Анестезиология и реаниматология
2019, №6, с. 65-71
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906165

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №6, pp. 65-71
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906165

Эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии печеночной недостаточности

© М.Б. ЯРУСТОВСКИЙ, М.В. АБРАМЯН, Е.В. КОМАРДИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Печеночная недостаточность ассоциирована с высокой летальностью. В статье обсуждаются принципы и результаты выполнения искусственной заместительной печеночной терапии с помощью следующих методов: высокообъемного плазмообмена, однопроходного альбуминового диализа (СПАД), молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС, альбуминовый диализ с регенерацией альбумина) и фракционной плазмосепарации—адсорбции (Прометеус, гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией). Указанные методы применяются согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №804н от 13.10.17 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями на 16.04.19). Данные методы безопасны и обеспечивают коррекцию гипербилирубинемии, стабилизацию гемодинамики, уменьшение степени тяжести портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии, но не оказывают существенного влияния на выживаемость без трансплантации печени по результатам крупных многоцентровых рандомизированных исследований. Наиболее изученным методом заместительной печеночной терапии, безопасным у пациентов с нестабильной гемодинамикой и печеночной энцефалопатией, является МАРС. Метод Прометеус имеет преимущества у больных с внутричерепной гипертензией, гепаторенальным синдромом и оценкой по шкале MELD выше 30 баллов. В настоящее время основная роль заместительной печеночной терапии — увеличение продолжительности жизни пациентов с печеночной дисфункцией путем предотвращения полиорганной недостаточности. Для уточнения критериев начала терапии, частоты и продолжительности экстракорпоральных процедур необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: экстракорпоральная гемокоррекция, печеночная недостаточность, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), фракционная плазмосепарация—адсорбция (Прометеус).

Информация об авторах:
Ярустовский М.Б. — https://orcid.org/0000-0002-1849-4745; E-mail: mbyar@yandex.ru
Абрамян М.В. — https://orcid.org/0000-0001-6200-7855; e-mail: mar-abr@rambler.ru
Комардина Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-4997-5218; e-mail: nesluchainost@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии печеночной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:65-71. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906165

Effectiveness of extracorporeal hemocorrection methods in intensive therapy of liver failure (literature review)

© M.B. YARUSTOVSKY, M.V. ABRAMYAN, E.V. KOMARDINA

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Liver failure is associated with high mortality rate. The following principles and results of artificial liver support including high-volume plasma exchange, single-pass albumin dialysis, fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) and molecular adsorbent recirculating system (MARS). These methods are applied in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation №804n dated October 13, 2017 «On Approval of the Nomenclature of Medical Services» (as amended on April 16, 2019). Above-mentioned procedures are found to be safe and effective in hyperbilirubinemia correction, improvement of hemodynamic instability, reduction of portal hypertension and hepatic encephalopathy. However, large multiple-center randomized trials confirmed no significant effect of these approaches on transplantation-free survival rate. MARS is the most famous artificial liver support. This method is safe in patients with unstable hemodynamics and hepatic encephalopathy. Prometheus has advantages in patients with intracranial hypertension, hepatorenal syndrome and MELD score over 30. The main role of artificial liver support is to increase the life expectancy in patients with hepatic dysfunction by prevention of multiple organ failure. Further studies are needed to clarify the criteria for initiating therapy, incidence and duration of extracorporeal procedures.

Keywords: extracorporeal hemocorrection, liver failure, molecular adsorbent recirculating system (MARS), fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus).

Автор, ответственный за переписку: Комардина Е.В. —
e-mail: nesluchainost@mail.ru

Corresponding author: Komardina E.V. —
e-mail: nesluchainost@mail.ru

Information about authors:
Yaroustovsky M.B. — https://orcid.org/0000-0002-1849-4745; e-mail: mbyar@yandex.ru
Abramyan M.V. — https://orcid.org/0000-0001-6200-7855; e-mail: mar-abr@rambler.ru
Komardina E.V. — https://orcid.org/0000-0002-4997-5218; e-mail: nesluchainost@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Yarustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV. Effectiveness of extracorporeal hemocorrection methods in intensive therapy of liver failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019;6:65-71. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906165

Несмотря на совершенствование консервативной терапии, летальность пациентов с печеночной дисфункцией остается неприемлемо высокой [1]. Основным звеном патогенеза печеночной недостаточности служит утрата детоксикационной функции печени с развитием синдрома эндогенной интоксикации, и применение экстракорпоральной гемокоррекции в такой ситуации становится весьма актуальным [1]. Целью экстракорпоральной терапии печеночной дисфункции является предоставление времени для спонтанной регенерации гепатоцитов или получения донорского органа, а эффективная коррекция печеночной энцефалопатии (ПЭ), гепаторенального синдрома (ГРС), иммунной и сосудистой недостаточности позволяет достичь этой цели. В современной клинической практике используются методы биоискусственной и искусственной заместительной печеночной терапии (ЗпТ), а в арсенале регенеративной медицины печени — методы от трансплантации гепатоцитов до создания биоискусственной печени [2—4].

Биоискусственные методы заместительной печеночной терапии

Основная особенность методов биоискусственной ЗпТ — наличие в составе экстракорпорального контура клеточного компонента — одновременно является преимуществом и недостатком данных методов. С одной стороны, живые клетки позволяют замещать не только детоксикационную, но и синтетическую и метаболическую функции печени, с другой стороны, поддержание жизнеспособности клеточного компонента и поиск оптимального источника клеток — сложные задачи, не решенные до сих пор. В настоящее время в клинической практике используется биоискусственный модуль ELAD, содержащий до 440 г живых клеток С3А гепатобластомы человека в экстракапиллярном пространстве диализатора с полисульфоновой мембраной и предполагающий выполнение ЗпТ продолжительностью до 5 суток [5].

Искусственные методы заместительной печеночной терапии

Для эффективной элиминации связанных с белком молекул в составе комбинированных систем искусственной ЗпТ используются диализный массоперенос, твердофазная адсорбция и добавление связующего вещества в диализат [1]. Гидрофобные субстанции существуют в растворе в виде свободной и связанной с белком фракций, и экстракорпоральная гемокоррекция позволяет удалить именно свободную фракцию вещества. Диффузионный массоперенос дает возможность удалить ничтожно малый компонент свободной фракции связанного с белком вещества, а добавление в диализат связующего вещества, чаще раствора альбумина, повышает клиренс гидрофобных субстанций [6]. Элиминация гидрофобных веществ при твердофазной адсорбции зависит от количества адсорбента: чем выше аффинность удаляемого вещества к адсорбенту, тем меньше последнего требуется. Кроме того, чем выше исходная общая концентрация удаляемого вещества, тем больше его свободная фракция и эффективнее элиминация, а с ростом аффинности удаляемого вещества к белку-переносчику свободная фракция этого вещества при сорбции снижается, уменьшая его элиминацию [7].

Высокообъемный плазмообмен

Высокообъемный плазмообмен — один из первых методов ЗпТ, принцип которого состоит в неселективном замещении до 10 л плазмы пациента донорской. Высокообъемный плазмообмен сопровождается высоким риском гемодинамической нестабильности пациента, инфекционных осложнений и аллергических реакций, кроме того, это достаточно дорогостоящий метод. Однако, по результатам современного многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования, плазмообмен в объеме 8—15% идеальной массы тела снижает необходимость трансплантации печени (ТП) и увеличивает выживаемость пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОпН). Госпитальная выживаемость в группе пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию (СМТ) в сочетании с высокообъемным плазмообменом в течение 3 суток, составляет 58,7% по сравнению с 47,8% в группе больных, не получавших ЗпТ [8].

Однопроходной альбуминовый диализ, СПАД (single-pass albumin dialysis)

В ходе СПАД-терапии применяют стандартное оборудование для заместительной почечной терапии, а элиминация белоксвязанных веществ обеспечивается использованием высокопроницаемого гемофильтра и добавлением альбумина в диализат. Ряд авторов описывают рост клиренса гидрофобных субстанций с повышением концентрации альбумина в диализате до 10% [9], в других публикациях достаточной считается 3% [10] и даже 2% концентрация альбумина [11], однако корректное сравнение требует полной идентичности условий эксперимента. СПАД-терапия обеспечивает приемлемый клиренс белоксвязанных веществ: снижение общего билирубина достигает 23%, прямого билирубина — 21% [12], желчных кислот — 21,9% [13], но не оказывает статистически значимого существенного влияния на выживаемость [14]. Серьезным недостатком СПАД-терапии является возможность проникновения

в кровь пациента стабилизаторов, присутствующих в растворе альбумина (каприлат, октаноат) и способных снижать связывающую способность альбумина [11], а преимуществом — использование постоянно обновляемого диализата, позволяющего сохранять эффективный массоперенос на мембране гемофильтра [9]. Поскольку для СПАД-терапии требуется наличие только модуля для заместительной почечной терапии, этот метод может служить приемлемой альтернативой в отсутствие других методов ЗпТ.

Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (MARS)

MARS-терапия основана на применении высокопроницаемой мембраны MARS-flux, массоперенос на которой в 4 раза выше такового для полисульфоновой мембраны и рециркуляции донорского альбумина в качестве диализата [15]. Использование твердофазных адсорберов для рециркуляции альбуминового диализата, с одной стороны, сопровождается снижением концентрации альбумина в диализате на 35,1±14,5% вследствие его связывания, с другой — обеспечивает элиминацию из кровотока консервантов, содержащихся в официнальном растворе альбумина [15]. Из 144 протеинов, извлеченных из адсорберов после MARS-терапии, 84 исходно присутствовали в растворе альбумина, а остальные 60 представляли собой преимущественно белки, участвующие в воспалительном ответе (сывороточный амилоид А, фибриноген альфа, компоненты комплемента) [16]. Экспериментально установлено, что движущей силой трансмембранного транспорта альбумин-связанных субстанций в ходе MARS-терапии служит молярное отношение удаляемого вещества к альбумину. Например, свободная фракция билирубина диффундирует из плазмы в диализат и связывается с альбумином, в плазме происходит диссоциация билирубина из связи с белком, а в непосредственной близости от мембраны поддерживается концентрационный градиент свободной фракции [17]. Однако, несмотря на сохранение градиента билирубин/альбумин между плазмой пациента и альбуминовым контуром, к 6-му часу процедуры клиренс билирубина снижается, поскольку его большая часть (60—80%) связана с альбумином ковалентными связями, а в ходе MARS-терапии элиминируется только свободный билирубин или билирубин, связанный с альбумином нековалентными взаимодействиями [15]. Снижение общего билирубина на фоне MARS-терапии достигает 23% [18, 19], ряд публикаций содержит данные об эффективном клиренсе желчных кислот [15, 19], а степень снижения сывороточного аммиака составляет 16,2—34% [18, 19], оставаясь наименьшей у пациентов, стратифицированных для ТП, и больных с последующим летальным исходом [18]. MARS-терапия позволяет значительно нивелировать клинические проявления ПЭ [20]. В одном из исследований регресс ПЭ с III—IV до II степени наблюдался у 72% больных, получавших MARS-терапию, по сравнению с 45% пациентов группы сравнения [21]. Одной из причин клинического улучшения служит эффективный клиренс ароматических аминокислот, что обеспечивает рост отношения концентраций разветвленных и ароматических аминокислот — так называемого индекса Фишера, обратно пропорционального степени тяжести ПЭ [22]. В ходе процедуры MARS также наблюдается улучшение показателей биспектрального индекса [23], а применение церебрального микродиализа подтверждает гипотезу о зависимости уровня внутричерепного давления (ВЧД) в ходе MARS-терапии от снижения содержания церебрального внеклеточного аммиака, лактата и глутамата [24]. Проведение MARS-терапии у пациентов с ОпН, находящихся на респираторной и вазопрессорной поддержке, сопровождается ростом общего периферического сосудистого сопротивления (46%) и уровня среднего артериального давления (20%) с одновременным снижением сердечного индекса (20%) [25], а у больных с портальной гипертензией — снижением уровня давления в воротной вене (32%) и активности ренина плазмы [26]. Несмотря на снижение активности ренина плазмы в ходе процедуры [26], клинически значимое влияние MARS-терапии на течение ГРС отсутствует: летальность больных с циррозом печени и ГРС 1-го типа достигает 53—67% [27, 28], а улучшение почечной функции не превышает 40% наблюдений [28].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые клетками Купфера, подавляют в гепатоцитах регуляцию АТФ-зависимых транспортеров, вовлеченных в ток желчи, что служит причиной внутридолькового холестаза [29]. По данным ряда авторов, MARS обеспечивает транзиторное снижение интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также эффективную элиминацию ИЛ-10 [30], ИЛ-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) у пациентов с ОпН [31], что сопровождается ростом уровня 3-месячной выживаемости [31]. Другие авторы считают клиренс цитокинов в ходе процедуры MARS недостаточным и предлагают применение для его оптимизации высокопроницаемых мембран [32].

Результаты первых исследований влияния MARS-терапии на выживаемость больных с ОпН на фоне хронической болезни печени (ОпН-на-ХпН) были обнадеживающими: сообщалось о двукратном росте уровня 3-месячной выживаемости [31]. Однако рандомизированное контролируемое исследование RELIEF не выявило влияния MARS-терапии на клинический исход: 28-дневная выживаемость пациентов, получавших процедуру MARS, составила 60% по сравнению с 59,2% пациентов группы СМТ [33]. Позднее H. Gerth и соавт. описали снижение уровня краткосрочной летальности на фоне применения MARS в группе наиболее тяжелых пациентов с ОпН-на-ХпН и полиорганной недостаточностью; 14-дневная летальность составила 9,5% на фоне MARS-терапии и достигла 50% у пациентов группы сравнения (p=0,004) [34]. Сочетание процедуры MARS и селективной гемосорбции с полимиксином В у пациентов с ОпН-на-ХпН, сепсисом и высоким уровнем активности эндотоксина (0,66; 0,61—0,70) позволило достичь 100% выживаемости к 30-м суткам [35].

Кроме того, описано положительное влияние MARS на спонтанную регенерацию гепатоцитов: восстановление функций печени наблюдалось у 9 из 18 пациентов листа ожидания, получавших MARS-терапию, и, по мнению авторов, коррелировало с частотой выполнения и продолжительностью процедуры [36]. По результатам наиболее крупного рандомизированного исследования эффективности MARS-терапии при ОпН, включавшего 102 исследуемых, 6-месячная выживаемость пациентов группы экстракорпорального лечения составила 82,9% по сравнению с 75,5% пациентов группы СМТ. Однако 66 из 102 пациентов в среднем через 16 ч после включения в исследование выполнена ТП [37]. Наконец, по данным крупного метаанализа, проведенного G. He и соавт., включавшего 10 рандомизированных контролируемых исследований при ОпН и ОпН-на-ХпН за период с 1996 по 2014 г. (суммарно 546 пациентов, 453 с ОпН-на-ХпН и 93 с ОпН), MARS-терапия статистически значимо повышает выживаемость при ОпН (относительный риск ОР (risk ratio) 0,61; 95% доверитель-

ный интервал ДИ 0,38, 0,97; p=0,04) и не влияет на таковую при ОпН-на-ХпН (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74, 1,06; p=0,16) [38].

Фракционная сепарация и адсорбция плазмы (Прометеус)

Экстракорпоральная система Прометеус сочетает сепарацию плазмы пациента на альбумин-проницаемом фильтре с последующей плазмосорбцией на колонках с нейтральной и ионообменной смолой и высокоэффективный гемодиализ [39]. Коэффициент массопереноса плазмосепаратора системы Прометеус составляет 0,89 для альбумина и 0,17 для фибриногена [39]. Плазмосорбция с использованием нейтральной смолы обеспечивает элиминацию фенолов, желчных и ароматических аминокислот, ионообменная смола удаляет билирубин [39], а наивысшая селективность адсорбции описана для транстиретина, трипсина, протромбина и плазменного ретинолсвязывающего протеина [40].

Прометеус-терапия обеспечивает элиминацию от 25,9 до 36,7% билирубина [39, 41], а также высокий клиренс хенодезоксихолевой кислоты, уровень которой коррелирует с тяжестью печеночной дисфункции [42]. Статистически значимое снижение степени тяжести ПЭ и сывороточной концентрации аммиака продемонстрировано в наиболее крупном когортном исследовании Прометеус-терапии у пациентов с ОпН [41]. Метод Прометеус также обеспечивает эффективный клиренс избытка ароматических аминокислот, нормализуя индекс Фишера (без статистической значимости) [43].

Поскольку уровень ВЧД при ПЭ коррелирует с концентрацией глутамина и отношением лактат/пируват в ткани головного мозга [44], динамика указанных метаболитов в ходе Прометеус-терапии изучена с применением церебрального микродиализа в эксперименте. У крупных лабораторных животных с хирургической (резекция печени) моделью ОпН и ПЭ в ходе Прометеус-терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глутамина и отношения лактат/пируват с последующим снижением ВЧД, тогда как у животных контрольной группы, не получавших ЗпТ, указанные изменения отсутствовали [44]. Несмотря на значительный объем заполнения экстракорпорального контура, Прометеус-терапия не сопровождается статистически значимой дестабилизацией гемодинамики (из 85 процедур, выполненных у 27 пациентов с ОпН, снижение уровня среднего артериального давления наблюдалось лишь в 6 случаях), что косвенно служит критерием безопасности ее применения [41]. Процедура Прометеус обеспечивает элиминацию вазоактивных субстанций (в диализате экстракорпорального контура выявлены альдостерон, норадреналин и нитриты в концентрации 80 нг/л, 0,84 мкг/л и 20,9 мкмоль/л), клиренс ренина до 7,3 мкг/л/ч [45], а также снижение уровня ФНО-α, прокальцитонина, альфа-фетопротеина [46] и асимметричного диметиларгинина — одного из ингибиторов синтазы оксида азота, уровень которого коррелирует со степенью тяжести печеночной дисфункции и ростом летальности [47].

По результатам ряда небольших исследований, выживаемость пациентов с печеночной недостаточностью на фоне Прометеус-терапии варьирует от 30 до 48% [39, 41]. Наименьшая выживаемость (30%) наблюдается у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, вероятно, вследствие исходной тяжести состояния (средняя оценка по шкале APACHE II — 26 баллов, вазопрессорная поддержка выполнена в 100% случаев, искусственная вентиляция легких — в 96%, синдром полиорганной недостаточности — в 87% и ПЭ — в 91%), а пациенты с ОпН имеют некоторое преимущество перед больными с ОпН-на-ХпН (выживаемость 44 и 22% соответственно) [39]. Кроме того, по данным когортного исследования E. Sentürk и соавт., включавшего 27 пациентов, 25 из которых соответствовали критериям King's College для ТП, проведение процедуры Прометеус в 33% наблюдений сопровождалось восстановлением функций печени, при этом общая выживаемость составила 48%, а выживаемость при ОпН — 52% [41]. Наиболее крупное рандомизированное контролируемое исследование Прометеус-терапии HELIOS, включавшее 145 больных с ОпН-на-ХпН, не выявило существенного влияния процедуры на клинический исход: 28-дневная выживаемость пациентов без учета ТП группы Прометеус-терапии и группы сравнения составила 66 и 63% соответственно, к 90-м суткам наблюдения по-прежнему различалась несущественно (47 и 38% соответственно), а в 8% наблюдений экстракорпоральная терапия протекала с осложнениями (39 тромбозов экстракорпорального контура и 1 кровотечение). Однако при детальном анализе выживаемости выявлено преимущество изучаемой процедуры у наиболее тяжелых пациентов: 90-дневная выживаемость больных с оценкой по шкале MELD более 30 баллов составила 48% по сравнению с 9% у пациентов контрольной группы, а у пациентов с ГРС — 42 и 6% соответственно [48]. Таким образом, Прометеус-терапия повышает шанс регенерации нативного органа, а также имеет преимущества у больных с ОпН и оценкой по шкале MELD выше 30 баллов.

Следует отметить, что указанные методы искусственной ЗпТ применяются согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №804н от 13.10.17 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями от 16.04.2019).

Сравнение методов искусственной заместительной печеночной терапии

Несмотря на приемлемый клиренс гидрофобных токсических субстанций, влияние современных методов на выживаемость ограничено. MARC-терапия превосходит мембранный плазмообмен: выживаемость к 28-м суткам наблюдения составляет 65 и 35%, а к 90-м суткам — 50 и 25% соответственно [49]. В свою очередь, общая выживаемость больных с ОпН-на-ХпН при выполнении мембранного плазмообмена выше, чем в отсутствие экстракорпоральной гемокоррекции и составляет 41,9 и 25,2% соответственно (p<0,05), а у пациентов подгруппы с оценкой по шкале MELD от 20 до 30 баллов — 50 и 31,7% соответственно (p<0,05) [50]. Сочетание мембранной плазмосепарации и плазмосорбции больше влияет на продолжительность жизни, чем изолированное проведение данных процедур [51]. Размещение гемоконцентратора или гемофильтра между плазмосепаратором и адсорбером повышает массоперенос билирубина из раствора на картридж: эффективность адсорбции возрастает на 36%, а снижение клиренса общего билирубина за первые 2 часа процедуры не превышает 23% [52, 53].

Сравнительная оценка эффективности биоискусственного модуля для ЗпТ Performer O. Liver RanD BAL System и процедуры Прометеус у животных с экспериментальной моделью ОпН выявила преимущества Прометеус-терапии: быстрая нормализация уровня аммиака, значительное и продолжительное снижение уровня ВЧД на фоне стабильного уровня церебрального перфузионного давления позволяют рекомендовать данную процедуру при наличии внутричерепной гипертензии [54]. Вместе с тем, по резуль-

татам рандомизированного проспективного многоцентрового контролируемого исследования, рост выживаемости больных с ОпН и ОпН-на-ХпН без ТП доказан лишь для высокообъемного плазмафереза [55].

Заключение

Изучение клинической эффективности методов искусственной заместительной печеночной терапии имеет ряд методологических ограничений: неоднородность изучаемых групп (острая печеночная недостаточность или острая печеночная недостаточность на фоне хронической болезни печени), этиологические различия, отсутствие единой стратификации по тяжести состояния затрудняют оценку влияния исходного заболевания и изучаемого экстракорпорального метода на выживаемость. Вариабельность критериев начала терапии, частоты и продолжительности экстракорпоральных процедур влияют на информативность небольших и осложняют проведение крупных рандомизированных исследований. На сегодняшний день наиболее изученным методом заместительной печеночной терапии, безопасным у пациентов с нестабильной гемодинамикой и печеночной энцефалопатией, является MARC-терапия. Метод Прометеус имеет преимущества у больных с внутричерепной гипертензией, гепаторенальным синдромом и оценкой по шкале MELD выше 30 баллов. Однако рост выживаемости больных с острой печеночной недостаточностью или острой печеночной недостаточностью на фоне хронической болезни печени без трансплантации печени доказан лишь для высокообъемного плазмафереза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):30.
Khoroshilov SE, Nikulin AV. Efferent Treatment for Critical Conditions . *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(4):30. (In Russ.).
https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30
2. Nicolas CT, Hickey RD, Chen HS, Mao SA, Lopera Higuita M, Wang Y, Nyberg SL. Concise Review: Liver Regenerative Medicine: From Hepatocyte Transplantation to Bioartificial Livers and Bioengineered Grafts. *Stem Cells*. 2017;35(1):42-50.
https://doi.org/10.1002/stem.2500
3. Заболотских И.Б., Громова Е.Г., Лебединский К.М., Лубнин А.Ю., Осовских В.В., Синьков С.В., Хорошилов С.Е., Щеголев А.В. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;1:39-57.
Zabolotskikh IB, Gromova EG, Lebedinsky KM, Lubnin AYu, Osowskikh VV, Sinkov SV, Khoroshilov SE, Shchegolev AV. Perioperative management of patients with concomitant liver diseases. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;1:39-57. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02139
4. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Репьева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(5):4-10.
Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV, Rep'eva EV, Nazarova EI, Krotenko NP, Geptner RA. Artificial liver support devices in patients with acute liver failure after cardiac surdery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;59(5):4-10. (In Russ.).
5. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, Malik S, Reich D, Munoz S, MacNicholas R, Hassanein T, Teperman L, Stein L, Duarte-Rojo A, Malik R, Adhami T, Asrani S, Shah N, Gaglio P, Duddempudi A, Borg B, Jalan R, Brown R, Patton H, Satoskar R, Rossi S, Parikh A, ElSharkawy A, Mantry P, Sher L, Wolf D, Hart M, Landis C, Wigg A, Habib S, McCaughan G, Colquhoun S, Henry A, Bedard P, Landeen L, Millis M, Ashley R, Frank W, Henry A, Stange J, Subramanian R; VTI-208 Study Group. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transplantation*. 2018;24(3):380-393.
https://doi.org/10.1002/lt.24986
6. Patzer J, Bane S. Bound Solute Dialysis. *ASAIO Journal*. 2003;49(3):271-281.
https://doi.org/10.1097/01.mat.0000065378.73558.83
7. Patzer II J. Thermodynamic considerations in solid adsorption of bound solutes for patient support in liver failure. *Journal of Artificial Organs*. 2008;32(7):499-508.
https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00581.x
8. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross D, Eefsen M, Bjerring PN, Clemmesen JO, Hockerstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniades CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):69-78.
https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018
9. Awad SS, Rich PB, Kolla S, Younger JG, Reickert CA, Downing VP, Bartlett RH. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO Journal*. 1997;43(5):M749.
https://doi.org/10.1097/00002480-199709000-00083
10. Schmuck RB, Nawrot GH, Fikatas P, Reutzel-Selke A, Pratschke J, Sauer IM. Single pass albumin dialysis-a dose-finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow. *Journal of Artificial Organs*. 2017;41(2):153-161.
https://doi.org/10.1111/aor.12736
11. Rademacher S, Oppert M, Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;5(5):591-599.
https://doi.org/10.1586/egh.11.59
12. Boonsrirat U, Tiranathanagul K, Srisawat N, Susantitaphong P, Komolmit P, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Effective bilirubin reduction by single-pass albumin dialysis in liver failure. *Journal of Artificial Organs*. 2009;33(8):648-653.
https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00758.x
13. Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of single pass albumin dialysis: key role of dialysate flow rate. *Critical Care*. 2016;20(1):156.
https://doi.org/10.1186/s13054-016-1287-4
14. Karvellas CJ, Bagshaw SM, McDermid RC, Stollery DE, Bain VG, Gibney RT. A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure. *Blood Purification*. 2009;28(3):151-158.
https://doi.org/10.1159/000227280
15. Evenepoel P, Maes B, Wilmer A, Nevens F, Fevery J, Kuypers D, Bammens B, Vanrenterghem Y. Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system. *Blood Purification*. 2003;21(3):244-252.
https://doi.org/10.1159/000070697
16. Gay M, Pares A, Carrascal M, Bosch-i-Crespo P, Gorga M, Mas A, Abian J. Proteomic analysis of polypeptides captured from blood during extracorporeal albumin dialysis in patients with cholestasis and resistant pruritus. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21850.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021850
17. Steiner C, Sen S, Stange J, Williams R, Jalan R. Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: Implications for understanding the pathophysiology of liver failure and its management. *Liver Transplantation*. 2004;10(12):1531-1538.
https://doi.org/10.1002/lt.20323
18. Olin P, Hausken J, Foss A, Karlsen TH, Melum E, Haugaa H. Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50(9):1127-1134.
https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1027262

19. Donati G, La Manna G, Cianciolo G, Grandinetti V, Carretta E, Cappuccilli M, Panicali L, Iorio M, Piscaglia F, Bolondi L, Colì L, Stefoni S. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Journal of Artificial Organs*. 2013;38(2):125-134. https://doi.org/10.1111/aor.12106
20. Никулин А.В. *Заместительное лечение острой печеночной недостаточности методом альбуминового диализа*: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010. Nikulin AV. *Zamestitel'noe lechenie ostroj pechenochnoj nedostatochnosti metodom al'buminovogo dializa:* Dis. ... kand. med. nauk. M.; 2010. (In Russ.).
21. Blei AT. Albumin dialysis for the treatment of hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19(s7):S224-S228. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03678.x
22. Koivusalo A, Teikari T, Höckerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 2008;23(4):387-398. https://doi.org/10.1007/s11011-008-9110-9
23. Dahaba A. The «plateau» phenomenon of stepwise extracorporeal albumin dialysis bispectral index hepatic encephalopathy recovery. *Anesthesia and Analgesia Case Reports*. 2015;5(12):219-222. https://doi.org/10.1213/xaa.0000000000000226
24. Rose C, Ytrebø LM, Davies NA, Sen S, Nedredal GI, Belanger M, Revhaug A, Jalan R. Association of reduced extracellular brain ammonia, lactate, and intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1883-1892. https://doi.org/10.1002/hep.21877
25. Schmidt L. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial. *Liver Transplantation*. 2003;9(3):290-297. https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50051
26. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, Bañares R. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver International*. 2003;23:39-43. https://doi.org/10.1034/j.1478-3231.23.s.3.10.x
27. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut*. 2009;59(3):381-386. https://doi.org/10.1136/gut.2008.174615
28. Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier MB, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(6):1019-1024. https://doi.org/10.1111/jgh.12159
29. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени — современное состояние проблемы. *Вестник интенсивной терапии*. 2016;1:3-12. Sviridova SP, Patyutko YuI, Sotnikov AV. Sepsis and liver dysfunction: state of the art. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016;1:3-12. (In Russ.).
30. Isoniemi H, Koivusalo AM, Repo H, Ilonen I, Höckerstedt K. The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(2):1088-1090. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.11.060
31. Novelli G, Annesini MC, Morabito V, Cinti P, Pugliese F, Novelli S, Piemonte V, Turchetti L, Rossi M, Berloco PB. Cytokine level modifications: molecular adsorbent recirculating system versus standard medical therapy. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(4):1243-1248. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.035
32. Dominik A, Stange J, Pfensig C, Borufka L, Weiss-Reining H, Eggert M. Reduction of elevated cytokine levels in acute/acute-on-chronic liver failure using super-large pore albumin dialysis treatment: an *in vitro* study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013;18(4):347-352. https://doi.org/10.1111/1744-9987.12146
33. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünnler T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V; RELIEF study group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-1162. https://doi.org/10.1002/hep.26185
34. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Hüsing-Kabar A, Wilms C, Maschmeier M, Kabar I, Torner J, Pavesi M, Arroyo V, Banares R, Schmidt HHJ. Molecular adsorbent recirculating system can reduce short-term mortality among patients with acute-on-chronic liver failure — a retrospective analysis. *Critical Care Medicine*. 2017;45(10):1616-1624. https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002562
35. Novelli G, Morabito V, Pugliese F, Ferretti G, Novelli S, Ianni S, Lai Q, Rossi M, Berloco PB. Management of sepsis during MARS treatment in acute-on-chronic liver failure. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(4):1085-1090. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.150
36. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Compagnon P, Boudjéma K, Jacquelinet C, Thomas R, Le Tulzo Y. Liver transplantation avoided in patients with fulminant hepatic failure who received albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system while on the waiting list: impact of the duration of therapy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009;13(6):549-555. https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00708.x
37. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, Barange K, Perrigault PF, Belnard M, Ichaï P, Samuel D. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(8):522. https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005
38. He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, Cheng Y, Pan MX, Gao Y. Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(10):17046-17054.
39. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jörres A. Extracorporeal liver support therapy with prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009;13(5):426-430. https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00761.x
40. Mares J, Thongboonkerd V, Tuma Z, Moravec J, Karvunidis T, Matejovic M. Proteomic analysis of proteins bound to adsorption units of extracorporeal liver support system under clinical conditions. *Journal of Proteome Research*. 2009;8(4):1756-1764. https://doi.org/10.1021/pr800966w
41. Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, Rifai K, Pinarbaşi B, Cakar N, Telci L. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *Journal of Clinical Apheresis*. 2010;25(4):195-201. https://doi.org/10.1002/jca.20238
42. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, Haditsch B, Schneditz D, Jung A, Putz-Bankuti C, Holzer H, Trauner M, Stauber RE. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO Journal*. 2007;53(2):187-193. https://doi.org/10.1097/01.mat.0000249852.71634.6c
43. Rifai K, Das A, Rosenau J, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Fliser D, Manns MP. Changes in plasma amino acids during extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption. *Journal of Artificial Organs*. 2010;34(2):166-170. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00763.x
44. Prazak J, Laszikova E, Pantoflicek T, Ryska O, Koblihova E, Ryska M. Cerebral microdialysis reflects the neuroprotective effect of fractionated plasma separation and adsorption in acute liver failure better and earlier than intracranial pressure: a controlled study in pigs. *BMC Gastroenterology*. 2013;13(1):98. https://doi.org/10.1186/1471-230x-13-98
45. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Critical Care*. 2006;10(4):R108. https://doi.org/10.1186/cc4985
46. Rocen M, Kieslichova E, Merta D, Uchytilova E, Pavlova Y, Cap J, Trunecka P. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(9):3606-3611. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.103
47. Prazak J, Laszikova E, Pantoflicek T, Ryska O, Koblihova E, Ryska M. Removal of asymmetric dimethylarginine during artificial liver support using fractionated plasma separation and adsorption. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010;45(9):1110-1115. https://doi.org/10.3109/00365521.2010.485322
48. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Ginès P, Kozik-Jaromin J, Rifai K; HELIOS Study Group. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-789.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.056
49. Kahraman A, Wand K, Eisele L, Witzke O, Canbay A, Gerken G. Vergleich extrakorporaler leberunterstützungsverfahren — albumin-dialyse versus

plasmaaustausch — bei akut-auf-chronischem leberversagen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014;139(33):1653-1658. https://doi.org/10.1055/s-0034-1370268

50. Mao W, Ye B, Lin S, Fu Y, Chen Y, Chen Y. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in the acute on chronic liver failure patients with plasma exchange treatment. *ASAIO Journal*. 2010;56(5):475-478. https://doi.org/10.1097/mat.0b013e3181e6bf13
51. Zhou P. Prognosis of acute-on-chronic liver failure patients treated with artificial liver support system. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(32):9614. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9614
52. Ding W, Zou L, Sun S, Gao D. A new method to increase the adsorption of protein-bound toxins in artificial liver support systems. *Journal of Artificial Organs*. 2014;38(11):954-962. https://doi.org/10.1111/aor.12291
53. Gong D, Ji D, Zhu D, Xu B, Liu Z. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection: a pilot study. *Blood Purification*. 2012;34(3-4):201-208. https://doi.org/10.1159/000342111
54. Ryska O, Pantoflicek T, Laszikova E, Prazak J, Koblihova E, Ryska M. Artificial liver support system reduces intracranial pressure more effectively than bioartificial system: an experimental study. *International Journal of Artificial Organs*. 2012;35(7):503-510. https://doi.org/10.5301/ijao.5000099
55. Karvellas C, Subramanian R. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. *Critical Care Clinics*. 2016;32(3):439-451. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.03.003

Поступила 10.04.19
Received 10.04.19
Принята к печати 18.07.19
Accepted 18.07.19