

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЁННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дмитрий Евгеньевич Кутепов\*

Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ, г. Москва

### Реферат

Смертность при печёночной недостаточности остаётся высокой. В настоящее время основной причиной развития печёночной недостаточности становятся вирусные гепатиты и алкогольное поражение печени. В результате повреждения дезинтоксикационной функции печени развиваются осложнения: печёночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, нарушение гемодинамики. Различные виды экстракорпоральных методов лечения и их комбинации в течение длительного времени применяют в терапии печёночной недостаточности. Условно экстракорпоральные методы можно разделить на две группы: «биологические» и «небиологические». В основу «небиологических» методов заложен принцип использования взвеси живых изолированных гепатоцитов. К «небиологическим» методам относятся гемодиализ, гемофильтрация, плазмообмен, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система, сепарация и адсорбция фракционированной плазмы. Развитие современных технологий позволило совместить в единое целое различные экстракорпоральные методы лечения и создать дополнительный метод терапии печёночной недостаточности — молекулярную адсорбирующую рециркулирующую систему. На сегодняшний день это перспективное направление в лечении печёночной недостаточности, так как позволяет в течение длительного времени компенсировать функции печени до их восстановления или подбора оптимального донора.

**Ключевые слова:** печёночная недостаточность, экстракорпоральные методы лечения, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС).

**EXTRACORPORAL METHODS FOR LIVER FAILURE TREATMENT** D.E. Kutepov. *Clinical hospital №1 of the Russian Federation Presidential Executive Office, Moscow, Russia.* A mortality rate in patients with liver failure remains high. Currently the main causes for liver failure are viral hepatitis and alcoholic liver disease. As a result of liver detoxification malfunction a number of complications, including hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, circulatory disorders develop. Different types of extracorporeal therapies and their combination are used to treat the liver failure for a long time. Figuratively, extracorporeal liver support systems can be divided into two groups: biological and non-biological. Biological methods are based on the use of isolated hepatocytes suspension. Non-biological methods include dialysis, hemofiltration, plasma exchange, hemosorption. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) and fractionated plasma separation and adsorption (FPSA or Prometheus). Modern technologies allowed to combine liver support systems into a whole and to create an additional method of liver failure treatment — Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Currently, MARS is a promising trend of liver failure treatment, as it allows support the liver function for a long time until restored or an optimal donor will be found. **Keywords:** liver failure, extracorporeal therapy, Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS).

В настоящее время заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности и смертности. Следует отметить, что почти половина больных — люди трудоспособного возраста. Рост смертельных исходов при печёночной недостаточности (ПечН) обусловлен высоким потреблением алкоголя и его суррогатов, а также увеличением заболеваемости вирусными гепатитами среди населения.

Смертность от заболеваний печени в результате различных причин остаётся высокой и достигает 90%, несмотря на современные возможности интенсивной терапии [7, 22].

Патология печени — серьёзная проблема здравоохранения в России и за рубежом. В результате исследований, проведённых Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 43 стран региона уровень 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 100 000 населения.

Среди причин, приводящих к развитию

ПечН, серьёзной проблемой остаются вирусные гепатиты, несмотря на принятые меры в предотвращении инфицирования донорского материала. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, регистрируют приблизительно 50 млн заболевших гепатитом В, около 2 млн человек умирают, а больных гепатитом С насчитывается от 100 до 200 млн человек. На втором месте среди причин развития ПечН — алкогольное поражение печени [3, 8, 9].

ПечН возникает при гепатитах, циррозе печени, заболеваниях желчевыводящих путей, злокачественных поражениях гепатопанкреатодуоденальной зоны, абсцессах печени. ПечН может развиваться при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, сердце и магистральных сосудах [9, 11].

В клинической практике описаны случаи развития ПечН, вызванной галоганом, энфлураном, изофлураном, особенно при повторном их применении [7]. Лекарственные препараты, такие как анальгетики, антиаритмические препараты, метаболизируются в печени и тоже могут вызвать ПечН [8, 11]. Широко известна гепатотоксичность яда бледной поганки, хлороформа, четырёххлористого углеводорода, соединений

Адрес для переписки: em1@volynka.ru

фосфора. Эти вещества вызывают некроз гепатоцитов, что приводит к развитию ПечН.

В результате повреждения печени происходит накопление в крови токсичных продуктов, представленных водорастворимыми (аммиак, фенилаланин, тирозин) и связанными с альбумином (жирные кислоты, эндогенные бензодиазепины, жёлчные кислоты, билирубин, ароматические соединения, эндогенные вазодилататоры) токсинами [21]. Данные вещества становятся причиной развития прогрессирующей желтухи, печёночной энцефалопатии (ПЭ), гепаторенального синдрома, нарушения гемодинамики и во многих случаях полиорганной недостаточности [7, 9, 11, 21].

Патогенез ПЭ и печёночной комы изучен мало. Среди теорий о причинах развития ПЭ и комы наибольшее распространение получили теории, связанные с дисфункцией нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [6, 8, 10, 12, 17].

Токсическая теория связывала развитие ПЭ с образованием аммиака в толстой кишке из продуктов белкового распада под действием микрофлоры. При сохранённых функциях печени аммиак по воротной вене поступает в печень, где образуется мочевины. В результате поражения печени скорость метаболизма аммиака значительно снижается. Он попадает в общий кровоток по портокавальным анастомозам и проникает через гематоэнцефалический барьер, приводя к отёку и повреждению астроцитов. Кроме того, аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот в центральную нервную систему. Данные кислоты оказывают неблагоприятное влияние на постсинаптические структуры мозга.

Теория ложных нейротрансмиттеров объясняет развитие ПЭ и комы повышенным катаболизмом белка и накоплением в крови ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Ароматические аминокислоты поступают в головной мозг и вызывают торможение ферментной системы, в результате происходит угнетение нервной системы с развитием ПЭ.

Третьей теорией является теория усиленной ГАМК-эргической передачи. В результате ПечН образующаяся в кишечнике ГАМК по шунтам попадает в кровоток, а затем в головной мозг, приводя к развитию ПЭ [8, 15, 19].

Ряд авторов указывают, что при поражении печени возникают нарушения со стороны иммунной системы, это отражается повышением в крови уровня цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, которые усиливают эффект повреждения гепатоцитов [15].

Обобщая полученные данные, можно отметить, что в результате развития ПечН происходит поражение центральной нервной системы, которое характеризуется широким спектром неврологических симптомов (изменение интеллекта, психики, моторно-вегетативной деятельности) от

лёгких проявлений до выраженного делирия и комы. Кроме специфических неврологических эффектов, происходит развитие полиорганной недостаточности, что может стать непосредственной причиной смерти [2, 9, 11].

Единственным радикальным методом постоянного замещения функций поражённой печени на данный момент служит ортотопическая пересадка печени больному с ПечН. Однако в научных публикациях отмечают, что часть больных погибают, не дождавшись данной операции. Причиной этого является возрастающее несоответствие между количеством доноров и реципиентов. Другие важные проблемы – значительные экономические затраты, связанные с трансплантацией печени, необходимость длительного приёма иммунодепрессантов и их побочные реакции [7].

В настоящее время можно считать, что основные цели терапии при ПечН – поддержание функций печени, предупреждение или сведение к минимуму развития вторичных осложнений со стороны органов и систем. Одна из главных задач лечения – возможность создания условий для регенерации гепатоцитов. Потенциально эффективными методами терапии при ПечН являются экстракорпоральные методы лечения, которые стали неотъемлемым компонентом терапии пациентов, находящихся в критических состояниях.

Существующие методы экстракорпоральной поддержки можно условно разделить на две группы: «биологические» и «небиологические» [7, 22].

Одним из направлений была разработка способов использования взвеси живых изолированных гепатоцитов для временного органозамещения при ПечН. По мнению исследователей, в плане видовой специфичности предпочтение отдавалось гепатоцитам свиньи или обезьяны. В ходе многочисленных экспериментальных работ было установлено, что гепатоциты свиньи способны утилизировать билирубин, жёлчные кислоты и аммиак [14, 22, 29].

Полученные положительные результаты дали толчок к созданию различных вариантов экстракорпоральных систем поддержки печени, которые получили такие названия, как «вспомогательная печень» (Корухов Н.Ю., 1983–1989), «вспомогательная искусственная печень» (Yamazaki Z., 1978). Основными вариантами использования изолированных гепатоцитов в клинике были следующие:

- использование центрифужной системы, в которой осуществлялся прямой контакт гепатоцитов с плазмой пациента;
- использование полупроницаемой мембраны, которая отделяла кровь пациента от гепатоцитов;
- применение гемосорбционной системы, в которой осуществлялся прямой контакт гепатоцитов с кровью пациента.

За последние 50 лет было испробовано боль-

шое количество «биологических» систем поддержки печени. В научной литературе можно встретить упоминания о применении таких «биологических» систем, как HapatAssist («Arbion Systems Inc», Allendale, NJ), АМС-BAL (Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды), экстракорпоральный модуль поддержки печени (Modular Extracorporeal Liver Support – MELS), биоискусственная поддерживающая система печени (Bioartificial Liver Support System – BLSS) и другие «биологические» системы [14, 22, 29, 30].

В СССР использование изолированных гепатоцитов в экстракорпоральных системах было внедрено в клиническую практику специалистами Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР (Писаревский А.А., Корухов Н.Ю., 1979–1989), что нашло отражение в научных работах по терапии ПечН различной этиологии [3, 5, 10].

Однако данный метод имеет ряд недостатков, среди которых отмечают потребность во взвеси гепатоцитов, полученных в стерильных условиях из печени поросят, и громоздкое оборудование. Использование гепатоцитов, фиксируемых на сорбенте, требует включения оксигенатора в экстракорпоральный контур, так как при отсутствии оксигенатора необходима замена гепатоцитов на свежие через каждые 30–35 мин перфузии [14].

«Небиологические» методы построены на процессах адсорбции и фильтрации, они замещают детоксикационную функцию печени. К данному типу относятся гемодиализ (ГД), гемофильтрация, плазмообмен, гемосорбция, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (FPSA, или Prometheus).

ГД практической моделирует основные механизмы нормального функционирования почки – фильтрацию и реабсорбцию, что и обеспечивает выведение водорастворимых веществ. ГД, применяемый у пациентов с почечной недостаточностью, также был использован в терапии больных с ПечН [22]. Первое применение ГД в терапии ПечН относится к 1956 г. После процедуры происходило снижение концентрации аммиака в крови, это вело к уменьшению степени ПЭ у 4 из 5 больных. Однако выживаемость не повышалась, что было связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только водорастворимые токсины с малым молекулярным весом. Это приводит к уменьшению проявления ПЭ, но не влияет на количество смертельных исходов у больных с ПечН [22]. Кроме того, применение ГД у больных с тяжёлым течением ПечН может сопровождаться значительным количеством осложнений, в том числе артериальной гипотензией, плохо поддающейся коррекции, что и сводит на нет применение диализа.

В 1976 г. Р. Орлоп и соавт. с целью повышения эффективности ГД предложили новую диализную мембрану, позволяющую удалять высоко-

молекулярные субстанции с массой 5000 Да. В последующем метод, основанный на конвекционном переносе воды, низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану с внутривенным замещением сбалансированным кровезаменяющим раствором, получил название «гемофильтрация». Поскольку объём вводимой жидкости при гемофильтрации во много раз превышает объём циркулирующей крови, считают, что положительный эффект достигается за счёт детоксикации тканевого и внутриклеточного пространств, из которых по градиенту концентрации токсические вещества перемещаются в сосудистое русло. Клиническими эффектами применения гемофильтрации можно считать удаление аммиака, меркаптанов и жирных кислот. Тем не менее, результаты использования гемофильтрации для лечения ПечН нельзя признать удовлетворительными. Так, из 24 больных, у которых использовали гемофильтрацию, выжили только 5, а остальные погибли в результате прогрессирования ПечН [24].

Начиная с 60-х годов XX века, гемосорбцию широко использовали у больных с ПечН [5, 7]. Она обладает способностью адсорбировать различные токсические вещества, которые вызывают симптомы ПечН.

Ю.М. Лопухин и соавт. (1985) отмечали, что существенное препятствие к применению гемосорбции – травма форменных элементов крови, особенно тромбоцитов (снижение уровня тромбоцитов может составлять от 15 до 50% исходного уровня), во время перфузии через сорбент, что создаёт опасность развития тяжёлых осложнений и может привести к «тромбозу» сорбента.

Плазмообмен – метод, позволяющий отделить плазму от форменных элементов крови. В качестве замещения используют свежемороженную плазму и альбумин. Бесспорно, плазмообмен служит более эффективным методом по сравнению с ГД, так как в состоянии удалять широкий спектр токсических веществ, включая связанные с альбумином токсины (снизить уровень билирубина, ароматических аминокислот). Исследования показали, что плазмообмен уменьшает проявления интоксикации, снижает степень ПЭ [29]. По данным F.S. Larsen и соавт. (2010), выживаемость в группе, где проводили плазмообмен, была выше, чем в группе со стандартной медикаментозной терапией (58,7 против 47,8%) [18].

Однако проведение плазмообмена требует значительного количества донорской плазмы, что может привести к развитию иммунологических реакций и повышает риск инфицирования больного вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом, вирусом герпеса [29].

Несмотря на положительные клинические и лабораторные эффекты, смертность при острой ПечН оставалась высокой, и выживаемость при хронической ПечН оказывалась низкой. Причиной высокой смертности было выполнение

вышеперечисленными экстракорпоральными методами лечения только дезинтоксикационной функции печени с отсутствием избирательной селективности к токсическим веществам. Кроме того, часть широко используемых методов детоксикации даёт ряд отрицательных эффектов.

Отсутствие достаточно эффективных способов лечения тяжёлых форм ПечН привело к поиску новых методов детоксикации, способных вывести больного из состояния ПечН и затем длительно дополнять функции сохранившейся части печени до возможного восстановления деятельности органа.

Развитие современной технологии позволило соединить вместе экстракорпоральные методы лечения и создать дополнительный метод лечения острой или хронической ПечН. В настоящее время в терапии ПечН используется FPSA (Prometheus) и альбуминовый диализ или MAPC.

Предпосылками для создания новых методов послужили сведения о том, что альбумин является специфическим переносчиком токсинов в крови, и результаты лабораторных исследований этого процесса. В экспериментальных работах было показано, что даже молекулы, тесно связанные с альбумином, например неконъюгированный билирубин, могут быть удалены путём диализа при использовании специфических альбумин-непроницаемых диализных мембран и диализного раствора, содержащего альбумин [16, 20].

В исследованиях *in vitro* с использованием меченого альбумина было продемонстрировано, что токсины проходят через мембрану и, достигая диализного раствора, связываются альбумином. Движущей силой массивного транспорта альбумин-связанных молекул из крови через мембрану служит большая доступность свободных мест связывания на молекулах высокоочищенного альбумина в камере диализата [20]. Альбумин в рассматриваемой ситуации выступает в роли специфического молекулярного адсорбента, который восстанавливается в непрерывном режиме. Благодаря притягивающему эффекту альбумина, достигается удаление связанных с альбумином токсинов, таких как жёлчные кислоты, билирубин, ароматические аминокислоты, триптофан, жирные кислоты с короткой и длинной цепью, бензодиазепиноподобные субстанции, являющиеся основными компонентами, обуславливающими эндогенную интоксикацию при ПечН, которые невозможно удалить в процессе ГД и гемофильтрации [4, 26, 27].

Prometheus (Фрезениус, Германия) сочетает сепарацию и адсорбцию фракционированной плазмы с ГД. Первое использование FPSA относится к 1999 г. [13]. Система Prometheus состоит из двух экстракорпоральных контуров: контура циркуляции крови и контура циркуляции плазмы. Сепарация плазмы происходит с помощью высокопроницаемого фильтра. Мембрана проницаема для молекул с массой 250 кДа, то есть для альбумина (коэффициент просеивания 0,6).

Клиническое использование системы Prometheus показало, что во время процедуры удаляются билирубин, жёлчные кислоты, креатинин, мочевины и аммиак [13, 19, 25].

Вторым направлением стало создание MAPC. Эта система была разработана в начале 90-х годов XX века в городе Росток (Германия). Она позволяет длительно дополнять функции печени до тех пор, пока не произойдёт регенерация гепатоцитов, или поддерживать жизнь пациента в ожидании ортотопической трансплантации [26–28, 31].

Для проведения данной терапии нужны аппарат «искусственная почка» и дополнительное устройство для работы альбуминового контура – монитор MAPC. Кровь в контуре приводится в движение с помощью роликового насоса аппарата «искусственная почка». Кровь пропускается через альбумин-непроницаемую высокопоточную диализную мембрану. Диализирующий раствор, содержащий 20% альбумина, который находится в замкнутом контуре, приводится в движение роликовым насосом монитора MAPC. Альбумин-содержащий диализат восстанавливается путём диализа с последующим прохождением сначала через колонку с угольным сорбентом, а затем через колонку с ионообменными смолами.

Первое упоминание о клиническом использовании относится к 1996 г. В 1999 г. J. Stange и соавт. представили данные о применении MAPC у 13 пациентов с декомпенсацией хронической ПечН. Авторы описали эффекты в виде снижения уровня билирубина, жёлчных кислот и регресс ПЭ. Снижение уровня связанных с альбумином токсинов в крови больного приводит к уменьшению уровня интоксикации, тем самым способствуя регенерации печёночных клеток [16, 20, 23, 26, 27].

В 2002 г. в медицинском журнале «Liver» были опубликованы результаты анализа лечения 176 пациентов с ПечН на основе международного регистра по изучению эффективности MAPC [28]. Авторы статьи показали, что MAPC служит безопасным и эффективным методом терапии, позволяющим снизить летальность при различных формах ПечН. Начиная с первых публикаций, общее количество сеансов MAPC превысило 20 000 у более 5000 больных с ПечН [29].

В России включение методики MAPC в комплексную терапию больных с ПечН началось с 2002 г. Следует отметить, что первые процедуры MAPC продемонстрировали уникальные свойства данного метода. Это проявлялось положительными результатами терапии тяжёлой группы больных с ПечН, которые исходно имели неблагоприятный прогноз. У большинства больных наблюдали регресс ПЭ, снижение уровня билирубина. Дополнительно были отмечены положительная динамика в показателях коагулограммы и стабилизация гемодинамики [1, 4].

В последующие годы количество российских клиник, оснащённых системами для проведения альбуминового диализа, увеличилось. Воз-

росло и число больных с ПечН, которым были проведены процедуры МАРС-терапии. Анализ публикаций по данной тематике отечественных авторов показывает, что у специалистов, работающих в данной области, появился определённый опыт использования МАРС в терапии ПечН [4].

Основная стратегия лечения на данный момент заключается в поддержании утраченных функций печени до возможной спонтанной регенерации печени или до трансплантации. Развитие современной медицины в области экстракорпоральной детоксикации предоставляет возможность успешного лечения крайне тяжёлого контингента подобных пациентов. Однако эффективность методов экстракорпоральной поддержки ограничена способностью каждого из рассмотренных методов удалять различные группы токсических веществ.

На сегодняшний день МАРС является перспективным направлением в лечении ПечН различной этиологии, так как позволяет в течение длительного времени компенсировать функции печени: до восстановления утраченных функций или до подбора оптимального донора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Гентнер Р.А. и др. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — №2. — С. 78–83.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. — М.: М-Вести, 2005. — 536 с.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.
4. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Попов А.В. и др. Роль и место альбуминового диализа в лечении больных с печёночной недостаточностью // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — №2. — С. 53–58.
5. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
6. Надинская М.Ю. Печёночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению // Consil. Med. — 2004. — №2. — С. 12–16.
7. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печёночная недостаточность: современные методы лечения. — М.: МИА, 2009. — 240 с.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
9. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб.: Диалект; М.: Бином, 2005. — 864 с.
10. Топорков А.С. Комплексная терапия печёночной энцефалопатии // Consil. med. Приложение хирургия (2). — 2005. — №2. — С. 48–51.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 864 с.
12. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: the concept of synergism // Hepatol. Reseach. — 2008. — Vol. 38, N 1. — P. 116–121.
13. Dethloff T., Tofteng F., Frederiksen H.-J. et al. Effect Prometheus liver assist system on systematic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 13. — P. 2065–2071.
14. Di Nicuolo G., van de Kerkhove M.P., Hoekstra R. et al. No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver // Xenotransplant. — 2005. — Vol. 12, N 4. — P. 286–292.
15. Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy // Metabol. Brain Dis. — 2012. — Vol. 27. — P. 51–58.
16. Gaspari R., Avolio A.W., Zileri Dal Verme L. et al. Molecular adsorbent recirculating system in liver transplantation: safety and efficacy // Transplant. Proc. — 2006. — Vol. 38. — P. 3544–3551.
17. Häussinger D. Hepatic encephalopathy // Acta Gastro-Enterol. Belg. — 2010. — Vol. 73. — P. 457–464.
18. Larsen F.S., Schmidt L.E., Wendon J. et al. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure // Hepatol. — 2010. — Vol. 52. — P. 376A 114.
19. Méndez M., Méndez-López M., López L. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy model show reversal learning impairment and dysfunction of neural activity in the prefrontal cortex and regions involved in motivated behavior // J. Clin. Neuroscience. — 2011. — Vol. 18, N 1. — P. 690–694.
20. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation // ASAIO. — 2009. — Vol. 55. — P. 498–502.
21. Nadalin S., Heuer M., Wallot M. et al. Paediatric acute liver failure and transplantation: the University of Essen experience // Transpl. Int. — 2007. — Vol. 20. — P. 519–527.
22. Nevens F., Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure // Clin. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 26. — P. 17–26.
23. Novelli G., Rossi M., Pretagostini M. et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS // Transplant. Proc. — 2005. — Vol. 37. — P. 2557–2559.
24. Opolon P. High-permeability membrane hemodialysis and hemofiltration in acute hepatic coma: experimental and clinical results // Artif. Organs. — 1979. — Vol. 3. — P. 354–360.
25. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al. Prometheus — a new extracorporeal system for the treatment of liver failure // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39, N 6. — P. 984–990.
26. Sen S., Davies N.A., Mookerjee R.P. et al. Parhophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized, controlled study // Liver transplant. — 2004. — Vol. 10, N 9. — P. 1109–1119.
27. Stefoni S., Coli L., Bolondi L. et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative result in 22 patients // Int. J. Artif. Organs. — 2006. — Vol. 29. — P. 207–218.
28. Steiner C., Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry // Liver. — 2002. — Vol. 22, N 2. — P. 20–25.
29. Tritto G., Davies N.A., Jalan R. Liver replacement therapy // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 33, N 1. — P. 70–79.
30. Van de Kerkhove M.P., Di Florio E., Scuderi V. et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver // Int. J. Artif. Organs. — 2002. — Vol. 25, N 10. — P. 950–959.
31. Wauters J., Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options // Liver International. — 2011. — Vol. 31. — P. 9–12.