



# Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиофильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности

А. А. СОКОЛОВ<sup>1</sup>, С. И. РЕЙ<sup>2,5</sup>, И. В. АЛЕКСАНДРОВА<sup>2</sup>, А. В. ПОПОВ<sup>4</sup>, Л. Л. ГЕНДЕЛЬ<sup>3</sup>, С. Н. ГУБАНОВА<sup>3</sup>, Л. В. МАРЧЕНКОВА<sup>5</sup>, М. В. СУДАКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, РФ

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, РФ

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, РФ

<sup>5</sup>ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ» Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Летальность пациентов с печеночной недостаточностью остается высокой. Часто спасение жизни пациента возможно только с использованием экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Системы экстракорпоральной поддержки печени MARS® и Prometheus® продемонстрировали свою эффективность, однако их широкому использованию препятствует очень высокая стоимость. Внедрение в клиническую практику новых, более доступных методов ЭКД является актуальной задачей.

**Цель:** сравнение клинических и лабораторных эффектов процедур селективной плазмофильтрации (СПФ), плазмодиофильтрации (ПДФ) с использованием фракционаторов плазмы Evaclio™, систем MARS® и Prometheus® (FPSA) при лечении печеночной недостаточности.

**Материалы и методы:** 52 пациентам с острой (14) и декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (38) выполнено по 15 экстракорпоральных процедур: MARS, FPSA, ПДФ, СПФ с использованием фракционаторов Evaclio EC-2C, EC-3C, EC-4C. До, сразу после и на следующее утро исследовались клинические и лабораторные (билирубин и фракции, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин и др.) показатели, тяжесть состояния по шкале MELD. Оценивались и сравнивались их динамика, побочные эффекты и осложнения процедур.

**Результаты.** Уменьшение концентрации прямого билирубина было сравнимо при FPSA, ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (38–42%), непрямого билирубина – при ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (29–34%). Низкомолекулярные метаболиты (мочевина и креатинин) лучше всего удалялись при FPSA (35–44%) и ПДФ (40–42%). Снижение их концентрации при СПФ было незначительным. Снижение уровня альбумина было наибольшим при FPSA (10,2%) и СПФ на Evaclio EC-4C20 (14,3%). Все исследованные методы ЭКД не оказывали существенного влияния на основные показатели системы свертывания и клеточный состав крови. Побочных реакций и осложнений не отмечено.

**Вывод.** СПФ и ПДФ по клиническим и лабораторным эффектам не уступают системам MARS® и Prometheus® при существенно меньшей стоимости.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, экстракорпоральная поддержка печени, селективная плазмофильтрация, плазмодиофильтрация

**Для цитирования:** Соколов А. А., Рей С. И., Александрова И. В., Попов А. В., Гендель Л. Л., Губанова С. Н., Марченкова Л. В., Судаков М. В. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиофильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 39-52. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52

## Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure

A. A. SOKOLOV<sup>1</sup>, S. I. REY<sup>2,5</sup>, I. V. ALEKSANDROVA<sup>2</sup>, A. V. POPOV<sup>4</sup>, L. L. GENDEL<sup>3</sup>, S. N. GUBANOVA<sup>3</sup>, L. V. MARCHENKOVA<sup>5</sup>, M. V. SUDAKOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St.Petersburg, Russia

<sup>2</sup>N. V. Sklifosovsky Moscow Research Institute of Emergency, Moscow, Russia

<sup>3</sup>St.Elisabeth Municipal Hospital, St.Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Kurortny District Municipal Hospital no. 40, St.Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The mortality of patients with hepatic failure remains high.

Often the patient's life can be saved only with extracorporeal liver support (ELS). ELS systems – MARS® and Prometheus® have proved their efficacy but their widespread use is constrained by their very high cost.

Introduction in clinical practice of new affordable ELS systems is a topical issue.

**The objective:** to compare clinical and laboratory effects of selective plasma exchange (SPE), plasmadialfiltration (PDF) with use of the selective membrane plasma separators Evaclio™ and MARS® and Prometheus® (FPSA) systems in the treatment of liver failure.

**Subjects and methods:** 15 extracorporeal procedures of each type were performed in 52 patients with acute liver failure (14) and acute-on-chronic liver failure (38): MARS, FPSA, PDF, SPE with use of Evaclio EC-2C, and EC-3C, EC-4C. The clinical and laboratory parameters (total, direct and indirect bilirubin, total protein, albumin, creatinine, urea, etc.), severity of the condition according to MELD score were determined before and after the session and the next morning. Changes, side effects and complications of procedures were assessed and compared.

**Results.** Reduction of concentration of direct bilirubin was comparable with FPSA, PDF and SPE on Evaclio EC-3C20 and EC-4C20 (38-42%), indirect bilirubin – with PDF and SPE on Evaclio EC-3C20 and EC-4C20 (29-34%). Low-molecular metabolites (urea, creatinine) were better removed with FPSA (35-44%) and PDF (40-42%). The reduction of their concentration with SPE was insignificant. The reduction of albumin level was the highest

with FPSA (10.2%) and SPE on Evaclo EC-4C20 (14.3%). All investigated ELS methods did not exert a significant influence on the basic parameters of blood coagulation and quantity of blood cells. No side effects and complications were observed.

**Conclusion:** Selective plasma exchange and plasmadialfiltration are generally comparable in clinical and laboratory effects in the treatment of liver failure with MARS and Prometheus system provided significantly lower costs.

**Key words:** liver failure, extracorporeal liver support, selective plasma exchange, plasmadialfiltration

**For citations:** Sokolov A.A., Rey S.I., Aleksandrova I.V., Popov A.V., Gendel L.L., Gubanov S.N., Marchenkova L.V., Sudakov M.V. Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 39-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52

*Для корреспонденции:*

Соколов Алексей Альбертович  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

*Correspondence:*

Aleksey A. Sokolov  
Email: dr.sokolov@list.ru

Печеночная недостаточность является относительно редким патологическим состоянием в практике анестезиолога-реаниматолога. В отделение реанимации и интенсивной терапии могут попасть пациенты или с острой (ALF – acute liver failure) [6], или с декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической – ACLF – acute-on-chronic liver failure), как с циррозом печени, так и без [8]. Летальность пациентов данной категории остается высокой, несмотря на достижения современной медицины [8]. В условиях низкой доступности в нашей стране пересадки печени [10] единственным подходом, который часто способен спасти жизнь пациента, является применение экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Современная ЭКД позволяет кратковременно заместить функции печени до момента их полного или частичного восстановления либо пересадки донорской печени (при доступности и возможности).

Синдром эндогенной интоксикации при печеночной недостаточности очень сложен и многообразен. «Печеночные» токсины различаются по размеру, заряду, связи с белками, особенностям распределения в организме. Поэтому выбор оптимального метода ЭКД затруднен. Для удаления низкомолекулярных токсинов с большим объемом распределения (например, иона аммония) предпочтительнее методы с диффузионным механизмом массопереноса (гемодиализ, гемодиалфильтрация), для удаления веществ средней молекулярной массы – методы с конвекционным механизмом массопереноса (гемофильтрация, гемодиалфильтрация), для удаления белок-связанных токсинов – плазмообмен.

Наиболее эффективными методами ЭКД, активно используемыми в европейских странах при печеночной недостаточности, – методами экстракорпоральной поддержки печени (extracorporeal liver support), воздействующими на все группы «печеночных» токсинов, в настоящее время считаются два комбинированных мембранно-сорбционных метода: система MARS® (Baxter, США) и система Prometheus® (Fresenius Medical Care, Германия).

MARS® – Molecular Adsorbent Recirculating System – молекулярная адсорбирующая рециркуляционная система (в номенклатуре медицинских услуг – альбуминовый диализ с регенерацией аль-

бумина [2]) – полуселективный комбинированный мембранно-сорбционный метод экстракорпоральной гемокоррекции, при котором альбуминсодержащий диализат регенерируется путем перфузии через специальные сорбционные колонки и низкопоточный (low flux) диализатор, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко-, среднемолекулярных, а также гидрофобных альбумин-связанных веществ [4].

Prometheus® или FPSA – Fractionated Plasma Separation and Adsorption – сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (в номенклатуре медицинских услуг – гемодиализ с селективной плазмофильтрацией (СПФ) и адсорбцией [2]) – полуселективный комбинированный мембранно-сорбционный метод экстракорпоральной гемокоррекции, представляющий собой сочетание гемодиализа с использованием высокопоточного (high flux) диализатора и СПФ с регенерацией альбуминсодержащего фильтрата путем перфузии через специальные сорбционные колонки, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко-, среднемолекулярных, а также гидрофобных альбумин-связанных веществ [4].

Принципиальное отличие этих методов следующее: в первом случае гидрофобные белок-связанные токсины переходят через полупроницаемую мембрану (и это является лимитирующим фактором) с альбумина плазмы крови на альбумин, циркулирующий в диализном контуре; во втором случае – собственный альбумин пациента проходит через полупроницаемую мембрану, делигандизируется (очищается на специальных сорбентах) и возвращается назад в сосудистое русло.

Системы MARS® и Prometheus® продемонстрировали свою эффективность при кратковременном замещении функции печени при лечении острой и декомпенсации хронической печеночной недостаточности [5, 7, 11, 15, 19]. Однако в нашей стране их широкому использованию препятствует очень высокая стоимость (более 700 тыс. и более 400 тыс. руб. соответственно [3]).

Около 10 лет назад в клиническую практику в РФ начал внедряться новый вид мембранных массообменных устройств – фракционаторы плазмы (еще одно название мембранные сепараторы плазмы) на основе капиллярной мембраны EVAL из сополимера этилена и винилового спирта [20].

Они занимают промежуточное положение между диализными мембранными устройствами и плазмодифилтрами, могут использоваться для перфузии плазмы крови при каскадной плазмодифилтрации (Evaflux™, Cascadeflo®) и для перфузии цельной крови при СПФ и плазмодифилтрации (ПДФ) (Evaclio™).

Для больных в критических состояниях наиболее перспективны фракционаторы Evaclio™ (Kawasumi Laboratories Inc., Япония). Они различаются по площади мембраны (1 или 2 м<sup>2</sup>) и среднему размеру пор (8, 10, 20 и 30 нм). В зависимости от размера пор через мембрану могут проходить и удаляться молекулы разного размера. Маркерной молекулой является молекула альбумина (Mг 66 кДа). Потери альбумина с фильтратом различаются в зависимости от размера пор фракционатора. У фракционаторов с размером пор 8 нм (Evaclio EC-1C) в фильтрат попадает около 20% альбумина, с размером пор 10 нм (Evaclio EC-2C) – около 30% альбумина, с размером пор 20 нм (Evaclio EC-3C) – около 70% альбумина, с размером пор 30 нм (Evaclio EC-4C) – около 80% альбумина. Коэффициент просеивания (прохождения через мембрану) альбумина учитывается при расчете количества белка, необходимого для замещения его потерь во время экстракорпоральной процедуры, а также при определении показаний путем сопоставления размера целевых молекул с размером молекул альбумина.

Основная процедура с использованием фракционаторов Evaclio получила название селективная плазмодифилтрация. В англоязычных публикациях также встречаются термины "selective plasma exchange therapy (SEPET)" – селективный плазмодифилтра (SEPET™ – торговая марка фирмы Arbios Systems, Inc., США), "plasma component exchange (PCE)" – обмен компонентов плазмы, "high-flux albumin haemofiltration (HFAF)" – высокопоточная альбуминовая гемодифилтрация [9, 14, 16].

СПФ – полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови среднемолекулярных и высокомолекулярных компонентов плазмы крови, размер которых сопоставим или несколько меньше размера молекулы альбумина, и обеспечивающий сохранение высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов [4].

По строению экстракорпорального контура СПФ ничем не отличается от гемодифилтрации и двухигольного мембранного плазмафереза (а точнее, с учетом больших объемов удаления плазмы, плазмодифилтрации) и может быть выполнена на любом аппарате, имеющем данные опции. Отличиями СПФ является массообменное устройство (фракционатор плазмы) и особенности замещения удаляемых компонентов крови.

ПДФ – plasmodiafiltration (PDF) – полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови низко-, средне- и высокомолекулярных компонентов плазмы крови, размер которых сопоставим и меньше размера молекулы альбумина [4].

ПДФ отличается от СПФ тем, что через массообменное устройство дополнительно перфузируется диализат. Результатом является более эффективное удаление низко- и среднемолекулярных веществ.

По строению диализного контура ПДФ ничем не отличается от гемодифилтрации. Только вместо диализатора используется фракционатор плазмы Evaclio EC-2C и дополнительно, для компенсации потерь белка, применяется волюметрический (перистальтический) насос. ПДФ может быть выполнена на любом аппарате, имеющем опцию "CVVHDF" (продолжительная вено-венозная гемодифилтрация).

Для ПДФ используются фракционаторы плазмы с размером пор 10 нм – Evaclio EC-2C10, реже – Evaclio EC-2C20.

Для мембраны EVAL, так же как и для других мембран для экстракорпоральных процедур [18], описан феномен образования на поверхности мембраны поляризационного слоя молекул белка, который ухудшает процессы массопереноса.

М. Li et al. (2010) в модели ПДФ с использованием фракционатора Evacure 2A10 (название Evaclio EC-2C10 в Японии и Китае) показали, что, несмотря на уменьшение коэффициентов просеивания для некоторых цитокинов (HMGB1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10) через час после начала перфузии, клиренсы других (ИЛ-2, TNF, ИЛ-2 $\alpha$ , ИЛ-6) цитокинов остаются достаточно высокими и стабильными. При этом потери альбумина существенно уменьшаются: коэффициент просеивания альбумина – с 10 до 5%, клиренс альбумина – с 2,02 до 0,28 мл/мин [12]. Также показано, что в первый час перфузии значимый вклад в снижение концентрации цитокинов вносит их адсорбция на мембране.

СПФ и ПДФ с использованием фракционаторов Evaclio/Evacure уже много лет используются в Японии, Китае и ряде азиатских стран для лечения пациентов с печеночной недостаточностью [9, 12, 14, 21].

В доступной литературе нам не удалось найти сравнения СПФ, ПДФ и систем MARS и Prometheus (FPSA) в реальных условиях.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось сравнение клинических и лабораторных эффектов СПФ, ПДФ с использованием фракционаторов плазмы Evaclio™ (Kawasumi Laboratories Inc., Япония), систем MARS® (Baxter, США) и Prometheus® (FPSA) (Fresenius Medical Care, Германия) при лечении печеночной недостаточности.

## Материалы и методы

Исследование по единому протоколу выполнялось в трех медицинских организациях: ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» (Москва), СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы» (Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург).

**Пациенты.** В исследование включено 52 пациента с печеночной недостаточностью: 14 – с острой (ОПечН) (ALF – acute liver failure), 38 – с декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической – ACLF – acute-on-chronic liver failure) (ОХПечН) без комы. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз ОПечН ставился в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [6], диагноз ОХПечН – в соответствии с определением Консорциума Европейской ассоциации по изучению печени и Европейского фонда по изучению хронической печеночной недостаточности EASL-CLIF [13]. Группы пациентов были сопоставимы.

Пациентов в коме или имеющих неустойчивую гемодинамику в исследуемых группах не было. Достоверные различия между группами отсутствовали.

**Методики проведения экстракорпоральной детоксикации.** Всего было выполнено по 15 экстракорпоральных процедур каждого вида. Параметры экстракорпоральных процедур представлены в табл. 2. В качестве сосудистого доступа использовали центральные вены (2-просветный катетер). Гемодиализ с СПФ и адсорбцией (FPSA) осуществляли на диализном аппарате 4008H со специальным

интегрированным модулем для FPSA (Fresenius Medical Care, Германия), альбуминовый диализ с регенерацией альбумина (MARS) – на аппаратах Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) или Prismaflex (Baxter, США) в сочетании с MARS Monitor (Baxter, США), ПДФ – на аппарате Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) в режиме CVVHDF в сочетании с волнометрическим инфузионным насосом Infusomat® fmS (B. Braun, Германия) для дозирования альбумина и/или свежзамороженной плазмы, СПФ – на аппаратах Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) или Diapact® CRRT (B. Braun, Германия) в режиме CVVH. Для СПФ использовали фракционаторы Evaclio EC-2C20, EC-3C20, EC-4C20 со средним размером пор 10, 20, 30 нм соответственно, для ПДФ – Evaclio EC-2C10.

В процессе экстракорпоральной процедуры контролировали частоту сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление (до и после), сатурацию кислорода. До, сразу после и на следующее утро после процедуры забирали пробы крови для лабораторных исследований. Кроме этого, при СПФ и ПДФ исследовали состав сливной жидкости (фильтрата, диализата) с точным измерением ее объема.

**Клинико-лабораторные исследования.** В пробах крови исследовали количество клеток крови, биохимические показатели, показатели системы свертывания, иммуноглобулины. Точки забора и количество выполненных исследований представлены в табл. 3. При обработке результатов учитывались только те случаи, когда были получены данные в парных точках забора (до и после процедуры, до процедуры и на следующее утро, до, после процедуры и слив).

Для интегральной оценки клинического статуса больных использовали шкалу MELD (Model for End

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

*Table 1.* General description of the patients

Показатели	FPSA	MARS	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	СПФ (Evaclio EC-2C20)	СПФ (Evaclio EC-3C20)	СПФ (Evaclio EC-4C20)
Количество операций ЭГК	15	15	15	15	15	15
Число пациентов, всего	10	7	10	8	7	10
Средний возраст	45,5	44,9	42,3	43,3	46,7	45,8
Доля мужчин	70%	71,5%	60%	75%	57,1%	60%
Доля пациентов с декомпенсацией ОХПечН (ACLF)	70%	71,5%	70%	75%	71,5%	60%
Доля пациентов с ОПечН (ALF) без комы	30%	28,5%	30%	25%	28,5%	30%
Доля пациентов с гепаторенальным синдромом (ГРС)	70%	71,5%	70%	62,5%	57,1%	60%
Общий билирубин, мкмоль/л	487,4 ± 26,2	351,6 ± 43,1	440,1 ± 36,6	367,0 ± 44,6	459,8 ± 56,1	338,3 ± 39,2
МНО	1,86 ± 0,23	2,01 ± 0,18	1,97 ± 0,15	2,02 ± 0,37	1,67 ± 0,16	1,81 ± 0,24
Креатинин, мкмоль/л	176,3 ± 19,9	173,5 ± 16,4	172,6 ± 15,4	182,9 ± 25,1	166,3 ± 13,4	173,1 ± 13,5
Шкала MELD, балл	32,6 ± 1,7	32,1 ± 1,8	32,7 ± 2,2	32,9 ± 2,0	30,0 ± 2,4	31,3 ± 2,2
Летальность (госпитальная)	40%	50%	40%	50,0	42,9	40%

**Таблица 2. Параметры экстракорпоральных процедур**

*Table 2. Parameters of extracorporeal procedures*

Показатели	FPSA	MARS	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	СПФ (Evaclio EC-2C20)	СПФ (Evaclio EC-3C20)	СПФ (Evaclio EC-4C20)
Число	15	15	15	15	15	15
Длительность, ч.	8	8	8–12	6–10	6–10	6–10
Средний объем слива, л	240,7	24	27	6,1	6,3	6,2
Средний объем удаленного фильтрата, л	0,7	10	9	6,1	6,3	6,2
Средний объем перфузированного диализата	240	14	18	0	0	0
Скорость перфузии крови, мл/мин	110–170	100–120	110–150	100–150	100–150	100–150
Скорость перфузии замещающих электролитных растворов, мл/ч	0	1 500	750	750	750	750
Скорость перфузии диализата, мл/ч	30 000	1 750	1 500	0	0	0
Скорость перфузии растворов альбумина (5, 10, 20%) или СЗП в пересчете на 10%-ный раствор альбумина, мл/ч	25	150	100	150	225	300
Доля 20% альбумина среди белоксодержащих сред	10%	100%	10%	10%	10%	10%
Доля СЗП среди белоксодержащих сред	30%	0%	70%	50%	60%	60%
Среднее количество инфузированного белка, г	22	120	100	116	191	248
Средний объем удаленного фильтрата, мл	700	10 000	9 000	6 100	6 300	6 200
Средний объем перфузированного диализата, мл	240 000	14 000	18 000	0	0	0
Средняя доза введенного за операцию гепарина, тыс. ед.	13,8	8,7	10,0	7,5	5,0	5,0
Средняя доза введенного за операцию 0,1% цитрата Na, л	0	11	0	0	0	0

**Таблица 3. Исследованные лабораторные показатели (точки забора и количество выполненных исследований)**

*Table 3. Assessed laboratory parameters (sampling points and the number of tests performed)*

Показатель (группа показателей)	Точки забора			
	до процедуры	после процедуры	следующее утро	слив
Общеклинический анализ крови с тромбоцитами	84	-	84	-
Общий белок, альбумин	84	84	84	78
Общий билирубин и фракции	90	90	90	90
АлАТ	78	-	78	-
Желчные кислоты <sup>1</sup>	36	36	36	32
Аммиак <sup>1</sup>	36	-	36	-
Мочевина, креатинин	90	90	90	90
Показатели системы свертывания (АЧТВ, МНО, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, Д-димер <sup>2</sup> )	84(542)	-	84(542)	-
Иммуноглобулины М и G	54	54	-	48

*Примечание:* <sup>1</sup> – были выполнены только для FPSA, MARS, ПДФ и СПФ с использованием Evaclio 2C20, <sup>2</sup> – АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген по 84 исследования, Д-димер – 54 исследования

Stage Liver Disease). В ходе проведения лечения оценивали побочные эффекты и осложнения экстракорпоральных процедур.

**Расчетные показатели.** При оценке эффектов экстракорпоральных процедур использовали следующие расчетные показатели: для ПДФ и СПФ – коэффициент удаления ( $R_{\text{coef}}$  – removal coefficient),

для всех видов процедур – коэффициент снижения концентрации (RR – Reduction Ratio).

Коэффициент удаления ( $R_{\text{coef}}$ ) рассчитывали по формуле:

$$R_{\text{coef}} = C_d \times 2 / (C_b + C_a) \times 100\% \times k,$$

где:  $C_d$  – концентрация вещества в сливе (d – drainage),  $C_b$  – концентрация вещества до проце-

дуры (b – before),  $C_a$  – концентрация вещества после процедуры (a – after), k – коэффициент, представляющий собой отношение объема слива (диализат + фильтрат) к объему фильтрата<sup>1</sup>.

Коэффициент RR считали по формуле:

$$RR = (C_b - C_a) / C_b \times 100\%$$

**Статистические методы.** В работе использованы методы описательной и аналитической статистики, адекватные решаемым задачам и реализованные в статистических программах AtteStat (версия 8.2.6), Past (версия 3.12). Для графической реализации данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000). Данные представлены в виде центральных тенденций (среднее значение) со стандартной ошибкой среднего ( $\pm$  SEM) и 95%-ным доверительным интервалом, рассчитанным по методу Клоппера – Пирсона. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, для сравнения парных (связанных) выборок – парный (рангово-знаковый) критерий Вилкоксона и парный t-критерий Стьюдента. За величину статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

### Результаты

При СПФ коэффициент удаления низкомолекулярных веществ (мочевина, креатинин) не отличался при использовании различных моделей фракционаторов, т. е. не зависел от размера пор (рис. 1).

Концентрация низкомолекулярных веществ в фильтрате была близка к их концентрации в плазме крови.

Коэффициент удаления билирубина, а также общего белка, альбумина и IgG при СПФ зависел от модели фракционатора и был тем больше, чем больше был размер пор мембраны.

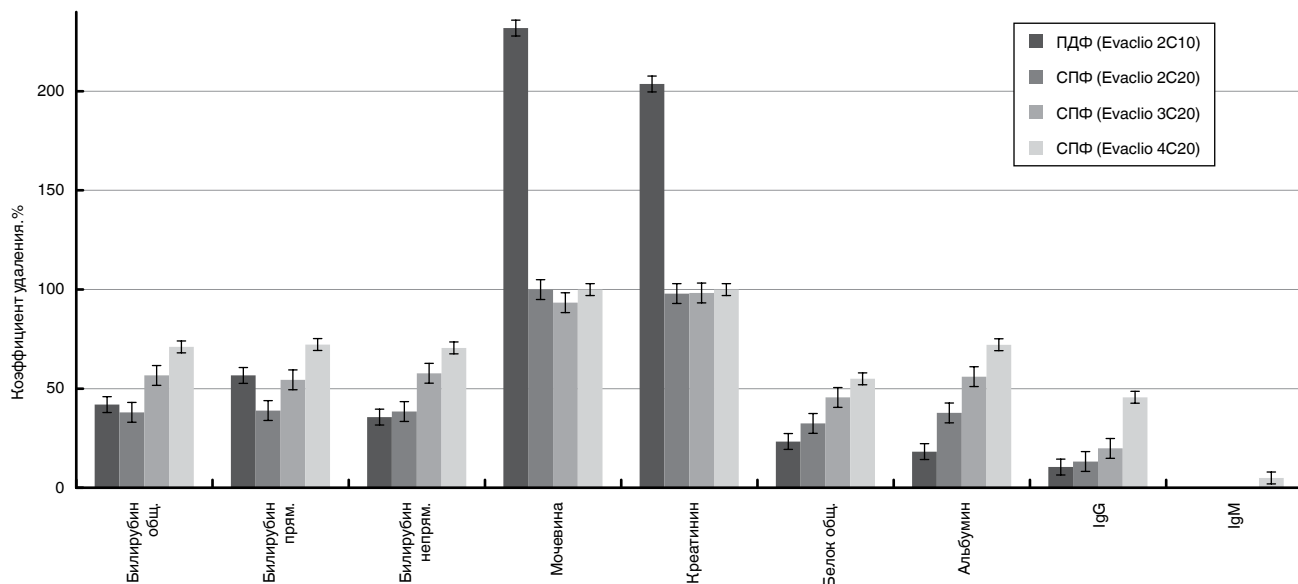
IgM через мембрану не проходил. При СПФ с использованием фракционатора Evaclo EC-4C20 с размером пор 30 нм в сливе обнаруживались следовые количества данного иммуноглобулина.

При ПДФ с использованием фракционатора Evaclo EC-2C10 за счет наличия у процедуры диффузионного механизма массопереноса более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) увеличились коэффициенты удаления мочевины и креатинина (рис. 1).

При ПДФ на Evaclo EC-2C10 по сравнению с СПФ на Evaclo EC-2C20 (мембраны фракционаторов одинаковые, площадь мембраны разная, 2C10 – 1 м<sup>2</sup>, 2C20 – 2 м<sup>2</sup>) на 45% ( $p < 0,05$ ) был выше коэффициент удаления прямого билирубина (M<sub>r</sub> 790–980 Да). Коэффициенты удаления общего билирубина, непрямого (белок-связанного) билирубина, IgG не отличались. Коэффициент удаления альбумина снизился более чем в 2 раза ( $p < 0,5$ ).

Концентрация билирубина, его фракций и желчных кислот достоверно снизилась после всех исследованных процедур ЭЖД (табл. 4). Концентрация прямого билирубина снижалась более выражено, чем непрямого. На следующее утро наблюдался незначительный рост концентраций (в среднем на 10%).

Уровень низкомолекулярных метаболитов достоверно снизился только после FPSA, MARS и ПДФ (табл. 5). Рост концентрации на следующее утро составлял около 5%. Активность АЛТ изменилась недостоверно.



**Рис. 1.** Удаление различных веществ при селективной плазмафильтрации и плазмодиафильтрации

**Fig. 1.** Removal of various substances during selective plasma filtration and plasma diafiltration

<sup>1</sup> Введение коэффициента k необходимо для корректного сравнения СПФ и ПДФ. При ПДФ, в отличие от СПФ, объем слива будет увеличиваться из-за дополнительного использования диализата. В результате профильтрованная через мембрану жидкость, с одной стороны, будет разводиться диализатом, с другой – концентрация в ней веществ, удаляемых посредством диффузионного механизма, будет увеличиваться.

**Таблица 4. Изменение концентрации билирубина и желчных кислот после экстракорпоральной процедуры**  
**Table 4. Changes in bilirubin and bile acids levels after the extracorporeal procedure**

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Общий билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	487,4 ± 26,2	298,7 ± 22,3*	61,3%	357,1 ± 27,8*	73,3%
	MARS	351,6 ± 43,1	281,7 ± 33,4*	80,1%	289,7 ± 32,9*	82,4%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	440,1 ± 36,6	288,7 ± 38,9*	65,6%	335,1 ± 37,6*	76,1%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	367,2 ± 44,1	287,3 ± 47,6*	78,2%	296,0 ± 41,4*	80,6%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	459,8 ± 56,1	271,7 ± 41,8*	59,1%	335,6 ± 51,3*	73,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	338,3 ± 39,2	189,3 ± 24,7*	56,0%	258,1 ± 28,2*	76,3%
Прямой билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	259,9 ± 12,8	150,8 ± 7,9*	58,0%	209,2 ± 14,8*	80,5%
	MARS	205,2 ± 23,1	146,2 ± 24,8*	71,2%	157,7 ± 19,6*	76,9%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	255,3 ± 22,2	158,4 ± 20,1*	62,0%	193,9 ± 22,3*	75,9%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	213,4 ± 33,3	165,9 ± 25,7*	77,7%	168,1 ± 27,5*	78,8%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	272,1 ± 54,8	150,7 ± 28,7*	55,4%	182,3 ± 35,9*	67,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	195,7 ± 28,5	104,5 ± 19,7*	53,4%	140,7 ± 24,7*	71,9%
Непрямой билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	178,4 ± 17,0	147,8 ± 16,7*	82,8%	147,9 ± 15,9*	82,9%
	MARS	146,5 ± 30,6	135,9 ± 32,1*	92,8%	132,0 ± 34,0*	90,1%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	184,7 ± 26,8	130,3 ± 20,6*	70,5%	141,1 ± 26,9*	76,4%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	153,6 ± 41,9	121,4 ± 32,9*	79,0%	127,9 ± 34,8*	83,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	187,0 ± 31,4	118,8 ± 22,7*	63,5%	153,3 ± 45,7*	82,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	142,7 ± 39,9	85,3 ± 11,3*	59,8%	117,3 ± 31,5*	82,2%
Желчные кислоты, мкмоль/л n = 9	FPSA	176,9 ± 35,3	132,1 ± 22,3*	53,4%	165,1 ± 27,4*	66,7%
	MARS	231,6 ± 30,2	125,6 ± 41,1*	71,0%	143,0 ± 32,9*	80,8%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	250,3 ± 41,1	145,5 ± 24,6*	62,8%	187,7 ± 23,0*	81,0%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	270,3 ± 31,1	228,7 ± 27,9*	84,6%	201,7 ± 40,2*	74,6%

Примечание: здесь и в табл. 5 \* – различия между концентрацией до и после, до и на следующее утро достоверны (p < 0,05)

**Таблица 5. Изменение концентрации низкомолекулярных веществ и активности АЛТ после экстракорпоральной процедуры**

**Table 5. Changes in the concentration of low molecular weight substances and ALT after the extracorporeal procedure**

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Креатинин, мкмоль/л n = 15	FPSA	176,3 ± 19,9	113,6 ± 20,1*	64,4%	126,6 ± 16,9*	71,8%
	MARS	173,5 ± 16,4	134,1 ± 14,4*	77,3%	143,1 ± 16,3*	82,5%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	172,6 ± 15,4	101,3 ± 12,5*	58,7%	130,5 ± 22,5*	75,6%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	182,9 ± 25,1	164,5 ± 11,6	89,9%	170,6 ± 25,4	93,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	166,3 ± 13,4	150,2 ± 12,4	90,3%	154,2 ± 14,4	92,7%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	173,1 ± 13,5	157,4 ± 15,5	90,9%	156,9 ± 12,8	90,6%
Мочевина, ммоль/л n = 15	FPSA	16,8 ± 2,6	9,4 ± 1,6*	56,0%	10,8 ± 1,6*	64,3%
	MARS	15,7 ± 2,8	12,0 ± 2,1*	76,4%	11,2 ± 2,6*	71,3%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	19,0 ± 4,0	11,3 ± 2,4*	59,5%	14,2 ± 2,8*	74,7%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	15,8 ± 4,3	14,6 ± 4,1	86,1%	14,0 ± 4,7	88,6%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	14,2 ± 4,1	15,2 ± 3,6	89,9%	14,9 ± 3,8	88,2%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	247,4 ± 34,4	12,6 ± 3,8	88,7%	12,4 ± 4,1	87,3%
Аммиак, ммоль/л n = 9	FPSA	110,3 ± 11,7	-	-	87,3 ± 17,8*	79,1%
	MARS	123,4 ± 20,9	-	-	101,6 ± 25,4*	82,3%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	93,9 ± 16,2	-	-	71,3 ± 10,3*	75,9%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	145,6 ± 16,7	-	-	129,4 ± 11,1*	88,9%
АлАт, МЕ/л n = 13	FPSA	103,2 ± 31,2	-	-	82,2 ± 15,3	79,7%
	MARS	175,1 ± 45,4	-	-	140,5 ± 31,1	80,2%

Таблица 5. Окончание

Table 5. Ending

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
АлАт, МЕ/л n = 13	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	154,6 ± 18,2	-	-	129,2 ± 19,8	83,6%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	123,2 ± 17,5	-	-	106,2 ± 14,1	86,2%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	156,7 ± 13,2	-	-	134,9 ± 14,9	86,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	138,1 ± 10,6	-	-	109,9 ± 12,9	79,6%

Концентрация общего белка, альбумина, IgG и IgM после экстракорпоральных процедур оставалась стабильной практически во всех случаях (табл. 6).

Отмечено достоверное увеличение концентрации альбумина сразу после СПФ на Evaclio EC-2C20, а также достоверное уменьшение концентрации IgG после СПФ на Evaclio EC-4C20. Последнее связа-

Таблица 6. Изменение концентрации белков после экстракорпоральной процедуры

Table 6. Changes in protein levels after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Общий белок, г/л n = 14	FPSA	55,8 ± 1,4	51,7 ± 1,6	92,7%	51,2 ± 1,1	91,8%
	MARS	57,5 ± 1,9	56,7 ± 1,8	98,6%	58,1 ± 2,2	101,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	51,8 ± 2,2	50,2 ± 1,6	96,9%	48,6 ± 2,8	93,8%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	55,9 ± 2,5	56,5 ± 3,3	101,1%	55,5 ± 2,6	99,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	55,3 ± 1,9	53,2 ± 2,0	96,2%	56,7 ± 2,2	102,5%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	59,9 ± 2,8	52,7 ± 3,7	88,0%	59,0 ± 2,6	98,5%
Альбумин, г/л n = 14	FPSA	32,5 ± 0,8	29,2 ± 0,9	89,8%	29,1 ± 1,2	89,5%
	MARS	31,2 ± 1,3	29,9 ± 1,2	95,8%	32,6 ± 1,7	104,5%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	29,3 ± 1,2	28,3 ± 0,7	96,6%	28,8 ± 1,0	98,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	26,5 ± 1,7	30,3 ± 1,7*	114,3%	28,0 ± 1,7	105,7%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	33,0 ± 2,5	31,0 ± 2,1	93,9%	33,7 ± 1,5	102,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	30,0 ± 3,6	25,7 ± 3,7	85,7%	30,3 ± 4,3	101,0%
IgG, г/л n = 9	FPSA	10,1 ± 1,2	9,1 ± 1,2	90,1%	-	-
	MARS	13,5 ± 2,8	12,2 ± 2,8	90,4%	-	-
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	11,3 ± 1,6	10,2 ± 2,10	90,3%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	10,7 ± 1,1	10,1 ± 1,6	94,4%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	15,8 ± 1,9	14,1 ± 2,7	89,2%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	14,6 ± 1,3	11,1 ± 1,8*	76,0%	-	-
IgM, г/л n = 9	FPSA	1,99 ± 0,31	1,75 ± 0,26	87,9%	-	-
	MARS	1,80 ± 0,24	1,92 ± 0,13	106,7%	-	-
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,59 ± 0,31	1,61 ± 0,35	101,3%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	1,56 ± 0,44	1,87 ± 0,28	119,9%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	2,23 ± 0,35	2,00 ± 0,29	87,0%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,86 ± 0,36	1,97 ± 0,30	105,9%	-	-

Примечание: \* – различия между концентрацией до и после достоверны ( $p < 0,05$ ), достоверные различия между видами ЭКД отсутствовали,  $p > 0,05$

но с более выраженным удалением IgG из-за более крупных пор мембран фракционатора (30 нм).

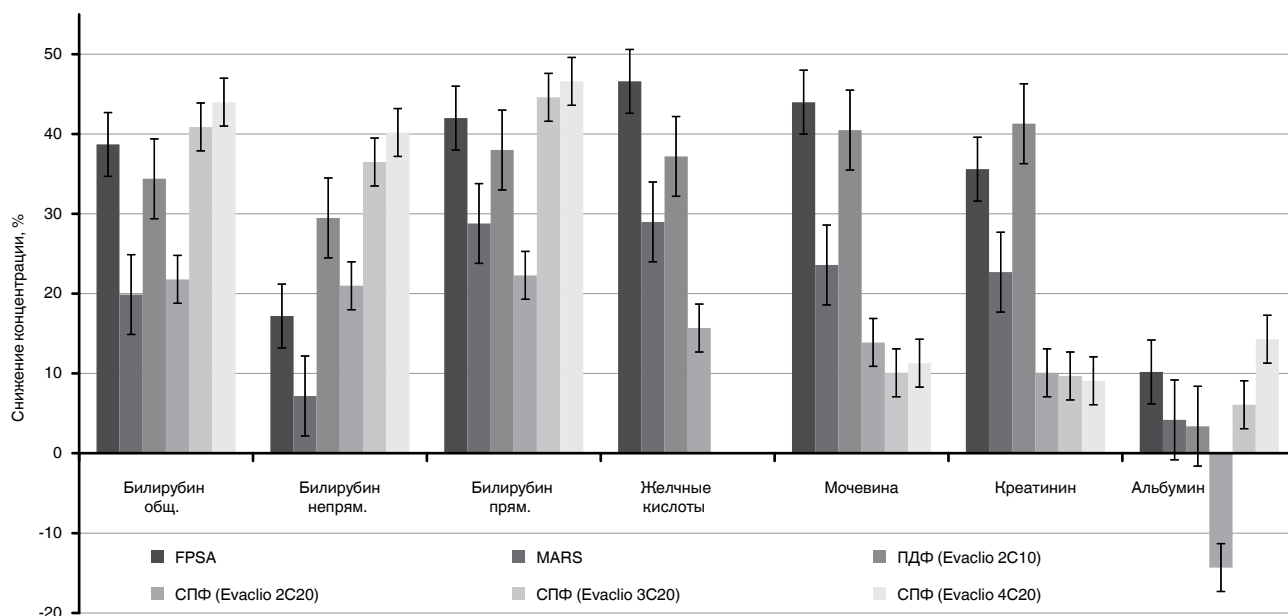
Сравнение выраженности снижения концентрации основных метаболитов и альбумина при различных экстракорпоральных процедурах представлено на рис. 2.

Снижение уровня билирубина и его фракций было достоверно меньше при использовании систе-

мы MARS и СПФ на Evaclio EC-2C20. Уменьшение концентрации прямого билирубина сравнимо при FPSA, ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (38–42%), непрямого билирубина – при ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (29–34%).

Динамика концентрации желчных кислот при различных процедурах ЭКД сопоставима с динамикой прямого билирубина.





**Рис. 2.** Снижение концентрации основных метаболитов и альбумина при использовании различных процедур экстракорпоральной детоксикации

**Fig. 2.** Decreased concentrations of major metabolites and albumin using various extracorporeal detoxification procedures

Низкомолекулярные метаболиты (мочевина и креатинин) лучше всего удалялись при FPSA (35–44%) и ПДФ (40–42%). Снижение их концентрации при СПФ было незначительным.

Снижение уровня альбумина было наибольшим при FPSA (10,2%) и СПФ на Evaclio EC-4C20 (14,3%). Единственной экстракорпоральной процедурой, после которой концентрация альбумина увеличилась, была СПФ на Evaclio EC-2C20.

Все исследованные виды ЭКД не оказывали существенного влияния на основные показатели системы свертывания крови (табл. 7). Колебания их уровня на следующие сутки после экстракорпоральной процедуры не превышали 10%. Клеточный состав крови не менялся.

Пациенты хорошо переносили экстракорпоральные процедуры. Частота сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление и сатурация кислорода оставались стабильными. Побочных реакций и осложнений не отмечено.

На следующее утро после ЭКД тяжесть состояния по шкале MELD достоверно снизилась после FPSA, MARS и ПДФ (табл. 8). Это связано с тем, что при расчете индекса MELD учитывается креатинин. А именно эти процедуры наиболее эффективно снижают его уровень.

### Обсуждение

Чем отличаются фракционаторы плазмы от других классов мембранных массообменных устройств? Размер пор фракционаторов (8–30 нм), по сравнению с мембранными плазмодифузорами (300–500 нм), в 10 и более раз меньше. Поэтому при

СПФ, по сравнению с плазмообменом, в сосудистом русле сохраняются наиболее крупные молекулы: факторы свертывания, IgM, липопротеиды, циркулирующие иммунные комплексы, фактор роста гепатоцитов (HGF – Mr 84 кДа) и др. (сохранение HGF особенно важно при острых поражениях печени) [9].

За счет этого объем фильтрата при тех же количествах, используемых для замещения белоксодержащих сред, увеличивается в 2–4 раза, до 6–12 л (~2–3 ОЦП), т. е. в 2–4 раза повышается детоксикационная эффективность экстракорпоральной процедуры.

Объем фильтрата, таким образом, достигает уровня высокообъемного плазмообмена (TPE-HV) – 9–12 л, рекомендованного Американским обществом афереза (ASFA) для лечения острой печеночной недостаточности (I линия терапии, уровень доказательности 1A) [17]. При этом происходит существенная экономия белоксодержащих инфузионных (раствор альбумина) и трансфузионных (свежезамороженная донорская плазма) сред. В ряде случаев можно обойтись вообще без донорских компонентов крови. Как следствие, снижается риск передачи гемотрансмиссивных инфекций.

По сравнению с мембранным плазмаферезом при СПФ выход фильтрата составляет не 30%, а 20%, т. е. продолжительность процедуры увеличивается – для получения 9 л фильтрата при скорости перфузии крови 100 мл/мин требуется около 450 мин (7,5 ч).

По сравнению с используемыми при гемофильтрации и гемодиализации высокопоточными (high flux) диализаторами у фракционаторов плазмы поры крупнее. Поэтому эффективнее удаля-

**Таблица 7. Изменение показателей свертывания крови на следующее утро после экстракорпоральной процедуры**  
**Table 7. Changes in blood coagulation parameters the next morning after the extracorporeal procedure**

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	Утро	
		абс.	абс.	отн.
АЧТВ, с n = 15	FPSA	41,9 ± 5,6	47,7 ± 6,8	113,8%
	MARS	46,1 ± 3,4	48,7 ± 4,4	105,6%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	48,5 ± 6,2	43,3 ± 3,9	89,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	40,6 ± 3,4	44,8 ± 4,4	110,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	41,1 ± 4,2	40,4 ± 3,9	98,3%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	41,2 ± 4,7	42,5 ± 5,2	103,2%
МНО n = 15	FPSA	1,86 ± 0,23	2,13 ± 0,38	114,5%
	MARS	2,01 ± 0,18	2,05 ± 0,25	102,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,97 ± 0,15	2,09 ± 0,14	106,1%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	2,02 ± 0,37	2,22 ± 0,44	109,9%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	1,57 ± 0,16	1,73 ± 0,11	110,2%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,81 ± 0,24	1,69 ± 0,21	93,4%
Фибриноген, г/л n = 15	FPSA	1,78 ± 0,22	1,87 ± 0,27	105,1%
	MARS	1,29 ± 0,25	1,35 ± 0,28	104,7%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,87 ± 0,17	1,95 ± 0,20	104,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	1,43 ± 0,25	1,48 ± 0,29	103,5%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	1,45 ± 0,31	1,48 ± 0,49	102,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,61 ± 0,35	1,52 ± 0,41	94,4%
Д-димер, мг/л n = 9	FPSA	3,92 ± 1,59	4,27 ± 1,48	108,9%
	MARS	3,49 ± 1,67	3,77 ± 1,54	108,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	5,03 ± 1,96	5,29 ± 1,79	105,2%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	3,86 ± 1,61	3,59 ± 1,52	93,0%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	3,14 ± 1,58	2,92 ± 1,15	93,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	2,14 ± 1,12	1,97 ± 1,05	92,1%

Примечание: \* – достоверные различия между видами ЭКД и уровнем до процедуры и на следующее утро отсутствовали,  $p > 0,05$

**Таблица 8. Изменение тяжести состояния по шкале MELD на следующее утро после экстракорпоральной процедуры**  
**Table 8. MELD change in severity the next morning after the extracorporeal procedure**

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	Утро	
		абс.	абс.	отн.
Шкала MELD n = 15	FPSA	32,6 ± 1,7	29,8 ± 1,9*	91,4
	MARS	32,1 ± 1,8	29,8 ± 2,1*	92,8
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	32,7 ± 2,2	29,6 ± 1,9*	90,5
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	32,9 ± 2,0	32,4 ± 3,13	98,4
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	30,0 ± 2,4	29,1 ± 1,8	97,0
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	31,3 ± 2,2	28,7 ± 2,1	91,7

Примечание: \* – различия между концентрацией до и на следующее утро достоверны ( $p < 0,05$ ), достоверные различия между видами ЭКД отсутствовали,  $p > 0,05$

ются молекулы с молекулярной массой  $> 10$  кДа:  $\beta 2$ -микроглобулин (Мг 11,8 кДа), фосфолипаза А2 (Мг 13–14 кДа), миоглобин (Мг 17 кДа), ИЛ-1 (Мг 17,3–17,5 кДа), ФНО $\alpha$  (Мг 18 – мономер/54 кДа – тример), ИЛ-6 (Мг 21–28 кДа), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (Мг 25 кДа), трипсин (Мг 23–26 кДа), эластаза (Мг 30 кДа), ли-

паза (Мг 48 кДа), альбумин (Мг 66 кДа), а также альбумин-связанные токсины.

Однако, кроме объема жидкости и электролитов, возникает необходимость в компенсации потерь белка, а в некоторых случаях и факторов свертывания.

Недостатком СПФ является невысокая эффективность удаления низкомолекулярных веществ с

большим объемом распределения, таких как аммиак, мочевины, креатинин, что может требоваться, например, при лечении гепаторенального синдрома и ряда других патологических состояний. Именно для таких случаев Y. Eguchi et al. (2002) предложили метод ПДФ, сочетающий конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса [14]. В настоящее время в Японии используются 3 основных протокола ПДФ (табл. 9). Основным показанием для продолжительной ПДФ является сепсис-индуцированная и послеоперационная ОПечН, для высокопоточной, высокообъемной ПДФ – ОПечН с комой, для стандартной ПДФ – другие формы ОПечН.

Проведенное исследование показало, что снижение концентрации общего и прямого билирубина при СПФ с использованием фракционаторов Evaclio EC-4C20, Evaclio EC-3C20 и ПДФ на Evaclio EC-2C10 сопоставимо с FPSA.

Более выраженное снижение концентрации при ПДФ на Evaclio EC-2C10, по сравнению с СПФ на Evaclio EC-2C20, несмотря на то что в последнем случае площадь мембраны при одинаковом размере пор в 2 раза больше (табл. 10), очевидно, связано с дополнительным удалением прямого билирубина при ПДФ путем диффузии. Концентрация прямого (белок-связанного) билирубина более выражено снижалась при СПФ на Evaclio EC-4C20 и EC-3C20. Диффузионный механизм в этом случае играет меньшее значение.

Чем больше размер пор фракционатора, тем большее количество белка (табл. 2) использовалось для замещения во время экстракорпоральной процедуры и при этом тем более выраженное снижение концентрации общего белка и альбумина наблюдалось. При СПФ на Evaclio EC-2C20 концентрация альбумина после процедуры увеличилась, т. е. его введение превышало потери с фильтратом.

В этом случае при необходимости и возможности можно было увеличить объем удаленного фильтрата, тем самым повысив детоксикационную эффективность процедуры.

Баланс жидкости и белка во время процедуры определяется клинической ситуацией у конкретного больного. При гипергидратации объем удаленной жидкости может превышать объем введенной жидкости.

При выраженной гипопроотеинемии количество введенного белка может превышать количество теряемого белка.

Кроме альбумина, при СПФ на Evaclio EC-4C20 происходит значимое снижение концентрации IgG (Mг – 146, IgG<sub>3</sub> – 170 кДа). Удаление IgG может иметь значение при аутоиммунном патогенезе поражения печени.

Так как молекулярная масса фактора роста гепатоцитов 84 кДа, можно предположить, что его уровень в этом случае также будет снижаться.

Следует помнить, что некоторые факторы свертывания крови имеют молекулярную массу, сопоставимую с альбумином (протромбин – 72 кДа, факторы VII – 63 кДа, IX – 55 кДа, X – 55 кДа) и IgG (факторы XI – 160 кДа, XII – 90 кДа). Их концентрация может также снижаться после экстракорпоральной процедуры, причем тем больше, чем больше размер пор фракционатора. Это особенно важно учитывать при печеночной недостаточности, так как все вышеперечисленные факторы синтезируются в печени. Поэтому чем больше размер пор фракционатора, тем большую долю в объеме белоксодержащих сред, используемых для замещения, должна составлять свежемороженая плазма.

Наименьшие потери альбумина, а соответственно, очевидно, и факторов свертывания наблюдались при ПДФ.

**Таблица 9. Основные протоколы плазмодиафильтрации**

*Table 9. The main plasma diafiltration protocols*

Параметры процедуры	Продолжительная	Стандартная	Высокопоточная, высокообъемная
Скорость удаления фильтрата, мл/ч	400	600	920
Скорость перфузии диализата, мл/ч	400	600	1 500
Скорость перфузии альбумина или свежемороженой плазмы, мл/ч <sup>2</sup>	120	150	200
Длительность, ч	48	8	8

**Таблица 10. Основные характеристики фракционаторов Evaclio\* EC (Kawasumi Laboratories Inc., Япония)**

*Table 10. Key features of EU Evaclio \* Fractionators (Kawasumi Laboratories Inc., Japan)*

Параметры	1C10	2C10	3C10	4C10	1C20	2C20	3C20	4C20
Размер пор, нм	8	10	20	30	8	10	20	30
Площадь поверхности, м <sup>2</sup>	1,0				2,0			
Коэффициент просеивания альбумина, %	20	30	65	75	20	30	65	75

*Примечание:* \* – в Японии имеют название Evacure

<sup>2</sup> Для перфузии плазмы или альбумина используется отдельный волуметрический (перистальтический) инфузионный насос.

Низкомолекулярные вещества (аммиак, мочеви́на, креатинин) хорошо проходят через мембрану фракционаторов всех моделей. Однако из-за небольшого, в сравнении с объемом их распределения в организме, объема удаляемого фильтрата (в среднем 6,1–6,3 л) снижение их концентрации после СПФ не превышало 14%. Выраженное снижение их концентрации наблюдалось только после процедур, имеющих диффузионный механизм массопереноса – FPSA, MARS, ПДФ.

Сравнение клинических и лабораторных эффектов экстракорпоральных процедур проводилось при унифицированных протоколах исследования параметрах. Изменяя параметры процедуры (длительность, скорость перфузии диализата, скорость перфузии субституата, скорость удаления фильтрата, количество введенного белка, соотношение альбумина и плазмы в общем объеме инфузированных белоксодержащих сред, концентрация вводимого альбумина и др.), можно ослабить или усилить те или иные эффекты экстракорпоральной процедуры, исходя из особенностей конкретного пациента и клинической ситуации.

## Заключение

СПФ и ПДФ по клиническим и лабораторным эффектам не уступают системам MARS® и Prometheus® при существенно меньшей стоимости. При изолированной гипербилирубинемии предпочтение может быть отдано СПФ с использованием фракционатора Evaclio EC-3C20, при выраженном дефиците факторов свертывания, при необходимости дополнительного удаления низкомолекулярных веществ (аммиак, мочеви́на, креатинин) у пациентов с печеночной энцефалопатией, гепаторенальным синдромом – ПДФ. Зная особенности удаления веществ при использовании различных моделей фракционаторов, можно выбрать модель фракционатора и параметры выполнения процедуры, оптимальные для конкретной клинической ситуации.

Необходимо продолжение исследований – проведение рандомизированных, контролируемых исследований, которые бы позволили оценить влияние СПФ и ПДФ на исходы лечения пациентов с печеночной недостаточностью. Интересные результаты может дать фармакоэкономическая оценка экстракорпоральных технологий [1].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Белоусов Д. Ю. и др. Фармакоэкономическая оценка интермиттирующей и продолжительной заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 6–20.
2. Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
3. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2020 год от 30.12.2019 г. Приложение № 8.2.
4. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия: Методические рекомендации НП «Национальное общество специалистов в области гемокоррекции и экстракорпоральной гемокоррекции». – М., СПб., 2016. – 36 с.
5. Banares R., Nevens F., Larsen F. S. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 1153–1162.
6. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J. Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1047–1081.
7. Hanish S., Stein D. M., Scalea J. R. et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 266, № 4. – P. 677–684.
8. Hernaez R., Sola E., Moreau R. et al. Acute-on-chronic liver failure: an update // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 541–553. doi: 10/1136/gutjnl-2016-312670.
9. Ho D., Fan S. T., To J. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced D-galactosamine in pig model // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 869–876.
10. <https://rustransplant.com/kolichestvo-transplantacij-pecheni>.
11. Kribben A., Gerken G., Haag S. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 782–789.e3.
12. Li M., Xue J., Liu J. et al. Efficacy of cytokine removal by plasmadialfiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 98–104.
1. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Belousov D.Yu. et al. Pharmacoeconomic assessment of intermittent and continuous renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 6-20. (In Russ.)
2. Order No. 804n by the Russian Ministry of Health as of October 13, 2017 On Approval of Medical Services Nomenclature. (In Russ.)
3. Tariff agreement for the payment of medical care provided under the territorial program of mandatory medical insurance of the city of Moscow for 2020 dated 30.12.2019. Appendix No. 8.2. (In Russ.)
4. *Ekstrakorporalnaya gemokorreksiya: terminologiya, yazykovyye sootvetstviya: Metodicheskie rekomendatsii NP Natsionalnoe obshchestvo spetsialistov v oblasti gemafereza i ekstrakorporalnoy gemokorreksii*. [Extracorporeal hemocorrection: terminology, language correspondences: Methodological recommendations of NP National Society of Specialists in the Field of Hemapheresis and Extracorporeal Blood Correction]. Moscow, St. Petersburg, 2016, 36 p.
5. Banares R., Nevens F., Larsen E.S. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 3, pp. 1153-1162.
6. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatology*, 2017, vol. 66, pp. 1047-1081.
7. Hanish S., Stein D.M., Scalea J.R. et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure. *Ann. Surg.*, 2017, vol. 266, no. 4, pp. 677-684.
8. Hernaez R., Sola E., Moreau R. et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 2017, vol. 66, pp. 541-553. doi: 10/1136/gutjnl-2016-312670.
9. Ho D., Fan S.T., To J. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced D-galactosamine in pig model. *Gut*, 2002, vol. 50, pp. 869-876.
10. <https://rustransplant.com/kolichestvo-transplantacij-pecheni>.
11. Kribben A., Gerken G., Haag S. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 4, pp. 782-789.e3.
12. Li M., Xue J., Liu J. et al. Efficacy of cytokine removal by plasmadialfiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model. *Ther. Apher. Dial.*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 98-104.

13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 1426–1437.
14. Mori T., Eguchi Y., Schimizu T. et al. A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation // *Ther. Apher. Dial.* – 2002. – Vol. 6, № 6. – P. 463–466.
15. Morris C., Rogerson D. The use of high-flux albumin haemofiltration (HFAF) with Evaclo EC-2C in the management of liver failure as a bridge to transplantation // *J. Intens. Care Soc.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 228–233.
16. Ohkubo A., Okado T., Kurashima N. et al. Removal characteristics of immunoglobulin g subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange // *Ther. Apher. Dial.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 361–366.
17. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue // *J. Clin. Apher.* – 2019. – Vol. 34. – P. 171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
18. Ronco C., Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy // *Crit. Care Nephrology*. – 1998, Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. – P. 1213–1223.
19. Senturk E., Esen F., Ozcan P. E. et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: experience in 85 applications // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 195–201.
20. Taniguchi K., Miyahara T. EVACURETM – Membrane Plasma Separator with Unique Permeability Properties // *Med. Sci. Digest*. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 29–33.
21. Yamamoto H., Nakae H., Uji Y. et al. Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange // *Ther. Apher. Dial.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 349–354.
13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, pp. 1426-1437.
14. Mori T., Eguchi Y., Schimizu T. et al. A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation. *Ther. Apher. Dial.*, 2002, vol. 6, no. 6, pp. 463-466.
15. Morris C., Rogerson D. The use of high-flux albumin haemofiltration (HFAF) with Evaclo EC-2C in the management of liver failure as a bridge to transplantation. *J. Intens. Care Soc.*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 228-233.
16. Ohkubo A., Okado T., Kurashima N. et al. Removal characteristics of immunoglobulin g subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange. *Ther. Apher. Dial.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 361-366.
17. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.*, 2019, vol. 34, pp. 171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
18. Ronco C., Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Nephrology*, 1998, Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. pp. 1213-1223.
19. Senturk E., Esen F., Ozcan P.E. et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: experience in 85 applications. *J. Clin. Apher.*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 195-201.
20. Taniguchi K., Miyahara T. EVACURETM – Membrane Plasma Separator with Unique Permeability Properties. *Med. Sci. Digest*, 2002, vol. 28, no. 6, pp. 29-33.
21. Yamamoto H., Nakae H., Uji Y. et al. Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange. *Ther. Apher. Dial.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 349-354.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

##### **Соколов Алексей Альбертович**

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского.  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.  
Тел.: 8 (812) 303–50–00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой  
помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента  
здравоохранения г. Москвы,  
129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 1.

##### **Рей Сергей Игоревич**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: fanwal@mail.ru

##### **Александрова Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук,  
руководитель отделения острых эндотоксикозов.  
E-mail: aleksandrovaiv@gmail.com

СПб ГБУЗ «Городская больница святой  
преподобномученицы Елизаветы»,  
195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14.

##### **Гендель Леонид Леонидович**

кандидат медицинских наук,  
врач – анестезиолог-реаниматолог,  
врач выездной бригады отделения гравитационной  
хирургии крови.  
E-mail: gendel\_l@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

##### **Aleksey A. Sokolov**

I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University,  
Doctor of Medical Sciences, Professor of Vanevsky  
Anesthesiology and Intensive Care Faculty.  
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.  
Phone: +7 (812) 303-50-00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

N.V. Sklifosovsky Moscow Research Institute of Emergency,  
Moscow Health Department,  
3, Bd. 1, Bolshaya Serpukhovskaya St.,  
Moscow, 129090.

##### **Sergey I. Rey**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Email: fanwal@mail.ru

##### **Irina V. Aleksandrova**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Department of Acute Endotoxicosis.  
Email: aleksandrovaiv@gmail.com

St. Elisabeth Municipal Hospital,  
14, Vavilovyykh St.,  
St. Petersburg, 195257.

##### **Leonid L. Gendel**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Physician of the Visiting Team of Gravitational Blood Surgery  
Department.  
Email: gendel\_l@mail.ru

**Губанова Светлана Николаевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог высшей категории,  
заведующая отделением гравитационной хирургии крови  
с выездной бригадой.

E-mail: svetlanagubanova@list.ru

**Svetlana N. Gubanova**

Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest  
Degree, Head of Gravitational Blood Surgery Department  
with the Visiting Team.

Email: svetlanagubanova@list.ru

**Судаков Максим Викторович**

врач – анестезиолог-реаниматолог,  
врач выездной бригады отделения гравитационной  
хирургии крови.

E-mail: maxa-s@yandex.ru

**Maksim V. Sudakov**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Physician of the Visiting Team of Gravitational Blood Surgery  
Department.

Email: maxa-s@yandex.ru

**Попов Алексей Валерьевич**

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»,  
врач-трансфузиолог, врач кабинета гравитационной  
хирургии крови и экстракорпоральной гемокоррекции.

197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.

E-mail: popov79@mail.ru

**Aleksey V. Popov**

Kurortny District Municipal Hospital no. 40,  
Transfusiologist, Physician of Unit for Gravitational Blood  
Surgery and Extracorporeal Hemocorrection.

9, Borisova St., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706.

Email: popov79@mail.ru

**Марченкова Людмила Вячеславовна**

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации  
здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы»,  
кандидат медицинских наук, специалист.

115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.

E-mail: marchen16@mail.ru

**Ljudmila V. Marchenkova**

Research Institute of Health Organization and Medical  
Management of Moscow Health Department,  
Candidate of Medical Sciences, Specialist.

9, Sharikopodshipnikovskaya St.,

Moscow, 115088

E-mail: marchen16@mail.ru