

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ТЕРАПИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(обзор литературы)

Д.Е.Кутепов, В.Н.Семенов, А.Ю.Денисов, И.Н.Пасечник.
Медицинский Центр УД Президента РФ, Москва.

The mortality rate from the hepatic deficiency of the different ethiology remains high. They have been using various kinds of the extracorporeal methods and their combinations for the therapy of the hepatic deficiency for a long time. The development of the up-to-date technologies allowed to join the different kinds of the extracorporeal methods of treatment and to create the supplementary one for the therapy of the hepatic deficiency-the Molecular Adsorbent Recirculating Sistem (MARS). The MARS lets meet a lack of hepatic function for quite a time and to decrease the mortality from the hepatic deficiency

В настоящее время заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения. Следует отметить, что уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким и достигает 90%, несмотря на современные достижения интенсивной терапии [54,55,57,62].

Болезни печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. Результаты исследований, проведенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 43 странах региона, свидетельствуют, что показатель смертности от хронических заболеваний печени является высоким в семи странах СНГ и пяти странах Центральной и Восточной Европы. Смертность по Европейскому региону в среднем составляет 17 случаев на 100000 населения.

Основной причиной, приводящей к развитию печеночной недостаточности, остаются вирусные гепатиты, несмотря на принятые строгие профилактические меры. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируются примерно 50 млн заболевших гепатитом В, из них 2 млн человек умирают, а больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн человек.

На втором месте среди причин развития печеночной недостаточности стоит употребление алкоголя и, как следствие, алкогольное поражение печени. ВОЗ прогнозирует, что в течение последующих 10–20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [2,8].

Печеночная недостаточность – наиболее грозное осложнение, возникающее при заболеваниях печени. Под этим термином объединяют различные нарушения функции печени, которые в дальнейшем могут как полностью компенсироваться, так и прогрессировать. В настоящее время термин «печеночная недостаточность» трактуется довольно широко. Его используют как при описании легких отклонений, улавливаемых с помощью высокочувствительных лабораторных тестов, так и для характеристики тяжелых поражений печени, заканчивающихся печеночной комой.

В отделениях интенсивной терапии врачам приходится сталкиваться в основном с клинически выраженной печеночной патологией. В связи с этим мы трактуем печеночную недостаточность, как декомпенсацию функции печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии, нередко переходящей в коматозное состояние.

Печеночную недостаточность принято разделять на острую и хроническую. Острая печеночная недостаточность возникает при тяжелом течении вирусных гепатитов, отравлениях гепатотропными ядами: четыреххлористыми углеводородами, соединениями фосфора, бледной поганкой, некоторыми лекарствами (например, парацетамолом) [53].

В зарубежной литературе острая печеночная недостаточность получила название фульминантной печеночной недостаточности. Она развивается в течение 8–12 недель с момента появления признаков заболевания печени или желтухи [11].

Хроническая печеночная недостаточность возникает при прогрессировании многих хронических заболеваний печени: цирроза, злокачественных опухолей, заболеваниях желчевыводящих путей.

Печеночная недостаточность может развиваться при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости, после операций на сердце и магистральных сосудах, септических состояниях.

В клинической практике описаны случаи появления печеночной недостаточности после анестезий фтораном, энфлюраном, изофлюраном, особенно при повторном их применении [10].

Патогенез печеночной недостаточности связан с дистрофией и некрозом гепатоцитов. Кроме того, при массивном развитии портокавальных анастомозов значительная часть крови поступает из воротной вены в полые, а затем – в артериальное русло, минуя печень. При этом большая часть продуктов метаболизма попадает в системный кровоток.

Печень выполняет множество различных функций, однако главными являются: белковосинтетическая, дезинтоксикационная и регуляция пигментного обмена.

Печень ответственна как за основные анаболические, так и за катаболические процессы обмена белков. Синтез белков в печени осуществляется из свободных аминокислот, поступающих с пищей. Это, прежде всего, экзогенные аминокислоты, доставляемые кровью воротной веной из кишечника. Эндогенные свободные аминокислоты образуются в организме вследствие физиологического клеточного распада в других органах. Небольшое количество аминокислот образуется в самой печени из углеводов и жирных кислот.

Печень является единственным местом синтеза альбумина, фибриногена и большинства факторов системы гемостаза. Кроме синтеза протеинов в печени

осуществляются все этапы расщепления белков до образования аммиака и мочевины. В условиях заболевания снижение синтетической функции печени проявляется в первую очередь гипопроteinемией и нарушением продукции факторов гемостаза.

В гепатоцитах происходит обмен билирубина. В нормальных условиях печеночной клеткой осуществляется захват билирубина из крови, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного билирубина в желчные капилляры. Нарушения обмена билирубина при печеночной дисфункции сопровождается появлением желтухи.

Печень принимает участие в обезвреживании эндогенных токсических продуктов клеточного метаболизма и веществ, которые образуются микробами в кишечнике. В случае поражения печени и нарушения ее детоксицирующей функции, такие токсические вещества, как индол, фенол, ароматические углеводороды, аммиак, скатол, желчные кислоты попадают в системный кровоток и являются причиной развития энцефалопатии и комы.

Печеночная энцефалопатия представляет собой потенциально обратимое нейропсихическое расстройство, возникающее при различных заболеваниях печени. Патогенез печеночной энцефалопатии и печеночной комы изучен не до конца. Среди теорий о причинах развития печеночной энцефалопатии и комы наибольшее распространение получили теории, связанные с дисфункцией нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена γ -амино масляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов [16].

Токсическая теория связывает развитие печеночной энцефалопатии с воздействием на мозг аммиака, образующегося в толстой кишке из продуктов белкового распада под действием микрофлоры. При сохраненной функции печени аммиак по воротной вене поступает в печень и перерабатывается в мочевину. В результате поражения печени скорость метаболизма аммиака значительно снижается. Кроме того, аммиак попадает в общий кровоток по портокавальным анастомозам и, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывает отек и повреждение астроцитов. Дополнительно аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот в центральную нервную систему. Данные кислоты оказывают неблагоприятное влияние на постсинаптические структуры мозга.

Теория ложных нейротрансмиттеров объясняет развитие печеночной энцефалопатии и комы повышенным катаболизмом белка и усиленным использованием аминокислот с разветвленной цепью: валина, лейцина, изолейцина. Снижение концентрации аминокислот в крови приводит к относительному накоплению в крови ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Эти две группы аминокислот конкурируют за прохождение в головной мозг. В условиях патологии и изменения спектра аминокислот ароматические аминокислоты поступают в головной мозг и вызывают торможение ферментных систем. Это является следствием повышения уровня фенилаланина в головном мозге и образования ложных нейротрансмиттеров:

фенилэтанолamina и октопамина. В результате происходит угнетение центральной нервной системы и развитие печеночной энцефалопатии.

Третьей теорией является положение об усилении ГАМК-эргической передачи. Известно, что ГАМК синтезируется в пресинаптических нервных окончаниях и является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге. Кроме того, ГАМК синтезируется кишечными бактериями. При печеночной недостаточности ГАМК, образуемая в кишечнике, по шунтам попадает в общий кровоток, а затем в головной мозг, приводя к развитию энцефалопатии [4,7,9,26,31]. Действие ГАМК реализуется через специфические ГАМК-рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране. Кроме того, на рецепторе есть место для связывания бензодиазепинов. В последнее время получены данные, свидетельствующие о возрастании уровня эндогенных бензодиазепинов при печеночной энцефалопатии. Причем тяжесть энцефалопатии коррелировала с бензодиазепиновой активностью крови и мочи. У некоторых пациентов применение флумазенила (антагониста бензодиазепинов) приводило к регрессу энцефалопатии [22].

В результате развития печеночной недостаточности происходит поражение центральной нервной системы, которое характеризуется широким спектром неврологических симптомов (изменение интеллекта, психики, моторно-вегетативной деятельности) от легких проявлений до выраженного делирия и комы.

Ряд авторов указывают, что при поражении печени возникает нарушения со стороны иммунной системы. Это отражается в повышении в крови уровня цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкина-6, которые усиливают эффект повреждения гепатоцитов и являются факторами патогенеза полиорганной недостаточности [18,61,64].

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно возникновение тяжелого осложнения, связанного с поражением почек и развитием почечной недостаточности. Данное осложнение получило название гепаторенальный синдром [27,29].

В основе гепаторенального синдрома лежит целый ряд факторов, включающих портальную гипертензию и нарушения артериального кровообращения, что приводит к активации эндогенных вазоактивных систем и снижению скорости клубочковой фильтрации. При этом функция почечных канальцев не нарушается [25,46,60,70].

Обобщая полученные данные, можно отметить, что при заболеваниях печени достаточно часто наблюдается сочетанное поражение других органов и систем, что может являться непосредственной причиной смерти больных.

Общепринятая медикаментозная терапия включает мероприятия, направленные на лечение осложнений (коагулопатий, электролитных нарушений, почечной недостаточности) до тех пор, пока не удастся справиться с ситуацией, спровоцировавшей обострение хронической печеночной недостаточности, или до улучшения состояния при острой печеночной недостаточности. Основными компонентами медикаментозной терапии являются: инфузионная терапия, применение лекарственных препаратов, снижающих уровень аммиака в крови (орницепин,

гепа-мерц), декантоминация кишечника, ограничение поступления белка [14,47].

Прогноз при прогрессировании печеночной недостаточности при использовании стандартной медикаментозной терапии остается неблагоприятным [30].

Проблемы медикаментозной терапии печеночной недостаточности обусловлены тем, что в организме пациента накапливаются токсические вещества, которые различаются по химическому составу и физическим свойствам. Токсические вещества нарушают деятельность органов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Это делает медикаментозную, инфузионную терапию малоэффективной. Данные обстоятельства послужили основой для внедрения вспомогательных методов детоксикации при печеночной недостаточности.

Для поддержания функции печени при ее декомпенсации были предложены и внедрены в практику экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ): гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация, гемодиализ, и их комбинации. При использовании ЭМЛ отмечается уменьшение проявлений интоксикации, снижение уровня билирубина, желчных кислот [1,23,24,34,39, 44,50].

Несмотря на положительные клинические и лабораторные эффекты, смертность при острой печеночной недостаточности остается высокой, а выживаемость при хронической печеночной недостаточности – низкой. Одной из причин высокой смертности является лишь частичное замещение вышеперечисленными методами ЭМЛ дезинтоксикационной функции печени и отсутствие избирательной селективности к токсическим веществам. Кроме того, часть широко используемых методов детоксикации обладают рядом отрицательных эффектов.

Первое применение гемодиализа в терапии печеночной недостаточности относится к 1956 году. После процедуры отмечалось снижение аммиака в крови, уменьшение степени энцефалопатии. Однако выживаемость пациентов не повышалась, так как при гемодиализе удаляются только водорастворимые токсины с молекулярным весом до 5000 дальтон, что приводит к уменьшению проявления печеночной энцефалопатии, но не сопровождается снижением смертности у пациентов с печеночной недостаточностью [40,41].

Ю.М.Лопухин и соавт. (1977), Е.П.Иванов и соавт. (1989), Н.Г.Кручинский и соавт. (1997), S.Ueno et al. (1998) отмечают, что существенными препятствиями к применению гемосорбции является травма форменных элементов крови, особенно тромбоцитов (снижение уровня тромбоцитов может составлять от 15 до 50% от исходного уровня), во время перфузии через сорбент, что создает опасность развития тяжелых осложнений и может привести к “тромбозу” сорбента. Важно отметить, что в контролируемых исследованиях была показана неэффективность гемосорбции при фульминантной печеночной недостаточности [49].

Проведение плазмафереза требует значительного количества донорской плазмы, что может способствовать проявлению иммунологических реакций и повышает риск инфицирования пациента

вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом, вирусом герпеса [13,20,68].

Единственным радикальным методом постоянного замещения функций пораженной печени на данный момент является ортопическая пересадка печени пациентам с печеночной недостаточностью. Однако часть пациентов погибает, не дожидаясь данной операции. Это связано с возрастающим несоответствием между количеством доноров и реципиентов. Другими важными проблемами являются значительные экономические затраты при трансплантации печени, необходимость длительного приема иммунодепрессантов и их побочные реакции [35,37,51,63].

Отсутствие достаточно эффективных способов лечения тяжелых форм печеночной недостаточности привело к поиску новых методов детоксикации, способных вывести пациента из состояния печеночной недостаточности и затем длительно дополнять функцию сохранившейся части печени до возможного восстановления деятельности органа.

Новые методы лечения печеночной недостаточности и поддержки функции печени развиваются по двум направлениям.

Первым направлением является разработка способов использования взвеси живых изолированных гепатоцитов для временного органозамещения при печеночной недостаточности, причем из соображений видовой специфичности предпочтение отдается гепатоцитам свиньи или обезьяны. В ходе многочисленных экспериментальных работ было установлено, что гепатоциты свиньи способны утилизировать билирубин, желчные кислоты, аммиак, кетоновые тела, барбитураты [28,48].

Полученные положительные результаты дали толчок к созданию различных вариантов экстракорпоральных систем поддержки печени. Термин “вспомогательная печень” был предложен F. Sorrentino в 1956 году, а “вспомогательная искусственная печень” – Z. Yamazaki в 1978 году. Основными вариантами использования изолированных гепатоцитов в клинике являются: 1) применение центрифужной системы, в которой осуществляется прямой контакт гепатоцитов с плазмой пациента; 2) использование полупроницаемой мембраны, отделяющей кровь пациента от гепатоцитов; 3) использование гемосорбционной системы, в которой осуществлялся прямой контакт гепатоцитов с кровью пациента.

В ряде работ сообщается об обнадеживающих результатах применения данного метода в клинической практике. S.Kimoto в 1958 году провел 55-минутную процедуру пациенту, находившемуся в печеночной коме, которую удалось купировать и снизить концентрацию аммиака в крови пациента. В 1978 году Z.Yamazaki опубликовал результаты лечения 10 пациентов с острой печеночной недостаточностью: у 6 пациентов восстановилось сознание, 2 пациента выжили.

В СССР использование изолированных гепатоцитов в экстракорпоральных системах было внедрено в клиническую практику специалистами НИИ трансплантологии и искусственных органов Министерства Здравоохранения СССР

(А.А.Писаревский, Н.Ю.Корухов 1979 –1989), что нашло отражение в научных публикациях по терапии печеночной недостаточности различной этиологии [3,6].

Анализ литературных данных показал, что экстракорпоральная система поддержки печени на основе изолированных гепатоцитов используется как самостоятельный метод, так и в комбинации с другими ЭМЛ (плазмаферез, гемосорбция, гемодиализ) у пациентов с печеночной недостаточностью [15,21,33,43,52].

Однако данный метод имеет ряд недостатков, среди которых отмечается потребность во взвеси гепатоцитов, полученных в стерильных условиях из печени поросят и громоздком оборудовании. Кроме того, при использовании гепатоцитов, фиксируемых на сорбенте, необходимо включение оксигенатора в экстракорпоральный контур, так как отсутствие оксигенатора требует замены гепатоцитов на свежие через каждые 30–35 минут перфузии [12].

Вторым направлением в терапии печеночной недостаточности является создание Молекулярной Адсорбирующей Рециркулирующей Системы (МАРС). Данная система позволяет длительно дополнять функцию печени до тех пор, пока не произойдет регенерация клеток печени или поддержать жизнь пациента в ожидании ортопической трансплантации [32, 36,38,56,59,65].

Поддерживающая терапия МАРС сочетает эффективность сорбции, используемой для удаления альбумин-связанных токсических продуктов и диализа.

Для выполнения этой методики требуется аппарат «искусственная почка» и дополнительное устройство для работы альбуминового контура – монитор МАРС. Через одну часть контура, разделенного альбумин-непроницаемой высокопоточной диализной мембраной, с помощью роликового насоса аппарата «искусственная почка» пропускается кровь.

Во второй части контура циркулирует диализирующий раствор, содержащий 20% альбумин, который приводится в движение роликовым насосом монитора МАРС. После прохождения через контур, альбуминсодержащий раствор восстанавливается путем диализа с последующим прохождением сначала через колонку с угольным сорбентом, а затем через колонку с ионообменными смолами.

МАРС дает возможность селективного удаления альбумин-связанных токсических веществ: аммиака, билирубина, желчных кислот, ароматических аминокислот, которые накапливаются при печеночной недостаточности. По градиенту концентрации альбумин-связанные токсические вещества переходят из крови больного в концентрированный альбуминсодержащий диализирующий раствор. Снижение альбумин-связанных токсических веществ, по литературным данным, приводит к уменьшению уровня интоксикации, тем самым способствуя регенерации печеночных клеток. Следствием этого является повышение уровня протромбина, фибриногена, стабилизация гемодинамики при исходной тенденции к гипотонии [17,19, 42,58,66].

Лечение пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью с помощью терапии МАРС началось в 1993 году. На данный момент лечение проходили всего около 1000 пациентов в 53

медицинских центрах Европы, Северной Америке, Азии [67].

Показаниями для применения терапии МАРС является обострение хронической печеночной недостаточности, острая печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, печеночная недостаточность после операции на печени или первичная дисфункция печеночного трансплантата.

По данным литературы, применение МАРС позволило снизить летальность среди пациентов с гепаторенальным синдромом со 100% до 75%, при обострении хронической печеночной недостаточности – с 50% до 10% [45].

Нами эффективность метода МАРС изучена у 3 больных с острой или хронической печеночной недостаточностью, которым выполнили 6 сеансов терапии МАРС со средней продолжительностью 11,4±1,2 часа. Показаниями для применения МАРС являлись прогрессирование печеночной энцефалопатии, углубление печеночной комы, нарастание холестатического и цитолитического синдромов при неэффективности общепринятых методов лечения.

Проведение процедуры МАРС сопровождалось улучшением биохимических показателей: снижался уровень общего билирубина в 1,7 раза, уменьшалась активность АсТ в 1,6 раза, АлТ в 3,3 раза. Значения протромбинового индекса и фибриногена имели тенденцию к росту. У всех пациентов наблюдали улучшение неврологического статуса: возрастание числа баллов по шкале Глазго с 5,7±0,4 до 10,3±0,9 при коматозных состояниях и регресс энцефалопатии с 4 до 2 ст у больной с циррозом печени.

Во время динамического наблюдения в течение года пациентка с циррозом печени находилась в состоянии компенсации основного заболевания [5].

Таким образом, применение МАРС является перспективным направлением в лечении печеночной недостаточности различной этиологии, так как позволяет компенсировать функцию печени до регенерации печеночных клеток или до подбора оптимального донора [69].

Вместе с тем, новизна метода и ограниченное число больных, получивших лечение с использованием методики МАРС, требует дополнительного изучения эффективности этой процедуры в сравнении с традиционными схемами. Необходимо более подробно изучить влияние МАРС на показатели синтетической и дезинтоксикационной функций печени с целью выработки рекомендаций по оптимальной тактике использования данной методики.

Литература.

- 1.П.А. Воробьев // Прерывистый лечебный плазмаферез. – М: “Ньюдиамед-АО”; 1998. – 204с.
- 2.И.О. Иваников, В.Е. Сюткин, В.М. Говорун // Общая гепатология. – М: МАКС Пресс; 2002. – 112с.
- 3.Н.Ю. Корухов, В.И. Шумаков, А.А. Писаревский Первый клинический опыт применения аппарата “вспомогательная печень”. //Анест. и реаниматол .– 1989. – №5. – с.36 – 40.
- 4.А.Л. Костюченко // Эфферентная терапия. – С-Пб: ИКТ “Фолиант”; 2000. – 432с.

- 5.Д.Е. Кутепов, А.В. Попов, А.Ю. Денисов и др. Использование Молекулярной Адсорбирующей Рециркулирующей Системы в терапии острой и хронической печеночной недостаточности. // Эфферентная Терапия. – 2003. – т.9. – №1. – С.95 – 96.
- 6.М.С. Маргулис, Е.А. Ерухимов, Л.А. Андрейман и др. Гемоперфузия через взвесь живых донорских гепатоцитов при лечении тяжелой печеночной недостаточности. // Хирургия. – 1987. – №2. – с.107 – 110.
- 7.О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, Н.А. Елизарова. Диагностическое значение мониторинга короткоцепочечных жирных кислот при печеночной энцефалопатии. // Клин. Вестн. – 2002. – №1. – с.34 – 38.
- 8.Г.Г. Онищенко Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации. // Медицинская кафедра. – 2002. – №2. – с.18 – 22.
- 9.С.Д. Подымова // Болезни печени. – М: Медицина; 1998. – 704 с.
- 10.Г.А. Рябов, В.Н. Семенов, Л.М. Терентьева // Экстренная анестезиология. – М: Медицина; 1983. – 304с.
- 11.Ш. Шерлок, Дж. Дули // Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ., - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
- 12.В.И. Шумаков, В.С. Арузманов, Н.А. Онищенко и др. Лечение тяжелой печеночной недостаточности перфузией крови больного через взвесь криоконсервированных гепатоцитов. // Хирургия. – 1990. – №2. – с.113 – 116.
- 13.Adham M. Methods of Extracorporeal Liver Support for Treatment of Liver Cell Failure. // J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.39. (Suppl.1). – P.1 – 5.
- 14.Andres T., Cordoba J. Hepatic encephalopathy. // Amer. J. Gastroenterology. – 2001. – Vol.96. – №7. – P.1968 – 1975.
- 15.Arkadopoulos N., Detry O., Rozga J. et al. Liver assist systems: state of the art. // Int. J. Artif. Organs. – 1998. – Vol.21. – №12. – P.781 – 787.
- 16.Aronson L., Gacad R.C., Kaminsky-Russ K. et al. Evidence of gut production of 'endogenous' benzodiazepines: implications for hepatic encephalopathy. // Gastroenterology. – 1996. – Vol.110. – P.1144.
- 17.Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. // Adv. Ren. Replace Ther. – 2002. – Vol.9. – №1. – P.3 – 18.
- 18.Awad S.S., Sawada S., Soldes O.S. et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? // ASAIO J. – 1999. – Vol.45. – №1. – P.47 – 49.
- 19.Awad S.S., Swaniker F., Magee J. et al. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. // Surgery. – 2001. – Vol.130. – №2. – P.354 – 362.
- 20.Azzena G., Morsiani E. Extracorporeal liver support systems. // Ann. Ital. Chir. – 1999. – Vol.70. – №5. – P.647 – 650.
- 21.Bain V.G., Montero J.L., de-La-Mata M. Bioartificial liver support. // Can. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.15. – №5. – P.313 – 318.
- 22.Butterworth R.E., Layrargues G.P. Benzodiazepine receptors and hepatic encephalopathy. // Hepatology. – 1990. – Vol.11. – P.499.
- 23.Chandy T., Rao G.H. Evaluation of hepatic immobilized chitosan- PEG microbeads for charcoal encapsulation and endotoxin removal. // Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol. – 2000. – Vol.28. – №1. – P.65 – 77.
- 24.Chang T.M. Artificial cell biotechnology for medical applications. // Blood Purif. – 2000. – Vol.18. – №2. – P.91 – 96.
- 25.Colombato L., Albillos A., Groszmann R.J. et al. Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. // Hepatology. – 1991. – №15. – P.323-328.
- 26.Conn H.O. Hyperammonemia and intracranial hypertension: Living in wait for patients with hepatic disorders? // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95. – P.814 – 816.
- 27.Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. // Gut. – 2001. – №49. – P.729-737.
- 28.Eiseman B., Norton L., Kralios N.S. Hepatocyte perfusion with a centrifuge. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1976. – Vol.142. – P.21 – 28.
- 29.Epstein M. Hepatorenal syndrome. // Acute Renal Failure. Ed. by J.V. Lazarus & B.M. Brenner. Churchill Livingstone, New York, 1999. – P.253 – 259.
- 30.Gines A., Escorsella A., Gines P. et al. Incidence, predictive factors and prognosis with ascites. // Gastroenterology. – 1993. – №105. – P.229 – 236.
- 31.Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organisation and physiological relevance. // Biochem. J. – 1990. – 267. – №2. – P.281 – 290.
- 32.Horn N., Unger J., Rossaint R. Extracorporeal liver assist devices in acute liver failure. // Anaesthetist. – 1999. – Vol.48. – №6. – P.387 – 394.
- 33.Horslen S.P., Hammel J.M., Fristoe L.W. et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure. // Transplantation. – 2000. – Vol.27. – №10. – P.1472 – 1478.
- 34.Hughes R.D., Williams R. Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure. // Blood Purif. – 1993. – Vol.11. – №3. – P.163 – 169.
- 35.Hui T., Rozga J., Demetriou A.A. Bioartificial liver support. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2001. – Vol.8. – №1. – P.1 – 15.
- 36.Jalan R., Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? // Liver Transp. – 2001. – Vol.7. – №8. – P.713 – 715.
- 37.Kamohara Y., Rozga J., Demetriou A.A. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 1998. – Vol.5. – №3. – P.273 – 285.
- 38.Kapoor D., Williams R., Jalan R. MARS a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system. // Gastroenterology. – 2000. – Vol.119. – №6. – P.1799 – 1800.
- 39.Kawagishi N., Ohkohchi N., Fujimori K. et al. Experience with artificial liver support in 16 living related liver transplant recipients. // Ther. Apher. – 2001. – Vol.5. – №1. – P.7 – 11.
- 40.Kiley J., Welch H., Pender J. et al. Removal of blood ammonia by hemodialysis. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1956. – №91. – P.489 – 490.
- 41.Knell A., Dukes D. Dialysis procedures in acute liver coma. // Lancet. 1976. – №2. – P.402 – 403.
- 42.Lee K.H., Wendon J., Lee M. et al. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal

- albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol.8. – №7. – P.591 – 593.
- 43.Liu J., Jauregui H.O., Faris R.A. et al. Growth and metabolic activity of immortalized porcine hepatocytes in extracorporeal hollow-fiber liver assist devices. // *Artif. Organs.* – 2001. – Vol.25. – №7. – P.539 – 545.
- 44.Mertens P.R., Schonfelder T., Handt S. et al. Long-term extracorporeal bilirubin elimination: A case report on cascade resin plasmapheresis. // *Blood Purif.* – 1998. – Vol.16. – №6. – P.341 – 348.
- 45.Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol.12. (Suppl 17). – P.75 – 82.
- 46.Moore K., Ward P., Taylor G. et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. // *Gastroenterology.* – 1991. – №100. – P.1069 – 1077.
- 47.Morgan M.H., Read A.E., Speller D.C. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. // *Gut.* – 1982. – №23. – P.1 – 7.
- 48.Morsiani E., Pazzi P., Moscioni A.D. et al. In vitro morphological and functional characterization of isolated porcine hepatocytes for extracorporeal liver support: bile acid uptake and conjugation. // *J. Surg. Res.* – 1998. – Vol.79. – №1. – P.54 – 60.
- 49.O'Grady J.G., Gimson A.E.S., O'Brien C.J. et al. Controlled trial of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 94. – P.1186.
- 50.Okamoto K., Kurose M., Ikuta Y. et al. Prolonged artificial liver support in a child with fulminant hepatic failure. // *ASAIO J.* – 1996. – Vol.42. – №3. – P.233 – 235.
- 51.Palmes D., Qayumi A.K., Spiegel H.U. Liver bridging techniques in the treatment of acute liver failure. *J. Invest. Surg.* – 2000. – Vol.13. – №6. – P.299 – 311.
- 52.Pazzi P., Scangliarini R. Artificial liver support systems: state of the art. // *Ann. Ital. Chir.* – 2000. – Vol.71. – №3. – P.319 – 323.
- 53.Plevris J.N., Schina M., Hayes P.S. Review article: the management of acute liver failure // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – 12. – №5. – P.405 – 418.
- 54.Reis J. Bioartificial liver. // *Acta Med. Port.* – 1998. – Vol.11. – №4. – P.359 – 363.
- 55.Riordan S.M., Williams R. Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure. // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol.32. (1 Suppl). – P.63 – 76.
- 56.Rosenthal P. Is there a future for liver-assist devices? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2000. – Vol.2. – №1. – P.55 – 60.
- 57.Schiodt F.V., Atillasoy E., Shakil A.O. et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. // *Liver Transpl. Surg.* – 1999. – Vol.5. – P.29 – 34.
- 58.Schmidt L.E., Svendsen L.B., Sorensen V.R. et al. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. // *Liver Transpl.* – 2001. – Vol.7. – №8. – P.709 – 712.
- 59.Sechser A., Osorio J., Freise C. et al. Artificial liver support devices for fulminant liver failure. // *Clin. Liver Dis.* – 2001. – Vol.5. – №2. – P.415 – 430.
- 60.Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. // *Liver.* – 2002. – Vol.22.(Suppl. 2) – P.5 – 13.
- 61.Shakil A.O., Mazariegos G.V., Kramer D.J. Fulminant hepatic failure. // *Surg. Clin. North. Am.* – 1999. – Vol.79. – №1. – P.77 – 108.
- 62.Shakil A.O., Kramer D., Mazariegos G.V. et al. Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol.6. – P.163 – 169
- 63.Sorkine P., Ben-Abraham R., Brill S. et al. Liver support systems. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2001. – Vol.3. – №1. – P.44 – 49.
- 64.Stange J., Mitzner S.R., Risler T. et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. // *Artif. Organs.* – 1999. – Vol.23. – №4. – P.319 – 330.
- 65.Stange J., Mitzner S.R., Klammt S. et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol.6. – №5. – P.603 – 613.
- 66.Stanger J., Hassanein T.I., Mehta R. et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigation, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. // *Artif. Organs.* – 2002. – Vol.26. – №2. – P.103 – 110.
- 67.Steffen R., Mitzner, Stange J., Peszynski P. Et al. Extracorporeal support of the failing liver. // *Current Opinion in Critical Care.* – 2002. – № 8. – P.171 – 177.
- 68.Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion. // *Ther. Apher.* – 1998. – Vol.2. – №2. – P.129 – 133.
- 69.Ting P.P., Demetriou A.A. Clinical experience with artificial liver support systems. // *Can. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol.14. (Suppl 1) – P. 79 – 84.
- 70.Wilkinson S.P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. // *Gut.* – 1980. – №21. – 545 – 554.

