

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.В. Ватазин, П.В. Астахов, А.Б. Зулкарнаев, М. Крстич, Р.О. Кантария, В.А. Федулкина

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Анализируются работы, посвященные современным перспективным селективным и комбинированным экстракорпоральным методам лечения осложнений после аллотрансплантации почки – гнойно-септических процессов и вирусных гепатитов.

Ключевые слова: сепсис, гнойно-септические осложнения, вирусный гепатит, трансплантация почки, гемофильтрация, сорбция цитокинов, сорбция эндотоксина, плазмаферез, каскадная плазмофильтрация.

METHODS OF EXTRACORPOREAL HEMOCORRECTION IN COMPLEX TREATMENT OF BACTERIAL AND VIRAL INFECTIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Vatazin, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnaev, M. Krstic, R.O. Kantaria, V.A. Fedulkina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Scientific publications devoted to the contemporary prospective selected and combined extracorporeal modalities to treat complications after renal allotransplantation were analyzed involving pyoseptic processes and viral hepatitis.

Keywords: sepsis, septic complications, viral hepatitis, kidney transplantation, hemofiltration, cytokine sorption, sorption of endotoxin, plasmapheresis, cascade plasma filtration.

Лечение как вирусных, так и тяжелых бактериальных инфекций у реципиентов почечного аллотрансплантата представляет собой крайне сложную и нетривиальную задачу. С одной стороны, это связано с применением комплексной иммуносупрессии в послеоперационном периоде, с другой – с нарушением репаративных свойств тканей, присущих больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Инфекции во всем мире остаются одной из основных причин госпитализации и смерти пациентов после трансплантации почки. Развитие серьезного инфекционного процесса сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза, которые без адекватной и своевременной коррекции могут привести к утере трансплантата или смерти пациента.

Высокоэффективными методами, позволяющими значительно улучшить результаты лечения бактериальных инфекций и вирусных гепатитов, являются методы экстракорпоральной гемокоррекции. К сожалению, опыт их использования у пациентов после

аллотрансплантации почки не так велик, как в общей популяции больных, однако они обладают большим потенциалом именно в этих случаях, т.к. применение некоторых других видов лечения (например, терапии интерферонами, нефротоксичными антибиотиками и др.) у таких больных невозможно.

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

У реципиентов почечного аллотрансплантата септические осложнения широко распространены во всем мире. Своевременное и эффективное лечение гнойно-септических заболеваний после аллотрансплантации во многом определяет не только функциональное состояние трансплантированной почки, но и выживаемость реципиента. С одной стороны, улучшение результатов лечения сепсиса достижимо путем оптимизации протоколов иммуносупрессии (с целью уменьшения количества их побочных эффектов) и

схем антибактериальной профилактики и терапии, а с другой – внедрением новых методов лечения.

Несмотря на успехи мировой медицинской науки, до сих пор не существует метода, который позволил бы коренным образом изменить показатели выживаемости при сепсисе. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют устранять из организма медиаторы воспаления, токсические субстанции, продукты тканевого метаболизма, и тем самым предотвращать прогрессирование сепсиса и формирование полиорганной недостаточности. Однако эти методы не лишены недостатков, т.к. вместе с воспалительными медиаторами удаляются и противовоспалительные, с вредными субстанциями – и полезные: витамины, гормоны, лекарственные препараты. Высокоселективная сорбция должна оказывать избирательное действие только на конкретные субстанции – основные медиаторы системного воспалительного ответа при сепсисе. Такое воздействие может повысить выживаемость больных.

Одним из самых значимых начальных факторов инициации системной воспалительной реакции при гнойно-септических заболеваниях является эндотоксин: облигатный липополисахарид стенки грамотрицательных бактерий. Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина – Toraymixin и LPS Adsorber – обеспечивают все необходимые свойства для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: достаточную адсорбционную способность, высокий темп сорбции, структурную стабильность, совместимость с кровью (отсутствие ее механического и химического повреждений) [8, 10].

Полимиксины известны своей высокой антибактериальной эффективностью при грамотрицательной флоре. Это циклические полипептиды, которые обладают способностью повышать проницаемость наружной и цитоплазматической мембран грамотрицательных бактерий. Polymixin B, входящий в состав картриджей Toraymixin PMX-20R, способен нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является облигатной составной частью эндотоксинов всех грамотрицательных бактерий. Однако при попадании в системный кровоток Polymixin B оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные эффекты отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным Polymixin B. Лечебное действие селективной адсорбции эндотоксина (САЭ) проявляется в его прямой элиминации из циркулирующей крови и опосредованной – из интерстициального сектора [32].

Уже первые результаты лечения больных с помощью САЭ позволили констатировать улучшение

показателей ранней и поздней выживаемости при септических состояниях, низкую частоту побочных нежелательных явлений, хорошую переносимость. Многие авторы сообщают об улучшении показателей центральной гемодинамики после проведения сорбции эндотоксина. Необходимость в инотропной поддержке после проведения САЭ также достоверно уменьшается [1, 2, 9].

Крупное исследование EUPHAS, посвященное изучению эффективности раннего применения САЭ при сепсисе, позволило установить, что после процедур достоверно увеличилось среднее артериальное давление, была снижена потребность в вазопрессорах. Общая динамика состояния больных была положительной, что выразилось достоверным снижением количества баллов по шкале SOFA. В группе сравнения, где САЭ не применялась, статистически достоверные показатели были хуже. Летальность на 28-е сутки составила 32% при применении САЭ и 53% – в группе сравнения [3]. Хотя методология исследования EUPHAS была подвергнута критике, последующие промежуточные результаты исследований EUPHRATES, EUPHAS II и др. подтвердили высокую эффективность САЭ [8, 31, 33, 35].

Интересное наблюдение описали D.N. Cruz и соавт. [9]. Они обобщили 28 исследований различного масштаба, в которых суммарно приняли участие 1425 пациентов с сепсисом различной этиологии. На фоне снижения концентрации эндотоксина наблюдались статистически достоверное улучшение гемодинамики, тенденция к снижению потребности в вазопрессорной поддержке, увеличение PaO_2/FiO_2 . После процедуры САЭ отмечалось снижение различных системных медиаторов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого P-селектина и эндогенных каннабиноидов. Авторы сообщают о снижении смертности как в раннем, так и в отдаленном периодах. Из нежелательных последствий упоминается только о редких случаях тромбоза колонки.

В своем исследовании G. Novelli и соавт. [26] не ограничились рутинным применением двух сеансов САЭ, а основываясь на исследовании концентрации эндотоксина, провели по две-четыре сорбции у каждого пациента, среди которых были и больные после трансплантации. Авторы отметили не только улучшение гемодинамики, но и снижение лейкоцитоза и высокую 28- и 60-дневную выживаемость.

T. Naka и соавт. [23] провели сравнительную оценку влияния САЭ и гемофильтрации на нейтрофилы. Авторы описали достоверное снижение нейтрофильных кислородных активных радикалов (в частности, H_2O_2) у пациентов с сепсисом и септическим шоком, чего не наблюдалось при гемофильтрации.

H. Kushi и T. Miki [19] изучили влияние САЭ на уровень ингибитора активатора плазминогена-1, рассматривая его как показатель активации сосудистых эндотелиальных клеток, и уровень нейтрофильной эластазы. В результате лечения достигнуто достоверное снижение обоих уровней, что коррелировало с тяжестью проявлений сепсиса и снижением баллов по шкале SOFA. После проведения САЭ у больных с сепсисом отмечено снижение уровня неоптерина, что свидетельствует об уменьшении активации макрофагов и моноцитов. Сообщается также об улучшении показателей гемостаза после проведения адсорбции у больных с сепсисом: восстанавливался коагуляционно-фибринолитический баланс – соотношение тромбин-антитромбинового комплекса, α_2 -ингибитора плазмина, ингибитора активатора плазминогена-1 [20, 21]. T. Shimizu и соавт. [36] применили САЭ при абдоминальном сепсисе. Было установлено, что в результате удаления эндотоксина достигнуто снижение концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, а также антагониста рецептора ИЛ-1, что, вероятно, носит опосредованный характер.

Множество работ посвящено изучению эффективности САЭ при хирургическом сепсисе, однако сообщения о применении этого метода после аллотрансплантации трупной почки практически отсутствуют. Вместе с тем крайне актуальными остаются вопросы дальнейшего развития и совершенствования методики, уточнения показаний и противопоказаний, а также разработки критериев эффективности и достаточности процедуры при сепсисе у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Высоким потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе, септической полиорганной недостаточности (ПОН) и шоке обладают фильтрационные методики: гемофильтрация (ГФ) и гемодиализация (ГДФ). При применении этих методов не только происходит эффективное удаление циркулирующих токсинов, вазоактивных веществ и воспалительных медиаторов, но и возможна коррекция волевых и метаболических нарушений гомеостаза. Эффективность ГФ и ГДФ при сепсисе подтверждена множеством исследований [30].

В процессе развития эндотоксикоза в связи с поступлением в кровь из очага инфекции эндотоксина и различных воспалительных медиаторов быстро устанавливается равновесие между кровью и тканевой жидкостью, что является положительным фактом, так как кровь и лимфа – доступные среды для экстракорпорального удаления токсичных субстанций. По мнению многих авторов, при проведении ГФ у больного с сепсисом скорость фильтрации имеет существенное значение. Так, при скорости не менее 35 мл/час летальность больных с сепсисом снижается почти на 20%. Однако кроме объема фильтрации важное

значение имеет и её длительность. Известно, что интермиттирующая высокообъемная ГФ (50-70 и даже 100-120 мл/кг/час) с применением высокопропускающих мембран (так называемая «пульс-ГФ») не в состоянии эффективно удалить воспалительные медиаторы из интерстициального сектора и часто сопровождается синдромом «рикошета». Высокообъемная ГФ может быть эффективной при лечении катехоламин-резистентного шока. R. Ratanarat и соавт. применили сочетание высокообъемной (в дозе 85 мл/кг/час в течение 6 часов) и стандартной (35 мл/кг/час в течение 18 часов) ГФ при лечении больных с септическим шоком. Авторы отметили улучшение показателей центральной гемодинамики и снижение летальности с 72 до 47%. При лечении сепсиса без шока авторы отдают предпочтение постоянной веновенозной гемофильтрации в режиме предилюции. При сепсисе простое увеличение скорости фильтрации (выше 35-45 мл/кг/час) или размера пор фильтра не способствует возрастанию транспорта медиаторов и токсинов в системный кровоток и не сопровождается выраженным повышением выживаемости. Частично это может быть объяснено увеличением клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др. Многих этих недостатков лишены гибридные методики – фильтрационно-сорбционные каскадные [14].

Интересное многоцентровое открытое проспективное исследование проведено D. Payne и соавт. [28], которые оценивали влияние раннего применения продленной ГФ при сепсисе в дозе 25 мл/кг/час на тяжесть септической ПОН и концентрацию цитокинов плазмы. Авторы пришли к парадоксальному выводу: тяжесть и частота развития септической ПОН оказалась выше у больных, которым проведена ГФ. Причем, вероятно, эффективность ГФ можно повысить, изменив её дозу. С другой стороны, данный факт может свидетельствовать о необходимости применения дополнительных методов терапии.

Z. Peng и соавт. [29] сообщили, что в результате продленной веновенозной ГФ при сепсисе отмечается эффективное удаление цитокинов плазмы (γ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшается экспрессия HLA-DR на моноцитах. Концентрации ИЛ-6 и ФНО α снижаются статистически недостоверно.

Терапевтическое действие ГФ и ГДФ опосредуется не только конфекционным механизмом. Некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии (особенно полиакрилонитриловые и полисульфоновые), имеют значительную адсорбирующую возможность. Такие гемофильтры способны адсорбировать С3а и С5а и другие цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым системное воздействие комплементарной активации. M. Nakamura и соавт. [24] при проведении ГДФ на мембране из

полиметилметакрилата отметили снижение концентрации ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Y. Sakamoto и соавт. [34] после САЭ проводили продленные сеансы ГДФ на полиметилметакрилатной и полиакрилонитриловой мембранах. Оказалось, что при их сочетанном применении результаты лечения были лучше из-за более эффективного удаления ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1 и др. Наиболее полное лечебное воздействие достигается вследствие одновременного влияния на различные звенья патогенеза: удаление основного бактериального токсина при грамотрицательном сепсисе и циркулирующих медиаторов воспаления. Однако сорбционная емкость таких мембран недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления – эндотоксина и цитокинов – при сепсисе также возможно при высокообъемной ГФ, если использовать мембраны с высокой пропускной способностью (high flux). Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специальных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и достаточной скоростью сорбции.

Комбинация ГФ с селективной сорбцией цитокинов (ССЦ) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. M. Formica и соавт. [11] установили, что в результате снижения уровня циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов отмечалось улучшение показателей гемодинамики, снижение потребности в инотропной поддержке, улучшение газообмена в легких. R. Bellomo и соавт. [4] считают, что удаление циркулирующих цитокинов – высокоэффективная процедура при сепсисе и септическом шоке. Одновременное проведение ГФ и ССЦ способствует нормализации гемодинамики и активности лейкоцитов, увеличению выживаемости лабораторных животных. H.J. Mao и соавт. оценили эффект от сочетанного применения этих методов и выявили, что после процедур наблюдается уменьшение концентрации ФНО α и повышение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1R [22]. Они также отметили увеличение HLA-DR-экспозиции и иммуностимулирующее действие – увеличение эндотоксин-опосредованного выделения ФНО α , чего не обнаружено при проведении высокообъемной ГФ. T. Taniguchi [41] утверждает, что сорбционное удаление таких медиаторов, как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, может иметь большой терапевтический потенциал при септической ПОН и респираторном дистресс-синдроме.

Однако многие авторы считают эффективность ССЦ спорной. Есть работы, в которых сообщается о недостаточной функции ССЦ и ГФ. Так, G. Verlot и соавт. отмечают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепсисе путем 12-часовой ГФ+ССЦ способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, но этот эффект носит временный характер,

и вскоре после прекращения процедуры показатели возвращаются к исходным [5]. M. Stengl и соавт. [37] наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при ГФ, но не при изолированной ССЦ.

В экспериментальной модели сепсиса у животных R. Sykora и соавт. [38] оценивали эффективность сочетанного применения ГФ и ССЦ. Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой ГФ с ССЦ, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке. Повреждения легких и печени, нарушения микроциркуляции, активация эндотелия, маркеры оксидативного стресса достоверно не различались в основной группе и группе сравнения, где ССЦ и ГФ не применялись. В другом исследовании эти авторы также в эксперименте изучали возможности различных доз ГФ при сепсисе. Они установили, что высокие объемы ГФ способны предупредить или уменьшить выраженность гипотензии, но не могут предотвратить прогрессирование сепсиса.

Недостаточную эффективность как ГФ, так и её сочетанного применения с ССЦ, с одной стороны, подтверждает тот факт, что основным лечебным воздействием при сепсисе по-прежнему является адекватная санация гнойного очага (в экспериментах причиной сепсиса был прогрессирующий перитонит). С другой – эти исследования демонстрируют, что множество вопросов о клиническом применении методов экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе еще не нашли своего решения и проблема эта нуждается в дальнейшем изучении.

ГЕПАТИТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Возможным последствием длительного персистенции вирусов гепатита С (ВГС) или В (ВГВ) является формирование аутоиммунного хронического гепатита с последующим развитием необратимого цирроза или первичного рака печени. С помощью плазмафереза можно удалить аутоантитела и патологические метаболиты, это способствует торможению прогрессирования поражений печени. При высокой вирусной нагрузке лечение интерфероном может быть недостаточно эффективным. В этих случаях его можно повысить за счет применения экстракорпоральных методик, одной из которых является каскадная плазмофильтрация (КПФ). Благодаря небольшим размерам вирусов (ВГВ \approx 42, ВГС \approx 50 нм) они могут быть эффективно удалены с помощью КПФ. T. Ishikawa и соавт. [15] исследовали эффективность применения КПФ в сочетании с интерфероном- β в качестве индукции противовирусной терапии при лечении ВГС генотипа 1b с высокой вирусной нагрузкой

(у пациентов с рецидивом или отсутствием эффекта на предыдущие курсы интерферона). Пациентам проведено по 5 сеансов КПФ в течение двух недель одновременно с лечением интерфероном. Впоследствии больные переведены на комбинированную терапию рибавирином и пегилированным интерфероном- $\alpha 2b$ или $\alpha 2a$. В результате такого лечения через четыре недели был достигнут более выраженный вирусологический ответ, который фиксировался значительно чаще при применении КПФ в качестве индукционной терапии.

К. Fujiwara и соавт. [12] оценивали эффективность и безопасность применения КПФ в комбинации с интерфероном у больных ВГС с высокой вирусной нагрузкой. Включение КПФ в комплекс лечебных мероприятий значительно улучшило результаты лечения по сравнению с теми больными, которым экстракорпоральные методы не применялись: более выраженное снижение вирусной нагрузки наблюдалось к четвертой неделе, устойчивый вирусологический ответ отмечен у 77,8% больных (в группе сравнения – у 50,0%). Этот метод оказался высокоэффективным даже в случаях повторного лечения больных с ВГС в связи с рецидивом или безуспешностью первого курса.

S.R. Kim и соавт. [17] также сообщают, что применение КПФ у больных с ВГС с неустойчивым вирусологическим ответом на фоне высокой вирусной нагрузки приводит к достоверному улучшению результатов терапии: более частому достижению устойчивого вирусологического ответа, более выраженному снижению вирусной нагрузки. Известно, что быстрое достижение полного и/или устойчивого вирусологического ответа при вирусном гепатите значительно улучшает долгосрочный прогноз. A.C. Cardoso и соавт. [7] установили, что устойчивый вирусологический ответ при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином достигается у трети пациентов с циррозом печени на фоне ВГС. При этом уменьшается частота таких осложнений, как асцит и кровотечение из расширенных вен пищевода. R.E. Braks и соавт. [6] продемонстрировали, что у пациентов с ВГС и устойчивым вирусологическим ответом, достигнутым в результате противовирусной терапии, достоверно уменьшается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, декомпенсированной печеночной недостаточности и летального исхода. Установлено также, что достижение быстрого вирусологического ответа сопровождается снижением стоимости лечения [42].

При использовании комбинации вирусов гепатитов В и С КПФ высокоэффективна даже в случае развития цирроза печени. Её сочетание с применением интерферона или рибавирина значительно улучшает результаты лечения [27]. S. Kaneko и соавт. продемонстрировали высокую безопасность применения КПФ, в том числе и у пожилых пациентов [16].

Известны и внепеченочные осложнения ВГС, одним из которых является гломерулонефрит с перикапиллярными отложениями C_3 -фрагмента компонента, IgM, IgG. T. Namba и соавт. [25] сообщают, что КПФ может быть эффективной в сочетании с интерфероном при лечении мембранопролиферативного гломерулонефрита на фоне ВГС с высокой вирусной нагрузкой. Кроме прямой фильтрации вируса гепатита С КПФ способна оказывать опосредованное влияние и на клетки иммунной системы. Y. Kondo и соавт. [18] сообщают, что при лечении ВГС с применением пегилированного интерферона, рибавирина и КПФ отмечено постепенное увеличение концентрации γ -интерферона, уменьшение концентрации ИЛ-10, сокращение популяции CD3, CD4, CD8+ и CD16-CD56.

Высокая эффективность КПФ в лечении ВГС также подтверждена и у реципиентов печени. Её применение приводит к быстрому снижению концентрации HCV-RНК, что позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в комбинации с низкими дозами интерферона и рибавирина при рецидиве и холестатической форме ВГС [40]. При лечении вирусных гепатитов у больных после аллотрансплантации трупной почки применение интерферонов сопряжено с высоким риском развития острого отторжения. Именно КПФ оказалась высокоэффективной, т.к. она с большой вероятностью позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа, что улучшает долгосрочный прогноз. Дальнейшие исследования эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении вирусных гепатитов у реципиентов почечного аллотрансплантата – перспективное направление, поскольку позволяет значительно улучшить результаты лечения без усиления противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Однако клинический опыт их применения в лечении гепатитов у реципиентов трансплантированной почки практически отсутствует.

Осложнения при применении КПФ регистрируются крайне редко. Одним из нежелательных явлений служит угроза кровотечения из-за дефицита XIII фактора свертывания. Фибринстабилизирующий фактор (фибриназа) – глобулин плазмы крови, который в присутствии фактора IV (Ca^{2+}) катализирует образование нерастворимого фибринового сгустка, причем часто это нарушение гемостаза не распознается рутинными исследованиями. Известно, что КПФ приводит к снижению концентрации фибриназы примерно на 20% [13].

Y. Takada и соавт. [39] 5 дней подряд проводили больным с ВГС ежедневные сеансы КПФ на фоне терапии интерфероном и рибавирином. Авторы наблюдали у многих больных выраженный синдром «рикошета»: на следующий день после сеанса (перед следующим) отмечено повышение HCV-RНК в крови. Это, вероятно, было обусловлено усилением высоко-

бождения вирусов в кровь между процедурами. При этом достоверного влияния КПФ на концентрацию HCV-РНК и устойчивого вирусного ответа по завершении исследования не отмечено. Авторы считают, что для подтверждения эффективности этого метода при лечении ВГС в случае устойчивости к терапии рибавирином с интерфероном необходимы новые крупные исследования.

Т. Yamashita и соавт. [43] также подтверждают, что при применении КПФ отмечается выраженное снижение вирусной нагрузки, что приводит к достоверно более частому достижению раннего вирусологического ответа. Однако авторы не обнаружили достоверного влияния этого метода на устойчивый вирусологический ответ. Таким образом, некоторые вопросы оптимизации применения КПФ при ВГС остаются неразрешенными.

Анализ мировой литературы свидетельствует о том, что современные селективные и комбинированные методы экстракорпоральной гемокоррекции позволяют эффективно бороться с основными осложнениями после аллотрансплантации трупной почки. На сегодняшний день потенциал этих методов до конца не раскрыт. Дальнейшее изучение клинических аспектов их применения является перспективным направлением в трансплантологии. Множество практических и теоретических вопросов пока не нашли своего ответа, и это диктует необходимость дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Введенский Д.В., Кирковский В.В., Голубович В.П. и др. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» // Вестн. РАМН. 2009. №10. С.40-43.
2. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. и др. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса // Общая реаниматология. 2009. №6. С.83-87.
3. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial // Contrib. Nephrol. 2010. V.167. P.83-90.
4. Bellomo R., Tetta C., Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption // Intensive Care Med. 2003. V.29, No.8. P.1222-1228.
5. Berlot G., Bianco N., Tomasini A. et al. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption // Anaesth. Intens. Care. 2011. V.39, No.4. P.687-689.
6. Braks R.E., Ganne-Carrie N., Fontaine H. et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // World J. Gastroenterol. 2007. V.13, No.42. P.5648-5653.
7. Cardoso A.C., Moucari R., Figueiredo-Mendes C. et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis // J. Hepatol. 2010. V.52, No.5. P.652-657.
8. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // Lancet Infect. Dis. 2011. V.11, No.6. P.426-427.
9. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // Crit Care. 2007. V.11, No.2. P.47.
10. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock // Lancet Infect. Dis. 2011. V.11, No.1. P.65-71.
11. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption // Contrib. Nephrol. 2007. No.156. P.405-410.
12. Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S. et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load // Hepatol. Res. 2007. V.37, No.9. P.701-710.
13. Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. et al. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity // Ther. Apher. Dial. 2007. V.11, No.3. P.165-170.
14. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V. et al. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? // Blood Purif. 2009. V.28, No.2. P.135-143.
15. Ishikawa T., Higuchi K., Kubota T. et al. Complete early virological response was highly achieved by double filtration plasmapheresis plus IFN-beta induction therapy for HCV-1b patients with relapse or no response after previous IFN therapy // Ther. Apher. Dial. 2011. V.15, No.4. P.400-405.
16. Kaneko S., Sata M., Ide T. et al. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C // Hepatol. Res. 2010. V.40, No.11. P.1072-1081.
17. Kim S.R., Imoto S., Kudo M. et al. Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics // Intervirology. 2010. V.53, No.1. P.44-48.
18. Kondo Y., Ueno Y., Wakui Y. et al. Rapid reduction of hepatitis C virus-Core protein in the peripheral blood improve the immunological response in chronic hepatitis C patients // Hepatol. Res. 2011. V.41, No.12. P.1153-1168.
19. Kushi H., Miki T. Haemoperfusion with an immobilized Polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase // Blood Purif. 2006. V.24. P.212-217.
20. Kushi H., Miki T., Sakagami Y. et al. Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column decreases macrophage and monocyte activity // Ther. Apher. Dial. 2009. V.13, No.6. P.515-519.
21. Kushi H., Miki T., Sakagami Y. et al. Hemoperfusion with a polymyxin B fiber column decreases clotting activity // Ther. Apher. Dial. 2009. V.13, No.6. P.528-533.
22. Mao H.J., Yu S., Yu X.B. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome // Int. J. Artif. Organs. 2009. V.32, No.1. P.31-38.
23. Naka T., Shinozaki M. The effect of continuous veno-venous haemofiltration or direct hemoperfusion with Polymyxin B-immobilized fiber on neutrophil respiratory oxidative burst in patients with sepsis and septic shock // Ther. Apher. Dial. 2006. V.10, No.1. P.7-11.

24. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T. et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.73-82.
25. Namba T., Shiba R., Yamamoto T. et al. Successful treatment of HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis with double-filtration plasmapheresis and interferon combination therapy // *Clin. Exp. Nephrol.* 2010. V.14, No.4. P.372-376.
26. Novelli G., Ferretti G., Poli L. et al. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion // *Transplant. Proc.* 2010. V.42, No.4. P.1021-1024.
27. Ohara T., Oteki T., Suzuki T. et al. Efficacy of double filtration plasmapheresis with pegylated interferon/ribavirin therapy for intractable chronic hepatitis C patients and hepatitis C patients with combined liver cirrhosis by HBV, leading to early viral elimination // *Hepatogastroenterology.* 2011. V.58, No.105. P.133-136.
28. Payen D., Mateo J., Cavillon J.M. et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* 2009. V.37, No.3. P.803-810.
29. Peng Z., Pai P., Hong-Bao L. et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients // *Cytokine.* 2010. V.50, No.2. P.186-191.
30. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.165. P.322-328.
31. Rachoin J.S., Foster D., Dellinger R.P. Endotoxin removal: how far from the evidence? From EUPHAS to EUPHRATES // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.167. P.111-118.
32. Ramasubban S., Majumdar A., Das P.S. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant Gram-negative severe sepsis and septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.* 2008. V.12, No.4. P.153-157.
33. Ronco C., Piccinni P., Kellum J. Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.167. P.25-34.
34. Sakamoto Y., Mashiko K., Obata T. et al. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock // *ASAIO J.* 2008. V.54, No.1. P.129-132.
35. Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe // *Surg. Today.* 2011. V.41, No.6. P.754-760.
36. Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation // *Langenbecks Arch. Surg.* 2009. V.394, No.2. P.303-311.
37. Stengl M., Sykora R., Chvojka J. et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock // *Shock.* 2010. V.33, No.1. P.101-105.
38. Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock // *Shock.* 2009. V.31, No.5. P.473-480.
39. Takada Y., Ito T., Ueda Y. et al. Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation // *Liver Transpl.* 2008. V.14, No.7. P.1044-1047.
40. Taniguchi M., Furukawa H., Shimamura T. et al. Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C // *Transplantation.* 2006. V.81, No.12. P.1747-1749.
41. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.134-141.
42. Wong J.B., Davis G.L., McHutchison J.G. et al. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. V.98, No.11. P.2354-2362.
43. Yamashita T., Arai K., Sakai A. et al. Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study // *Hepatol. Res.* 2006. V.36, No.3. P.167-175.