

# Роль методов экстракорпоральной детоксикации в лечении печеночной энцефалопатии

В.В. Бояринцев<sup>1</sup>, Д.Е. Кутепов<sup>1</sup>, И.Н. Пасечник<sup>2</sup>, Н.В. Гибадулин<sup>1</sup>, С.В. Стеблецов<sup>1</sup>, Э.Ю. Коцелапова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель обзора – обобщить данные о применении экстракорпоральных методов детоксикации в терапии печеночной недостаточности.

В работе представлен обзор литературы, посвященный истории применения экстракорпоральных методов детоксикации и их эффективности по отношению к регрессу печеночной энцефалопатии.

Данные литературы свидетельствуют о том, что на современном этапе наиболее эффективным является метод экстракорпоральной детоксикации – «Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система».

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, экстракорпоральные методы детоксикации.

**Purpose:** To summarize literature data on extracorporeal detoxication for treating hepatic insufficiency.

This work is a review of literature data on the history of extracorporeal detoxication and their effectiveness as to the regress of hepatic encephalopathy.

**Conclusion:** The analyzed literature data indicate that currently the most effective technique for extracorporeal detoxication is "Molecular adsorbing recirculating system".

**Key words:** hepatic encephalopathy, techniques for extracorporeal detoxication

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является серьезным осложнением, развивающимся у пациентов с заболеваниями печени. ПЭ может возникать в результате острой печеночной недостаточности, портосистемного шунтирования или цирроза печени (ЦП) и портальной гипертензии. Симптомы ПЭ встречаются примерно у 30–45% пациентов с ЦП и у 10–50% после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования [9]. По данным литературы, начальные проявления ПЭ можно обнаружить только при проведении психометрических тестов и регистрируются у 30–84% пациентов с печеночной недостаточностью [11]. К факторам, предрасполагающим к развитию ПЭ, относят алкогольные эксцессы, кровотечения, дегидратацию, хирургические вмешательства, инфекцию, потребление большого количества пищевых белков и др. [6, 9, 11].

Патогенез ПЭ в настоящее время полностью не изучен. Среди теорий о причинах развития ПЭ наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов. В основе патогенеза ПЭ лежат те или иные метаболические нарушения, подразумевающие обратимость энцефалопатии даже при выраженных ее проявлениях. Очевидно, развитие ПЭ связано как с наличием нескольких механизмов возникновения интоксикации (снижение клиренса токсических веществ, портосистемное шунтирование), так и с существованием большого количества нейротоксинов и нейромедиаторов [6, 9].

На протяжении длительного времени аммиак рассматривался как основной нейротоксин, который принимает участие в формировании ПЭ [7].

J.O. Clemmensen и соавт. (1999) продемонстрировали зависимость между концентрацией аммиака в артериальной крови и летальностью у пациентов с печеночной недостаточностью (ПН). В ряде исследований было установлено, что уровень аммиака повышен у 90% пациентов с наличием признаков ПЭ [11]. При возникновении ПН скорость метаболизма аммиака значительно снижается. В связи с этим часть аммиака через портальные анастомозы вновь возвращается в системный кровоток и проникает через гематоэнцефалический барьер. Из поступающего в головной мозг аммиака и глутамата под действием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Истощение глутамата и накопление глутамина обуславливают процесс развития отека и повреждения астроцитов [7]. Кроме того, аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот, коротко- и среднецепочечных жирных кислот, меркаптана в центральную нервную систему. Эти соединения являются продуктами бактериального метаболизма жиров и серосодержащих аминокислот в кишечнике. По имеющимся данным, они оказывают неблагоприятное воздействие на постсинаптические структуры мозга. Прогрессирование ПЭ может сопровождаться возникновением отека мозга и повышением внутричерепного давления с последующим вклинением ствола головного мозга. Патогенез отека сложен. Ведущими считаются сосудистый и цитотоксический механизмы. Сосудистый механизм связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера, а цитотоксический – с изменением проницаемости клеточных мембран [3, 11].

В связи с тем что при ПЭ повреждаются все отделы головного мозга, клиническая картина представляет собой комплекс синдромов, таких как расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

Эти симптомы могут сохраняться в течение длительного времени или прогрессировать за короткий промежуток, приводя к развитию комы и смерти пациента [6].

Терапия ПЭ включает в себя устранение факторов, способствующих развитию энцефалопатии, и снижение образования и абсорбции аммиака и других токсических веществ, образующихся в толстой кишке.

Изучение патофизиологии ПЭ привело к пониманию того, что в крови пациентов с ПН циркулируют как низкомолекулярные (водорастворимые), так и высокомолекулярные (альбуминсвязанные) токсины (АСТ). Таким образом, потенциально эффективными методами терапии ПН можно считать экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ). На протяжении более чем 50 лет ЭМЛ применяются в комплексной терапии ПН. В частности, ЭМЛ применяются для снижения степени ПЭ и отека головного мозга. На ранних этапах применение ЭМЛ сопровождалось частыми осложнениями, например коагулопатиями, тромбоцитопениями и нарушениями гемодинамики. В настоящее время создание биосовместимых мембран, уменьшение объема экстракорпорального контура позволили снизить частоту осложнений. Таким образом, основной целью экстракорпоральных методов является уменьшение степени ПЭ при неэффективности стандартной медикаментозной терапии [10, 12].

Существующие методы экстракорпоральной поддержки условно можно разделить на две группы: «небиологические» и «биологические» [10].

Вначале были предложены «небиологические» методы детоксикации. Первые попытки очищения крови вне организма относятся к 1913–1914 гг. В 1913 г. В.А. Юревич и Н.К. Розенберг провели первый в мире успешный плазмаферез у лабораторных животных. Однако считается, что лишь исследования, проведенные J. Abel и соавт. на собаках в Медицинской школе в Балтиморе примерно в это же время, заложили основу экстракорпоральной детоксикации [2].

В 1943–1946 гг. W. Kolff провел гемодиализ (ГД) пациентам с почечной недостаточностью, создав тем самым предпосылки успешного лечения крайне тяжелых и ранее считавшихся безнадежными пациентов. Первое применение ГД в терапии ПН относится к 1956 г. J. Kiley и соавт. (1956) отметили, что после процедуры ГД происходило снижение аммиака в крови, что приводило к уменьшению степени энцефалопатии у 4 из 5 пациентов. Однако выживаемость пациентов при этом не повышалась [10]. Это было связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только водорастворимые токсины с малой молекулярной массой. Это приводит к уменьшению проявления ПЭ, но не сопровождается снижением смертности от ПН [10, 12]. Кроме того, при-

менение ГД у пациентов с тяжелым течением ПН может сопровождаться значительным количеством осложнений, основным из которых являются нарушения гемодинамики. Возникающая гипотония плохо поддается коррекции и часто ограничивает применение ГД у данной группы пациентов.

В течение последующих 20 лет предпринимались попытки оптимизации ГД. С целью повышения эффективности ГД были предложены высокопроницаемые полиакрилонитриловые мембраны, позволяющие удалять высокомолекулярные субстанции размером 5000 Д. В последующем метод, основанный на конвекционном переносе воды, низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану с внутривенным замещением сбалансированным кровозаменяющим раствором, получил название «гемаферез» (ГФ). В проведенном исследовании использование ГФ позволило вывести из коматозного состояния 54% пациентов с ПН [12, 13].

В связи с тем что целью терапии является удаление АСТ, в последующие годы предпринимались попытки применения гемосорбции (ГС) у пациентов с печеночной дисфункцией. Впервые ГС использована Н. Yatzidis в 1964 г. для лечения пациентов с ПН [12]. Однако более поздние исследования, проведенные в 70-е и 80-е годы, не выявили стойких положительных результатов применения ГС у пациентов с ПН по сравнению с контрольными группами, которым проводили медикаментозную терапию. В дальнейшем в контролируемых исследованиях была показана неэффективность ГС [1]. Кроме того, были выявлены побочные эффекты ГС: травма форменных элементов крови, особенно тромбоцитов. Количество тромбоцитов во время процедуры ГС может снижаться на 15–50% от исходного уровня, что создает опасность развития тяжелых осложнений и может привести к «тромбозу» сорбента [10, 12].

Плазмообмен (ПО) – это метод, позволяющий отделить плазму от форменных элементов крови. В качестве замещения используется свежзамороженная плазма и альбумин. Бесспорно, ПО является более эффективным методом по сравнению с ГД, так как позволяет удалять широкий спектр токсических веществ, включая АСТ. Исследования показали, что ПО уменьшает проявления интоксикации, снижает степень ПЭ [10, 12, 13]. Однако ПО является неселективным методом, так как при нем происходит удаление всего спектра веществ, содержащихся в плазме, включая фактор роста гепатоцитов. Кроме изложенного, проведение ПО требует значительного количества донорской плазмы, что может способствовать проявлению иммунологических реакций и повышает риск инфицирования пациента вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом и/или вирусом герпеса [13].

На рубеже веков появились новые методы экстракорпоральной детоксикации: молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (FPSA или Prometheus). Данные методы обладают способностью удалять широкий спектр токсических веществ: начиная от низкомолекулярных водорастворимых токсинов и заканчивая АСТ.

МАРС была создана в 1993 г. в Германии и в 1996 г. впервые использована в терапии пациентов с ПН. В основе метода лежит концепция диализа с использованием специфической мембраны (диализатор с размером пор 50 кД, коэффициент просеивания для альбумина 0,1) и альбумина в качестве диализата. Альбумин выступает в качестве специфического переносчика токсинов. Многочисленные нерандомизированные и контролируемые рандомизированные многоцентровые исследования подтвердили преимущества МАРС перед стандартной медикаментозной терапией или методами заместительной почечной терапии и продемонстрировали высокую эффективность МАРС в терапии ПЭ [8, 14, 15].

В 2001 г. система Prometheus впервые использована для лечения пациентов с ПН. Prometheus состоит из двух экстракорпоральных контуров: контура циркуляции крови и контура циркуляции плазмы. Сепарация плазмы происходит с помощью высокопроницаемого фильтра. Мембрана проницаема для молекул с массой 250 кД, т.е. для альбумина (коэффициент просеивания 0,6). При клиническом использовании системы Prometheus доказано, что после процедуры в плазме значительно снижался уровень билирубина, желчных кислот, креатинина, мочевины и аммиака [10, 12]. Пилотное исследование, проведенное Медицинским университетом г. Ганновер (Германия), продемонстрировало снижение степени ПЭ у пациентов с обострением хронической ПН [5].

Концепция «искусственная печень» была предложена F. Sorrentino в 1956 г. За последние 50 лет было использовано большое количество «биологических» систем поддержки печени. «Биологические» системы создавались с целью частично заменить синтетическую функцию печени наряду с протезированием дезинтоксикационной. Данные системы используют клетки печени как биологический компонент, позволяющий выполнять возложенные на них задачи. В зависимости от вида используемых клеток все системы можно разделить на три группы: системы с использованием гепатоцитов человека, свиньи и клеток гепатомы человека [4, 10, 12, 13]. С целью органозамещения используют взвесь живых гепатоцитов массой от 150 до 450 г, т.е. примерно от 10 до 30% массы печени [4, 10].

Гепатоциты свиньи исторически первыми использовались в «биологических» системах. Одной

из них является HepatAssist (Arbios Systems Inc, Allendale, NJ). С помощью HepatAssist было пролечено около 200 пациентов. «Биореактор» заполняется гепатоцитами свиньи, которые отделены от крови с помощью биомембраны [3, 13]. Другой системой является AMC-BAL система (Академический медицинский центр – AMC, Амстердам, Нидерланды). M.P. Van de Kerkhove и соавт. (2002) описал успешное применение данной системы у пациентов с острой ПН [16].

Кроме перечисленных выше «биологических» систем, в литературе можно найти упоминания об экстракорпоральном модуле поддержки печени (Modular Extracorporeal Liver Support – MELS) и биоискусственной поддерживающей системе печени (Bioartificial Liver Support System – BLSS). Обе системы показали свою безопасность, однако количество пациентов, в лечении которых использовались данные системы, незначительно [4, 10].

Новым направлением развития «биологических» систем является использование клеточной линии, полученной из гепатобластомы, – клеток гепатомы человека (С3А). Во время процедуры клетки помещаются в модифицированную диализную колонку. Мембрана колонки способна пропускать вещества с молекулярной массой до 70 кД. Данная система получила название «экстракорпоральная поддержка печени» (Extracorporeal Liver Assist Device – ELAD). В ELAD кровь отделяется от ультрафильтра и циркулирует через 4 катриджа, заполненных клетками гепатомы линии С3А. В каждом катридже содержится 110 г клеток. Исследования показали, что клетки С3А способны синтезировать альбумин, трансферрин, С3-комplement, факторы V и VII. Первое клиническое применение ELAD относится к 1992 г. Первое рандомизированное исследование продемонстрировало снижение уровня билирубина, аммиака и регресс энцефалопатии [10]. Большое рандомизированное исследование ELAD было выполнено в Китае. Данная система была использована в лечении 60 пациентов с декомпенсацией хронической ПН. Авторы отметили, что выживаемость в изучаемой группе была выше по сравнению с контрольной (80 против 50%) [17].

«Биологические» методы имеют ряд недостатков, к которым следует отнести необходимость получения стерильной взвеси гепатоцитов и потребность в громоздком оборудовании. Кроме того, при использовании гепатоцитов, фиксируемых на сорбенте, необходимо включение оксигенатора в экстракорпоральный контур. Другая проблема, возникающая при использовании «биологических» систем, связана с возникновением иммунологических реакций пациентов на чужеродные антигены, а также существует вероятность инфицирования пациента [4].

Рассматривать вопросы терапии ПЭ необходимо с учетом патофизиологических механизмов, в основе которых лежит массивное повреждение ге-

паточитов, приводящее к угнетению функций печени, в первую очередь синтетической и детоксикационной. Данное состояние вызывает нарушение баланса между физиологическими потребностями и функциональными возможностями поврежденной печени, что ведет к развитию отека головного мозга и комы.

Имеющиеся к настоящему времени сведения о патофизиологических механизмах развития ПЭ и результаты ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики терапии. Для поддержания функции печени при ее декомпенсации были предложены и внедрены в практику различные экстракорпоральные методы детоксикации: ГД, гемоперфузия, ПО, ГФ и их комбинации. Опыт, накопленный в последние десятилетия, свидетельствует о том, что использование отдельных экстракорпоральных методов в терапии ПЭ не всегда эффективно, кроме того, они обладают рядом недостатков, связанных либо с удалением только узкого спектра токсических веществ, либо с неселективностью метода. Развитие медицины в области экстракорпоральной детоксикации предоставляет возможность для успешного лечения крайне тяжелого контингента подобных больных. В результате временной поддержки нарушенной функции органа появляется возможность его восстановления с последующей в некоторых случаях полной реабилитацией пациента. Одними из новых методов являются разработанные технологии замещения детоксикационной функции печени под названием МАРС и система Prometheus. МАРС в настоящее время является наиболее перспективным методом воздействия на ПЭ. Однако необходимо дальнейшее проведение многоцентровых, рандомизированных исследований, чтобы выработать правильную тактику лечения ПЭ.

### Литература

1. Гуревич К.Я., Соколов А.А., Шведов А.К. и др. // «Актуален». Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1992. №3. – С. 379 – 384.
2. Соколов А.А. // Эфферент. тер. – 2003. – Т.9, №1. – С. 3 – 15.
3. Brusilow S.W., Koehler R.C., Traystman R.J., Cooper A.J.L. // *Neurotherapeutics*. – 2010. – Vol.7. – P. 452 – 470.
4. Chamuleau R.A., Deurholt T., Hoekstra R. // *Metab. Brain Dis.* – 2005. – Vol.20. – P. 327 – 335.
5. Dethloff T., Tofteng F., Frederiksen H-J. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14. – P. 2065 – 2071.
6. Dhiman R.K., Saraswat V.A., Sharma B.K. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol.25. – P. 1029 – 1041.
7. Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. // *Metabol. Brain Dis.* – 2012. – Vol.27. – P. 51 – 58.
8. Hassanein T.I., Toften F., Brown R.S. et al. // *Hepatol.* – 2007. – Vol.46. – P. 11853 – 11862.
9. Hussinger D. // *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* – 2010. – Vol.73. – P. 457 – 464.
10. Kramer L., Kodras K. // *Liver Internat.* – 2011. – Vol.31. – P. 1 – 4.
11. Montgomery J.Y., Bajaj S.J. // *Cur. Gastroenterol. Reports.* – 2011. – Vol.13. – P. 26 – 33.
12. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – Vol.156. – P. 396 – 404.
13. Santoro A., Mancini E., Buttiglieri S. et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2004. – Vol.27. – P. 176 – 185.
14. Sen S., Davies N.A., Mookerjee R.P. et al. // *Liver Transplant.* – 2004. – Vol.10. – P. 1109 – 1119.
15. Stange J., Hassanein T.I., Mehta R. et al. // *Artif. Organs.* – 2002. – Vol.26. – P. 103 – 110.
16. Van de Kerkhove M.P., Di Florio E., Scuderi V. et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2002. – Vol.25. – P. 950 – 959.
17. Zhong-Ping Duan J.Z., Xin X., Chen J.M. et al. // *Hepatol.* – 2007. – Vol.46. – P. 274.