

Минск: Беларусь, 1974. — 144 с. [Kharamonenko S.S., Rakityanskaya A.A. *Elektroforez kletok krvi v norme i pri patologii*. (Electrophoresis of blood cells in norm and disease.) Minsk: Belarus'. 1974; 144 p. (In Russ.)]

8. *Bessho F.* Effects of mass screening on age specific incidence of neuroblastoma // *Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 67, N 4. — P. 520-522.

9. *Claria J., Arroyo V.* Prostaglandins and other cyclooxygenase-dependent arachidonic acid metabolites and the kidney in liver disease // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* — 2003. — Vol. 72, N 1-2. — P. 19-33.

10. *Merrill A.H.Jr, Jones D.D.* An update of the

enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1990. — Vol. 1044. — P. 1-12.

11. *Petelska A.D., Figaszewski Z.A.* Effect of pH on the interfacial tension of bilayer lipid membrane formed from phosphatidylcholine or phosphatidylserine // *Biochem., Biophys. Acta.* — 2002. — Vol. 1561. — P. 131-146.

12. *Torkhovskaya T.V., Ipatova O.M., Medvedeva N.V. et al.* Membrane proteins and phospholipids as effectors of reverse cholesterol transport // *Biochemistry (Moscow). Supplement Series B: Biomed. Chem.* — 2006. — Vol. 52, N 2. — P. 113-123.

УДК 616.36-002.4008.64: 616.36-78: 615.38

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОБРАЗЦЕ АППАРАТА «БИОИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ»

Елена Евгеньевна Полевщикова\*

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015768

**Цель.** Клинические испытания эффективности альбуминового диализа при лечении больных с острой печёночной недостаточностью различной этиологии на экспериментальном образце аппарата «Биоискусственная печень».

**Методы.** Клиническое исследование метода альбуминового диализа на экспериментальном образце аппарата «Биоискусственная печень» проведено на 20 пациентах в возрасте 22–68 лет с острой печёночной недостаточностью различной этиологии. Аппарат «Биоискусственная печень» состоял из перфузионного блока, диализатора, диализного контура с раствором альбумина и колонки с угольным гемосорбентом. В качестве диализирующего раствора использовали 10% раствор донорского человеческого альбумина в режиме рециркуляции. Для восстановления акцепторной способности альбумин подвергался карбоперфузии через углеродный гемосорбент. Длительность процедуры составила 3 ч, контроль биохимических маркёров повреждения печени проводили до и после сеанса.

**Результаты.** В ходе исследования было выявлено статистически значимое снижение биохимических маркёров цитолиза и холестаза: активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и содержания билирубина. Также наблюдали статистически значимое уменьшение уровня аммиака, одного из основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть энцефалопатии. Улучшение состояния синтетической функции печени отражало статистически значимое повышение концентрации глюкозы. После сеанса отмечалась стабилизация состояния больных, уменьшались проявления энцефалопатии. Побочные явления отсутствовали.

**Вывод.** Проведение альбуминового диализа у пациентов с острой печёночной недостаточностью на аппарате «Биоискусственная печень» сопровождалось улучшением их функционального состояния, это даёт основание использовать данный метод лечения острой печёночной недостаточности в отделениях интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** острая печёночная недостаточность, альбуминовый диализ, биоискусственная печень.

### THE STUDY OF ALBUMIN DIALYSIS EFFICIENCY IN ACUTE LIVER FAILURE USING THE «BIOARTIFICIAL LIVER» DEVICE

*E.E. Polevshchikova*

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia*

**Aim.** Clinical testing of albumin dialysis method in patients with acute liver failure of different etiologies on the experimental sample of the «bioartificial liver» device.

**Methods.** Clinical assessment of treatment using the «bioartificial liver» device was conducted on 20 patients aged 22–68 years old who had acute liver failure of different etiology. The «bioartificial liver» device consisted of a perfusion unit, the dialyzer, dialysis circuit with albumin solution and carbon haemosorbent mode. A 10% donor human albumin solution was used as the dialysis fluid in recirculation mode. For restoration of the accepting ability albumin was exposed to perfusion through the carbonic hemosorbent. Duration of the treatment was 3 hours, control of liver damage biochemical markers was performed before and after the session.

**Results.** There was a statistically significant reduction in biochemical markers of cytolysis and cholestasis: transaminases, alkaline phosphatase and bilirubin levels. We also observed a statistically significant reduction of ammonia level, which is one of the main clinical and laboratory signs characterizing the severity of encephalopathy. Improvement of liver synthetic function reflected a statistically significant increase in glucose level. Clinical stabilization as well as reduction of encephalopathy clinical signs were observed after the procedure. No side effects were noticed.

**Conclusion.** Implementation of albumin dialysis in patients with acute liver failure using the «bioartificial liver» device was accompanied by an improvement of their functional state. This gives reason to use this method for the treatment of acute liver failure in intensive care units.

**Keywords:** acute liver failure, albumin dialysis, bioartificial liver.

Острая печёночная недостаточность (ОПН) — тяжёлое осложнение, возникающее вследствие массивной гибели гепатоцитов, приводящее к быстро прогрессирующей энцефалопатии, полиорганной недостаточности и тяжёлой коагулопатии, сопровождающееся летальностью до 90% [1, 5]. В последнее время в России растёт количество больных с ОПН, вызванной различными факторами: употреблением суррогатного алкоголя, передозировкой лекарственных препаратов, острыми отравлениями гепатотропными ядами, вирусными гепатитами. Тяжесть состояния таких больных определяется развитием печёночноклеточной недостаточности, холестатического и цитолитического синдромов.

Единственным радикальным методом лечения ОПН считают трансплантацию печени. Успехи хирургических техник, послеоперационного ведения и иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени позволяют достичь выживаемости от 65 до 90% больных в течение 1 года [11, 14]. Однако трансплантация печени — дорогостоящая процедура с рядом ограничений [12].

В последние годы были достигнуты большие успехи в разработке экстракорпоральных систем поддержки печени, которые применяют при печёночной недостаточности. Учёт преимуществ и недостатков различных методов клеточной и эфферентной терапии [14] позволяет не только оценить предшествующий опыт при лечении заболеваний печени, но и подойти к разработке новых, более эффективных и безопасных методов терапии.

Целью настоящего исследования были клинические испытания метода альбуминового диализа при лечении больных с ОПН различной этиологии на экспериментальном образце аппарата «Биоискусственная печень» (БИП).

Аппарат БИП — экспериментальный образец, изготовлен ООО «Миасский завод медицинского оборудования» (г. Миасс, Россия) совместно с кафедрой биохимии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск), предназначен для проведения экстракорпорального очищения крови в случаях ОПН методами плазмосорбции, альбуминовой и цитозольной детоксикации [7–9]. Все режимы работы, реализованные в аппарате, выполняются автоматически. Перфузионный контур организован как в традиционных гемодиализных аппаратах.

Метод альбуминового диализа позволяет удалять из крови больных гидрофильные и связанные с альбумином гидрофобные токсические вещества, накапливающиеся при ОПН [3, 6, 10]. В качестве диализирующего раствора в диализном контуре использовали 10% раствор донорского человеческого альбумина в режиме рециркуляции. Контакт крови пациента с диализирующим раствором происходит через полупроницаемую мембрану диализатора, при этом альбумин связывает токсины, накапливающиеся в крови больных с ОПН. Очистка альбумина и восстановление его акцепторной способности происходят на колонке с угльным сорбентом.

В настоящем клиническом исследовании однократная процедура альбуминового диализа была проведена 20 пациентам в возрасте 22–68 лет (12 женщинам и 8 мужчинам). У всех пациентов диагностирована ОПН, развившаяся на фоне токсического гепатита алкогольной этиологии (n=9), патологии лекарственной этиологии (n=6), токсического гепатита смешанного генеза с исходом в цирроз (n=3), вирусного гепатита В (n=2).

Подключение пациентов к экстракорпоральному контуру осуществляли путём веновенозного шунтирования двухпросветным катетером с катетеризацией верхней полой вены через подключичный или яремный доступ. В исследовании использовали гемодиализаторы Hemoflow F10 HPS, Fresenius. Скорость перфузии крови и альбумина составляла 100–150 мл/мин. Для восстановления акцепторной способности раствор донорского человеческого альбумина подвергался карбоперфузии через две колонки с углеродным гемосорбентом СКН-1, соединёнными последовательно.

Длительность процедуры альбуминового диализа составляла 3 ч, контроль биохимических маркёров повреждения печени проводили до и после сеанса.

Результаты обрабатывали общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражали в виде среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m). Статистическую значимость различий определяли с использованием непараметрического парного критерия Уилкоксона. Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

После однократной процедуры альбуминового диализа активность таких маркёров

Таблица 1

Влияние альбуминового диализа на биохимические показатели сыворотки крови пациентов с острой печёночной недостаточностью

Показатель		М	m	p
АЛТ, ЕД/л	До	179,85	33,27	0,00014
	После	106,05	16,04	
АСТ, ЕД/л	До	152,35	35,96	0,00016
	После	86,25	9,38	
Креатинин, мкмоль/л	До	167,6	22,43	0,34
	После	164,6	24,1	
Аммиак, мкмоль/л	До	133,6	7,53	0,00009
	После	44,63	1,82	
Мочевина, ммоль/л	До	11,36	1,35	0,71
	После	11,88	1,66	
Общий белок, г/л	До	66,2	1,73	0,97
	После	66,55	1,59	
Альбумины, г/л	До	32	1,01	0,89
	После	31,38	1,05	
Билирубин общий, мкмоль/л	До	295	53,3	0,00016
	После	219,1	46,6	
Билирубин прямой, мкмоль/л	До	208,6	32,6	0,00009
	После	144,7	30,7	
Билирубин не прямой, мкмоль/л	До	86,4	24,4	0,25
	После	75,3	17,6	
ЩФ, ЕД/л	До	726,1	163,4	0,00009
	После	428,9	123,2	
Амилаза, ЕД/л	До	100,9	5,1	0,26
	После	140,3	43,7	
Глюкоза, ммоль/л	До	4,9	0,2	0,04
	После	5,4	0,1	

Примечание: n=20; М – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка; p – статистическая значимость различий до и после альбуминового диализа по парному критерию Уилкоксона; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

цитолиза, как аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, снижалась статистически значимо (табл. 1). Показатели, характеризующие синдром холестаза, изменялись однонаправленно: статистически значимо уменьшался уровень общего и прямого билирубина, снижалась активность щелочной фосфатазы. Также зарегистрировано статистически значимое снижение концентрации аммиака и повышение уровня глюкозы в крови (см. табл. 1).

У значительной части пациентов альбуминовый диализ оказывал положительное влияние на показатели цитолиза и восстановление гепатобилиарного транспорта. Отметим, что многие авторы характеризуют

гипербилирубинемии при ОПН не столько как следствие холестаза, а в большей степени как маркер цитолиза [2]. Таким образом, достоверное снижение активностей аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и содержания билирубина после альбуминового диализа свидетельствует об эффективности данного метода.

Массивная деструкция гепатоцитов определяет не только степень и глубину повреждения печени, но и нарушение её синтетической функции. Показатели белоксинтетической функции печени (уровни альбумина и общего белка) исходно находились в пределах нормы и в течение процедуры диализа не изменялись. Продолжительность периода полураспада альбуминов составляет 20 сут, поэтому быстрая реакция альбуминов на развитие ОПН отсутствует [4].

В связи с тем, что при ОПН выраженные нарушения претерпевает углеводный обмен (гипогликемия и активизация анаэробного гликолиза), обращает на себя внимание статистически значимое повышение уровня глюкозы после альбуминовой терапии, что свидетельствует о восстановлении синтетической функции печени. Ключевым клинико-лабораторным показателем, характеризующим тяжесть ОПН, служит концентрация аммиака в сыворотке крови. Гипераммониемия занимает центральное место в токсической теории развития печёночной энцефалопатии, и в ряде исследований показана прямая корреляция между уровнем аммиака и тяжестью состояния пациентов [13]. Альбуминовый диализ приводит к статистически значимому снижению уровня аммиака за счёт хорошей диализируемости последнего и, возможно, за счёт активизации орнитинового цикла, хотя статистически значимого повышения содержания мочевины в данном исследовании не выявлено. Очевидно, это связано с переходом мочевины в диализный контур по градиенту концентрации в ходе процедуры. У всех пациентов после сеанса уменьшались проявления энцефалопатии и отмечалась стабилизация состояния.

## ВЫВОДЫ

1. Показана возможность успешного использования метода альбуминового диализа при лечении больных с острой печёночной недостаточностью на аппарате «Биоискусственная печень». Данный метод лечения позволяет купировать холестатический и

цитолитический синдромы, снизить степень интоксикации у пациентов с острой печёночной недостаточностью.

2. К преимуществам данного метода относятся высокая биосовместимость, отсутствие побочных эффектов независимо от тяжести состояния пациента, возможность длительного проведения процедуры.

3. Возможность использовать стандартное диализное оборудование, относительно невысокая стоимость расходных материалов и эффективность затрат за счёт рециркуляции альбумина делают данный метод крайне привлекательным для лечения в нашей стране.

4. Дальнейшее усовершенствование конструкции аппарата «Биоискусственная печень» и проведение экспериментально-клинических исследований позволят создать импортозамещающий мультифункциональный аппарат для очищения крови с возможностью проведения клеточного диализа, гемо- и ультрафильтрации, гемо- и плазмосорбции и др.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под. ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 600 с. [*Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie.* (Gastroenterology and Hepatology: diagnosis and treatment.) Ed. by Kalinina A.V., Khazanova A.I. Moscow: Miklosh. 2007; 600 p. (In Russ.)]

2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. — М.: Изд. дом М-Вести, 2002. — 416 с. [*Ivashkin V.T. Bolezni pecheni i zhelcheyvodyashchikh putey.* (Diseases of the liver and biliary tract.) Moscow: Izdatelskiy dom M-Vesti. 2002; 416 p. (In Russ.)]

3. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Миронов Н.П. и др. Клиническая эффективность альбуминового диализа в терапии больных с гепаторенальным синдромом // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. — 2009. — Т. XI, №4. — С. 51-56. [Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Mironov N.P. et al. Clinical efficacy of albumin dialysis therapy for patients with hepatorenal syndrome. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2009; 11 (4): 51-56. (In Russ.)]

4. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотрансформация ядов. — М.: Медицина, 1984. — 217 с. [Luyk A.I., Lukyanchuk V.D. *Syvorotochnyy albumin i biotransformatsiya yadov.* (Serum albumin and poison biotransformation.) Moscow: Meditsina. 1984; 217 p. (In Russ.)]

5. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печёночная недостаточность. — М.: МИА, 2009. — 235 с. [Pasechnik I.N., Kutepov D.E. *Pechenochnaya nedostatochnost.* (Liver failure.) Moscow: MIA; 2009; 235 p. (In Russ.)]

6. Полевщикова Е.Е., Рябинин В.Е., Томилов А.Г. и др. «Биоискусственная печень»: эффективность и безопасность использования альбумин-диализа в режиме рециркуляции через углеродный сорбент // Извест. Челяб. науч. центра УрО РАН. — 2004. — Спец. вып. №25. — С. 40-44. [Polevshchikova E.E., Ryabinin V.E., Tomilov A.G. et al. «Bioartificial liver»: efficacy and safety of albumin-dialysis recirculation through carbon sorbent. *Izvestiya Chelyabinskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2004; Spec. No 25: 40-44. (In Russ.)]

7. Рябинин В.Е., Полевщикова Е.Е. Аппарат для диализа. Патент на полезную модель №56191 РФ от 10.09.2006. [Ryabinin V.E., Polevshchikova E.E. Apparatus for dialysis. Utility patent №56191 RU. Issued at 10.09.2006. (In Russ.)]

8. Рябинин В.Е., Супрун В.И., Ткачёв С.И. Использование искусственных систем жизнеобеспечения и клеточных технологий при лечении заболеваний печени. — Челябинск, 2007. — 131 с. [Ryabinin V.E., Suprun V.I., Tkachev S.I. *Ispolzovanie iskusstvennykh sistem zhizneobespecheniya i kletochnykh tekhnologiy pri lechenii zabolovaniy pecheni.* (The use of artificial life support systems and cellular technologies in the treatment of liver diseases.) Chelyabinsk. 2007; 131 p. (In Russ.)]

9. Рябинин В.Е., Полевщикова Е.Е., Супрун В.И., Егоров А.П. Аппарат для альбуминовой и цитозольной детоксикации // Мед. техника. — 2014. — №3. — С. 14-17. [Ryabinin V.E., Polevshchikova E.E., Suprun V.I., Egorov A.P. A device for albumin and cytosol detoxication. *Biomedical engineering.* 2014; 48 (3): 126-129. (In Russ.)]

10. Хорошилов С.Е., Гранкин В.И., Скворцов С.В. и др. Лечение острой печёночной и печёночно-почечной недостаточности с применением альбуминового диализа на аппарате MARS // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, №2. — С. 49-54. [Khoroshilov S.E., Grankin V.I., Skvortsov S.V. et al. Treatment of acute hepatic and hepatorenal failure by albumin dialysis with MARS device. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2006; 16 (2): 49-54. (In Russ.)]

11. Faria L.C., Ychai P., Saliba F. et al. Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): A 20 year single-center experience // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, suppl. 2. — P. 61.

12. Heise M., Lang H. Gender-specific differences in liver transplantation // Zentralblatt fur Chirurgie. — 2015. — Vol. 140, N 3. — P. 279-284.

13. Parekh P.J., Balart L.A. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy // Clin. Liver Dis. — 2015. — Vol. 19, N 3. — P. 529-537.

14. Ryabinin V.E. Problems and prospects of creation of extracorporeal systems for support of the functional state of the liver // Biochemistry (Moscow). Supplement series B: Biomedical Chemistry. — 2015. — Vol. 9, N 1. — P. 30-44.