

А.Н. Плеханов, Х.П. Монголов

**К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)*

В данном обзоре обсуждаются все современные методы лечения печеночной недостаточности. Большинство авторов склоняются к тому, что только комплексное лечение является залогом успешного лечения данной патологии. Особая роль в лечении недостаточности печени отводится трансплантации гепатоцитов, однако наиболее радикальным методом лечения является трансплантация печени.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, лечение, прогноз, эффективность

**TO THE QUESTION ON TREATMENT OF HEPATIC FAILURE
(THE REVIEW OF LITERATURE)**

A.N. Plekhanov, H.P. Mongolov

Buryat State University, Ulan-Ude

In the given review all modern methods of treatment of hepatic insufficiency are discussed. The majority of authors suppose, that only a complex treatment is a pledge of successful treatment of the given pathology. The special role in treatment for insufficiency of liver is allocated to transplantations hepatocytes, however the most radical method of treatment is transplantation of liver.

Key words: hepatic insufficiency, treatment, the forecast, efficiency

Лечение печеночной недостаточности до настоящего времени является одной из сложнейших проблем современной гепатологии, что связано как с нечеткостью представления патогенеза заболевания, так и отсутствием ранних диагностических критериев заболевания, позволяющих начать соответствующее лечение на начальных этапах развития [33, 38, 40, 55].

По данным ВОЗ, смертность от хронической печеночной недостаточности, занимает пятое место среди других заболеваний, а от острой печеночной недостаточности (ОПН) достигает 70–90 % [29, 35, 57, 62].

Однако в последние годы все больше и больше приводятся результаты успешного лечения печеночной недостаточности, в том числе и ее тяжелых форм. Этому способствует применение новых средств консервативного, хирургического и параклинического методов лечения, а также их комплексное применение с учетом тяжести заболевания [27, 43].

Существующие методы консервативного лечения печеночной недостаточности достаточно хорошо освещены в большом количестве изданий отечественных и зарубежных авторов [1, 10, 42].

Терапевтические средства, так называемая стандартная или базисная терапия, представляют собой комплекс мероприятий, направленных на уменьшение кумуляции токсинов в организме, коррекцию водно-электролитного баланса, необходимого каллоража, гипоксии, стабилизацию деятельности важнейших систем организма, профилактику инфекционных осложнений [1].

За основу «базисной» терапии принимается комплекс средств (дезинтоксикационные, витами-

ны, кортикостероиды, антибиотики и др.) с учетом патогенетического механизма развития заболевания во избежание дополнительных энергетических затрат организма [27].

Английские ученые сообщают об эффективности использования препарата фенитон с целью коррекции отека головного мозга при острой печеночной недостаточности, доказывая это снижением внутричерепного давления и уменьшением массы головного мозга, измеренной при аутопсии [14].

В лечении острой печеночной недостаточности особое место занимают кортикостероиды. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют синтез гликогена в печеночной клетке, стабилизируют мембраны лизосом гепатоцитов, блокируют выделение гистамина, серотонина, кининов, уменьшают экссудацию и проницаемость клеточных мембран [61]. Высокая эффективность кортикостероидной терапии отмечена при развитии начальных симптомов ОПН [44]. Тем не менее, в литературе имеются данные, доказывающие, что эффект от применения гормонов при печеночной недостаточности преувеличен, а количество осложнений при их использовании превосходит их реальную ценность. Так, Ш. Шерлок и Дж. Джули (1999) утверждают, что большие дозы кортикостероидов неэффективны при острой печеночной недостаточности и лишь способствуют возникновению негативных последствий [10].

Особое место в консервативной терапии острой печеночной недостаточности занимает гипербарическая оксигенация (ГБО). Метод способствует восстановлению архитектоники поврежденных печеночных долек, восстановлению радиального распределения гепатоцитов, уменьшению явлений

печеночной белковой дистрофии, жирового некроза [3]. Механизм действия гипербарической оксигенации заключается в увеличении поставки кислорода паренхиме печени, а также в торможении перекисного окисления липидов (ПОЛ). Подаваемый кислород стабилизирует печеночный кровоток, стимулирует метаболическую систему нейтрализации аммиака, интенсифицирует синтез макроэргических фосфатов, активизируя белково-синтетическую, гликоген-синтетическую функции печени, нормализуя синтез ряда важнейших ферментов [8].

К одному из центральных механизмов действия ГБО относят восстановление реактивности и лабильности кортикальных нейронов при наличии энцефалопатии, а также активацию биоэлектрической активности в гипоталамусе и других структурах головного мозга [53].

Тем не менее, в эксперименте при изучении гистологической картины препаратов при печеночной недостаточности, после 4 сеансов ГБО была отмечена выраженная лейкоцитарная инфильтрация и деструктивные изменения гепатоцитов, утрата гликогена и множественные очаги некроза, по сравнению с теми животными, у которых данная процедура не применялась [9]. Поэтому авторы сдержанно относятся к данной манипуляции. Они утверждают, что чем выше билирубинемия, длительнее желчестаз и ярче проявления печеночной недостаточности, тем более четко проявляется стимуляция процессов ПОЛ в гепатоцитах. К 21 суткам желчестаза в печени активность ПОЛ увеличена в 3–5 раз. А согласно литературным данным гипероксия вызывает стимуляцию ПОЛ и прогрессирование деструктивных процессов в гепатоцитах [3].

Консервативные мероприятия являются лишь звеном в лечении печеночной недостаточности, поэтому в случае неэффективности проводимых мероприятий они должны дополняться комплексом хирургических методов. Среди них были предложены внутривенное введение лекарственных препаратов, обменное переливание крови, плазмаферез, гемодиализ и перитонеальный диализ, лимфологические методы, трансплантация печени и другие [1, 42]. Эффективность каждого из них обсуждается до настоящего времени, так как нередко количество осложнений при их использовании превосходит приносимую пользу. В частности не нашли широкого применения в практике артериализация портальной крови, перекрестное кровообращение, обменное переливание крови и некоторые другие, что связано как с техническими сложностями выполнения методик, так и с опасностью развития грозных осложнений [1, 6].

В последнее десятилетие широкое применение при лечении печеночной недостаточности находят методы сорбционной детоксикации, с целью ослабления эндогенной интоксикации, развивающейся в процессе прогрессирования заболевания и среди них — лимфосорбция. Приоритет в разработке и клиническом внедрении этого метода принад-

лежит советским ученым [4]. Накопление клинического опыта показало высокую эффективность метода лимфогенной детоксикации при лечении печеночно-почечной недостаточности [1].

В ряде работ отмечается негативное отношение к данному методу из-за достаточно большого количества осложнений, среди которых отмечаются острый лимфостаз, нарушения в системе гемостаза, лимфопения [4]. Тем более что эти нарушения происходят на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного ОПН: уменьшения численности Т-лимфоцитов (Е-РОК) в крови, лимфе, резкого снижения завершенности и интенсивности фагоцитарного процесса.

По данным проведенных исследований, эффективность лимфосорбции находится в прямой зависимости от стадии и формы ОПН и является наиболее эффективной на начальных стадиях печеночной недостаточности и абсолютно неэффективна, когда имеются признаки печеночной комы с обширными некрозами печени [5].

Широкое применение для коррекции ОПН нашел метод гемосорбции, заключающийся в удалении из крови через угольные или синтетические сорбенты токсических веществ [30]. Эффективность данного метода апробирована в 1970–80 годах прошлого столетия. Так, используя данный метод у 22 больных с fulminantной печеночной недостаточностью, отмечено выживание 46 % больных [20].

Особенно хороший эффект у больных с острой печеночной недостаточностью отмечен при появлении начальных признаков заболевания [30]. В практике было показано, что выживание больных с печеночной недостаточностью, которым были проведены сеансы гемосорбции в стадии кома III, составила 65 %, тогда как в стадии кома IV и наличии отека головного мозга — 20 % [26].

Проведенные исследования доказали, что в стадии кома III в группах с 10-часовой перфузией и 5-часовой перфузией достоверной разницы в выживании больных не отмечалось. Она составила соответственно 51 и 50 %. А при гепатоцеребральной недостаточности и наличии у больного нарушения сознания, характерного для стадии кома IV, различий в группах больных с проведенными сеансами гемосорбции и обычным стандартным лечением процент летальных исходов не отличался и составил соответственно 61 и 65 % [23].

С середины 60-х годов XX в. в клиническую практику для лечения больных с гепатоцеребральной недостаточностью вошел метод плазмафереза, заключающийся в удалении из кровеносного русла определенной части плазмы после предварительного разделения крови на жидкую часть и форменные элементы. Последние при этом возвращаются в кровеносное русло [55, 68].

Как правило, метод используют при появлении признаков печеночной недостаточности таких как, желтуха, неврологические расстройства, изменения биохимических показателей (гипербилирубинемия, увеличение активности трансаминаз, гипо-

протеинемии, увеличение мочевины и креатинина и т.д.), гнойных осложнениях [34].

Клинические наблюдения показали, что 5 из 11 пациентов с гепатоцеребральной недостаточностью и наличием энцефалопатии III и IV стадии после проведения неоднократных сеансов плазмафереза выздоровели. Причем в группе умерших больных в течение 7 суток перед смертью сохранялась стабильная гемодинамика и компенсированный неврологический статус [39]. В последующем этими же исследователями была достигнута выживаемость 54 %, включая и пациентов в коматозном состоянии IV стадии.

H. Iwai et al. (1998) доказали, что плазмаферез позволяет снизить уровень эндотоксинов и цитокинов, типа фактора некроза опухоли и интерлейкина — 6, которые имеют место при печеночной недостаточности [56].

В некоторых работах отечественных и зарубежных авторов отмечена эффективность применения гемодиализа, особенно у больных с гепатоцеребральной недостаточностью, осложненной отеком мозга и внутричерепной гипертензией [11, 24]. В эксперименте было доказано, что в таких случаях положительный результат зависит от тока крови, потока диализата и общей поверхности прохождения [22].

В конце 50-х годов прошлого века гемодиализ использован у больных циррозом печени и был направлен на снижение уровня аммиака в крови [45]. На основании достаточно большого клинического материала французские ученые показали значимость гемодиализа у 41 пациента с фульминантной печеночной недостаточностью. При этом улучшение неврологической симптоматики было отмечено у 24 из 41 (58 %) больных, с полным восстановлением неврологического статуса и выживанием 25 % пациентов [66]. Аналогичные результаты были получены и у английских исследователей, которые улучшение неврологической симптоматики у больных с печеночной недостаточностью отмечали в 40 % наблюдений, а выживание — в 33 % [67].

При наличии печеночно-почечной недостаточности гемодиализ оказывает благоприятное влияние, как на почки, так и на печень [11].

По данным ряда авторов, наиболее предпочтительным экстракорпоральным методом детоксикации в лечении печеночной недостаточности является гемофильтрация. Процедура заключается в удалении продуктов метаболизма из организма пациента посредством конвексного транспорта и ультрафильтрации через высокопроницаемую мембрану. В отличие от гемодиализа метод позволяет удалять средние молекулы, включая иммуноглобулины и цитокины, без существенных нарушений в водно-электролитном составе [52]. Непрерывное использование гемофильтрации в течение 92 ч у 10 пациентов с печеночной недостаточностью позволило достигнуть выживаемости 50 % [50]. В то же время опыт японских исследователей не показал эффективности метода у всех 8 больных с ОПН. Кроме того, была отмечена выраженная

тромбоцитопения, потребовавшая соответствующей коррекции [52].

По данным ряда авторов, более эффективным методом является гемодиализация [22, 31]. Исследователи получили наилучшие результаты при использовании данного метода среди всех применяемых для функциональной поддержки печени способов: 97 % больных восстановили сознание, включая и пациентов в коматозном состоянии III — IV, **достигнув, в конечном счете, выживания больных 55 %.**

С середины 60-х годов впервые сообщено о применении экстракорпоральной перфузии печени. В клинике была попытка использования печени коровы, собаки, павиана, свиньи [51]. Ранее предлагалось использование для перфузии портальной вены. В последние годы доказано, что перфузия должна производиться не только через систему воротной вены, но и через печеночную артерию, тем более, что это касается формирования желчи [16]. В последние годы в результате технологического усовершенствования стал возможным забор венозной крови, которую оксигенируют и, тем самым, улучшают микроциркуляцию печени, а также оптимизируют местную антикоагуляцию. В сообщениях зарубежных авторов приводятся наблюдения успешного использования печени свиньи у 1 из 4 пациентов, которому в последующем успешно была выполнена трансплантация органа [18]. Печень человека также использовалась для экстракорпоральной перфузии. При этом в течение 40 ч процедуры отмечалось снижение внутричерепного давления, сглаживание клиники энцефалопатии и нормализация протромбинового времени. Из 3 больных 2 выжили [32].

В последние годы с целью профилактики и лечения острой печеночной недостаточности стали с успехом применять взвесь аллогенных детоксицирующее действие, восстанавливающих утраченные функции пораженной части печени, активирующих регенеративные процессы и, в конечном счете, улучшающих прогноз [7, 59].

В настоящее время разрабатываются два направления использования трансплантации гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности: трансплантация гепатоцитов и их экстракорпоральное подключение [63]. В резюме симпозиума по острой печеночной недостаточности Национального института здоровья США среди других перспективных методов лечения, наряду с трансплантацией печени были перечислены трансплантация ксено- и аллогенных гепатоцитов, экстракорпоральное подключение гепатоцитов [33]. Есть прямые указания на то, что только чужеродные функционирующие гепатоциты могут обеспечивать эффективную поддержку печени реципиента [32].

Принципиально трансплантация гепатоцитов близка к вспомогательной трансплантации доли печени и отличается от нее технической простотой вмешательства, экономным расходом материала, использованием криоконсервированных

клеток. Она может рассматриваться как вспомогательный метод подготовки пациента к ортотопической трансплантации печени [12]. В США ежегодно около 5000 человек нуждаются в трансплантации печени по тем или другим причинам, но менее чем четверти таких больных выполняют спасительную операцию. Остальные пациенты, находящиеся в «листе ожидания», умирают из-за отсутствия совместимой донорской печени [65]. В Германии, Англии, Франции в год около 15000 пациентов умирают, не дождаввшись операции [2]. Дефицит качественных донорских органов, рост числа пациентов в «листе ожидания», высокая стоимость операций, разнообразные послеоперационные осложнения заставляют университеты и фирмы заниматься трансплантацией гепатоцитов как альтернативным методом пересадки целого органа.

Результаты исследований показали, что трансплантированные гепатоциты включаются в метаболические и детоксицирующие процессы [25], нормализуют биохимические показатели, снижают деструкцию в органе, а также благоприятствуют развитию репаративных процессов в печени реципиента. Это достигается путем изменения гуморальных и молекулярных механизмов за счет секреции факторов пролиферации, что также является критерием оценки функциональной активности изолированных гепатоцитов [59]. Важным в познании природы синтеза фактора роста явился факт взаимодействия непаренхиматозных клеток печени с гепатоцитами при совместной их культивации [36].

Возможности трансплантации гепатоцитов для поддержания функции печени при ОПН или для обеспечения метаболической поддержки были изучены ранее [60].

Исследования, проведенные N. Kobayashi et al. (2000) показали, что высоко дифференцированные фетальные гепатоциты человека OUMS-29 обеспечивают метаболическую поддержку при печеночной недостаточности, вызванной обширной резекцией печени в 90 % наблюдений [46].

Проводимые в мире экспериментальные исследования получили свое продолжение в клинической практике. Так, 5 пациентам с фульминантной печеночной недостаточностью, вызванной вирусным и токсическим поражением печени, в селезенку через селезеночную артерию были введены гепатоциты, а еще двум непосредственно в печень трансюгулярно. При этом было отмечено улучшение общего состояния больных, уменьшение явлений энцефалопатии и увеличение выживаемости до 7 недель, по сравнению с теми больными, которым проводилась консервативная терапия ОПН. У умерших больных при морфологическом исследовании печени отмечено выживание имплантированных гепатоцитов в месте трансплантации [38]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [37].

В последние годы особое внимание привлекают искусственные биоподдерживающие системы при трансплантации гепатоцитов [47, 21]. Хотя путем

ортотопической трансплантации печени можно спасти некоторых пациентов от молниеносной формы печеночной недостаточности, однако, имеются трудности в подборе подходящего реципиента. Применение же экстракорпоральных искусственных биоподдерживающих систем позволяет выиграть время перед ортотопической трансплантацией печени [58].

При экстракорпоральной перфузии (ELAD) кровь больного проходит непосредственно через устройство, содержащее гепатоциты [43]. Биоискусственные системы основаны на отделении плазмы крови и пропускании через устройство с гепатоцитами [41].

Эти две системы были апробированы в эксперименте и в клинике. Использование ELAD у 11 больных с отеком мозга не показало какой-либо эффективности способа [64]. Последующие исследования, проведенные у 24 больных с ОПН, также не выявили улучшения в выживании больных, лишь незначительные изменения в уровне галактозы свидетельствовали о некотором положительном воздействии на метаболическую функцию печени. Уровень белка, фибриногена, мочевины, лактата в крови практически не изменялись [27].

Экспериментальные данные доказали эффективность биоискусственных систем (BAL) в поддержке выживания [54]. Проведенные в клинике исследования у 18 больных с фульминантной печеночной недостаточностью и 10 — с хронической печеночной недостаточностью показали снижение внутричерепного давления и улучшение в неврологическом статусе больных, незначительном снижении уровня аммиака в крови [21].

Существующие волоконные биоподдерживающие системы не всегда могут удовлетворить исследователей ввиду относительно небольшого срока функционирования, поэтому в последнее время предложены искусственные биосистемы радиарного потока, позволяющие осуществить более тесный контакт между плазмой и печеночными ячейками [59]. Авторы доказывают значимость использования указанных биосистем для временной экстракорпоральной поддержки печени при ОПН.

Однако мировой опыт доказывает, что ни одна из этих систем достоверно не приводит к улучшению белково-синтетической функции и не способствует усилению регенерации печени, а лишь направлена на удаление токсинов из кровотока. Так, использование этих способов позволило удалить из тока крови мочевину, альфа-аминоглутаровую кислоту — предшественницу аммиака и, тем самым, уменьшить мозговой отек [17].

Несмотря на оптимистические и обнадеживающие результаты применения трансплантации клеток печени в эксперименте и в клинике, остается достаточно проблем, далеких от своего решения на современном этапе. Это, прежде всего: 1) недостаточное количество пригодных органов для получения изолированных клеток; 2) недостаточно эффективные методы получения изолированных клеток; 3) противоречивые методы консервации

изолированных клеток; 4) ограниченное понимание на данный момент механизмов, управляющих ростом и пролиферацией пересаженных клеток; 5) современные неадекватные методы оценки роста и отторжения пересаживаемых клеток [32].

Сюда следует отнести наличие иммунологического барьера при использовании алло- и ксеногенных клеток, пусть и меньшего, чем при ортотопической трансплантации печени. Хотя в данном случае может проявляться так называемый феномен иммунотолерантности, и с успехом применяются иммуносупрессоры, инкапсулирование изолированных клеток, обработка ферментами [13, 28]. Ограничением трансплантации гепатоцитов также является то, что изолированные клетки могут плохо выживать в новой среде и нужно определенное время для их оптимального функционирования. Потенциальным ограничением может стать обеспечение секреции желчи при трансплантации гепатоцитов в различные эктопические очаги, кроме печени [17]. Существенным физиологическим барьером является несоответствие между человеческими белками и белками, вырабатываемыми ксеногенными гепатоцитами [29].

В настоящее время неясен полностью механизм действия изолированных гепатоцитов, применяемых для лечения печеночной недостаточности. Коррекция врожденных печеночных энзимопатий трансплантацией изолированных алло- и ксеногенных гепатоцитов доказывает важность выполнения метаболических функций собственно пересаженными клетками [15]. Кроме того, предварительная сенсibilизация реципиента к донорским клеткам не снижает эффективность пересадки гепатоцитов [29].

Насущные нужды клинической гепатологии требуют углубленного изучения всего спектра факторов и механизмов, оказывающих лечебный эффект при использовании гепатоцитов. Остается много белых пятен в современном знании ассимиляции и пролиферации пересаженных клеток. Однако актуальность широкого клинического применения живых изолированных гепатоцитов несомненна. В недалеком будущем их использование в качестве временной поддержки функции печени и ее энергозамещение станет одним из важнейших лечебных методов современной медицины.

Тем не менее, основным спасительным для больного с печеночной недостаточностью методом является трансплантация печени [48].

Применение трансплантации печени при гепатоцеребральной недостаточности вызвано отсутствием достаточно эффективных методов лечения этого тяжелейшего состояния, особенно при далеко зашедших стадиях ее патологии (например, острого гепатита, цирроза), когда трудно рассчитывать на восстановление функциональной активности печени даже при применении всего комплекса консервативных и параклинических способов лечения [49].

Пересадка печени до настоящего времени остается одной из самых сложных. Это обусловлено несколькими моментами: техническими трудностями

при удалении печени у донора и реципиента и подшивании трансплантата; крайней чувствительностью печени к ишемии; развитием резких гемодинамических нарушений, возникающих у реципиента во время перерыва кровотока по воротной и нижней полой венам; возникновением тяжелых метаболических расстройств (декомпенсированного метаболического ацидоза, гипогликемии, гипо- или гиперкалиемии, изменений в свертывающей системе крови), требующих немедленной и адекватной коррекции, особенно в беспеченочный период и во время восстановления кровотока в трансплантате, а также реакция отторжения [20].

Смерть пациентов с острой печеночной недостаточностью часто является результатом нехватки донорских органов для трансплантации. Проблема нехватки донорских органов в Соединенных Штатах и в Европе весьма актуальна, но наиболее остро она стоит в азиатских странах [69]. Так, например, в Японии религиозное мировоззрение запретило широко распространенную трупную трансплантацию. Наиболее приемлемым явилось использование органов от живых доноров [49].

Таким образом, можно думать, что успех операции во многом зависит от проблемы донора и консервации, разработки наиболее оптимальной методики трансплантации печени, предоперационного и послеоперационного ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И. Недостаточность печени / Э.И. Гальперин, Е.Н. Семендяева, Е.А. Неклюдова. — М.: Медицина, 1978. — 328 с.
2. Гулак П.В. Гепатоцит: функционально-метаболические свойства / П.В. Гулак. — М., 1985. — Р. 272.
3. Каплан Е.Я. Применение O_2 под повышенным давлением в медицине / Е.Я. Каплан, И.М. Эпштейн. — М., 1971. — С. 216—218.
4. Лимфосорбция / Р.Т. Панченков [и др.]. — М., 1982. — 240 с.
5. Лимфосорбция при лечении больных с печеночной недостаточностью и желтухой / Б.С. Брискин [и др.] // Вестн. хир. — 1986. — N 1. — С. 40—45.
6. Лужников Е.А. Детоксикационная терапия / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, С.Г. Мусселиус. — СПб., 2000. — 192 с.
7. Опыт применения консервированных ксеногепатоцитов в комплексном лечении больных желтухами / Э.Г. Абдуллаев [и др.] // Вестн. хир. — 1991. — N 4. — Р. 101—103.
8. Применение O_2 под повышенным давлением в медицине / И.Е. Максимова [и др.]. — М., 1971. — С. 125—126.
9. Применима ли гипербарическая оксигенация при механической желтухе и острой печеночной недостаточности? / А.И. Краковский [и др.] // Хирургия. — 1980. — N 1. — С. 60—64.
10. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули // М. Медицина. — 1999. — 859 с.

11. Шиманко И.И. Острая печеночно-почечная недостаточность / И.И. Шиманко, С.Г. Мусселиус. — М.: Медицина, 1993. — 288 с.
12. Шумаков В.И. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей: биологические и клинические аспекты / В.И. Шумаков, Н.А. Онищенко. — М., 1994.
13. Allogeneic and xenogeneic hepatocyte transplantation in experimental liver failure / L. Makowka [et al.] // *Transplantation*. — 1980. — Vol. 30. — P. 429–435.
14. Andres T. Medical Therapy of Brain Edema in Fulminant Hepatic Failure / T. Andres, M.D. Blei // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 230–246.
15. A novel bioreactor design for in vitro reconstruction of in vivo liver characteristics / A. Bader [et al.] // *Artif. Organs*. — 1995. — N 19. — P. 347–352.
16. Biliary secretion of extracorporeal porcine livers with single and dual vessel perfusion / D.P. Foley [et al.] // *Transplantation*. — 1999. — Vol. 68. — P. 362–368.
17. Blei A.T. Brain edema and intracranial hypertension: a focus for the use of liver support systems / A.T. Blei // *Artif. Organs*. — 2007. — Vol. 21. — P. 1182–1184.
18. Brief report: Treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation / R.S. Chari, B. Collins, J.C. Magee [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 331. — P. 234–237.
19. Calne R.Y. Observation on experimental and clinical liver transplantation / R.Y. Calne // *Clinical transplantation*. — New York, 1972. — P. 347–353.
20. Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure / B.G. Gazzard [et al.] // *Lancet*. — 1974. — Vol. 1. — P. 1301–1307.
21. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial / F.D. Watanabe [et al.] // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 225. — P. 484–491.
22. Comparison of large-pore membrane haemodialysis and cross-dialysis in acute hepatic insufficiency in pigs / G.H. De Groot [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1983. — Vol. 13. — P. 65–71.
23. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure / J. O'Grady [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 94. — P. 1186–1192.
24. Cordoba J. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis / J. Cordoba, A.T. Blei, S. Mujais // *Artif. Organs*. — 2006. — Vol. 20. — P. 800–803.
25. Detoxifying activity in pig livers and hepatocytes intended for xenotherapy / M. Desille [et al.] // *Transplantation*. — 2009. — Vol. 10. — P. 1437–1443.
26. Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure / A.E.S. Gimson, S. Braude, P.J. Mellon et al. // *Lancet*. — 1982. — Vol. 2. — P. 681–683.
27. Ellis A.J. Sub-clinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial / A.J. Ellis, J.A. Wendon, R. Williams // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 536–541.
28. Enzymatic remodeling of the carbohydrate surface of a xenogeneic cell substantially reduces human antibody binding and complement-mediated cytotoxicity / M.S. Sandrin [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 1. — P. 1261–1267.
29. Evaluation of a simplified staging system for prognosis of hepatocellular carcinoma / W.Y. Lui [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* — 1999. — Vol. 98, N 4. — P. 248–253.
30. Extracorporeal liver perfusion / L.P. McChesney [et al.] // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 120–121.
31. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure / M. Yosiba [et al.] // *Artif. Org.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1169–1172.
32. Fox I.J. Cell liver transplantation / I.J. Fox // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 45. — P. 7.
33. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop / J.H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 21. — P. 240–252.
34. Jander S. Treatment of amanita phalloides poisoning: I. Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients [In Process Citation] / S. Jander, J. Bischoff // *Ther. Apher.* — 2000. — Vol. 4, N 4. — P. 303–307.
35. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 344 patients / E.C. Lai [et al.] // *Am. Surg.* — 2005. — Vol. 221, N 3. — P. 291–298.
36. Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration with prompt improvement of hyperbilirubinemia in hepatomized cholestatic rats / A. Yoshikawa [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2008. — N 1. — P. 54–59.
37. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure / S.C. Strom [et al.] // *Transplantation*. — 2007. — Vol. 63. — P. 559–569.
38. Hepatocyte transplantation in acute liver failure / Bilir B.M. [et al.] // *Liver Transpl.* — 2000. — N 6. — P. 32–40.
39. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure / J. Kondrup [et al.] // *Int. J. Artif. Organs*. — 1992. — Vol. 15. — P. 669–676.
40. Hirasawa H. Efficacy and limitation of apheresis therapy in critical care / H. Hirasawa, T. Sugai, S. Oda // *Ther. Apher.* — 2007. — Vol. 1, N 3. — P. 228–232.
41. Hui T. Bioartificial liver treatment for patients with fulminant hepatic failure: The Cedars-Sinai Medical Center experience / T. Hui, J. Rozga, A.A. Demetriou // *Treatment of Liver Diseases*; Eds. V. Arroyo [et al.]. — Barcelona, Masson, 1999. — P. 137–150.
42. Kanai N. Xenotransplantation of the liver / N. Kanai, L. Jeffrey, M.D. Platt // *Clinics in Liver Disease*. — 2008. — N 3. — P. 1234–1256.
43. Kelly J.H. The hepatic extracorporeal liver assist device in the treatment of fulminant hepatic

failure / J.H. Kelly, N.L. Sussman // *ASAIO J.* — 2004. — Vol. 40. — P. 83–85.

44. Kettyle William M. Endocrine pathophysiology / William M. Kettyle, Ronald A. Arky. — Philadelphia — New York: Lippincott-Raven, 1998. — P. 99–288.

44. Kiley J.E. Ammonia intoxication treated by hemodialysis / J.E. Kiley, J.C. Pender, H.F. Welch // *N. Engl. J. Med.* — 1958. — Vol. 259. — P. 1156–1161.

46. Kobayashi N. Transplantation of highly differentiated immortalized human hepatocytes to treat acute liver failure / N. Kobayashi, M. Miyazaki, K. Fukaya // *Transplantation.* — 2000. — N 2. — P. 202–207.

47. Lake J. Hepatocyte transplantation / J. Lake // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 338. — P. 1463–1465.

48. Liver transplantation for acute liver failure in children under 1 year of age / H. Bonatti [et al.] // *Transplant. Proc.* — 1997. — Vol. 29. — P. 434.

49. Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure / H. Hattori [et al.] // *Transplantation.* — 2008. — Vol. 65. — P. 686–692.

50. Long-term extra-corporeal assistance by continuous haemofiltration during fulminant hepatic failure / J. Denis [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1979. — Vol. 3. — P. 337–348.

51. Long-term hepatic support by intermittent multi-species liver perfusions / G.M. Abouna [et al.] // *Lancet.* — 1970. — N 2. — P. 391–396.

52. Matsubara S. Combination of plasma exchange and continuous hemofiltration as temporary metabolic support for patients with acute liver failure / S. Matsubara // *Artif. Organs.* — 2004. — Vol. 18, N 5. — P. 363–366.

53. Ponikvar R. Hyperbaric oxygenation, plasma exchange, and hemodialysis for treatment of acute liver failure in a 3-year-old child / R. Ponikvar, J. Buturovic, M. Cizman // *Artif. Organs.* — 1998. — Vol. 22, N 11. — P. 952–957.

54. Prolonged survival in anhepatic pigs treated with a bioartificial liver / S.C. Chen, W.R. Hewitt, S. Eguchi [et al.] // *Surg. Forum.* — 1996. — Vol. 47. — P. 161–163.

55. Redeker A.G. Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis / A.G. Redeker, H.S. Yamahiro // *Lancet.* — 1973. — Vol. 1. — P. 3–6.

56. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure / H. Iwai [et al.] // *Crit. Care. Med.* — 2008. — Vol. 26. — P. 873–876.

57. Rust C. Hepatocyte transplantation in acute liver failure: A new therapeutic option for the next millennium? / C. Rust, G.J. Gores // *Liver Transpl.* — 2000. — N 6. — P. 41–43.

58. Serum transforming growth factor-alpha level can be a parameter for evaluating liver regeneration after partial hepatectomy in patients with liver cancer / T. Tomiya [et al.] // *Semin. Oncol.* — 2007. — Vol. 24, N 6. — P. 6–17.

59. Sperimentazione in vitro di un nuovo modello di bioreattore a flusso radiale contenente epatociti isolati / E. Morsiani [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* — 2008. — Vol. 71. — P. 337–345.

60. Suh K.S. Bioartificial liver treatment in rats with fulminant hepatic failure: effect on DNA-binding activity of liver-enriched and growth-associated transcription factors / K.S. Suh, H. Lilja, Y. Kamohara // *J. surg. Res.* — 2009. — Vol. 85, N 2. — P. 243–250.

61. Svec F. Corticosterone regulates the level of hepatic glucocorticoid receptors in mice / F. Svec // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 188, N 4. — P. 474–479.

62. Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption / F.S. Larsen [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 7. — P. 887–892.

63. Tanigushi S. Clinical xenotransplantation — a brief re view of the world experience / S. Tanigushi, D.K.C. Cooper // *Xenotransplantation*; Eds. D.K.S. Cooper [et al.]. — Berlin: Springer-Verlag, 2007. — P. 776–784.

64. The hepatic extracorporeal liver assist device; initial clinical experience / N.L. Sussman [et al.] // *Artif. Organs.* — 2004. — Vol. 18. — P. 390–396.

65. The UNOSOPTN waiting list and donor registry / A.M. Harper [et al.] // *Clin. Transpl.* — 2008. — N 3. — P. 73–90.

66. Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane / J.D. Opolon [et al.] // *Gut.* — 1978. — Vol. 19. — P. 787–793.

67. Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis / D.B. Silk [et al.] // *Lancet.* — 2007. — N 2. — P. 1–3.

68. Trey C. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion / C. Trey, D.G. Burns, S.J. Sanders // *N. Engl. J. Med.* — 1966. — Vol. 274. — P. 473–481.

69. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure / Bernal W. [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 27. — P. 1050–1055.

Сведения об авторах:

А.Н. Плеханов. Д.м.н., профессор. БГУ, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а.