

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПЕЧЕНИ

Д.Е. Кутепов^{1,2*}, И.Н. Пасечник², В.В. Бояринцев²¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

BIOARTIFICIAL SYSTEMS OF EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT

D.E. Kutepov^{1,2*}, I.N. Pasechnik², V.V. Boyarintsev²¹ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Печеночная недостаточность (ПечН) различной этиологии характеризуется высокой летальностью, и единственным методом ее лечения по-прежнему остается трансплантация печени. Однако дефицит донорских органов может быть причиной гибели больных, находящихся в листе ожидания вследствие прогрессирования или острой декомпенсации ПечН, но так и не дождавшихся пересадки. Биологические системы экстракорпоральной поддержки печени потенциально могут оказать временную поддержку при ожидании донорского трансплантата. В обзоре рассмотрены биологические системы экстракорпоральной поддержки печени и возможности биоинженерии, которые применяются для лечения больных с ПечН.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, трансплантация печени, биологические системы экстракорпоральной поддержки печени.

Abstract

Liver failure of various etiology has a high rate of mortality, and liver transplantation is the only treatment modality nowadays. However, the lack of sufficient number of donor organs can lead to the death of patients on the waiting list due to liver failure progression or its acute decompensation. Bio-artificial liver (BAL) extracorporeal systems can potentially provide a temporary support while awaiting a donor transplant. This review analyzes BAL systems and bioengineering potentials which are used to treat patients with liver failure.

Keywords: liver failure, liver transplantation, bioartificial systems, extracorporeal liver support.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Биологические системы экстракорпоральной поддержки печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 3: 57–62.

Введение

Печень – это непарный паренхиматозный жизненно важный орган пищеварительной системы, выполняющий множество различных физиологических функций. Печени отводится ведущая роль в метаболизме глюкозы, белков, углеводов, а также в процессах детоксикации. Именно детоксикация является одной из важнейших функциональных особенностей печени, без которой невозможно представить нормальную работу органов и систем организма человека. Это связано с тем, что печень участвует в нейтрализации эндогенных и экзогенных токсических веществ.

Печеночная недостаточность (ПечН) представляет собой патологическое состояние, связанное с нарушением основных функций печени – детоксикации, синтеза и регуляции. С клинических позиций ПечН развивается в результате снижения массы функционирующих клеток печени ниже критического уровня. Причиной этого может быть либо массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени, приводящий к острой печеночной недостаточности (ОПечН), или какая-либо ситуация, вызвавшая обострение существующего хронического заболевания печени у больного

с ранее скомпрометированными и ограниченными функциональными резервами органа. В последнем случае развивается острая декомпенсация хронического заболевания печени – обострение хронической печеночной недостаточности (ОХПечН) [1].

В настоящее время заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности и смертности. Следует отметить, что почти половина больных – это люди трудоспособного возраста. Рост смертельных исходов при ПечН объясняется высоким потреблением алкоголя и его суррогатов, а также ростом заболеваемости вирусными гепатитами. Мировая статистика показывает, что от заболеваний печени во всем мире умирает около 2 млн человек в год, что является причиной 4% всех летальных исходов. Цирроз печени (ЦП) занимает 11 место среди причин смерти во всем мире [2, 3]. По данным, представленным по результатам исследования «Глобальное бремя болезней печени: обновление 2023 г.», установлено, что летальность в основном связана с осложнениями ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой. Статистический анализ показал, что наиболее распространенными причинами ЦП во всем мире являются вирусный гепатит, алкоголь и неалкогольная жировая болезнь печени. Этиологиче-

Показания для систем экстракорпоральной поддержки печени (адаптировано из [17])

Острая печеночная недостаточность вследствие гепатитов А и В
Острая печеночная недостаточность вследствие токсического действия ацетаминофена
Тяжелый острый алкогольный гепатит
Обострение хронического заболевания печени
Спонтанный бактериальный перитонит
Сепсис
Гепаторенальный синдром первого типа с внезапным ухудшением функции печени и острой почечной недостаточностью
Гепаторенальный синдром второго типа с медленным ухудшением функции печени (с целью ожидания трансплантации)
При ожидании трансплантации печени и развитии осложнений, таких как печеночная энцефалопатия или необратимое повреждение печени, при задержке с получением трансплантата
После пересадки печени (при первичной дисфункции трансплантата)
После пересадки печени (при замедленной функции трансплантата)
Непреодолимый кожный зуд

ские факторы острого гепатита и, как следствие, ОПечН включают гепатотропные вирусы и лекарственное поражение печени [3].

Частота развития ОПечН составляет от одного до шести случаев на 1 млн человек в год [4]. Летальность в результате ОПечН может достигать 80%, несмотря на увеличение числа больных, которым выполняется трансплантация печени (ТП). В случае фульминантной ПечН летальность достигает 90% [5, 6].

Основными этиологическими причинами ОПечН являются лекарственные препараты, в первую очередь передозировка ацетаминофена (п-ацетил-р-аминофенол) (46–65%), и вирусы (29–77%). На другие этиологические факторы, такие как отравление грибами, ишемическое поражение печени, аутоиммунный гепатит, синдром Бадда – Киари, болезнь Вильсона и HELLP-синдром, приходится от 11 до 23% всех зарегистрированных случаев ОПечН [4].

ОХПечН возникает на фоне декомпенсации ЦП в результате различных причин. Наиболее часто это связано с инфекцией, кровотечением, органной дисфункцией. В странах Западной Европы ОХПечН чаще развивается на фоне алкогольного поражения печени, а провоцирующим фактором может выступать вирусная инфекция. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона основным этиологическим фактором является вирусный гепатит В (ВГВ). В результате присоединения вторичной инфекции или развития органной дисфункции летальность у данной категории больных может приближаться к 100% [7].

Патогенез ПечН связан с накоплением в организме больного токсических продуктов метаболизма, которые разделяются на гидрофильные и гидрофобные токсические вещества. К гидрофильным токсическим веществам относят аммиак, фенилаланин и триптофан. Однако ведущую роль в развитии патогенеза отводят гидрофобным или альбуминсвязанным токсинам (АСТ): жирные кислоты, эндогенные бензодиазепины, желчные кислоты, билирубин, ароматические соединения, эндогенные вазодилататоры. АСТ являются ведущими в развитии и сохранении дисфункции органов и систем, наблюдаемой при ПечН [8, 9]. В настоящее время на основании данных, представленных консорциумом по ХПечН (Chronic Liver Failure Consortium (CLIF)), можно утверждать, что провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6))

приводят к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ) и нарушению гемодинамики по гипердинамическому типу [10].

ТП является признанным способом спасения жизни больных с ПечН. Согласно данным статистики, в 2021 г. во всем мире было выполнено 34 694 ТП, что на 20% больше по сравнению с 2015 г. [11]. По состоянию на 2016 г. США и Китай заняли первое и второе место по количеству ТП – 7496 и 3264 ТП соответственно [12]. С.В. Готье и С.М. Хомякова (2016) сообщают, что в Российской Федерации, по данным регистра, в 2015 г. было выполнено 325 ТП, что составило 2.2 случая на 1 млн населения [13]. За последние 25 лет увеличился показатель выживаемости после ТП. Согласно оценкам экспертов, средняя выживаемость больных после ТП в течение 1, 10 и 18 лет составляет 83–88, 68–72 и 48–55% соответственно [12]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты выживаемости больных после ТП, остается множество нерешенных проблем. Значительная часть больных не доживает до операции в связи с резкой декомпенсацией функции печени, отеком головного мозга, сепсисом или органной дисфункцией. Согласно данным, представленным W.R. Kim и соавт. (2013), 1700 больных умерли, находясь в листе ожидания на ТП, и еще 1200 больных были исключены из листа ожидания, так как были признаны неоперабельными [14]. Наибольшая летальность была у кандидатов с ОПечН [15]. В настоящее время ТП удовлетворяет менее 10% мировых потребностей [2].

Системы для экстракорпоральной поддержки печени (СЭПП) создавались на протяжении десятилетий из-за невозможности полностью решить проблему с ТП. Можно считать, что идеальным вариантом для СЭПП, применяемым для лечения больных с ПечН, являлось бы протезирование всех функций печени: детоксикационной, синтетической и метаболической. Однако идеальной системы в настоящее время не существует. Большинство известных на данный момент СЭПП протезируют только детоксикационную функцию. Считается, что биологические системы могут выполнять функцию стабилизации метаболизма [16]. Основной задачей СЭПП является «мост» к ТП или создание предпосылок для восстановления функции печени. Таким образом, потребность в СЭПП остается достаточно актуальной на сегодняшний день. В настоящее время четко сформулированы показания для СЭПП (табл. 1) [17].

Биологические системы экстракорпоральной поддержки печени (БСЭПП) – это экстракорпоральные системы, которые временно подключаются к кровообращению больного. БСЭПП состоят из биореактора и биокомпонента, то есть гепатоцитов. Важными показателями БСЭПП, на основании которых можно предположить эффективность конкретной системы, являются клеточная масса и тип клеток. В настоящее время установлено, что для поддержания функции печени необходимо примерно 20–30% от массы здоровой печени, что соответствует 20×10^9 гепатоцитов. Клеточная масса, используемая в большинстве аппаратов, колеблется от 10×10^9 до 20×10^9 гепатоцитов. Однако эффективная работа систем зависит не только от клеточной массы, но и от жизнеспособности гепатоцитов. Поэтому жизнеспособность и, следовательно, функциональная способность гепатоцитов до и после культивирования в биореакторе может различаться, что оказывает влияние на эффективность терапии [6, 18]. В настоящее время существует четыре основных источника клеток для биологических систем. Гепатоциты человека являются физиологичными и наиболее оптимальными для этих систем. Однако их доступность остается низкой из-за нехватки донорских органов. Клетки гепатобластомы человека (Нер G2/С3А / печеночный CL-1) более доступны, но по своим функциональным возможностям уступают гепатоцитам человека. Индуцированные человеком гепатоциты (hi Нер) обладают необходимыми свойствами. Ограничением для клинического применения hi Нер является их стоимость и сложность. Гепатоциты свиньи до сих пор остаются основным материалом для биологических систем, так как обладают сходными функциональными возможностями с гепатоцитами человека. Еще одним положительным моментом является их доступность и низкая стоимость [6]. Применение гепатоцитов свиньи создает потенциальные риски передачи ксенозоонозов и свинных эндогенных ретровирусов больному во время сеансов терапии. Несмотря на то что в ряде работ было доказано, что при применении гепатоцитов свиньи не было обнаружено факта передачи вирусов, потенциальная возможность вызывает беспокойство [19, 20].

По мнению многих авторов, БСЭПП способны моделировать синтетическую функцию печени [21].

Доклинические испытания, проведенные на животных, свидетельствуют о получении обнадеживающих результатов динамики биохимических показателей (аммиак, билирубин) и выживаемости [6].

Первое применение биологической системы у больного с ПечН было представлено K.N. Matsumura и соавт. в 1987 г. Авторы использовали суспензию функционирующих криоконсервированных гепатоцитов кролика. В 1989 г. М.С. Маргулис и соавт. обнародовали результаты контрольного исследования, в которое были включены 126 больных с клиническими признаками печеночной комы и прекомы. Результатом клинического применения биологической системы было снижение летальности у больных с прекомой по сравнению со стандартной медикаментозной терапией (СМТ) – 18 в сравнении с 38%. Летальность у больных с печеночной комой достигала практически 100% и не зависела от вида лечения [18].

В настоящее время известно о результатах 18 клинических исследований, в которые были включены 332 больных с ОПечН. У 295 больных из данной груп-

пы заболевание протекало по фульминантному типу. Основными источниками клеток в биореакторах были гепатоциты свиньи, на втором месте по частоте использования находились клетки гепатобластомы человека С3А. В большинстве работ отмечалось снижение концентрации аммиака, билирубина, аминотрансфераз, лактата и креатинина в сыворотке крови. Клиническим эффектом применения биологических систем было уменьшение тяжести ПЭ [6].

В устройстве для экстракорпоральной поддержки печени (*extracorporeal liver assist device (ELAD)* (Хьюстон, США)) используют клетки гепатобластомы человека (Нер G2/С3А / печеночный CL-1). Выбор клеточной линии С3А связан с ее пониженной канцерогенностью и высокой продукцией альбумина и α -фетопротеина. ELAD состоит из диализного контура и четырех картриджей, состоящих, в свою очередь, из полых волокон, заполненных клетками С3А. Принцип работы системы построен на контакте плазмы больного с клетками С3А с последующей фильтрацией через двойную мембрану для того, чтобы предотвратить попадание клеток в кровоток [18]. Эффективность ELAD была изучена в проспективном рандомизированном контрольном исследовании (РКИ) у больных с ОПечН алкогольной этиологии. Исследование было проведено в 40 медицинских центрах по всему миру и включало 203 больных. Больные были включены в РКИ по таким критериям, как билирубин ≥ 8 мг/дл, индекс Мадррея ≥ 32 баллов, модель терминальной стадии заболевания печени (Model for End Stage Liver Disease (MELD)) ≤ 35 баллов, и разделены на две группы в зависимости от метода лечения: ELAD ($n = 96$) и СМТ ($n = 107$). Целью исследования было определение влияния данных методов лечения на выживаемость. Результаты РКИ не показали существенных различий в выживаемости в группах ELAD и СМТ: 51.0 и 49.5% соответственно. Однако авторы исследования отметили, что при MELD ≤ 28 баллов 91-суточная выживаемость больных, которым проводились сеансы ELAD, была выше, чем в группе СМТ – 68.6 в сравнении с 53.6% ($p = 0.08$) [22].

Z. Duan и соавт. (2018) провели РКИ ELAD у больных с ОПечН. Целью исследования была оценка влияния ELAD на выживаемость без ТП. 49 больных были рандомизированы на основную ($n = 32$) и контрольную группы ($n = 17$). Необходимо отметить, что все больные получали две методики экстракорпоральной детоксикации – плазмаферез и вено-венозную гемофильтрацию. Сеансы ELAD проводили в течение трех – пяти суток. Результаты проведенного исследования показали, что в группе ELAD выживаемость в течение 28 и 84 суток была выше по сравнению с контрольной группой и составила 81.2% в сравнении с 47.1% и 65.6% в сравнении с 41.2% соответственно [23].

Устройство *HepatAssist* (Лос-Анджелес, США) состоит из половолоконного биореактора, целлюлозной колонки, покрытой активированным углем и оксигенатором. В качестве биологического компонента используют криоконсервированные гепатоциты свиньи в концентрации $5-7 \times 10^9$ [18]. В качестве примера может служить проспективное многоцентровое РКИ, целью которого было изучение влияния системы *HepatAssist* на выживаемость больных с фульминантной ПечН и первичной дисфункцией трансплантата. Больные (171 человек) были рандомизированы в две группы: группу *HepatAssist* ($n = 85$)

и контрольную группу ($n = 86$). Авторы исследования констатировали, что общая выживаемость в течение 30 суток в группе HeparAssist составила 71% в сравнении с 62% в контрольной ($p = 0.26$). После исключения больных с первичной дисфункцией трансплантата выживаемость составила 73% для HeparAssist в сравнении с 59% для контрольной группы ($n = 147$; $p = 0.12$) [24]. Метаанализ, проведенный В.М. Stutchfield и соавт. (2011), продемонстрировал, что биологические СЭПП улучшают выживаемость при ОПечН (отношение рисков (ОР) 0.70; $p = 0.05$), однако не влияют на выживаемость при ОХПечН (ОР 0.87; $p = 0.37$) [25].

Академический медицинский центр (Academic Medical Center (AMC-BAL)) (Амстердам, Нидерланды) использует систему, состоящую из 10×10^9 гепатоцитов свиньи, фиксированных на гидрофильной полиэфирной матрице. В биореакторе происходит контакт плазмы больного с гепатоцитами. Результаты применения AMC-BAL были представлены в первой фазе клинического исследования, проведенного в Италии и опубликованного в 2005 г. В исследование были включены 12 больных с ОПечН, которым проводили сеансы AMC-BAL. У 11 из 12 больных сеансы AMC-BAL продолжались до ТП, и у одного больного отмечено спонтанное восстановление функции печени. Выживаемость в интервале от 6 до 30 месяцев составила 66% [26].

Биоискусственная поддерживающая система печени (bioartificial liver support system (BLSS)) (Питтсбург, США) состоит из теплообменника, оксигенатора и биореактора. В качестве биологического материала используют гепатоциты свиньи в количестве от 70 до 120 г, смешанных с 20%-ным коллагеном и помещенных в биореактор. Перенос токсических веществ из крови больного осуществляется на основе диффузии через полупроницаемую мембрану с точкой отсечки 100 кДа [26]. Применение BLSS в клинической практике представлено в двух исследованиях. Первое исследование являлось первой фазой клинического исследования у четырех больных с ОПечН. Следует отметить, что данная группа больных была гетерогенной по этиологии. Исследование продемонстрировало, что BLSS снижает концентрацию аммиака и билирубина в сыворотке крови на 33 и 6% соответственно. Авторы исследования не сообщали о выживаемости больных [27]. Второе исследование – это клинический случай применения данной системы у больной с фульминантным течением ПечН. В начале сеанса BLSS отмечались транзиторная гипотония, гипогликемия и тромбоцитопения. Во время лабораторного контроля было отмечено снижение аммиака, лактата и билирубина в сыворотке крови. Данная больная скончалась через 10 суток после проведения второго сеанса вследствие развития септических осложнений [28].

Экстракорпоральный модуль поддержки печени (modular extracorporeal liver support (MELS)) (Берлин, Германия) объединяет различные блоки экстракорпоральной терапии, адаптированные к индивидуальным клиническим потребностям больного. Многокамерный биореактор (CellModule) загружается клетками печени человека, полученными путем пятиступенчатой перфузии печени коллагеназой с использованием клеточной массы 400–600 г гепатоцитов человека, эквивалентного доле печени. Модуль детоксикации позволяет проводить однократный диализ альбумина через стандартный высокопоточный

диализный фильтр, а при необходимости может включать непрерывную вено-венозную гемодиализацию. В качестве источника гепатоцитов использовали донорскую печень, не пригодную к трансплантации вследствие разных причин. В первую фазу клинического исследования вошли восемь больных с ПечН, из которых шести была выполнена ТП. Двум больным не была выполнена ТП из-за продолжающегося употребления алкоголя, один из данных больных умер через три недели после терапии MELS. У всех больных наблюдалось улучшение неврологической симптоматики [29].

Биореактор с радиальным потоком (radial-flow bioreactor (RFB-BAL)) (Ферраре, Италия) – это система, состоящая из биореактора с радиальным потоком для трехмерной культуры гепатоцитов высокой плотности и интегрированного насосного аппарата, в котором после плазмафереза плазма больного рециркулирует через биореактор, заполненный 200 г гепатоцитов свиньи. Эффективность RFB-BAL была продемонстрирована Е. Morsiani и соавт. (2002) при лечении семи больных с ОПечН и комой третьей-четвертой степени, находившихся в листе ожидания на срочную ТП. Это была гетерогенная группа больных по этиологическому фактору ОПечН: ВГВ, первичная дисфункция трансплантата и операция на печени вследствие травмы живота. Шести из семи больных была выполнена ТП. Авторы исследования отмечали клиничко-лабораторные эффекты применения RFB-BAL в виде снижения степени энцефалопатии, концентрации аммиака, трансаминаз в сыворотке крови и улучшения протромбинового времени. Кроме этого, авторами было подчеркнуто, что не было обнаружено передачи больным эндогенного ретровируса свиньи во время процедуры [30].

Гибридная искусственная система поддержки печени (hybrid artificial liver support system (TECA)) (Пекин, Китай) состоит из экстракорпорального биореактора с полыми волокнами, загруженного $1-2 \times 10^9$ гепатоцитов свиньи. Плазма больного последовательно проходит через волокна биореактора и угольный фильтр. Предварительные исследования, проведенные *in vivo*, показали безопасность и потенциальную способность создания условий для восстановления поврежденной печени. Y.L. Xue и соавт. (2001) представили результаты применения TECA-HALSS у шести больных с ОПечН и ОХПечН. Во время лечения были отмечены снижение концентрации аммиака, билирубина и улучшение неврологической симптоматики. Клинические исходы авторами статьи не были указаны [31].

Гибридная биоискусственная печень (hybrid bioartificial liver (HBAL)) (Нанкин, Китай) включает в себя полисульфоновый биореактор с полыми волокнами, заполненными 10×10^9 гепатоцитов свиньи. Плазма больного проходит через полые волокна с точкой отсечки 100 кДа. HBAL была использована в лечении 12 больных с ВГВ. Следует отметить, что у пяти больных за сутки до HBAL проводили плазмасорбцию или плазмообмен и у семи – одновременную сорбцию и HBAL. Летальность составила 25%. У выживших больных отмечалось улучшение состояния и лабораторных показателей, таких как аммиак, общий билирубин, протромбиновое время [32].

В девяти исследованиях сообщалось о побочных явлениях, таких как тахикардия, гипотензия, снижение температуры тела и гипогликемия [6].

Клеточная терапия – один из способов, позволяющих решить проблему нехватки органов для трансплантации, в частности благодаря применению мезенхимальных стволовых клеток (МСК). МСК могут работать как зародышевые клетки для восстановления или замены поврежденных и больных тканей и органов, что может обеспечить новый терапевтический подход к различным рефрактерным заболеваниям. Исследования на животных моделях показали, что лечение МСК может уменьшить фиброз печени и улучшить ее функцию. МСК в основном происходят из костного мозга, а также из других тканей и органов, таких как пуповина, периферическая кровь и жировая ткань. Применение МСК на этапе клинических испытаний продемонстрировало противоречивые результаты. В настоящее время существуют данные о 12 исследованиях с участием 846 больных, 411 из которых получали терапию МСК. Результаты анализа показали, что было отмечено улучшение функции печени, но не было продемонстрировано никакого положительного влияния на выживаемость [33].

В 2021 г. были опубликованы результаты второй фазы исследования аллогенных клеток-предшественников человеческого происхождения. Считается, что *аллогенные клетки-предшественники печени человека (HALPC, HepaStem[®]; Promethera Biosciences, Mont-Saint-Guibert, Бельгия)* потенциально могут улучшить функцию печени при ОПечН и ОХПечН. Вторую фазу исследования проводили в период с 2016 по 2019 г. в девяти клинических центрах Бельгии, Испании и Болгарии. Целью исследования была оценка безопасности терапии HALPC до 28 суток и ее эффективности в интервале до трех месяцев. В исследование вошли 24 больных с конечной стадией ПечН, преимущественно алкогольной этиологии. HALPC вводили внутривенно с интервалом один или два раза в семь суток. Было отмечено, что доза 0.6 или 1.2×10^6 клеток/кг массы тела не вызывала побочных эффектов. Авторы исследования отметили лабораторное улучшение маркеров функции печени. Выживаемость больных на 28-е сутки и третий месяц составила 83 и 71% соответственно [34]. Несмотря на оптимистичные результаты, требуются дальнейшие исследования для подтверждения безопасности и эффективности HALPC.

Заключение

Теоретические предпосылки, связанные с применением БСЭПП, были связаны с субстратом, который является основной частью любой биологической системы. В данном случае речь идет о клетках печени или выращенных клеточных линиях. Главным посылом БСЭПП является теоретическая возможность протезировать все функции печени. Как видно из обзора литературы, практически во всех клинических исследованиях имеют место небольшие группы больных или клинические фазы исследований. Однако существуют трудности, которые вносят коррективы в возможность широкого клинического применения БСЭПП. К ним относится необходимость иметь в наличии значительное количество биологического материала, высокая вероятность утраты своих функциональных возможностей при культивировании клеток, громоздкие схемы контуров и аппаратуры. Еще одним риском, связанным с БСЭПП, который потенциально присутствует, является вероятность передачи ксенозоонозных инфекций. Поэтому во многих европейских

странах существует запрет на применение гепатоцитов свиньи для клинического применения. Несмотря на это, многие авторы в своих работах указывают на биологическую безопасность клеток печени и клеточных линий, используемых в исследованиях.

Другим направлением является клеточная терапия – применение гепатоцитов и мезенхимальных стромальных клеток. В настоящее время это направление является новым подходом лечения ПечН и его эффективность еще недостаточно исследована, чтобы говорить о широком применении в клинической практике. В случае клеточной терапии для доказательства ее эффективности необходимы РКИ, позволяющие определить долгосрочную безопасность и эффективность в разных клинических ситуациях.

Таким образом, несмотря на то что БСЭПП и клеточная терапия являются перспективным направлением, необходимы крупные контролируемые рандомизированные клинические исследования на больших группах больных. Кроме этого, важным является поиск альтернативы гепатоцитам животного происхождения для преодоления возможных иммунологических реакций и исключения потенциальной передачи зоонозных инфекций.

Литература

1. Graziadei I.W. The clinical challenges of acute on chronic liver failure // *Liver International*. – 2011. – V. 31. – P. 24–26. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02585.x.
2. Asrani S.K. et al. Burden of liver diseases in the world // *Journal of hepatology*. – 2019. – V. 70. – No 1. – P. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. Devarbhavi H. et al. Global burden of liver disease: 2023 update // *Journal of Hepatology*. – 2023. – V. 79. – No 2. – P. 516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
4. Kanjo A. et al. Efficacy and safety of liver support devices in acute and hyperacute liver failure: A systematic review and network meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2021. – V. 11. – No 1. – P. 4189. DOI: 10.1038/s41598-021-83292-z.
5. 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.
6. He Y.T. et al. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature // *World journal of gastroenterology*. – 2019. – V. 25. – No 27. – P. 3634. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3634.
7. Luo J. et al. Acute-on-chronic liver failure: far to go: a review // *Critical Care*. – 2023. – V. 27. – No 1. – P. 259. DOI: 10.1186/s13054-023-04540-4.
8. 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].
9. Бояринцев В.В. и др. Хроническая печеночная недостаточность. – СПб: Фолиант, 2017. – С. 188. [Boyarinintsev V.V. et al. Chronic liver failure. Saint-Petersburg: Foliant, 2017. – P. 188. In Russian].

10. 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 Cytosorbhemoperfusion device in the treatment of liver failure // *Blood purification*. – 2021. – V. 50. – No 1. – P. 119–128. DOI: 10.1159/000508810.
11. Terrault N. A. et al. Liver transplantation 2023: status report, current and future challenges // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – V. 21. – No 8. – P. 2150–2166. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
12. Ghelichi-Ghojogh M. et al. Survival rate of liver transplantation in Asia: a systematic review and meta-analysis // *Iranian Journal of Public Health*. – 2022. – V. 51. – No 10. – P. 2207. DOI: 10.18502/ijph.v51i10.10979.
13. Готье С.В. и др. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 2. – С. 6–26. [Gautier S.V. et al. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register // *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. – 2016. – V. 18. – No 2. – P. 6–26. In Russian]. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.
14. Kim W.R. et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: liver // *American journal of transplantation*. – 2015. – V. 15. – No S2. – P. 1–28. DOI: 10.1111/ajt.13197.
15. Kwong A. et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: liver // *American Journal of Transplantation*. – 2020. – V. 20. – P. 193–299. DOI: 10.1111/ajt.15674.
16. Wiesmann T. et al. Extracorporeal liver support: trending epidemiology and mortality—a nationwide database analysis 2007–2015 // *BMC Gastroenterology*. – 2019. – V. 19. – P. 1–10. DOI: 10.1186/s12876-019-1077-y.
17. 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.
18. Van de Kerkhove M.P. et al. Clinical application of bioartificial liver support systems // *Annals of surgery*. – 2004. – V. 240. – No 2. – P. 216. DOI: 10.1097/01.sla.0000132986.75257.19.
19. Pitkin Z. et al. Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system // *Artificial organs*. – 1999. – V. 23. – No 9. – P. 829–833. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1999.06444.x.
20. Di Nicuolo G. et al. Long-term absence of porcine endogenous retrovirus infection in chronically immunosuppressed patients after treatment with the porcine cell-based Academic Medical Center bioartificial liver // *Xenotransplantation*. – 2010. – V. 17. – No 6. – P. 431–439. DOI: 10.1111/j.1399-3089.2010.00617.x.
21. Nguyen A. et al. Extracorporeal liver support: an updated review of mechanisms and current literature // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2022. – V. 12. – No 4. – P. 43. DOI: 10.55729/2000-9666.1064.
22. Thompson J. et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: a multinational, prospective, controlled, randomized trial // *Liver Transplantation*. – 2018. – V. 24. – No 3. – P. 380–393. DOI: 10.1002/lt.24986.
23. Duan Z. et al. Comparison of extracorporeal cellular therapy (ELAD®) vs standard of care in a randomized controlled clinical trial in treating Chinese subjects with acute-on-chronic liver failure // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. – 2018. – P. 139–152. DOI: 10.2147/HMER.S180246.
24. Demetriou A.A. et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure // *Annals of surgery*. – 2004. – V. 239. – No 5. – P. 660. DOI: 10.1097/01.sla.0000124298.74199.e5.
25. Stutchfield B.M. et al. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support // *Journal of British Surgery*. – 2011. – V. 98. – No 5. – P. 623–631. DOI: 10.1002/bjs.7418.
26. Van de Kerkhove M.P. et al. Liver support therapy: an overview of the AMC-bioartificial liver research // *Digestive Surgery*. – 2005. – V. 22. – No 4. – P. 254–264. DOI: 10.1159/000088055.
27. Mazariegos G.V. et al. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients // *Asaio Journal*. – 2001. – V. 47. – No 5. – P. 471–475. DOI: 10.1097/00002480-200109000-00015.
28. Mazariegos G.V. et al. First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS) // *American Journal of Transplantation*. – 2002. – V. 2. – No 3. – P. 260–266. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20311.x.
29. Sauer I.M. et al. Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support—a preliminary report // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2002. – V. 25. – No 10. – P. 1001–1005. DOI: 10.1177/039139880202501015.
30. Morsiani E. et al. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2002. – V. 25. – No 3. – P. 192–202. DOI: 10.1177/039139880202500305.
31. Xue Y.L. et al. TECA hybrid artificial liver support system in treatment of acute liver failure // *World Journal of Gastroenterology*. – 2001. – V. 7. – No 6. – P. 826. DOI: 10.3748/wjg.v7.i6.826.
32. Ding Y.T. et al. The development of a new bioartificial liver and its application in 12 acute liver failure patients // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2003. – V. 9. – No 4. – P. 829. DOI: 10.3748/wjg.v9.i4.829.
33. Cardinale V. et al. Cell transplantation-based regenerative medicine in liver diseases // *Stem Cell Reports*. – 2023. – V. 18. – No 8. – P. 1555–1572. DOI: 10.1016/j.stemcr.2023.06.005.
34. Nevens F. et al. A phase II study of human allogeneic liver-derived progenitor cell therapy for acute-on-chronic liver failure and acute decompensation // *J Hep Reports*. – 2021. – V. 3. – No 4. – P. 100291. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100291.