

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ТРИДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ

Д.Е. Кутепов^{1,2*}, И.Н. Пасечник², В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH LIVER FAILURE: THIRTY YEARS LATER

D.E. Kutepov^{1,2*}, I.N. Pasechnik², V.V. Boyarintsev²

¹Clinical Hospital No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью применяются с целью протезирования функции печени в качестве «моста» до возможного спонтанного восстановления функции печени или до трансплантации печени. За последние 30 лет экстракорпоральные методы детоксикации прошли долгий путь от гемодиализа и плазмафереза до систем «искусственная печень». В обзоре представлены результаты применения данных систем, описаны их возможности по лечению больных с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, экстракорпоральные методы детоксикации, искусственная печень.

Abstract

Extracorporeal detoxification in patients with liver failure is used as a prosthetic support of the liver function and as a “bridge” till possible spontaneous recovery of the liver function or before liver transplantation. Over the past thirty years, extracorporeal detoxification has passed a long way from hemodialysis and plasmapheresis to the systems of artificial liver. The present review describes outcomes after the application of such systems, as well as their effectiveness for treating patients with liver failure.

Keywords: liver failure, extracorporeal detoxification, artificial liver.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 110–116.

Введение

Печеночная недостаточность (ПечН) – важная проблема здравоохранения во всем мире. Это обусловлено высокой летальностью в связи с нарушением многочисленных функций печени, одной из которых является детоксикационная. Как при острой печеночной недостаточности (ОПечН), так и при обострении хронической печеночной недостаточности (ОХПечН) без своевременного лечения прогноз неблагоприятный. Трансплантация печени (ТП) является единственным методом лечения ОПечН и ОХПечН. Успех ТП определяется количеством потенциальных доноров и временем, которое будет затрачено на поиск и доставку трансплантата [1, 2].

Прежде чем перейти к основной части обзора, необходимо напомнить о роли альбумина, синтезирующегося в печени. Альбумин человека – это глобулярный белок молекулярной массой 67 кДа, состоящий из 609 аминокислот. Альбумин составляет до 50% белков плазмы крови и отвечает за 75% онкотического давления плазмы. Альбумин обладает многочисленными функциями, одной из которых является транспортная. Альбумин способен связывать различные экзогенные и эндогенные

соединения, включая билирубин, желчные и жирные кислоты, бензодиазепины, ароматические соединения, то есть альбуминсвязанные токсины (АСТ), а также лекарственные препараты. Таким образом, транспортная функция альбумина делает его основным компонентом многих систем, созданных для лечения ПечН [3–6].

Существующие в настоящее время экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД) для лечения больных с ПечН делятся на биологические и искусственные. Это разделение условное и основывается на принципах элиминации токсических веществ. В биологических системах используются гепатоциты или клеточные линии гепатоцитов. Принцип работы биологических систем построен на способности альбумина связывать АСТ с последующей их элиминацией из крови в результате таких процессов, как адсорбция и фильтрация, что позволяет замещать дезинтоксикационную функцию печени [2].

Гемодиализ (ГД) практически моделирует основные механизмы нормального функционирования почки – фильтрацию и реабсорбцию, что и обеспечивает выведение гидрофильных веществ. Первое применение ГД в терапии ПечН относится к 1956 г. После проце-

дуры ГД отмечалось снижение аммиака в крови, что вело к уменьшению степени энцефалопатии у четырех из пяти больных. Однако выживаемость больных не повышалась, что связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только гидрофильные вещества с малым молекулярным весом. Это приводит к уменьшению проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ), но не влияет на количество летальных исходов у больных с ПечН [7]. Кроме того, применение ГД у больных с тяжелым течением ПечН может сопровождаться значительным количеством осложнений, в том числе гипотонией, плохо поддающейся коррекции, что и сводит на нет применение диализа [4].

Гемодиофильтрация (ГДФ) – метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), сочетающий в себе две методики: гемодиализ и гемофильтрацию. Элиминация веществ с различной молекулярной массой происходит при использовании процессов диффузии и конвекции.

Широкое применение ГДФ в Японии в качестве дополнения к плазмаферезу (ПФ) или ГД было обусловлено отсутствием разрешения на использование MARS[®] в клинической практике. ГДФ обладает двумя основными преимуществами перед другими системами: низкая стоимость процедуры и простая схема экстракорпорального контура [2]. Т. Yoko и соавт. (2009) продемонстрировали эффективность непрерывной ГДФ с использованием высокопоточного диализатора у больных с фульминантной ПечН. Скорость выхода из комы была выше в группе больных, которым проводили непрерывную ГДФ (70.2%) по сравнению с контрольной группой (44.2%) ($p < 0.01$) [8].

ПФ – это метод экстракорпоральной детоксикации, основанный на отделении клеточного компонента крови от плазмы, с последующей элиминацией плазмы и возвратом клеточного компонента в сосудистое русло вместе с замещающим раствором. F.S. Larsen и соавт. (2016) опубликовали первое проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), посвященное применению ПФ у больных с ОПечН. Авторы поставили перед собой две цели: определение процента выживаемости у больных без ТП во время пребывания в стационаре и процент выживаемости после ТП при выполнении ПФ или только стандартной медикаментозной терапии (СМТ). В исследовании были включены 182 больных с ОПечН, разделенных на две группы. В первой группе ($n = 90$) проводили СМТ, во второй группе ($n = 92$) СМТ дополнили ПФ в течение трех суток. Авторы сделали вывод, что выживаемость в стационаре больных второй группы (58.7%) была выше по сравнению с первой группой (47.8%) (отношение рисков (ОР) со стратификацией по ТП 0.56; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0.36–0.86, $p = 0.0083$). Однако ПФ до ТП не улучшал выживаемость по сравнению с СМТ (95% ДИ 0.37–3.98, $p = 0.75$) [9]. Улучшение выживаемости при сравнении ПФ с СМТ было зафиксировано R. Maiwall и соавт. (2022), которые провели открытое РКИ с участием 40 больных с ОПечН преимущественно вирусной этиологии. Все больные были разделены на две группы в зависимости от вида лечения (СМТ или СМТ + ПФ) в соотношении 1 : 1. ПФ выполняли в режиме высокообъемного ПФ (ВОПФ) с удалением 1.5–2.0 объемов циркулирующей плазмы за сеанс. ВОПФ позволил увеличить 21-суточную выживаемость без ТП по сравнению с СМТ. Данный показатель составил 75% в сравнении

с 45% ($p = 0.04$, ОР 0.30, 95% ДИ 0.01–0.88) [10]. Применение ПФ у больных с ОПечН преимущественно встречается в исследованиях авторов Азиатско-Тихоокеанского региона. Основной этиологической причиной ОПечН данного региона является вирусный гепатит В (ВГВ) [11].

Для того чтобы оценить эффективность ПФ у больных ПечН, необходимо обсудить объемы удаляемой плазмы и ее замещения. Среди многочисленных работ, посвященных данному вопросу, наиболее часто объем удаляемой плазмы составляет 2–4 л [11]. Однако есть публикации, в которых указывалось на удаление плазмы из расчета не менее 15% от массы тела [9, 12]. В основном в качестве замещения удаляемого объема плазмы используется свежезамороженная плазма (СЗП). Использование СЗП в больших объемах увеличивает стоимость методики; кроме этого, могут возникать трудности в получении достаточного объема СЗП, необходимого во время сеанса ПФ. Не следует забывать о потенциальных рисках и осложнениях, связанных с массивными трансфузиями.

Рассмотренные выше два метода экстракорпоральной детоксикации – ГДФ и ПФ часто выступают в качестве тандема друг с другом или другими ЭМД. Оба метода дополняют друг друга: ГДФ эффективна в случае органной дисфункции, включая острое повреждение почек (ОПП) и гипергидратацию, а ПФ – с целью элиминации эндогенных токсинов и коррекции коагулопатии.

С. Wu и соавт. (2023) провели РКИ, в которое включили 186 больных с ОПечН, вызванной ВГВ. Все больные были рандомизированы в зависимости от вида лечения в соотношении 1 : 1 : 1 – СМТ, ПФ и тандем двойной плазмофильтрация и адсорбция (coupled plasma filtration adsorption (CPFA)) + ПФ с объемом удаляемой плазмы 1–1.5 л. Результаты РКИ показали, что у больных с умеренной степенью ОПечН (протромбиновое время (ПТВ) > 40%) наилучшая 28- и 90-суточная выживаемость без ТП была при использовании CPFA + ПФ. При более выраженной ОПечН (ПТВ < 40) различий по выживаемости в группах не было [13]. В другом ретроспективном анализе были опубликованы результаты лечения 114 больных с ОПечН, разделенных на две группы, с использованием тандемной схемы: непрерывная вено-венозная ГДФ (НВВГДФ) + ПФ. В первую группу вошли 34 больных, находившихся в листе ожидания на ТП с последующей декомпенсацией заболевания до ОПечН. Вторую группу ($n = 80$) составили больные с ОПечН. Авторы обзора отметили достоверное снижение маркеров ПечН в сыворотке крови и улучшение гемодинамики. В первой группе, после ТП, в течение года умерли четверо больных. Во второй группе умерли 14 больных в течение 14 суток. Авторы ретроспективного обзора сделали вывод, что тандем двух экстракорпоральных методов может выступать как «мост» к ТП или способствовать спонтанному восстановлению функции печени без трансплантации [14].

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (molecular adsorbent recirculating system (MARS[®])) (Gambro, Швеция) состоит из трех экстракорпоральных контуров: кровеносного, альбуминового и диализного. Принцип работы MARS[®] основан на аффинности к связыванию с белками вещества и его перемещению по градиенту давления. Кровь больного диализируется через высокопроницаемую мембрану, что позволяет элиминировать большинство гидрофильных веществ

и АСТ с молекулярной массой до 50 кДа (коэффициент просеивания для альбумина 0.1). АСТ связываются с альбумином диализата. В альбуминовом контуре происходит адсорбция токсических веществ на колонках, включающих активированный уголь и анионообменную смолу. Таким образом, происходит регенерация альбумина в контуре. В диализном контуре осуществляется элиминация гидрофильных веществ [1].

Первое упоминание о клиническом использовании MARS[®] относится к 1996 г. В 2000 г. S.R. Mitzner и соавт. представили данные проспективного контролируемого исследования, в котором исследовалось влияние MARS[®] на 30-суточную выживаемость у 13 больных с гепаторенальным синдромом первого типа. Авторы отметили, что летальность в группе СМТ + ГДФ составила 100% на седьмые сутки наблюдения. Летальность в группе MARS[®] на седьмые и 30-е сутки была 62.5 и 75% соответственно ($p < 0.01$) [15]. Анализ влияния MARS[®] на выживаемость больных с различными видами ПечН в течение года и процент ТП был представлен в 2009 г. Т. Kantola и соавт. В исследование вошли 188 больных, из которых 113 имели ОПечН, 62 – ОХПечН, 11 – дисфункцию трансплантата и шестеро – ПечН различной этиологии. ТП была выполнена 29% больным с ОПечН, 18% с ОХПечН и 55% с дисфункцией трансплантата. Выживаемость в течение года была наиболее высокой у больных с ОПечН и дисфункцией трансплантата – 74 и 73% соответственно. Выживаемость у больных с ОХПечН составила 27%. Kantola Т. и соавт., анализируя полученные результаты, отметили, что у больных с ОПечН такие лабораторные показатели, как аланинаминотрансфераза (отношение шансов (ОШ) 1.001, 95% ДИ 1.000–1.001, $p = 0.013$) и фактор свертывания крови V (ОШ 1.052, 95% ДИ 1.007–1.099, $p = 0.022$), являются предикторами исхода заболевания. К другим предикторам исхода заболевания авторы отнесли ПЭ (ОШ 0.345, 95% ДИ 0.154–0.774, $p = 0.001$) и передозировку парацетамола для больных с ОПечН. Для больных с ОХПечН этиологическим фактором, который влияет на выживаемость, является употребление алкоголя ($p < 0.0001$) [16]. Н.У. Gerth и соавт. (2017) представили ретроспективное контролируемое нерандомизированное исследование, включавшее 101 больного с ОХПечН. Было сформировано две группы: группа СМТ ($n = 54$) и группа СМТ + MARS[®] ($n = 47$). Результаты исследования продемонстрировали снижение 14-суточной летальности в группе СМТ + MARS[®] (6.4%) по сравнению с СМТ (27.8%), $p < 0.05$. Авторы отметили, что при органной дисфункции с поражением двух и более органов разница в 14-суточной летальности была еще более значимой – 9.5% в сравнении с 50.0% ($p < 0.01$). На основании полученных результатов был сделан вывод, что MARS[®] улучшает кратковременную выживаемость у больных с ОХПечН и органной дисфункцией [17].

В России включение методики MARS[®] в комплексную терапию больных с ПечН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые сеансы MARS[®] продемонстрировали уникальные свойства данного метода. Это проявлялось положительными исходами при лечении больных с выраженной ПечН, которые изначально имели неблагоприятный прогноз. Необходимо подчеркнуть, что из тех больных, которым была применена методика MARS[®], выжили около 60%. Данный показатель значительно превышал выживаемость больных при исполь-

зовании СМТ [18–20]. С.В. Хорошилов и соавт. (2007) представили результаты лечения 22 больных с ПечН, разделенных на две группы в зависимости от течения заболевания: ОПечН ($n = 12$) и ОХПечН ($n = 10$). Авторы отметили такие эффекты MARS[®], как снижение степени ПЭ, гипербилирубинемии и стабилизация гемодинамики. На основе результатов лечения авторы сделали вывод, что MARS[®] более эффективен при ОПечН, чем при ОХПечН. Это было подтверждено показателями летальности в исследуемых группах больных: 30 и 80% соответственно [21]. В 2010 г. в журнале «Общая реаниматология» были опубликованы результаты исследования, посвященные влиянию MARS[®] и плазмсорбции (ПС) на гемостаз у больных с печеночно-клеточной недостаточностью. Был обследован 41 больной с разделением на две группы: группа MARS[®] ($n = 17$) и группа ПС ($n = 24$). Как показал сравнительный анализ двух методов экстракорпоральной детоксикации, MARS[®] нормализовал показатели коагуляционного гемостаза и стабилизировал количество тромбоцитов в отличие от ПС. Кроме этого, летальность в группе MARS[®] была ниже (35.3%) по сравнению с группой ПС, где летальность составила 54.2% [19]. Эффективность MARS[®] у больных с декомпенсацией цирроза печени была представлена Д.Е. Кутеповым и соавт. (2013). Одиннадцати пациентам (всего был обследован 31 больной с декомпенсацией цирроза печени) в СМТ был включен MARS[®]. Авторы сравнивали продолжительность выживания больных с ХПечН в интервале до 12 месяцев в зависимости от метода терапии. Наблюдение за больными, которым проводили СМТ, показало, что летальность в течение одного месяца составила 55% (11 из 20 больных), а к восьмому месяцу наблюдения – 100%. Больные, которым проводили сеансы MARS[®], были выписаны из стационара. Через 12 месяцев летальность составила 18.2% (двое из 11 больных). В интервале от 12 до 16 месяцев у четырех больных были отмечены клинико-лабораторные признаки повторной декомпенсации ХПечН, что вызвало необходимость коррекции базовой терапии у одного больного и проведение повторных сеансов MARS[®] трем больным с положительным эффектом [22].

Сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system (FPSA), или Prometheus[®]) (Fresenius Medical Care, Германия) была впервые использована в клинической практике в 1999 г. Принципиальным отличием данного метода от MARS[®] является использование альбумина больного и мембраны с коэффициентом просеивания 250 кДа. Альбумин больного поступает в первый контур с плазмофильтра AlbuFlow[®]. Адсорбция АСТ происходит в адсорбере из нейтральной смолы Prometh[®] 01 и анионообменной колонки Prometh[®] 02. После этого кровь больного поступает в диализный контур [1].

А. Kribben и соавт. (2012) представили РКИ, целью которого было изучение выживаемости у больных с ОХПечН. В исследование были включены 145 больных, разделенных на две группы: группа Prometheus[®] + СМТ ($n = 77$) и группа СМТ ($n = 68$). Авторы отметили, что существенных различий в выживаемости между группами не было. 28-суточная выживаемость в группе Prometheus[®] составила 66% в сравнении с 63% в группе СМТ ($p = 0.70$) и на 90-е сутки – 47 и 38% соответственно ($p = 0.35$) [23]. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования

HELIOS – многоцентрового РКИ, в котором сравнивали Prometheus[®] с СМТ. В исследование были включены 145 больных с ОХПечН. Целью исследования являлось определение выживаемости больных в интервале 28 и 90 суток независимо от ТП. Анализ выживаемости на 28-е сутки показал, что существенной разницы между вариантами лечения не было достигнуто. Выживаемость в группе Prometheus[®] составила 66% в сравнении с 63% при проведении СМТ. 90-суточная выживаемость была на уровне 47 и 38% соответственно. Однако авторы отметили, что Prometheus[®] может улучшить выживаемость у больных с model for end stage liver disease (MELD) > 30 баллов. В этом случае 90-суточная выживаемость составила 48% при включении Prometheus[®] в комплексную терапию, в то время как выживаемость при СМТ не превышала 9% ($p = 0.02$). Аналогичные результаты были получены в подгруппе больных с гепаторенальным синдромом первого типа: 90-суточная выживаемость была 42% в сравнении с 6% ($p = 0.04$). При MELD < 20 и MELD 20–30 баллов различия в выживаемости были статистически незначимыми [23].

Система однопроводного альбуминового диализа (*single-pass albumin dialysis system (SPAD)*) была создана в конце 90-х гг. XX в. как альтернатива более сложным системам для лечения больных ПечН. В основе SPAD лежит экстракорпоральный контур, в котором кровь проходит через высокопоточный диализатор. Противотоком движется диализат, содержащий альбумин. После прохождения через диализатор альбумин, содержащий раствор, подлежит удалению. Что касается концентрации альбумина в диализирующем растворе, то в 2009 г. M.D. Churchwell и соавт. показали, что эффективная элиминация токсических веществ достигается использованием 5%-го альбумина в сочетании с полисульфоновым диализатором с площадью поверхности 1.5 м² [24]. Другие авторы установили, что значимое снижение альбумина и желчных кислот может быть получено при использовании 3.2%- или 3%-го альбумина и скоростью потока диализата 1 л/час [25, 26].

R. Tandon и соавт. (2021) провели анализ публикаций, посвященных клиническому применению SPAD. Авторы обнаружили пять статей, в которых оценивали эффективность SPAD у больных. Всего SPAD использовали в лечении 149 больных с ПечН. В четырех статьях сообщалось об эффективном снижении аммиака и креатинина и в трех – билирубина [2].

В основе селективной плазмофильтрации (*selective plasma exchange therapy (SEPET)*) лежит принцип фильтрации и конвекции, позволяющий элиминировать через полупроницаемую мембрану вещества с молекулярной массой, сопоставимой с альбумином. За сеанс SEPET достигается практически полный обмен альбумина. В качестве замещающего раствора используется раствор электролитов, альбумина, СЗП или их комбинация. Результаты *in vitro* и на животных моделях показали безопасность и способность увеличивать время выживания у животных [2, 27].

Клиническое применение SEPET у больных с ПечН представлено в нескольких публикациях. А.А. Соколов и соавт. (2013) исследовали эффективность элиминации токсических веществ во время проведения SEPET у больных с ПечН различной этиологии. Объем удаляемого фильтрата составлял от 1 до 2.5 объема циркулирующей

плазмы. Замещение проводили полуэлектролитными растворами, 10%-м (20%-м) раствором альбумина и СЗП. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что SEPET эффективно элиминирует маркеры ПечН и является перспективным методом лечения заболеваний печени при отсутствии почечной недостаточности [28]. А.М. Фомин (2016) представил результаты применения SEPET у 21 больного с механической желтухой и ПечН. Результатом применения SEPET явилось достоверное снижение общего и прямого билирубина на 44.5 и 53.6% соответственно и желчных кислот на 42.4% [29].

Плазмодиафильтрация (*plasmodiafiltration (PDF)*) – это полуселективный метод, который объединяет три принципа переноса веществ через полупроницаемую мембрану: диффузия, фильтрация и конвекция. В качестве диализатора используется фракционатор плазмы Evaclio[™] (Kawasumi Laboratories Inc., Япония). Диализаторы имеют размер пор 8, 10, 20 и 30 нм. В зависимости от размера пор элиминация альбумина может колебаться от 20 (диаметр пор 8 нм) до 80% (диаметр пор 30 нм) [30].

H. Nakaе и соавт. (2010) представили проспективное многоцентровое исследование, целью которого было определение влияния PDF на динамику билирубина, интерлейкина (ИЛ)-18, цистатина С и выживаемость в интервале 28 и 90 суток. В исследование был включен 21 больной с ОПечН, из них 10 имели фульминантное течение ПечН. Было отмечено значимое снижение билирубина, ИЛ-18 и цистатина С. Выживаемость в течение 28 и 90 суток составила 70.0 и 16.7% соответственно [31]. Y. Zhang и соавт. в 2023 г. был представлен анализ применения PDF, который включал 357 больных. В статьях указывалось на снижение билирубина, ИЛ-6 и ИЛ-18. Одним из показаний для PDF была ОПечН. Авторы обзора отметили, что выживаемость больных с ОПечН составила 62.7% [32].

CPFA – это система детоксикации, состоящая из плазменного фильтра, адсорбента и диализатора. Адсорбент представляет собой нейтральный макропористый сополимер стирола и дивинилбензола с площадью адсорбирующей поверхности 50 тыс. м². Таким образом, в одном контуре сочетаются адсорбция плазмы и ЗПТ. Это позволяет элиминировать широкий спектр токсических веществ, начиная с гидрофильных токсинов и заканчивая медиаторами воспаления.

В 2021 г. G. Donati и соавт. провели обзорное исследование с целью определения эффективности CPFA. В исследование были включены 12 больных с ОПечН ($n = 3$) и ОХПечН ($n = 9$). Всего был выполнен 31 сеанс CPFA продолжительностью по шесть часов. Коэффициент снижения общего билирубина составил 37.2% (диапазон – 8.3–48.9), прямого – 29.5% (диапазон – 6.5–65.4) и желчных кислот – 28.9% (диапазон – 16.7–59.7). Летальность составила 25%. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что CPFA является эффективным методом детоксикации у больных с ПечН [33].

CytoSorb[®] (CytoSorbents, Inc, США) – система для экстракорпоральной очистки крови. Система CytoSorb[®] представляет собой сорбент, заполненный высокопористыми гранулами полистерола и дивинилбензола, которые образуют поверхность площадью около 45 тыс. м². Адсорбционная способность позволяет элиминировать гидрофобные вещества молекулярной массой до 55 кДа.

В настоящее время CytoSorb[®] широко применяется при лечении больных в критических состояниях различной этиологии благодаря способности элиминировать провоспалительные цитокины.

В литературе применение CytoSorb[®] представлено в контексте больных с органной дисфункцией, одним из компонентов которой является ПечН. В 2021 г. K. Ocskay и соавт. были опубликованы результаты применения CytoSorb[®] в подгруппе больных с «печеночными показателями», входивших в Международный регистр CytoSorb [34]. Данное исследование было проведено в 17 медицинских центрах пяти европейских стран и включало 109 больных в критическом состоянии, у которых одним из компонентов органной дисфункции была ПечН. Целью исследования была оценка эффективности CytoSorb[®] на динамику билирубина. Авторы исследования отметили снижение билирубина до 4.6 (95% ДИ – от -6.329 до -2.8) мг/дл [34].

Селективная абсорбция билирубина в плазме с использованием колонки Plasorba[™] BR-350 (Asahi Kasei Medical, Япония) применяется для элиминации билирубина и желчных кислот при ПечН. В качестве сорбента используется сополимер стиролдивинилбензола. Механизм действия основан на последовательном поступлении плазмы в колонку с адсорбционной смолой. Применение колонки Plasorba[™] BR-350 обсуждалось в нескольких публикациях, среди которых можно отметить две. R. Senf и соавт. (2004) исследовали эффективность колонки у 23 больных с ПечН, осложненной гипербилирубинемией. Авторы наблюдали достоверное снижение билирубина. Тридцатисуточная летальность составила 50% [35]. G.L. Adani и соавт. (2007) использовали колонку Plasorba[™] BR-350 у четырех больных с ранней дисфункцией трансплантата, осложненной развитием холестаза. Было выполнено три сеанса с обработкой до 7.5 л плазмы. У трех из четырех больных отмечались нормализация билирубина и уменьшение холестаза по данным биопсии трансплантата [36]. В отечественной литературе применение колонки Plasorba[™] BR-350 представлено А.М. Фоминым и соавт. (2015) у больных с ПечН в результате механической желтухи. Авторы включили в исследование 12 больных с механической желтухой и гипербилирубинемией, которым было выполнено по три сеанса абсорбции с обработкой одного объема циркулирующей плазмы. На фоне проведения абсорбции было достигнуто снижение как общего билирубина на $18.6 \pm 3.8\%$ ($p = 0.13$), так и его фракций. Авторы исследования, как и иностранные коллеги, сделали вывод, что колонка Plasorba[™] BR-350 может применяться у больных с гипербилирубинемией [37].

Начиная с 2017 г. в печати появились публикации, посвященные *мультиустройству ADVanced Organ Support (ADVOS multi (Hera Wash GmbH, Германия))*. ADVOS multi – это недавно представленная методика, которая потенциально предлагает возможность поддержки нескольких органов. Устройство ADVOS multi состоит из трех экстракорпоральных контуров. Первый контур является традиционным для многих ЭМД – кровеносный, включающий диализатор; второй контур – альбуминовый, содержащий диализат альбумина с концентрацией 2–4%; в третьем контуре происходит удаление АСТ и регенерация альбумина. Процесс элиминации АСТ связан с изменением pH диализата. После выхода из диализатора раствор разделяется на две части, на ко-

торые воздействуют кислота и основание. Затем части кислого и щелочного диализата соединяются, что приводит к восстановлению физиологического pH. Кроме химических реакций, процесс модуляции альбумина достигается изменением температуры диализата, то есть происходят последовательные процессы охлаждения диализата до 28 °С и его нагревания до температуры тела. Удаление гидрофильных веществ происходит в результате фильтрации [38].

Наиболее крупное на сегодняшний день исследование, посвященное эффективности ADVOS multi, было опубликовано в 2021 г. Многоцентровое нерандомизированное исследование было проведено в четырех клинических центрах Германии и включало временной интервал с января 2017 по февраль 2019 г. Главной целью исследования было определение 28- и 90-суточной летальности после первого сеанса ADVOS multi, побочных явлений и параметров терапии. В реестр исследования были включены 118 больных с органной дисфункцией. Тяжесть состояния по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) составляла 14 баллов (межквартильный интервал (МКИ): 11, 16), что соответствовало прогнозируемой летальности 80%. Кроме этого, у больных наблюдалась органная дисфункция (в среднем повреждение трех органов; МКИ: 2,4). Всего было выполнено 429 сеансов ADVOS multi со средней продолжительностью 17 часов (МКИ: 6, 23). Количество прерванных сеансов ADVOS multi из-за технических ошибок или по другим причинам составило 5.8 и 14.5% соответственно. После выполнения первого сеанса ADVOS multi отмечалось снижение креатинина, мочевины сыворотки крови и билирубина. Летальность в течение 28 и 90 суток составила 60.3 и 64.6% соответственно. Авторы данного исследования сделали вывод, что ADVOS multi снижает ожидаемые показатели летальности. Однако из-за отсутствия контрольной группы полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Кроме этого, больные представляли гетерогенную группу с разной этиологией органной дисфункции [39].

При рассмотрении ЭМД необходимо отметить, что в последнее время появились публикации, посвященные применению *экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)* у больных с ПечН. Основным показанием для ЭКМО является тяжелая дыхательная недостаточность, рефрактерная к оптимальным режимам искусственной вентиляции легких. В первую очередь применение ЭКМО относится к таким осложнениям, как гепатопульмональный синдром, рефрактерная гипоксемия и сердечно-сосудистая недостаточность после ТП [40, 41]. В 2022 г. T.D. Reid и соавт. представили данные систематического обзора о применении ЭКМО до и после ТП за период с 2000 по 2020 г. Результаты обзора показали, что ЭКМО проводили как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде у 61 реципиента. Выживаемость больных в течение года колебалась от 18.8 до 44% [42]. Основными причинами летального исхода у больных, находящихся на ЭКМО, были органная дисфункция и инфекции [41, 42].

Заключение

За последние десятилетия ПечН остается одной из важных причин летальности в мире, несмотря на оптимальные схемы лечения. ТП остается единственным

методом, который позволяет увеличить срок выживаемости при развитии ПечН. Если ТП не станет доступной, многие больные из списка ожидания могут умереть, так и не дождавшись операции. Поэтому существует острая потребность в ЭМД. ЭМД способна снизить летальность и играть роль «моста» для потенциальных кандидатов на ТП. Однако для использования ЭМД необходимы большие инвестиции. Несмотря на множество публикаций, отражающих применение ЭМД у различных групп больных с ПечН, в настоящее время опубликовано немного РКИ по данной теме. Возможно, это связано с тем, что больные ПечН составляют гетерогенную популяцию с тяжелой органной дисфункцией и коморбидным фоном. В настоящее время невозможно выделить «идеальную» ЭМД, которая отвечала бы всем запросам клиницистов, поэтому актуальными остаются масштабные многоцентровые исследования, позволяющие определить эффективность ЭМД.

Литература

- García Martínez J.J. et al. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? // *Annals of intensive care*. – 2018. – V. 8. – P. 1–14. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z.
- Tandon R. et al. Artificial liver support systems // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – V. 36. – No 5. – P. 1164–1179. DOI: 10.1111/jgh.15255.
- García-Martínez R. et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications // *Hepatology*. – 2013. – V. 58. – No 5. – P. 1836–1846. DOI: 10.1002/hep.26338.
- Кутепов Д.Е. и др. Возможности экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – № 2. – С. 55–58. [Kutepov D.E. et al. Possibilities of extracorporeal methods of treatment of liver failure // *Surgery. Magazine named N.I. Pirogov*. – 2014. – No 2. – P. 55–58. In Russian].
- Бояринцев В.В. и др. Хроническая печеночная недостаточность. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2017. – С. 188. [Boyarinsev V.V. et al. Chronic liver failure. – Saint-Petersburg: Foliand, 2017. – P. 188. In Russian].
- Dominik A. et al. Similarities, differences, and potential synergies in the mechanism of action of albumin dialysis using the MARS albumin dialysis device and the CytoSorb hemoperfusion device in the treatment of liver failure // *Blood Purification*. – 2021. – V. 50. – No 1. – P. 119–128. DOI: 10.1159/000508810.
- Adham M. Methods of extracorporeal liver support for treatment of liver cell failure // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2001. – V. 39. – No S2. – P. 1–5. DOI: 10.1055/s-2001-919020.
- Yokoi T. et al. Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2009. – V. 40. – No 1. – P. 61–70. DOI: 10.1016/j.transci.2008.11.006.
- Larsen F.S. et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial // *Journal of Hepatology*. – 2016. – V. 64. – No 1. – P. 69–78. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.
- Maiwall R. et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – V. 20. – No 4. – P. e831–e854. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036.
- Tan E. X.X. et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review // *World journal of gastroenterology*. – 2020. – V. 26. – No 2. – P. 219. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219.
- Kondrup J. et al. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure // *The International Journal of Artificial Organs*. – 1992. – V. 15. – No 11. – P. 669–676.
- Wu C. et al. Efficacy and economic evaluation of nonbiological artificial liver therapy in acute-on-chronic hepatitis B liver failure // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2023. – V. 11. – No 2. – P. 433. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00106.
- Ocak I.A. 15-year retrospective study of supportive extracorporeal therapies including plasma exchange and continuous veno-venous hemodiafiltration of 114 adults with acute liver failure awaiting liver transplantation // *Annals of Transplantation*. – 2023. – V. 28. – P. e939745-1. DOI: 10.12659/AOT.939745.
- Mitzner S.R. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver transplantation*. – 2000. – V. 6. – No 3. – P. 277–286. DOI: 10.1002/lt.500060326.
- Kantola T. et al. Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2009. – V. 15. – No 24. – P. 3015. DOI: 10.3748/wjg.15.3015.
- Gerth H.U. et al. Molecular adsorbent recirculating system can reduce short-term mortality among patients with acute-on-chronic liver failure – a retrospective analysis // *Critical care medicine*. – 2017. – V. 45. – No 10. – P. 1616. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002562.
- Бокерия Л.А. и др. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт // *Анестезиология и реаниматология*. – 2005. – № 2. – С. 78–83. [Bokeria L.A. et al. Albumin dialysis in complex intensive care of patients after cardiac surgery. First own experience // *Anesthesiology and Resuscitation*. – 2005. – No 2. – P. 78–83. In Russian].
- Еремеева Л.Ф. и др. Система гемостаза при МАРС-терапии и сорбции плазмы у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 35. [Eremeeva L.F. et al. Hemostasis system in MARS therapy and plasma sorption in patients with hepatic cell insufficiency // *General Resuscitation*. – 2010. – V. 6. – No 5. – P. 35. In Russian]. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-35.
- Кутепов Д.Е. и др. Роль и место альбуминового диализа в лечении больных с печеночной недостаточностью // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 2. – С. 53–58. [Kutepov D.E. et al. The role and place of albumin dialysis in the treatment of patients with liver failure // *Anesthesiology and Resuscitation*. – 2010. – No 2. – P. 53–58. In Russian].
- Хорошилов С.Е. и др. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточ-

- ность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 2. – С. 57–62. [Khoroshilov S.E. et al. Acute (lightning-fast) and acute/chronic liver failure: possibilities of correction by albumin dialysis on the MARS device // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2007. – V. 17. – No 2. – P. 57–62. In Russian].
22. Кутепов Д.Е. и др. Повторное применение молекулярной рециркулирующей адсорбирующей системы у больных с декомпенсацией цирроза печени // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 52–54. [Kutepov D.E. et al. Repeated application of the molecular recirculating adsorbing system in patients with decompensation of liver cirrhosis // Medical Almanac. – 2013. – No 1 (25). – P. 52–54. In Russian].
23. Kribben A. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure // Gastroenterology. – 2012. – V. 142. – No 4. – P. 782–789e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.056.
24. Churchwell M.D. et al. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – V. 24. – No 1. – P. 231–238. DOI: 10.1093/ndt/gfn467.
25. Benyoub K. et al. Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure // Therapeutic apheresis and dialysis. – 2011. – V. 15. – No 5. – P. 504–506. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00980.x.
26. Schmuck R.B. et al. Single pass albumin dialysis: a dose-finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow // Artificial Organs. – 2017. – V. 41. – No 2. – P. 153–161. DOI: 10.1111/aor.12736.
27. Ho D.W.Y. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model // Gut. – 2002. – V. 50. – No 6. – P. 869–876. DOI: 10.1136/gut.50.6.869.
28. Соколов А.А. и др. Возможности селективной плазмифльтрации при заболеваниях печени // Эффективная терапия. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 103–104. [Sokolov A.A. et al. Possibilities of selective plasma filtration in liver diseases // Efferent Therapy. – 2013. – V. 19. – No 1. – P. 103–104. In Russian].
29. Фомин А.М. Оценка эффективности селективной плазмифльтрации при механической желтухе // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 7–1 (28). – С. 43–44. [Fomin A.M. Evaluation of the effectiveness of selective plasma filtration in mechanical jaundice // Eurasian Union of Scientists. – 2016. – No 7–1 (28). – P. 43–44. In Russian].
30. Соколов А.А. и др. Сравнение селективного плазмообмена и плазморадиофильтрации системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 39–52. [Sokolov A.A. et al. Comparison of selective plasma exchange and plasma radiofiltration by MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2020. – V. 17. – No 3. – P. 39–52. In Russian]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52.
31. Nakae H. et al. Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2010. – V. 14. – No 5. – P. 444–450. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00864.x.
32. Zhang Y. et al. Efficacy and safety of plasma diafiltration: Review of case reports and case series // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2023. – V. 27. – No 1. – P. 3–11. DOI: 10.1111/1744-9987.13859.
33. Donati G. et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study) // Journal of Nephrology. – 2021. – V. 34. – P. 77–88. DOI: 10.1007/s40620-020-00799-w.
34. Ocskay K. et al. Hemoadsorption in ‘liver indication’ – analysis of 109 patients’ data from the cytosorb international registry // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – V. 10. – No 21. – P. 5182. DOI: 10.3390/jcm10215182.
35. Senf R. et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure // The International Journal of Artificial Organs. – 2004. – V. 27. – No 8. – P. 717–722. DOI: 10.1177/039139880402700810.
36. Adani G.L. et al. Selective bilirubin removal by plasma treatment with Plasorba BR-350 for early cholestatic graft dysfunction // Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2007. – V. 39. – No 6. – P. 1904–1906.
37. Фомин А.М. и др. Оценка эффективности плазмсорбции (Liver Support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 101–108. [Fomin A.M. et al. Evaluation of the effectiveness of plasmosorption (Liver Support) in hepatic insufficiency in patients with mechanical jaundice. // Almanac of Clinical Medicine. – 2015. – No 40. – P. 101–108. In Russian].
38. Huber W. et al. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis // BMC Gastroenterology. – 2017. – V. 17. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12876-017-0569-x.
39. Fuhrmann V. et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis // Medicine. – 2021. – V. 100. – No 7. DOI: 10.1097/MD.00000000000024653.
40. Hogen R. et al. The Evolving Role of Extra-corporeal Membrane Oxygenation in Liver Transplantation // Current opinion in organ transplantation. – 2021. – V. 26. – No 3. – P. 333. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000874.
41. Wu W.K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation: a systematic review of the literature // Transplantation Reviews. – 2022. – V. 36. – No 2. – P. 100693. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100693.
42. Reid T.D. et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in adult liver transplant patients: A qualitative systematic review of literature // Artificial Organs. – 2022. – V. 46. – No 4. – P. 578–596. DOI: 10.1111/aor.14120.