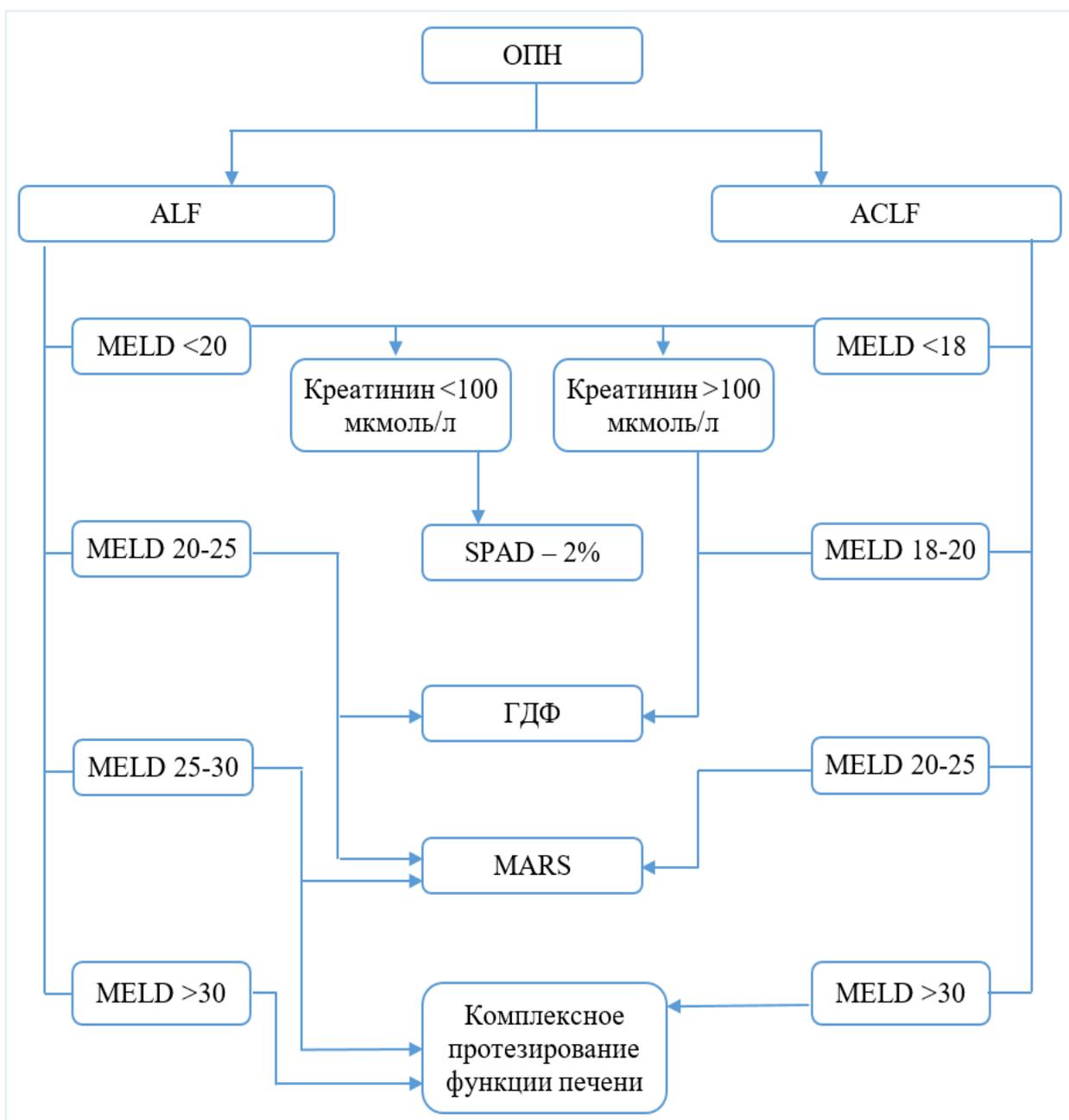


Рис. 3. Алгоритм выбора метода экстракорпоральной детоксикации при острой печеночной недостаточности

Таким образом, факторный анализ результатов интенсивной терапии ОПН, а также предложенная методика комплексного применения протезирования функции печени, позволили оптимизировать алгоритм выбора способа экстракорпоральной детоксикации, основанного на учете типа гепатоцеллюлярной дисфункции (ALF, ACLF) и степени тяжести течения основного патологического процесса с прогностической оценкой риска летальности и потенциальной необходимости в трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Факторный анализ сравнительной эффективности заместительного протезирования функции гепатоцитов показал, что при проведении сеансов альбуминового диализа (MARS) регресс маркеров интоксикации и синдромов холестаза и цитолиза более выражен (снижение общего билирубина на 54,7% против 35,6% - при ГДФ; аммиака на 48,0% и 23,1% соответственно; АЛТ на 79,6% и 54,8% и АСТ на 71,6% и 39,4%; $p < 0,05$), тогда как для ГДФ более характерно влияние на коррекцию показателей воспаления и нарушений иммунной системы (снижение СРБ на 61,7% против 44,5% - при MARS; ЦИК на 30,9% и 22,6%; $p < 0,05$), а также других маркеров полиорганной дисфункции (снижение мочевины на 34,2% против 21,4%; креатинина на 44,8% и 21,0%; $p < 0,05$), при этом отмечено равноценное улучшение параметров гемостаза (снижение МНО на 21,1-26,3% с ростом ПТИ на 29,6-37,3%).

2. Частота летальности при тяжелой острой печеночной недостаточности достоверно не различалась при включении в комплекс интенсивной терапии сеансов MARS (41,7%) или ГДФ (54,5%), при этом проведение альбуминового диализа способствовало снижению доли неблагоприятного исхода при ALF-типе с MELD 31-35 баллов с 50,0% (при ГДФ) до 33,3%, более 35 баллов – со 100% до 50%; при ACLF летальность в группе MARS составила при 25-30 баллах – 50,0%, 31-35 баллов - 66,7% и при более 35 баллов – 100%, тогда как при ГДФ эти значения достигали 66,7-100%.

3. Применение комбинации методик экстракорпоральной детоксикации и фотомодификации крови способствует существенному улучшению качества мультифокального замещения основных функций гепатоцитов с достоверным отличием степени регресса маркеров интоксикации, цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительной реакции по отношению к традиционным подходам к комплексной интенсивной терапии острой декомпенсированной печеночной недостаточности.

4. Временное выключение печени из активного обмена за счет системного комплексного протезирования детоксикационной функции в процессе интенсивной терапии острой гепатоцеллюлярной недостаточности позволило повысить эффективность полноценной коррекции нарушений в системе гемостаза с достоверным улучшением всех специфических показателей к 10 суткам терапии по отношению к стандартным подходам (МНО - $1,2 \pm 0,4$ против $1,6 \pm 0,4$; ПТИ - $86,1 \pm 18,9$ и $62,6 \pm 14,4$; АЧТВ – $29,4 \pm 10,2$ и $39,7 \pm 13,2$; Фибриноген – $3,1 \pm 1,6$ и $2,4 \pm 1,1$; тромбоциты – $201,2 \pm 64,6$ и $162,1 \pm 49,4$; ВСК – $6,1 \pm 1,6$ и $6,8 \pm 1,1$; $p < 0,05$), и тем самым снизить риск развития геморрагических осложнений, характерных для данной патологии.

5. Развитие острой декомпенсированной печеночной недостаточности различной этиологии обуславливает формирование вторичного иммунодефицита на фоне полиорганной эндогенной интоксикации с характерным снижением содержания популяций Т- и В-лимфоцитов и супрессией системы иммунитета, а также проявляется прогрессирующим

процессом деструкции и некроза структур за счет повышения АСЛ к ткани печени и мозга.

6. Комплексное протезирование функции печени на фоне мультиорганной дисфункции с превалированием синдрома острой гепатоцеллюлярной недостаточности позволяет достоверно улучшить динамику увеличения показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, ИРИ, CD20+) по отношению к изолированному применению методов экстракорпоральной детоксикации ($p < 0,05$), при этом отмечено существенное снижение уровня АСЛ к ТА печени до $3,1 \pm 2,4$ в основной группе против $5,2 \pm 3,7$ ($p < 0,05$) в группе сравнения и к ткани мозга - до $2,4 \pm 1,2$ против $3,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$).

7. Динамическая оценка тяжести течения острой декомпенсированной печеночной недостаточности по специфическим многопараметрическим системам верификации степени гепатоцеллюлярной и в целом полиорганной дисфункции показала высокую эффективность комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации, который обеспечил более существенное снижение показателей уже к 10 суткам интенсивной терапии по шкалам APACHE II до $6,4 \pm 1,8$ против $12,9 \pm 2,4$ баллов ($p < 0,05$) в группе с традиционным лечением, SOFA - до $2,7 \pm 0,8$ против $8,3 \pm 2,2$ баллов ($p < 0,05$), MELD - до $16,7 \pm 2,8$ против $23,4 \pm 2,9$ баллов ($p < 0,05$), с улучшением состояния сознания по шкале GSS до $13,3 \pm 1,4$ против $11,4 \pm 1,5$ баллов ($p < 0,05$).

8. Применение комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности позволило увеличить показатель регресса полиорганной дисфункции с 51,2% до 74,6%, сократить частоту летальности с 47,8% до 25,4% ($p = 0,013$), при этом кумулятивная доля выживших в зависимости от типа осложнения в сроки до 30 суток составила при ALF - 88,4% - в основной группе и 69,0% - в группе сравнения ($p = 0,042$), а при ACLF - 53,6% против 23,5% соответственно ($p = 0,048$).

9. Результаты морфологического исследования показали, что применение комплексного подхода к протезированию функции печени достоверно снижает степень проявления таких патоморфологических изменений как дистрофия, некроз и воспалительная инфильтрация гепатоцитов, и в целом способствует регрессу гистологического индекса тяжести фиброза.

10. Усовершенствованная методика гемодиализации с применением 2%-концентрации альбумина у пациентов с острой печеночной недостаточностью без сопутствующих проявлений гепаторенального синдрома позволила добиться стабильного регресса ОПН в 86,8% случаев, тогда как при изолированной интенсивной терапии этот показатель составил 58,1%, в свою очередь прогрессирование патологического процесса с необходимостью применения других методов экстракорпоральной детоксикации с последующим положительным эффектом лечения отмечено у 7,9% и 29,0% пациентов соответственно, а частота летальности составила 5,3% и 12,9% ($p = 0,025$).

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
SURGERY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.VAKHIDOV ON THE
ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF SURGERY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.VAKHIDOV
ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY**

ISMAILOV YERKINBEK LESBEKOVICH

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF COMPLEX
EXTRACORPOREAL ORGAN REPLACEMENT IN ACUTE LIVER
FAILURE**

14.00.32 – Transplantology and artificial organs

14.00.37 – Anesthesiology and resuscitation

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

Subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2020.3.DSc/Tib471.

The doctoral dissertation carried out at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov and Asfendiyarov Kazakh national medical university.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council (www.rscs.uz) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Research consultant: **Ibadov Ravshan Aliyevich**
doctor of medical science, professor

Official opponents: **Sultanaliev Tokan Anarbekovich**
doctor of medical science, professor

Satvaldieva Elmira Samatovna
doctor of medical science, professor

Khakimov Murod Shavkatovich
doctor of medical science, professor

Leading organization: **Scientific Center of Surgery after academician
M.A.Topchubashov (Republic of Azerbaijan)**

The defense will be take place on «___» _____ 2020 at ___ o'clock at the meeting of the one-time Scientific Council under the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.49.01 at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Address: 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str. 10, Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov; Phone: (99891) 227-69-10; fax: (99871) 227-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

The doctoral dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Registration number №121), (Address 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str., 10. Phone: (99871) 227-69-10; fax (99871) 227-26-42).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2020.
(mailing report № _____ of _____ 2020).

F.G. Nazirov
Chairman of the scientific council
to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor,
academician

A.Kh. Babadjanov
Scientific secretary of the scientific council to award
of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.V. Devyatov
Chairman of the scientific seminar at the scientific
council to award a scientific degrees,
doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION)

The aim of the research work is to improve the results of treatment of acute liver failure of various origins by improving methodological approaches to complex prosthetics of liver function.

Research objectives were 186 patients with acute liver failure, treated in 2011-2020. at the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after acad. Vakhidov" and the City Clinical Hospital No. 4 of Almaty in cooperation with the Department of Anesthesiology and Reanimatology with an emergency ambulance course of the Postgraduate Education Institute and the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

The scientific novelty of the research consists of the followings:

the clinical and biochemical parallels of the progression of acute decompensated hepatic failure were determined with the verification of the degree of functional depression of hepatocytes, taking into account pathological changes in specific markers of detoxification, cytolysis syndromes, cholestasis and mesenchymal-inflammatory reaction;

it was revealed that the temporary shutdown of the liver from active metabolism due to systemic complex prosthetics of the detoxification function has a pronounced corrective effect on specific disorders in the hemostatic system, characteristic of acute hepatocellular insufficiency;

it has been proven that the development of acute decompensated liver failure of various etiologies causes the formation of secondary immunodeficiency against the background of multiple organ endogenous intoxication with a characteristic decrease in the content of T- and B-lymphocyte populations and suppression of the immune system;

it was determined that complex prosthetics of the function of hepatocytes against the background of multi-organ failure is characterized by regression of the pathological formation of antigen-binding lymphocytes to the tissues of the liver and brain, and accordingly reduces their effect on the processes of destruction and necrosis in these structures;

the pathogenetic features of the manifestations of multiple organ dysfunction in acute functional hepatic decompensation were clarified with a dynamic assessment of indicators of specific multiparameter systems for verifying the severity of the condition and prognosis of the disease against the background of various options for complex intensive care;

the pathomorphological features of the influence of complex prosthetics of the liver function on the degree of manifestation of various variants of hepatocyte dystrophy, necrosis and the histological index of the severity of fibrosis, depending on the type of acute liver failure, were clarified;

the technique of hemodiafiltration with the use of perfusion of a dialysis solution based on a 2% concentration of albumin was improved for carrying out extracorporeal detoxification in liver failure without concomitant manifestations of hepatorenal syndrome.

Introduction of the research results. According to the results of a scientific study to improve the quality of high-tech care provided to patients with acute liver failure:

methodological recommendations were developed "Comprehensive extracorporeal prosthetics of liver function and intensive care for acute liver failure" (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d/175 dated October 09, 2020). The developed algorithm of intensive care, based on taking into account the type of hepatocellular dysfunction and the severity of the main pathological process with a predictive assessment of the risk of mortality, made it possible to optimize the treatment and diagnostic tactics and reduce the mortality rate;

the obtained scientific results on improving the quality of the medical care provided to patients with acute liver failure have been introduced into practical health care activities, in particular, in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Acad. Vakhidov, to the clinic Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center, to the city clinical hospital No. 7 of the city of Almaty (Republic of Kazakhstan) (certificate of the Ministry of Health No. 8n-z/180 dated December 09, 2020). The use of an integrated approach to extracorporeal detoxification in acute decompensated liver failure made it possible to increase the rate of regression of multiple organ dysfunction from 51.2% to 74.6%, to reduce the mortality rate from 47.8% to 25.4%, while the cumulative proportion of survivors, depending on type of complication within 30 days increased from 69% to 88.4% in ALF and from 23.5 to 53.6% in ACLF.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of work is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исмаилов Е.Л., Ибадов Р.А. Современные технологии и принципы экстракорпорального протезирования функции печени при острой печеночной недостаточности. // Научно-практический журнал «Хирургия Узбекистана» №2(86), 2020; стр. 44-51 (14.00.00, №9).
2. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ирматов С.Х., Ибрагимов С.Х. Об эффективности усовершенствованной методики гемодиализации при острой печеночной недостаточности. // Научно-практический журнал «Хирургия Узбекистана» № 2(86), 2020; стр. 5-11 (14.00.00, №9).
3. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрасулов Р.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. // Общая реаниматология. 2015;11(3):65-74 (14.00.00, №92; №3, SCOPUS, CiteScore 2019 – 0,8).
4. Ibadov R.A., Ismailov E.L., Babadjanov A.Kh., Ibragimov S.Kh. A Case-Control Study of Single-Pass Albumin Dialysis for Sub-Compensated Acute Liver Failure. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020; 10(6): 437-443. (14.00.00, №2).
5. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Бабаджанов А.Х., Ирматов С.Х., Ибрагимов С.Х. Факторный анализ эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности. // Журнал «Вестник Ташкентской медицинской академии» 2020 № 2. Стр. 137-142. (14.00.00, №13).
6. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ибрагимов С.Х. Интегральная оценка эффективности комплексного экстракорпорального протезирования функции печени при острой печеночной недостаточности. // Журнал «Вестник экстренной медицины». 2020; №13 (1-2): стр. 33-40 (14.00.00, №11)
7. Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л. Терминология, классификационные критерии, этиологические и патогенетические аспекты развития острой печеночной недостаточности. // Журнал «Проблемы биологии и медицины». 2020; №2 (118): стр. 179-184. (14.00.00, №19).
8. Исмаилов Е.Л., Ибадов Р.А. Особенности клинического течения острой печеночной недостаточности. // Журнал «Вестник врача». 2020; №2(94): стр. 124-129. (14.00.00, №20).
9. Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Гизатулина Н.Р. Влияние комплексного системного протезирования детоксикационной функции печени на иммунный статус организма у пациентов с острой печеночной недостаточностью. // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». 2020; № 4: стр. 82-91 (14.00.00, №15)

10. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ирматов С.Х., Ибрагимов С.Х. Особенности интенсивной терапии внепеченочных осложнений при острой печеночной недостаточности. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2020. № 4: стр. 57-61 (03.00.00, №4)

II бўлим (II часть; part II)

11. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ирматов С.Х., Ибрагимов С.Х. Комплексное экстракорпоральное протезирование функции печени и интенсивная терапия при острой печеночной недостаточности. Методические рекомендации. 2020. 22 с.

12. Исмаилов Е.Л. ГДФ – при лечении сепсиса на этапе интенсивной терапии. Учебное пособие. Алматы, 2016. ISBN 978-601-246-615-7.

13. Исмаилов Е.Л. Комплексная системная экстракорпоральная детоксикация и фотомодификация крови при печеночной недостаточности – патофизиологическое обоснование. // Вестник КазНМУ, Алматы, №3, 2017г с.23-28.

14. Исмаилов Е.Л. Патофизиологическое обоснование применения методов экстракорпоральной детоксикации при острой печеночной недостаточности. // Журнал «Здоровье и образование в XXI веке». Москва. 2016г, №9, Том 18. С.15-20

15. Исмаилов Е.Л. Комплексное применение методов экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции в лечении печеночной недостаточности. // Журнал «Здоровье и образование в XXI веке». 2016г, №8, Том 18. с.11-17

16. Исмаилов Е.Л. Динамика иммунологических показателей при системном протезировании детоксикационной функции печени у пациентов с острой и хронической декомпенсированной печеночной недостаточностью. // Журнал «Здоровье и образование в XXI веке». Москва. 2016г, Том 18. №10, с.15-20

17. Исмаилов Е.Л. Изменение биохимических показателей крови при системном протезировании детоксикационной функции печени у пациентов с хронической декомпенсированной печеночной недостаточностью. // Журнал «Здоровье и образование в XXI веке». Москва. 2016г, №10, Том 18. с.11-15

18. Исмаилов Е.Л. Экстракорпоральные методы детоксикации при печеночной недостаточности. Журнал «Медицина», Алматы, №11/173, 2016г. С.97-102

19. Исмаилов Е.Л. Ранние результаты системного протезирования детоксикационной функции печени при критических состояниях. // Ежемесячный научный журнал «Евразийский союз ученых (ЕСУ)». 2016. № 7(28): стр. 27-30.

20. Исмаилов Е.Л. Изменение биохимических показателей крови при системном протезировании детоксикационной функции печени у пациентов с острой декомпенсированной печеночной недостаточностью. // Вестник КРСУ. 2017. Том 17. № 10. С. 32-35

21. Исмаилов Е.Л. Система гемостаза при временном протезировании детоксикационной функции печени. // Вестник КРСУ. 2017. Том 17. № 10. С. 36-39.

22. Исмаилов Е.Л. Применение современных методов гемокоррекции в комплексном лечении абдоминального сепсиса при деструктивном панкреатите. // II-Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». 19-20 ноября 2015г, Россия. Москва. Тезисы докладов. С.47.

23. Исмаилов Е.Л. Некоторые аспекты протезирования детоксикационной функции печени. // 15-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Москва, 17-20 сентября 2016 г. С.579-580.

24. Исмаилов Е.Л. Эфферентные технологии в интенсивной терапии хирургического сепсиса. // 15-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Москва, 17-20 сентября 2016 г. С.580-582.

25. Исмаилов Е.Л. Эфферентные методы терапии в комплексном лечении пациентов с деструктивными формами панкреатита. // 15-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Москва, 17-20 сентября 2016 г. С.582-583

26. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н. Роль эфферентной терапии в лечении хирургического сепсиса. // Международная научно-практическая конференция «Хирургия завтрашнего дня. От аппендэктомии до трансплантации». 7-9 декабря 2016 года, г. Шымкент.

27. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Абдрасулов Р.Б., Текесбаев Б.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации при лечении некротической формы панкреатита. // Материалы VI Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Хирургия XXI века – настоящее и будущее», апрель, 2015г. Вестник хирургии Казахстана, Специальный выпуск, №1(42),2015г, С.131.

28. Исмаилов Е.Л. Новые технологии в эфферентной терапии в комплексном лечении деструктивного панкреатита. // Материалы Научно-практическую конференцию с международным участием. «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии». Конференция посвящена 50-летию со дня основания кафедры анестезиологии и реаниматологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Бухара, Узбекистан. 28-29 апреля 2016 года. С.278

29. Исмаилов Е.Л. Альбуминовый диализ при лечении острой и хронической печеночной недостаточности. // Материалы Научно-практической конференции с международным участием: «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии». Конференция посвящена 50-летию со дня основания кафедры анестезиологии и реаниматологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Бухара, Узбекистан. 28-29 апреля 2016 года. 278.

30. Исмаилов Е.Л. Современные подходы в коррекции детоксикационной функции печени. // Материалы Научно-практическую

конференцию с международным участием. «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии». Конференция посвящена 50-летию со дня основания кафедры анестезиологии и реаниматологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Бухара, Узбекистан. 28-29 апреля 2016 года. С.278

31. Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л. Методы гравитационной хирургии в интенсивной терапии хирургического сепсиса. // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан «Достижения и перспективы развития хирургической службы республики Казахстан». 19-21 октября 2016г. Алматы. Вестник хирургии Казахстана. Специальный выпуск. №1 (49) 2016. С.30.

32. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н. Системный подход в коррекции детоксикационной функции печени. // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан «Достижения и перспективы развития хирургической службы республики Казахстан». 19-21 октября 2016г. Алматы. Вестник хирургии Казахстана. Специальный выпуск. №1 (49) 2016. С.52

33. Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ибрагимов С.Х. Оценка эффективности методики гемодиализации при острой печеночной недостаточности. // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». (Самарканд, 1 мая 2020 г.). стр. 50-51. DOI: 10.26739/conf_01/05/2020.

34. Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Ибрагимов С.Х. Факторный анализ эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности. // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». (Самарканд, 1 мая 2020 г.). стр. 52-53. DOI: 10.26739/conf_01/05/2020.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.