

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Р. Э. Якубцевич

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Интенсивная терапия острой печеночной недостаточности включает применение гепатопротекторов, интракорпоральной детоксикации, коррекции коагулопатии и энцефалопатии, а в случае фульминантной формы – трансплантации печени. Использование методов экстракорпорального очищения крови имеет место в большинстве случаев лечения данной патологии. Однако выбор того или иного метода, а также сроки их применения остаются предметом дискуссий.

В обзоре литературы представлен анализ 46 литературных источников с целью изучения современных подходов к применению методов экстракорпорального очищения крови при острой печеночной недостаточности.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, гемокарбоперфузия, плазмаферез, экстракорпоральная поддержка печени, живые культуры гепатоцитов.

EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION IN INTENSIVE THERAPY OF ACUTE LIVER FAILURE

R. E. Yakubtsevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Intensive therapy of acute liver failure includes the use of hepatoprotectors, intracorporeal detoxification, correction of coagulopathy and encephalopathy and in the case of a fulminant form - liver transplantation. Extracorporeal blood purification methods are used in most cases of treatment of this pathology. However, the choice of a particular method, as well as the timing of its application remains the subject of discussion.

The analysis of 46 literature sources was carried out with the aim of studying modern approaches to the use of extracorporeal blood purification methods in acute liver failure.

Keywords: acute liver failure, hemocarbo-perfusion, plasmapheresis, extracorporeal support of the liver, live cultures of hepatocytes.

Автор, ответственный за переписку:

Якубцевич Руслан Эдвардович; д-р мед. наук, доц.; Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: jackruslan@tut.by

Corresponding author:

Yakubtsevich Ruslan; PhD, MD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University;
e-mail: jackruslan@tut.by

Для цитирования:

Якубцевич Р. Э. Экстракорпоральное очищение крови в интенсивной терапии острой печеночной недостаточности / Р. Э. Якубцевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 1. С. 5-11. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-5-11>

For citation:

Yakubtsevich RE. Extracorporeal blood purification in intensive therapy of acute liver failure. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(1):5-11. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-5-11>

Острая печеночная недостаточность (ОПeН) – патологическое состояние, обусловленное резким дефицитом нормально функционирующих гепатоцитов и характеризующееся комплексными нарушениями обмена веществ, дезинтоксикационной функции печени в сочетании с поражением головного мозга [1]. Ее развитие, как правило, указывает на то, что из функционирования выключено уже более 75-80% гепатоцитов. В США ОПeН остается нечастой патологией, имеет частоту от 1 до 6 случаев на млн человек в год благодаря развитию трансплантации печени, в результате чего летальность пациентов составляет около 6% [2]. Однако при развитии фульминантных форм и без перспектив к радикальному

лечению – трансплантации печени – летальность может достигать 80% и более [3].

Основные группы причин ОПeН принято подразделять на фульминантные и субфульминантные гепатиты; токсические гепатиты и дегенеративные поражения печени, развивающиеся вследствие токсического или токсико-аллергического воздействия различных химических веществ; неблагоприятное течение хронического гепатита и цирроза печени; длительный и тяжелый холестаза; некроз печени или опухолевые деструкции органа; гипоксия паренхимы печени [4]. Следует указать, что фульминантный гепатит – это острый гепатит, осложнившийся острой печеночной недостаточностью с энцефалопати-

ей и с нарушением сознания в сроки менее 2 недель после появления желтухи. Выживаемость при нем без трансплантации печени не превышает 20% [5]. Развитие острых и подострых токсических гепатитов связано с действием гепатотоксичных ксенобиотиков, к которым относятся и медикаменты. Механизмы прямого гепатотоксического действия заключаются в повреждении гепатоцитов, блокаде процессов тканевого дыхания, нарушении синтеза нуклеиновых кислот [6]. Гепатотоксичные яды встречаются на производстве (четырёххлористый углерод, бензол, толуол, нитрокраски, кислоты, щелочи и др.) и в быту (фаллоидин, содержащийся в бледной поганке; афлатоксины, содержащиеся в плесневых грибах; этиловый алкоголь, неорганические соединения мышьяка, фосфора и др.) [1, 7]. Из медикаментозных препаратов, оказывающих токсическое действие на печень, следует отметить ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты (амитриптилин), эритромицин, противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин), сульфосалазин, парацетамол, антиконвульсант вальпроат натрия [8]. Традиционно используемые анальгетики, аминофиллин, антиаритмические средства (амиодарон) метаболизируются в печени и у пациентов с гепатопатиями разного генеза могут вызвать выраженные расстройства функции печени вплоть до печеночной комы. Нечастым, однако возможным осложнением, возникающим после проведения анестезии, является токсический гепатит, который может быть вызван галогенопроизводными ингаляционными анестетиками – чаще фторотаном и реже – энфлюраном и изофлюраном. Как правило, гепатотоксичность возникает при повторном применении фторсодержащих летучих анестетиков или при первой анестезии на фоне приема этими пациентами трийодтирониона [9]. Наиболее частые причины ОПeН у взрослых – медикаментозные и вирусные повреждения печени. Так, в США, Великобритании и Дании основным этиологическим фактором выступает ацетаминофен, в странах Азии и на юге Европы – гепатотропные вирусы [10, 11].

Основные принципы лечения данного состояния достаточно хорошо освещены в современной литературе [2, 12]. Однако остаются недостаточно изученными вопросы роли и места экстракорпоральных методов очищения крови в интенсивной терапии острой печеночной недостаточности.

На сегодняшний день основными методами экстракорпорального очищения крови, имеющими доказательную базу в лечении острого печеночного повреждения, являются гемокарбоперфузия, плазмаферез, экстракорпоральная поддержка печени, а также перфузия крови через биореакторы с гепатоцитами.

Гемокарбоперфузия. Это метод детоксикации, основанный на выведении из крови пациента токсичных субстанций путем перфузии через угольный адсорбент в экстракорпоральном контуре. Активированный уголь для гемосорбента получают путем сжигания кокосовой оболочки в повышенной концентрации кислорода. Принцип метода основан на абсорбции, которая заключается в том, что молекулы атомов или ионы диффундируют внутрь адсорбента и адсорбируются, когда молекулы атомов или ионы осаждаются на поверхности [13]. Однако каким бы безопасным ни был угольный гемосорбент, при его использовании все же имеют место определенные осложнения, такие как легкая тромбоцитопения, истощение фибриногена, уменьшение лейкоцитов, гипотензии, гипогликемия, элиминации гормонов и факторов коагуляции [14]. Следует сказать, что угольные гемосорбенты не обладают селективностью и связывают из крови как токсины, так и «нужные» организму вещества [15]. Они имеют незначительные негативные свойства в виде микроэмболизации сосудов частичками углей, разрушения эритроцитов, увеличения воспалительной реакции организма и пр. [16]. Использование угольных гемосорбентов на сегодняшний день ограничено в интенсивной терапии ввиду отсутствия селективности в экстракции токсинов и ядов, показание к проведению – передозировка теofilлином, барбитуратами, трициклическими антидепрессантами, салицилатами, гербецидами, органофосфанатами, а также наличие острой печеночной недостаточности с явлениями печеночной энцефалопатии [13, 15, 17, 18].

Плазмаферез. Данная методика в отличие от гемосорбции более популярна в лечении пациентов с острой печеночной недостаточностью. По методу обработки крови плазмаферез может быть [19]:

- Центрифужный, или гравитационный, когда с помощью специального аппарата (центрифуги) кровь разделяется на фракции – плазму и эритроциты. Последние возвращаются с помощью насосов пациенту, а плазма утилизируется. Недостаточный объем циркулирующей плазмы с факторами свертывания крови замещается СЗП, альбумином или коллоидно-кристаллоидными растворами.

- Мембранный, или плазмодифльтрация, при котором используется оборудование с плазма-фильтрами, поры которых способны отфильтровывать плазму, не затрагивая форменные элементы крови.

- Каскадный плазмаферез, особенность которого заключается в удалении не всей плазмы, а только патогенных элементов из нее. Проводится с помощью фильтра, имеющего капиллярные мембраны с порами определенного размера. Обычная процедура подразумевает простое от-

деление и утилизацию плазмы, а вместе с ней и необходимых микроэлементов, жидкости, части свертывающей системы и пр. Каскадный же плазмаферез предполагает возвращение всего объема плазмы в кровяное русло, в очищенном от токсинов виде.

- Криоплазмаферез, когда собранная кровь подвергается заморозке при низких температурах. Осевшая часть утилизируется ввиду содержания в ней большого числа патологических веществ. Плазму, не содержащую осадок, реинфузируют для возмещения белков и факторов свертывания.

- Седиментационный плазмаферез, или метод отстаивания. Кровь в этом случае лишь отстаивается определенное количество времени в стерильных емкостях, после чего плазму, содержащую осадок, утилизируют, а прозрачную ее часть реинфузируют пациенту.

Во время каждой процедуры из организма можно забрать определенный объем плазмы – от малого (500 мл) до большого (2500-3000 мл). У пациентов с ОПечН в исследовании K. Stahl et al. (2019) была продемонстрирована лучшая выживаемость (на 15%) при проведении плазмафереза большими объемами [20]. Исследование F.S. Larsen et al. (2016) также показало повышение выживаемости (на 10,9%) у пациентов с аналогичной патологией, которым проводился высокообъемный плазмаферез в сравнении с низкообъемным [21]. Для расчета максимально безопасного объема плазмаэкспузии используется формула: V эксфузируемой плазмы = $0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$. Замещение выведенной плазмы проводят сбалансированными электролитными растворами, а также СЗП и альбумином. Установлено, что плазмаферез может приводить к снижению концентрации и, как следствие, – к анти-Ха активности эноксапарина и нефракционированного гепарина, что может потребовать повышения дозы последнего при проведении плазмафереза [22]. Кроме того, с увеличением общего числа процедур фиксировались случаи и тромботических осложнений, одним из факторов которых является снижение уровня антитромбина III, что требует пристального контроля его активности как до, так и после процедуры [23]. Доказаны эффекты детоксикационных свойств плазмафереза как моста к трансплантации печени в виде увеличения выживаемости пациентов [24]. Результаты исследования M. Li et al. (2016) показали, что сочетанное применение плазмафереза с сочетанием с продленной вено-венозной гемодиализацией (CVVHDF) оказалось эффективным в удалении печеночных метаболитов и токсинов, может улучшать функцию печени, явления печеночной энцефалопатии и привело к выживаемости 72,7% пациентов [25]. Применение этого же экстракорпорального

метода при лечении острой печеночной недостаточности, вызванной аутоиммунными механизмами, также оказалось эффективным в исследовании M. Riveiro-Barciela (2019) [26].

Экстракорпоральная поддержка печени. Одним из относительно новых способов экстракорпорального очищения крови стала методика экстракорпоральной поддержки печени (ЭПП), которая, собственно, совмещает несколько способов экстракорпорального очищения крови – плазмаадсорбцию и гемодиализ. Причем в клинических центрах мира в основном используют 2 ее разновидности – систему MARS (Teraclin-Gambro, Германия) и Prometheus (Fresenius, Германия). Первый метод был назван описательным термином «Система возвратной молекулярной адсорбции», или сокращенно в английской аббревиатуре – MARS. В ходе процедуры удается достигнуть выведения токсинов, связанных альбумином, параллельно с удалением водорастворимых токсинов. Ключевым моментом технологии MARS является перенос через высокопроницаемую диализную мембрану токсинов, имеющих сродство с альбумином из крови на акцептор. Акцептором выступает донорский человеческий альбумин, циркулирующий в замкнутом контуре. Водорастворимые низкомолекулярные вещества удаляются по градиенту концентрации как при диализе. Для быстрого восстановления акцепторной способности раствор донорского человеческого альбумина, проходя по замкнутому контуру, подвергается гемодиализу, карбоперфузии и перфузии через ионообменную смолу. Через промежуточный альбуминовый контур и происходит опосредованное, т. е. вне прямого контакта с кровью, выведение как водорастворимых, так и белково-связанных токсинов. При формировании окончательной концепции метода и целей его клинического применения была проведена большая теоретическая и экспериментальная работа. Позитивные результаты применения системы MARS установлены в проспективном, рандомизированном исследовании и сообщены R. Banares et al. в 2019 г. [27]. Авторы указали на увеличение 10-дневной выживаемости при использовании MARS на 19,2%. Об эффективности MARS-терапии в комбинации с продленной вено-венозной гемодиализацией, в элиминации билирубина указывали L. S. Chawla et al. (2005) [28]. При острой печеночной недостаточности, вызванной лекарствами (парацетамолом) и ядовитыми грибами, использование системы MARS приводило к выведению данных ядов, улучшению клинической картины и снижению летальности [29]. При применении метода в течение более 10 лет у детей в качестве связующего звена от момента заболевания до трансплантации установлено, что MARS-терапия, как правило, переносилась хо-

рошо, приводила к уменьшению уровня тромбоцитов и незначительной кровоточивости. Уровни аммиака, билирубина, желчной кислоты и креатинина в сыворотке значительно снижались во время лечения. 80% пациентов, получавших MARS, выжили и перенесли трансплантацию печени. Их выживаемость была эквивалентна выживанию пациентов, не получавших MARS, с тяжелой печеночной недостаточностью (69%, $P=0,52$). Однако неоднородность между пациентами, получавшими и не получавшими MARS, исключала статистическую оценку пользы MARS для выживания пациентов [30].

Принципиальным отличием методики Prometheus является отсутствие в контуре циркуляции донорского альбумина и наличие специальных фильтров, которые очищают собственный альбумин пациента от токсинов. Вследствие этого «очищенный» альбумин пациента вновь идет в контур циркуляции для извлечения патологических токсинов из крови. V. Stadlbauer et al. оценивали эффективность MARS и Prometheus на 8 пациентах с острой печеночной недостаточностью. Исследование имело перекрестный дизайн и все пациенты были рандомизированы. В общей сложности проведены 34 процедуры, в результате которых выяснилось, что ни одна из них не смогла уменьшить аномально высокий уровень цитокинов в плазме (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) до нормальных значений. Однако преимущественная элиминация IL-6 (в сравнении с IL-10) была возможна при использовании технологии MARS, а IL-10 – при применении Prometheus [31]. Результаты большого рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования ELIOS показали, что одномесячная и трехмесячная выживаемость, оцениваемая у 145 пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью на фоне гепаторенального синдрома I типа (MELD>30), была значительно выше в группе Prometheus в сравнении с группой, в которой проводилось стандартное медицинское лечение [32]. Польские исследователи R. Stankiewicz et al. (2016) изучали эффективность данной процедуры при отравлении бледной поганкой. Установлено, что когда консервативные методы лечения неэффективны, единственный способ лечения отравления – пересадка печени. Несмотря на то, что пациенты, которые были подвержены лечению Prometheus, имели несколько худшую выживаемость после трансплантации, установлено, что применение методики продлевает время до хирургического вмешательства для критически больных пациентов, следовательно, дает возможность отсрочить спасительную процедуру [33]. Экстракорпоральная терапия с помощью Prometheus у кардиохирургических пациентов с ОПeН обеспечивала стабилизацию гемодинамики, снижение уровня

общего и неконъюгированного билирубина в крови, снижение выраженности синдрома цитолиза и положительное влияние на синтетическую функцию печени. 28-дневная выживаемость в группе, получавшей терапию Prometheus, составила 23% [34].

Обзор Alshamsi F. et al. (2020), суммировавший исследования последних 20 лет, показал, что приведенные выше методики экстракорпоральной поддержки печени являются эффективными, безопасными, позволяют повысить выживаемость пациентов [35].

Продленные методы почечно-заместительной терапии. Данные технологии, к которым относятся продленная вено-венозная гемофильтрация или гемодиализация, согласно литературным источникам, при ОПeН должны использоваться у гемодинамически нестабильных и критически больных пациентов с печеночной недостаточностью и/или гепаторенальным синдромом [36]. Результаты лечения 100 пациентов с печеночной энцефалопатией высокой степени с помощью продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиализации показали, что данная терапия, начатая на ранней стадии и продолжающаяся как можно дольше, представляет собой серьезное направление в лечении патологии и контроле концентрации аммиака у пациентов с острой печеночной недостаточностью [37]. Благодаря использованию этих методов в комбинации с плазмаферезом у детей с ОПeН до 1 года все пациенты перенесли трансплантацию печени живыми и были впоследствии переведены из отделений интенсивной терапии [38].

Биореакторы типа «искусственная печень». В настоящее время разработаны системы поддержки печени с использованием живых культур гепатоцитов – биореакторы типа «искусственная печень». В целом биореактор можно определить как объемную замкнутую систему, внутри которой выделяются две основные части: зона жизнедеятельности клеток и зона циркуляции плазмы или крови, ограниченные друг от друга полупроницаемой мембраной [39]. После системной очистки крови (детоксикации, диализа) плазма или кровь пациента поступают в биореактор, где гепатоциты обогащают их продуктами синтеза. Из плазмы к гепатоцитам переносятся кислород, нутриенты и токсины, а желчные кислоты, факторы свертываемости крови, липопротеины, аминокислоты и другие продукты метаболизма гепатоцитов при этом поступают обратно в плазму. Мембрана является барьером для разных веществ с большой молекулярной массой (транспортных белков, иммуноглобулинов, липопротеинов), для иммунокомпетентных клеток крови человека [40]. В зависимости от заряда, размера и физико-химических свойств мем-

браны перенос веществ может осуществляться путем диффузии или конвекции и по градиенту концентрации. Транспорт кислорода, нутриентов, токсинов, продуктов жизнедеятельности гепатоцитов внутри зоны жизнедеятельности клеток осуществляется путем обычной диффузии.

Известно несколько подходов к созданию эффективно действующих клеточных линий в составе биореактора [40, 41]:

- Использование аллогенных первичных гепатоцитов, выделенных из донорских тканей.

- Применение ксеногенных, имеющих животное происхождение первичных гепатоцитов. В подавляющем большинстве устройств действительно применяются первичные свиные гепатоциты. Однако использование свиных гепатоцитов сопряжено и с определенным риском. Это связано прежде всего с проблемой потенциального развития иммунного ответа у пациентов после перфузии их крови через ксеногепатоциты. Хотя функции печени у всех млекопитающих схожи, различия все же существуют и ксеногенные гепатоциты не могут выполнять весь комплекс метаболических задач печени человека.

- Использование иммортализованных и генетически модифицированных линий гепатоцитов животных и человека. Это направление на сегодняшний день самое перспективное. Подобные клетки отличаются неограниченной, но управляемой способностью к делению, минимизируют риск передачи инфекции и сохраняют основные биологические характеристики и функции первичных гепатоцитов.

Все перечисленные способы получения специализированных монокультур имеют одну особенность: при их использовании отсутствие стимуляции роста гепатоцитов вызывает ограничение количества циклов пролиферации до восьми. Это не позволяет получить достаточное количество нормальных гепатоцитов для заполнения биореактора [41]. Клетки печени в естественных условиях испытывают высокую потребность в питательных веществах, кислороде, крайне чувствительны к изменениям концентрации метаболитов. Поэтому важно создать в системе биореактора условия, максимально приближенные к натуральным. К известным системам «искусственная печень» с биореакторами относятся: Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD), HepatAssist, Modular Extracorporeal Liver Support system (MELS) и Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver (AMC-BAL) [39]. Например, в основе ELAD-устройства лежит использование иммортализованной линии гепатоцитов человека, которые прикрепляются и растут в экстракапиллярном пространстве диализатора с полупроницаемой мембраной из полисульфона. Кровь пациента поступает в устройство ELAD через катетер из яремной вены. В нем происходит

отделение плазмы (жидкой части крови), которая направляется в диализаторы, содержащие около 440 г живых клеток гепатобластомы С3А [42]. Клетки С3А, полученные из гепатобластомы, экспрессируют противовоспалительные белки и факторы роста. Устройство разработано с целью обеспечения непрерывной поддержки функции печени сроком до 30 дней у пациентов с острой или молниеносной формой печеночной недостаточности. Система призвана обеспечить сохранение функций печени, поддержать жизнь пациентов и защитить нервную систему от токсинов до момента трансплантации. Крупное рандомизированное исследование у 203 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом не показало улучшения выживаемости пациентов несмотря на доказанные возможности клеток С3А экспрессировать факторы роста и противовоспалительные белки [43]. Исследование S. Ren et al. (2015) показало, что в других биореакторах HepS происходит секреция человеческого альбумина, протромбина, аполипопротеина В в полые волокна среды, а система непрерывного потока, созданная в биореакторе, улучшает созревание клеток HepS [44].

Источниками пролиферативных клеток гепатоцитов человека могут быть две клеточные линии: HeraRG и HepG2/С3А. Обе линии адаптировали фенотип гепатоцитов более близко при культивировании в биореакторе искусственной печени. Например, HeraRG превзошли HepG2/С3А по метаболизму ксенобиотиков, элиминации аммиака и лактата, а синтез белка был сопоставим. Обе клеточные линии не обладали значительной активностью цикла мочевины и обе требовали нескольких недель культивирования для достижения оптимальной дифференцировки в биореакторе искусственной печени [45]. Медицина регенерации печени в скором будущем может предложить альтернативную форму лечения критических ситуаций в гепатологии, будь то с помощью трансплантации клеток, устройств с био-искусственной печенью или биоинженерной трансплантации печени (всего органа). Однако прежде чем они будут включены в широко распространенную клиническую практику, должен быть найден идеальный тип клеток для каждого метода лечения и необходимы условия для получения адекватного количества метаболически активных и функциональных клеток. Ведутся исследования в области методов экспансии гепатоцитов, использования ксеногенных клеток и дифференцировки гепатоцитоподобных клеток, происходящих из стволовых клеток. Наконец, проблемы безопасности, включая онкогенность и ксенозооноз, также должны быть решены до того, как трансплантация клеток, устройства и биоинженерные печени займут свою клиническую нишу [46].

Выводы

Наиболее эффективные методы экстракорпорального очищения крови в комплексной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности – гемокорперфузия, плазмаферез, экстракорпоральная поддержка печени, прод-

ленные методы почечно-заместительной терапии, а также перфузия крови через биореакторы с гепатоцитами. Приоритетным направлением лечения данной патологии в ближайшей перспективе будет применение устройства с био-искусственной печенью.

References

- Gawande A, Gupta GK, Gupta A, Wanjari SJ, Goel V, Rathore V, Bhardwaj H, Nijhawan S. Acute-on-chronic liver failure: etiology of chronic and acute precipitating factors and their effect on mortality. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2019;9(6):699-703. doi: 10.1016/j.jceh.2019.04.050.
- Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: a review for emergency physicians. *Am. J. Emerg. Med.* 2019;37(2):329-337. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.032.
- Blackmore L, Bernal W. Acute liver failure. *Clin. Med.* 2015;15(5):468-472. doi: 10.7861/clinmedicine.15-5-468.
- Polushin JuS. Anesteziologija i reanimatologija. Moscow: Specialnoe izdatelstvo medicinskih knig; 2016. 784 p. (Russian).
- Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute liver failure secondary to drug-induced liver injury. *Clin. Liver Dis.* 2020;24(1):75-87. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.005.
- Szabo G. Pathogenesis of acute on chronic liver failure in patients with infection. *Clin. Liver Dis.* 2019;14(3):103-106. doi: 10.1002/cld.826.
- Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B, Stravitz RT, McGuire BM, Fix OK. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int.* 2016;36(7):1043-1050. doi: 10.1111/liv.13080.
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
- Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 3576 p.
- Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):142-152. doi: 10.1055/s-2008-1073114.
- Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: a perspective from Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26(1):65-71. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06574.x.
- Lukashik SP, Karpov IA. Ostraja respiratornaja nedostatochnost u vzroslyh [Acute liver failure in adults]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2019;21(1):46-55. doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180. (Russian).
- Ash SR. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 2002;9(1):3-18. <https://doi.org/10.1053/jarr.2002.30474>.
- Lee K, Mun CH, Min BG. Development of a multifunctional detoxifying unit for liver failure patients. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):225-230. doi: 10.1159/000341552.
- Irmatov S, Sadykov R, Ibadov R, Kim O. Jeksperimentalnye issledovanija sravnitelnoj jeffektivnosti gemo-, plazma- i ascitosobcii pri pechenochnoj nedostatochnosti [Experimental study of comparative effectiveness of hemo-, plasma- and ascites sorption in liver failure]. *Universum: Medicina i farmakologija.* 2017;2(36):11-21. (Russian).
- Ash SR, Sullivan TA, Carr DJ. Sorbent suspensions vs. sorbent columns for extracorporeal detoxification in hepatic failure. *Ther. Apher. Dial.* 2006;10(2):145-153. doi: 10.1111/j.1744-9987.2006.00356.x.
- Chang TM, Lister C. Analysis of possible toxins in hepatic coma including the removal of mercaptan by albumin-colloid charcoal. *Int. J. Artif. Organs.* 1980;3(2):108-112.
- Kieslichova E, Frankova S, Protus M, Merta D, Uchytlova E, Fronek J, Sperl J. Acute liver failure due to amanita phalloides poisoning: therapeutic approach and outcome. *Transplant. Proc.* 2018;50(1):192-197. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.032.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J. Clin. Apher.* 2016;31(3):149-162. doi: 10.1002/jca.21470.
- Stahl K, Hadem J, Schneider A, Manns MP, Wiesner O, Schmidt BMW, Hoepfer MM, Busch M, David S. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. *J. Clin. Apher.* 2019;34(5):589-597. doi: 10.1002/jca.21737.
- Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross D, Eefsen M, Bjerring PN, Clemmensen JO, Hockerstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniadis CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J. Hepatol.* 2016;64(1):69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the six special issue. *J. Clin. Apher.* 2013;28(3):145-284. doi: 10.1002/jca.21276.
- Pratasevich PP, Yakubtsevich RE, Savastyanik SA, Yurkevich LA. Plazmaferез kak faktor riska razvitiya tromboticheskikh oslozhnenij [Plasmapheresis as a factor of the risk of thrombotic complications]. *Medicinskie Novosti* [Medical News]. 2018;10:43-44. (Russian).
- Cheng YL, Chang CH, Chen WT, Tsai MH, Lee WC, Tu KH, Tian YC, Chen YC, Hung CC, Fang JT, Yang CW, Chang MY. Prognostic factors and treatment effect of standard-volume plasma exchange for acute and acute-on-chronic liver failure: a single-center retrospective study. *Transfus. Apher. Sci.* 2018;57(4):537-543. doi: 10.1016/j.transci.2018.05.030.
- Li M, Wang Z, Wang Y, Du C, Li S, Shi Z, Lu B. Part of plasmapheresis with plasma filtration adsorption combined with continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute liver failure. *Exp. Ther. Med.* 2016;12(4):2582-2584. doi: 10.3892/etm.2016.3633.
- Riveiro-Barciela M, Munoz-Couselo E, Fernandez-Sojo J, Diaz-Mejia N, Parra-Lopez R, Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies? *J. Hepatol.* 2019;70(3):564-566. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.020.
- Barares R, Ibanez-Samaniego L, Torner JM, Pavesi M, Olmedo C, Catalina MV, Albillos A, Larsen FS, Nevens F, Hassanein T, Schmidt H, Heeman U, Jalan R, Moreau R, Arroyo V. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Ther. Adv. Gastroenter.* 2019;12. <https://doi.org/10.1177/1756284819879565>.
- Chawla LS, Georgescu F, Abell B, Seneff MG, Kimmel PL. Modification of continuous veno-venous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin. *Am. J. Kid. Dis.* 2005;45(3):e51-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.023.
- Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin. Toxicol.* 2011;49(9):782-793. doi: 10.3109/15563650.2011.624102.
- Lexmond WS, Van Dael CM, Scheenstra R, Goorhuis JF, Sieders E, Verkade HJ, Van Rheeunen PF, Kömhoff M.

- Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(3):369-380. doi: 10.1002/lt.24037.
31. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute on chronic liver failure. *Crit. Care.* 2006;10(6):R169. doi: 10.1186/cc5119.
 32. Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int.* 2011;31(Suppl 3):13-15. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02595.x.
 33. Stankiewicz R, Lewandowski Z, Kotulski M, Patkowski W, Krawczyk M. Effectiveness of fractionated plasma separation and adsorption as a treatment for amanita phalloides poisoning. *Ann. Transplant.* 2016;21:428-432. doi: 10.12659/aot.897351.
 34. Komardina E, Yaroustovsky M, Abramyan M, Plyushch M. Prometheus therapy for the treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2017;14(4):230-235. doi: 10.5114/kitp.2017.72226.
 35. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, Ismail M, Al-Judaibi B, Baw B, Subramanian RM, Steadman R, Galusca D, Huang DT, Nanchal R, Al Quraini M, Yuan Y, Alhazzani W. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020;46(1):1-16. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y.
 36. Nand N, Verma P, Jain D. Comparative evaluation of continuous veno-venous hemodiafiltration and continuous arterio-venous hemodiafiltration in patients of hepatic failure and / or hepatorenal syndrome. *J. Assoc. Physicians India.* 2019;67(8):39-42.
 37. Warrillow S, Fisher C, Bellomo R. Correction and control of hyperammonemia in acute liver failure: the impact of continuous renal replacement timing, intensity, and duration. *Crit. Care Med.* 2019. doi: 10.1097/CCM.0000000000004153.
 38. Ide K, Mugaruma T, Shinohara M, Toida C, Enomoto Y, Matsumoto S, Aoki K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M. Continuous veno-venous hemodiafiltration and plasma exchange in infantile acute liver failure. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015;16(8):e268-274. doi: 10.1097/PCC.0000000000000511.
 39. Li GL, Wang SM. The development and status of bioartificial liver. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2017;55(12):957-959. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.12.018.
 40. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut.* 2009;58(12):1690-1702. doi: 10.1136/gut.2008.175380.
 41. Ciężkowska M, Pluta K. Clinical applications of liver support systems. *Post. Biochem.* 2019;65(3):193-201. doi: 10.18388/pb.2019_269.
 42. Duan Z, Xin S, Zhang J, You S, Chen Y, Liu H, Zheng S, Li Z, Ashley R, Millis M. 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. *Hepat. Med.: Evid. Res.* 2018;10:139-152. doi: 10.2147/HMER.S180246.
 43. 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, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: a multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl.* 2018;24(3):380-393. doi: 10.1002/lt.24986.
 44. Ren S, Irudayam JI, Contreras D, Sareen D, Talavera-Adame D, Svendsen CN, Arumugaswami V. Bioartificial liver device based on induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes. *J. Stem Cell Res. Ther.* 2015;5(2):5-9. doi: 10.4172/2157-7633.1000263.
 45. Van Wenum M, Adam AA, Hakvoort TB, Hendriks EJ, Shevchenko V, van Gulik TM, Chamuleau RA, Hoekstra R. Selecting cells for bioartificial liver devices and the importance of a 3D culture environment: a functional comparison between the HepaRG and C3A cell lines. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12(8):964-978. doi: 10.7150/ijbs.15165.
 46. 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. doi: 10.1002/stem.2500.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Якубцевич Руслан Эдвардович; д-р мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: jackruslan@tut.by; ORCID: 0000-0002-8699-8216

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Yakubtsevich Ruslan; PhD, MD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: jackruslan@tut.by; ORCID: 0000-0002-8699-8216

Поступила: 27.01.2020

Принята к печати: 03.02.2020

Received: 27.01.2020

Accepted: 03.01.2020