

Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей

И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин

Центр хирургии печени и поджелудочной железы, ГКБ № 8, Челябинск

Regeneration therapy of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis by fetal tissue transplantation

I.Yu. Pirogova, S.A. Pischkin

The Center of surgery the liver and pancreas, Clinical hospital № 8, Tschelabinsk

Цель: оценить выполнимость трансплантации эмбриональной ткани, новой неагрессивной методики для стимулирования регенерации печени при хронических гепатитах и циррозах печени.

Установлено, что согласно биохимическим исследованиям у пациентов группы испытуемых регистрировалось уменьшение цитолитического синдрома по сравнению с группой контроля. Наблюдалось существенные различия уровня синтеза альбумина, $\alpha 2$ и γ -глобулинов, аспаратаминоотрансферазы, щелочной фосфатазы.

По нашим данным трансплантация фетального клеточного материала показана пациентам с умеренными формами цирроза.

Ключевые слова: хронический гепатит, печеночный цирроз печени, первичный цирроз печени, возбуждение регенерации печени, эмбриональная трансплантация ткани.

Введение

Прогресс в изучении диффузных заболеваний печени за последние три десятилетия привел к расширению диагностических возможностей и появлению новых подходов в лечении хронических гепатитов (ХГ), циррозов печени (ЦП), в том числе первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [1]. Однако, наиболее часто, воздействие патогенного фактора рассматривается изолированно от ответа макроорганизма, а он различен в зависимости от состояния иммунной системы, гормонального фона, возраста больного, наличия сопутствующей патологии [2]. Недооценка взаимодействия макроорганизма и альтерирующего фактора во многом предопределяет недостаточную эффективность лечебных мероприятий, хронизацию патологического процесса. Очевидно, остается справедливым утверждение А.Ф. Блюгера: «Подавляющая часть методов терапии, включая режим, диету, витамины, глюкозу, гепато-протекторы и др., строго говоря, создает лишь фон для самоизлечения» [3]. При лечении ХГ и ЦП для клинициста, помимо устранения действия этиологического фактора, немаловажным остается поддержание функции печени на оптимальном уровне. При отсутствии показаний к противовирусной, иммуносупрессивной терапии предупреждение и лечение печеночной недостаточности остается главной проблемой. В решении этой проблемы обсуждаются два возможных варианта:

To evaluate feasibility of fetal tissue transplantation as a new non-invasive technique to stimulate liver regeneration in case of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis.

According to biochemical studies patients with CH who underwent FTT demonstrated significant decrease ($p < 0,05$) of AST, ALT, $\alpha 2$ and γ -globulins, thymol challenge, alkaline phosphatase when opposed to the comparison group. In these cases stable remission was observed in 73% while in the comparison group only 32%. In patients with HC fetal tissue transplantation induced disease improvement in 70% compared to 26% of cases undergoing conventional therapy in the comparison group. We observed significant difference ($p < 0,05$) in the level of albumin, $\alpha 2$ and γ -globulins, AcAT, alkaline phosphatase, γ -GTP, thymol challenge comparing the findings according to biochemical studies. Patients with PBC having the several consequent therapy showed decreased severity of cholestasis syndrome and slower progression of the disease according to the clinical and biochemical studies when compared to the control group.

According to our data FTT is indicated to patients with CH and HC in mild and moderate stages. If the condition is severe and there is virus replication observed it is necessary to start etiotropic and immunosuppressive therapy and then it might be possible to perform FTT.

Key words: chronic hepatitis, hepatic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, liver regeneration stimulation, fetal tissue transplantation.

ортопическая трансплантация печени и стимуляция восстановительных процессов в пораженной печени.

Ортопическая трансплантация печени является операцией выбора при аутоиммунных процессах, генетически и метаболически обусловленной печеночной недостаточности [4]. Потребность в адекватно подобранной донорской печени оценивается как 10–20 операций на 1 млн жителей. Количество операций в Европе и в США остается на порядок ниже этой цифры. По современным данным, от 40 до 70% пациентов умирает, не дожидаясь операции. Следствием острой нехватки донорских органов явилось расширение исследований по регуляции восстановительных процессов в собственной пораженной печени, так как было установлено [5], что даже в печени больных, погибших от печеночной недостаточности, сохраняется до 30% неповрежденных гепатоцитов. Работы, проводившиеся в этом направлении, включали изучение клеточных источников и механизмов репаративного роста [6–14], изучение способов и факторов усиления регенераторных возможностей печени [15–21], а также создание искусственных и биоискусственных систем, воссоздающих работу печени [22–24]. Для повышения силы регенерационного стимула на гепатоциты поврежденной печени, обеспечения более мощной регуляции восстановительных процессов, предложено применение сочетания клеток донорской печени с клетками органов

иммуногенеза – селезенки, тимуса [25–29]. Репаративная регенерация (РР) печени проявляется пролиферацией паренхимы, которая способствует не только поддержанию основных функций печени, но и резорбции внеклеточного матрикса. При оценке результатов подключения систем биоискусственной поддержки печени (БПП) не отмечено влияния дозы и времени экспозиции донорских гепатоцитов на выраженность клинического эффекта [30, 31]. По мнению исследователей, это связано со стимуляцией процессов РР в пораженной печени больных теми факторами регенерации, которые выделяют донорские гепатоциты в процессе культивирования. В случае применения цитозоля ткани печени в системах БПП не исключается воздействие на РР стромальных элементов. В последние годы появились сообщения об использовании для стимуляции регенераторных процессов в печени ростовых факторов, в частности, фактора роста гепатоцитов, повышающего митотическую активность гепатоцитов и участвующего в регуляции матрикса-разрушающих протеаз [14, 32–34].

Новым направлением в терапии печеночной недостаточности стала трансплантация фетальных тканей (ТФТ) [35]. Фетальные соматические клетки имеют очевидные преимущества перед соматическими клетками взрослых доноров. Во-первых, они имеют слабо экспрессированные комплексы главных антигенов гистосовместимости, что на порядок уменьшает уровень посттрансплантационных осложнений. Во-вторых, фетальные органы содержат в основном стволовые и бластные клетки, наделенные мощным потенциалом пролиферации. Каждая пересаженная фетальная клетка в благоприятном окружении способна дать самообновляющийся долгоживущий росток функциональной ткани в организме реципиента. В-третьих, они вносят уникальный комплекс цитокинов и ростовых факторов, которые стимулируют регенерацию ткани реципиента [36, 37].

В доступных нам источниках литературы имеются лишь единичные сообщения о применении фетальных тканей при лечении ХГ и ЦП. Это побудило нас к проведению собственного исследования. Клиническому исследованию предшествовала экспериментальная работа [38]. Цель эксперимента: изучить на белых крысах с индуцированным ЦП возможность стимулировать репаративные процессы с помощью трансплантации аллогенной фетальной ткани печени.

Эксперимент проведен на 60 половозрелых беспородных белых крысах-самцах с индуцированным CCl_4 циррозом печени. Одной группе животных проводилась стимуляция регенерации ТФТ, контрольную группу составили животные после хирургической стимуляции регенерации (краевая резекция печени) и с естественной регрессией ЦП. Полученные в эксперименте данные позволили сделать вывод, что трансплантация аллогенных фетальных тканей печени животным с экспериментальным циррозом стимулирует процессы РР и способствует восстановлению морфофункционального состояния печени.

Положительные результаты эксперимента рассмотрены ученым советом и этическим советом Челябинской государственной медицинской академии и рекомендованы к применению данного метода в клинике.

Цель работы: оценить возможность трансплантации фетальных тканей как новой неинвазивной методики стимуляции регенерации при хронических гепатитах и циррозах печени.

Материал и методы

Обследовано 110 больных ХГ, ЦП, ПБЦ (1998–2003 гг.). Из них 58 пациентам проведена ТФТ; 52 человека, отказавшиеся от ТФТ, составили группу сравнения. Длительность анамнеза заболевания – от 1 до 6 лет, в среднем –

$3,99 \pm 2,56$ года. Срок наблюдения составил от года до 3 лет, в среднем – $2,13 \pm 0,52$ лет. Возрастной диапазон пациентов – от 14 до 60 лет, в среднем – $34,3 \pm 6,78$ года. Группа сравнения была сопоставима по полу, возрасту, длительности, стадии заболевания.

Критерии включения в исследование были следующими.

1. Наличие ХГ вирусной, алкогольной, смешанной этиологии, ЦП, ПБЦ 1–3 стадии в стадии компенсации, с активностью от минимальной до умеренной, подтвержденных морфологически.

2. Отсутствие клинко-биохимической ремиссии более 6 месяцев, несмотря на проведенную базис-терапию.

3. Слабая выраженность регенераторных процессов по данным биопсии печени.

4. Возраст больных – 14–60 лет.

Критерии невключения в исследование.

1. ХГ и компенсированный ЦП вирусной (В, С) этиологии с наличием показаний к противовирусной терапии.

2. ХГ и ЦП алкогольной этиологии и ПБЦ с высокой степенью активности и наличием показаний к терапии глюкокортикоидными (ГКС).

3. Стадия декомпенсации (С по Child–Pugh) при ЦП и ПБЦ.

4. Наличие тяжелого сопутствующего общего фона: злокачественные новообразования, сахарный диабет 1 и 2 типа, наличие сопутствующих заболеваний в фазе обострения. К последним отнесены: тяжелая дыхательная (выше 1 степени), почечная (уровень креатинина >180 мкмоль/л) недостаточности; хроническая сердечная недостаточность выше 1 стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко или 2 функциональный класс по NYHA.

5. Отказ пациента от участия в исследовании.

Всем больным проводилось общеклиническое, биохимическое, иммунологическое обследование, биопсия печени. При оценке морфологического материала определялся индекс гистологической активности (ИГА), гистологический индекс склероза (ГИС), а также гистологический индекс регенерации (ГИР) для определения показаний к стимуляции РР методом ТФТ. Определение ГИР [39, 40] проведено по аналогии с принципами определения ИГА и ГИС при ХГ по R.G. Knodell и др.

10 пациентам ХГ и 15 пациентам ЦП до ТФТ и через год после нее проведено УЗИ печени с доплерографией, вибротомографией ткани печени [41] для динамической оценки структуры печени на фоне ТФТ.

При получении, хранении фетального материала, обследовании донора международные нормы соблюдены. Реципиент полностью информирован о всех известных медицинских и личных интересах в соответствии с «Хельсинкской декларацией», принципами медицинской этики, принятыми Генеральной Ассамблеей ВОЗ, каждым пациентом подписано информированное согласие [42]. На применяемый метод лечения получен патент на изобретение № 2161036, приоритет от 13.10.98, лицензия ЛАКО.

Суспензию фетальной ткани печени вводили инъекционно в круглую связку печени, а в подкожную клетчатку передней брюшной стенки – веерообразно взвесь тимуса, надпочечников, селезенки. Одна процедура проведена 42 больным, две и более – 16 больным. Кратность введения определялась эффективностью ТФТ и сроками наблюдения больного. Каких-либо местных и общих осложнений ни в раннем, ни в позднем периоде после процедуры не отмечали. В дальнейшем больные наблюдались от года до трех лет.

52 больных ХГ, ЦП, ПБЦ лечившихся консервативно, составили группу сравнения. Из них 35 (68%) больным предлагалась ТФТ, но они от нее отказались. Восемью пациентам

из этой группы впоследствии была проведена ТФТ. 17 (32%) больным ТФТ за время наблюдения не предлагалась ввиду минимальных клинико-биохимических изменений при морфологически подтвержденном диагнозе заболевания. Было решено предложить ТФТ при повышении степени активности воспалительного процесса.

В группе сравнения восьми пациентам с ХГ и компенсированным ЦП вирусной этиологии по показаниям была проведена противовирусная терапия, получена первичная ремиссия у четырех больных. У больных ХГ и ЦП с алкогольным поражением печени по показаниям проводились курсы терапии ГКС. В группе больных с ПБЦ 7 больных из 8 получали базис-терапию урсосаном. По показаниям у 6 из 8 проводились курсы иммуносупрессивной терапии (ГКС и цитостатики). Следует отметить, что больным всех групп 1–2 раза в год, а также при наличии активности воспалительного процесса при ХГ, ЦП, ПБЦ, явлениях декомпенсации при ЦП, ПБЦ проводились курсы корригирующей терапии.

Оценка результата проводилась по динамике клинико-биохимических показателей, исходам заболевания. Различали хороший результат (стабильная ремиссия), удовлетворительный (положительная клинико-биохимическая динамика) и отрицательный (прогрессирование заболевания, летальный исход). Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета программ прикладной статистики Stadia-6,3 prof.

Результаты

В группе больных ХГ ($n=22$) после ТФТ (рис. 1, 2), клинически прослеживается уменьшение частоты астено-вегетативного, болевого, диспептического синдромов. По биохимическим данным отмечается достоверное снижение стигм активности воспалительного процесса (АсАт, АлАт, $\alpha 2$ и γ -глобулинов процесса (АсАт, АлАт, $\alpha 2$ и γ -глобулинов процесса (АсАт, АлАт, $\alpha 2$ и γ -глобулинов, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы), подтвержденное регрессионным анализом. На рис. 3 отражена достоверность различия по показателям активности воспалительного процесса (АсАт, АлАт, $\alpha 2$ и γ -глобулинов, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы) с группой сравнения ($p<0,05$).

При оценке иммунологических показателей у больных ХГ отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов, при относительно неизменном уровне В-лимфоцитов. В субпопуляции Т-лимфоцитов наблюдалось изменение соотношения Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров, в пользу последних. На момент первичного обследования у всех больных констатирована гипериммуноглобулинемия. Повышение уровня иммуноглобулинов того или иного класса было различным в зависимости от этиологии процесса. У большинства больных изначально отмечалось увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и снижение уровня компонента. У больных ХГ после ТФТ наблюдалась тенденция к нормализации соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов, а также ЦИК и компонента. Эти изменения могут способствовать усилению Th-ответа 1-го типа, элиминации вируса, что наблюдалось у 2-х пациентов с HCV. Однако большая вариабельность полученных данных, сложность и неоднозначность их клинической интерпретации, отсутствие иммунологического мониторинга не позволяет рассматривать эти показатели в качестве информативных диагностических тестов.

При оценке показателей видеоденситометрии до и после ТФТ отмечалось статистически значимое различие ($p<0,05$ по критерию Стьюдента) в показателях плотности и дисперсности ткани печени, что косвенно свидетельствует об уменьшении степени воспалительной инфильтрации и избыточного количества стромальных элементов.

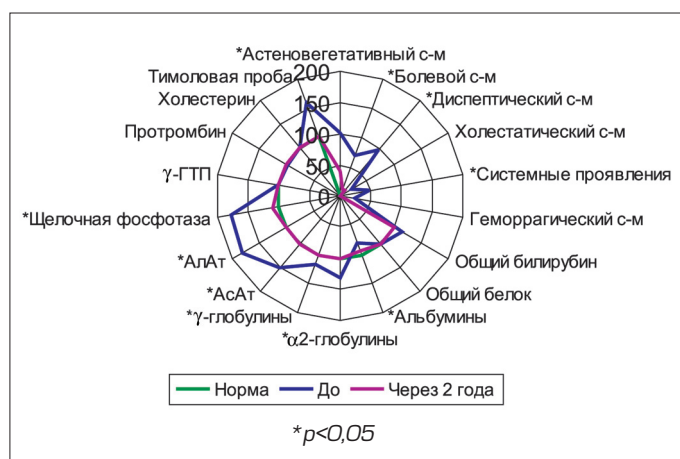


Рис. 1. Динамика клинико-биохимических показателей у больных хроническим гепатитом после ТФТ

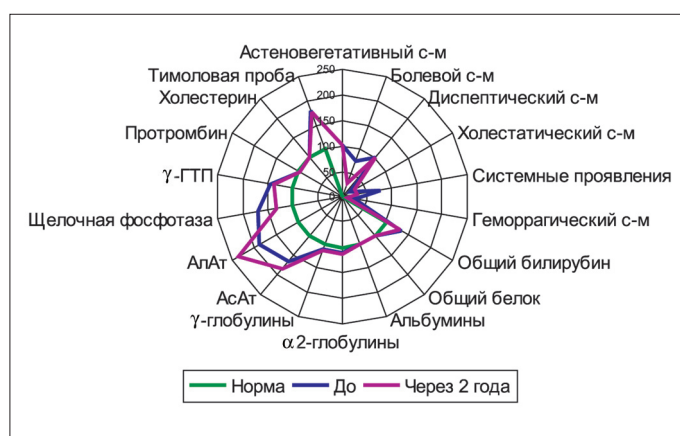


Рис. 2. Динамика клинико-биохимических показателей у больных ХГ в группе сравнения

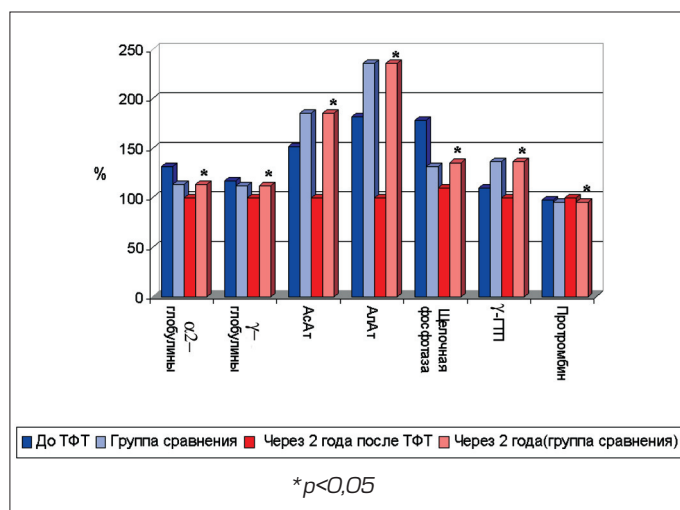


Рис. 3. Динамика биохимических показателей у больных ХГ после ТФТ и в группе сравнения

В целом, в группе больных ХГ проведение ТФТ позволило достичь стабильной ремиссии заболевания в 73% случаев. Удовлетворительный и плохой результаты лечения наблюдаются в 27% случаев после ТФТ при ХГ смешанной и неуточненной этиологии с умеренной активностью. Эффект трансплантации (положительная клиничко-биохимическая динамика) наблюдался от 8 месяцев до года, при необходимости проводились повторные процедуры. В группе сравнения хороший результат лечения был достигнут в 32% случаев. Удовлетворительный и плохой результат наблюдается в 51 и 17% случаев соответственно, также при ХГ смешанной и неуточненной этиологии. У больных ХГ после ТФТ необходимость в стационарном лечении с проведением базис-терапии, терапии ГКС наблюдалась в 27% случаев, в группе сравнения – в 68% случаев. За период наблюдения в группе сравнения у 3 пациентов констатирована трансформация ХГ в ЦП. Таким образом, у большинства больных ХГ (83%) после ТФТ наблюдается стойкая ремиссия, отсутствие прогрессирования заболевания, в отличие от группы сравнения.

У больных ЦП (n=27) после ТФТ (рис. 4, 5) отмечается положительная динамика как в степени выраженности астено-вегетативного, болевого, диспептического синдрома, так и в клинических проявлениях печеночной недостаточности (геморрагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы). По биохимическим данным наблюдается достоверное различие уровней альбумина, $\alpha 2$ и γ -глобулинов, АсАт, щелочной фосфатазы, γ -ГТП, тимоловой пробы, подтвержденное регрессионным анализом. На рис. 6 отражена достоверность ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения) различия уровней альбумина, $\alpha 2$ и γ -глобулинов, АсАт, щелочной фосфатазы, γ -ГТП, тимоловой пробы). Динамика иммунологических показателей у больных ЦП после ТФТ отражает тенденцию к нормализации количества и соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, снижению уровня иммуноглобулинов всех классов, ЦИК. Значимость различий ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) в динамике получена по уровню Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов. Показатели видеоденситометрии (плотность и дисперсность печеночной ткани) до и после ТФТ были также достоверно различны в этой группе больных.

В целом, у больных ЦП проведение ТФТ индуцировало компенсацию ЦП. В 70% случаев не наблюдалось увеличение степени портальной гипертензии, а также явлений декомпенсации. Плохие и удовлетворительные результаты лечения чаще наблюдались у больных с изначально стадией субкомпенсации (В по Child-Pugh), ЦП вирусной и смешанной этиологии. У больных ЦП алкогольной этиологии после ТФТ в случае отказа от алкоголя прогноз заболевания был благоприятным, не отмечалось явлений декомпенсации, увеличения степени портальной гипертензии. Остается открытым вопрос о кратности проведения ТФТ. У больных ЦП эффект от ТФТ наблюдается в среднем от 8 до 10 месяцев и это требует более частого проведения процедур. В группе сравнения в 74% случаев отмечались прогрессирование заболевания, осложнения портальной гипертензии. Проведение ТФТ у больных ЦП продлило период компенсации, что косвенно способствовало улучшению качества жизни пациентов. Оценить влияние ТФТ на продолжительность жизни будет возможно при дальнейшем наблюдении.

У больных ПБЦ при курсовом методе лечения отмечалось уменьшение выраженности холестатического синдрома по клиничко-биохимическим данным, медленное прогрессирование заболевания по отношению к группе сравнения. За 4-летний период наблюдения летальности в этой группе больных не отмечено. По-видимому, это обусловлено стабилизацией воспалительного процесса, отсутствием явлений декомпенсации и увеличения степени портальной

гипертензии. Для получения достоверных данных по этой группе больных необходимо дальнейшее наблюдение и большее количество пациентов.



Рис. 4. Динамика клиничко-биохимических показателей у больных циррозами печени после ТФТ

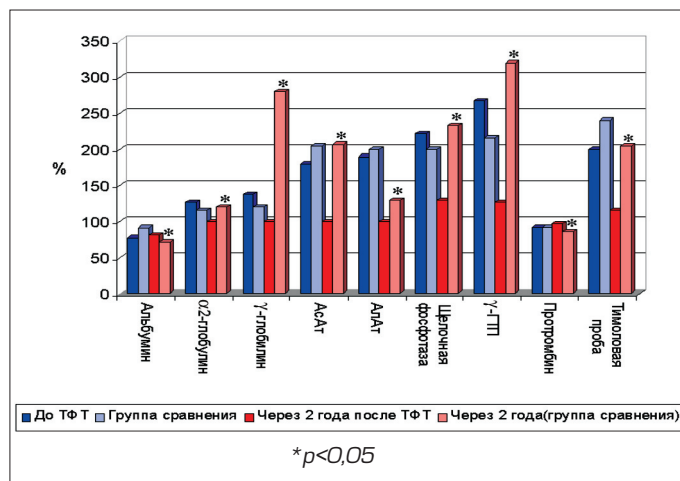


Рис. 5. Динамика клиничко-биохимических показателей у больных циррозами печени в группе сравнения

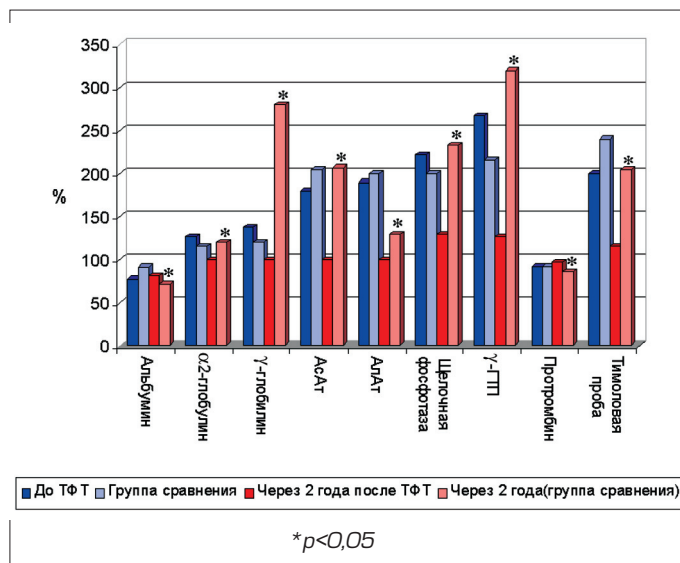


Рис. 6. Динамика биохимических показателей у больных ЦП после ТФТ и в группе сравнения

Заключение

В своем исследовании доступными нам средствами мы оценили возможность стимуляции саногенеза в ответ на хроническое воспаление печени под воздействием патогенного фактора. Поскольку целью любого лечения является восстановление функциональной состоятельности органа, то полноценность регенерации обеспечивает благоприятный прогноз заболевания (регресс воспалительных и дистрофических изменений, фиброза). Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени, как одного из компенсаторно-приспособительных процессов, однотипны при воздействии любого альтерирующего фактора. Это позволило предложить один способ лечения для больных с различными нозологическими единицами и выделить гистологический индекс регенерации как один из прогностических факторов ответа на стимуляцию

регенерации печени. ТФТ, как заместительная, регенерационная, иммуномодулирующая терапия у больных ХГ, ЦП, ПБЦ может применяться для стимуляции регенерации печени с целью продлить период компенсации, а также в случае ожидания органной трансплантации печени. По нашим данным, ТФТ показана больным с ХГ и ЦП в фазах минимальной и средней активности. При высокой активности процесса, наличии вирусной репликации необходимо проводить этиотропную и иммуносупрессивную терапию с возможным последующим применением ТФТ. Мы абсолютно не противопоставляем стимуляцию регенерации, и, в частности, ТФТ, другим методам лечения ХГ и ЦП. Полагаем, что она лишь расширяет арсенал существующих способов лечения и должна применяться в комбинации с ними. Показания и кратность проведения ТФТ нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12(1): 4–9.
2. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.; 1993.
3. Блюгер А.Ф., Векслер Х.М., Крупникова Э.З. Лечение болезней печени (некоторые итоги и перспективы). Успехи гепатологии 1966: 371–419.
4. Готье С.В. Родственная трансплантация печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 8(6): 28–36.
5. Ware A.J., Eigenbrodt E.H., Combes B. Prognostic significance of subacute hepatic necrosis in acute hepatitis. Gastroenterol., 1975; 68(3): 519–24.
6. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролiferация и дифференцировка. М.; 1981.
7. Карташова О.Я., Терентьева П.А., Залцман В.К. Структурные основы приспособительно-компенсаторных процессов при вирусных гепатитах и других поражениях печени. Успехи гепатологии 1986: 80–93.
8. Кудрявцев Б.Н., Кудрявцева М.В., Сакута Г.А. и др. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых хронических заболеваниях печени у человека. Цитология 1993; 35(5): 70–83.
9. Солопаев Б.П., Коваленко И.А., Садовникова В.В., Ермакова Г.А. Изучение восстановительных процессов в печени крыс с экспериментальным гепатитом и циррозом печени после различных объемов резекции органа. В сб.: Солопаев Б.П., редактор. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений. Горький; 1975: 50–4.
10. Фактор В.М., Урываева И.В. Полная смена клеточного состава паренхимы печени после воздействия дипина и частичной резекции. Бюлл. экпер. биол. и мед. 1988; 1: 77–80.
11. Kahn D., Robson S.C., Hickman R. The effect of tumor necrosis factor antibody on the regenerative response after partial hepatectomy in rats. Transpl. Int. 1994; 7 Suppl 1: S181–2.
12. Iwai M., Cui T.X., Kitamura H. et al. Increased secretion of tumor necrosis factor and interleukin-6 from isolated perfused liver of rats after partial hepatectomy. Cytokine 2001; 13(1): 60–4.
13. Mellchiori S., Bolondi L. Diagnostic and prognostic value of DNA ploidy and cell nuclearity in ultrasound guided liver biopsies. Cancer 1994; 74: 1713–9.
14. Miyazaki S., Takasaki K., Yamamoto M. et al. Liver regeneration and restoration of liver function after partial hepatectomy: the relation of fibrosis of the liver parenchima. Hepatogastroenterol. 1999; 49(29): 2129–40.
15. Дугладзе Д.И. Трансплантация печени новорожденных взрослым реципиентам: Автореф. дис..... д-ра. мед. наук. М., 1984.
16. Hashimoto M., Kothary P.C., Eckhauser F.T. Treatment of cirrhotic rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 13(12): 1259–65.
17. Fabricant J.I. The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. J. Cell Biol., 1968; 36: 551–65.
18. Fridman S.L. Cytokines and fibrogenesis. Semin Liver Dis. 1999; 19(2): 129–40.
19. Ogura Y., Havanoue M., Tanabe J. et al. Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats. Hepatogastroenterol. 2001; 48(38): 545–9.
20. O'Neil P. L. et al., (1981), цит. По С.Р. Караголян, Н.Л. Сванадзе. Усиление регенерации при обширных поражениях печени (обзор литературы) // Хирургия. – 1985, № 2 – С. 139–43.
21. Yasuda H., Imai E., Shiota A. Antifibrogenetic effect of a deletion variant of hepatocyte growth factor on liver fibrosis in rats. Hepatology 1996; 24(3): 636–42.
22. Dixit V. Development of a bioartificial liver using isolated hepatocytes. Artif. Organs 1994; 18(5): 371–84.
23. Dixit V. Transplantation of isolated hepatocytes and their role in extrahepatic life support systems. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1995; 208: 101–10.

24. Dixit V., Gitnick G. Transplantation of microencapsulated hepatocytes for liver function replacement. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 1995; 7(4): 343–57.
25. Базиева Ф.Х. Поддержание функции пораженной печени методом экстракорпоральной гемоперфузии через взвесь криоконсервированных изолированных гепатоцитов и фрагментов селезенки: Автореф. дис..... канд. мед. наук. М.; 1992.
26. Колпащикова И.Ф. Влияние трансплантации клеток тимуса, костного мозга и селезенки на восстановительные процессы в патологически измененной печени. Бюлл. экперим. биол. и мед. 1979; 10: 457–60.
27. Нахаев В.И. Сравнительная оценка эфферентных методов детоксикации крови при острой печеночной недостаточности: Автореф. дис..... канд. мед. наук. М.; 1995.
28. Онищенко Н.А., Базиева Н.Х., Оржеховская И.Г. Гемоперфузия через донорские гепатоциты и фрагменты селезенки повышает эффективность лечения хронической печеночной недостаточности традиционными методами. Тер. архив. 1995; 2: 7–10.
29. Первакова В. И. Коррекция восстановительных процессов в пораженной печени при использовании систем биосинтетической поддержки печени: Дис..... канд. мед. наук. М.; 1998.
30. Бельков А.В. Перфузионные методы комплексного интенсивного лечения перитонитов с использованием клеток печени и селезенки: Автореф. дис..... д-ра. мед. наук. М.; 1992.
31. Корухов Н.Ю. Создание аппарата «вспомогательная печень и его применение в комплексном лечении острой печеночной недостаточности: Дис..... д-ра. мед. наук. М.; 1989.
32. Ishii T., Sato M., Sudo K. Hepatocyte growth factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats. J. Biochem. 1995; 2: 1105–12.
33. Matsuda I., Matsumoto K., Ishida T. Hepatocyte growth factor suppresses the onset of liver cirrhosis and abrogates lethal hepatic dysfunctions in rats. J. Biochem. 1995; 118: 643–9.
34. Matsumoto K., Nakamura T. HGF: its organotrophic role and therapeutic potential. Ciba Found. Symp. 1997; 212: 198–211.
35. Грищенко В.И. Достижения и перспективы тканевой терапии. Международный медицинский журнал 1999; 4: 1–6.
36. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л. и др. О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей. В сб.: Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. М.; 1996: 28–30.
37. Репин В.С. Трансплантация клеток: новые реальности в медицине. В сб.: Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. М.; 1998: 14–28.
38. Батанов А.Н. Влияние трансплантации фетальных тканей печени на репаративные процессы при экспериментальном циррозе печени. Автореф. дис..... канд. мед. наук. Челябинск; 2001.
39. Димов П.Г. Морфологическая и клиническая характеристика вариантов хронического активного гепатита и цирроза печени вирусной этиологии с различным эффектом хирургической стимуляции регенерации органа. Дис..... канд. мед. наук. Челябинск; 1990.
40. Пышкин С.А., Димов П.Г. Хирургическое лечение хронических гепатитов и начальных стадий цирроза печени (методические рекомендации Минздрава РСФСР). Челябинск; 1985.
41. Леонтьев С.Н., Кинзерский А.Ю. Методы повышения информативности ультрасонографии при диффузных заболеваниях печени: новые возможности амплитудной гистогарфии. Материалы 2-го Съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М.; 1995: 85.
42. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ерин А.Н. Некоторые этические проблемы имплантации фетальных тканей человека. В сб.: Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. М.; 1996: 10–3.

Поступила 14.01.2008