

QARACİYƏRİN MÜVƏQQƏTİ ƏVƏZETMƏ ÜSULLARI

GİRİŞ

Qaraciyərin funksiyasını əvəz etmək üçün məlum olan müalicə üsulları prinsipial olaraq iki qrupa ayrılır: *daimi və müvəqqəti əvəzedicilər*.

Daimi əvəzetmə qaraciyərin geriye dönməyən və son dövr xəstəliklərində (metabolik defisitlər, sirroz, hepatosellular xərçəng və s) xəstəni həyat boyu qaraciyərlə təmin etmək məqsədi ilə həyata keçirilir. Bunun üçün xəstəyə sağlam qaraciyər köçürülür.

Qaraciyərin **müvəqqəti əvəz edilməsi** kəskin, kəskinləşmiş, postrezeksiyon qaraciyər yetməzliyində və birincili qraft yetməzliyində tətbiq edilir və xəstənin öz qaraciyərinin regenerasiyasına və ya transplantasiyaya qədərki müddətdə qaraciyər funksiyasını əvəz etmək məqsədi daşıyır. Buna körpü müalicəsi, köməkçi və ya dəstəkçi qaraciyərlər də deyilir.

Məlumdur ki, kəskin qaraciyər yetməzliyi parenximanın massiv nekrozu ilə başlayan xəstəlikdir və əksər hallarda progressiv şəkildə davam edərək (60-80%) ölümə nəticələnir, az hallarda (20%) isə qaraciyər regenerasiya edərək özünü bərpa edir. Bu xəstəlikdə qaraciyərin əksər funksiyalarının ciddi azalması ilə yanaşı gedən sepsis və toksikoz

multiorqan yetməzliklərinə gətirib çıxarır. Hazırda progressiv gedişli formada yeganə müalicə qaraciyər transplantasiyasıdır. Xəstəni transplantasiyaya qədərki müddətdə yaşatmaq və ya regenerasiyaya qədərki müddətdə dəstəkləmək üçün qaraciyəri müvəqqəti əvəz etmək kəskin qaraciyər yetməzliyinin əsas müalicə prinsipidir.

Hazırda qaraciyəri müvəqqəti əvəz etmək üçün istifadə olunan intra- və ekstrakorporal köməkçi qaraciyər sistemlərini təbiətlərinə görə **beş qrupa ayırmaq** olar (*Cədvəl 1*). Köməkçi qaraciyər sistemlərinin çoxsaylı olmasının başlıca səbəbi qaraciyər kimi polifunksional orqanın əvəz edilməsinin çətinliyi və bu sahədə mükəmməl bir əvəzləyicinin olmamasıdır. Digər orqanlardan fərqli olaraq qaraciyərin bir yox, bir neçə əsas funksiyaları var. Məsələn, ürəyin əsas funksiyası körük, ağciyərin əsas funksiyası ventilyasiya, böyrəyin əsas funksiyası ifrazat olduğu üçün bunların süni yolla əvəz edilməsi də asandır. Qaraciyərin isə detoksikasiya, sintez, metabolism, sekresiya kimi əsas funksiyaları olduğu üçün bunları əvəz etmək asan olmur. *Süni qaraciyər sistemlərində* xəstənin qanı və ya plazması mexaniki, süzmə absorbsiya və ya

Cədvəl 1. Müvəqqəti qaraciyər əvəzediciləri**Intrakorporal köməkçi qaraciyərlər**

Yardımcı qaraciyər köçürülməsi
Hepatosit köçürülməsi

Ekstrakorporal köməkçi qaraciyərlər

Süni detoksikasiya sistemləri
Biosüni qaraciyər sistemləri
Ksenoqaraciyər perfuziyası

diffuziya yolu ilə toksinlərdən təmizlənir (**Şəkil 1**). Bu məqsədlə ümumi detoksikasiya üsulları (plazmoferez, plazmosorbsiya, hemokarboperfuziya) və ya spesifik sistemlər (MARS, Prometheus) istifadə edilir.

Biosüni qaraciyər sistemləri hepatositlərlə doldurulmuş bioreaktorlardan ibarətdir və qan və ya plazma bu filtirlərdən keçdikdə həm təmizlənir, həm də müəyyən qədər sintez və metabolizm həyata keçirilir (**Şəkil 1**).

Ksenoqaraciyər perfuziyasında xəstə qanı heyvan qaraciyərlərindən (adətən donuz qaraciyəri) keçirilir. Bu vaxt detoksikasiya, sintez və metabolizmlə yanaşı müəyyən qədər sekresiya funksiyası da əvəz edilir.

Hepatosit köçürülməsində xəstənin dalağına, qaraciyərinə, izolə bağırsağ ilgəyinə insan və ya donuz hepatositləri yeridilir.

Yardımcı qaraciyər köçürülməsində, əlavə qaraciyər xəstənin qaraciyərinin yanına və ya rezeksiya olunan payının yerinə köçürülür.

SÜNİ DETOKSİKASIYA SİSTEMLƏRİ

Süni və ya qeyri-bioloji təmizləmə sistemləri qaraciyərin detoksikasiya funksiyasını müvəqqəti əvəz etmək üçün istifadə olunur. Müxtəlif tərkibli və təbiətli toksinlər suda həll olan, proteinlərlə birləşmiş və yağda həll olan formada olurlar. Kiçik molekullu metabolitlər (sidik cövhəri, ammonium, bilirubin-qlukronid, öd turşuları, laktat və

s.), elektrolitlər və bəzi zülallar adətən plazmada həll olunmuş və ya sərbəst şəkildədir. Yağda həll olunan toksinlər isə əsasən qan hüceyrələrinin membranına və ya proteinlərə birləşmiş şəkildə olurlar. Bir çox zülal tərkibli “toksinlərin” və yağlı maddələrin əksəriyyəti universal transport zülalı olan albuminlə birləşərək dövr edirlər. Bunlara ümumi adla orta və kiçik çəkili molekullar deyilir. Bu qrup maddələr sitokin, böyümə faktoru və s. kimi funksiya da daşıya bilirlər. Hazırkı detoksikasiya cihazlarının iş prinsipi toksinləri qandan və ya plazmadan çıxarmağa əsaslanmışdır və bunun üçün aşağıdakı təmizləmə üsulları istifadə olunur.

Dializ üsulu diffuziya hadisəsinə əsaslanır: suda həll olan maddələr osmotik qradientə görə qandan və yarımkəçirici membrandan dializata diffuziya edir. Ən qədim üsul olan dializ hazırda böyrək yetməzliyində geniş tətbiq olunur.

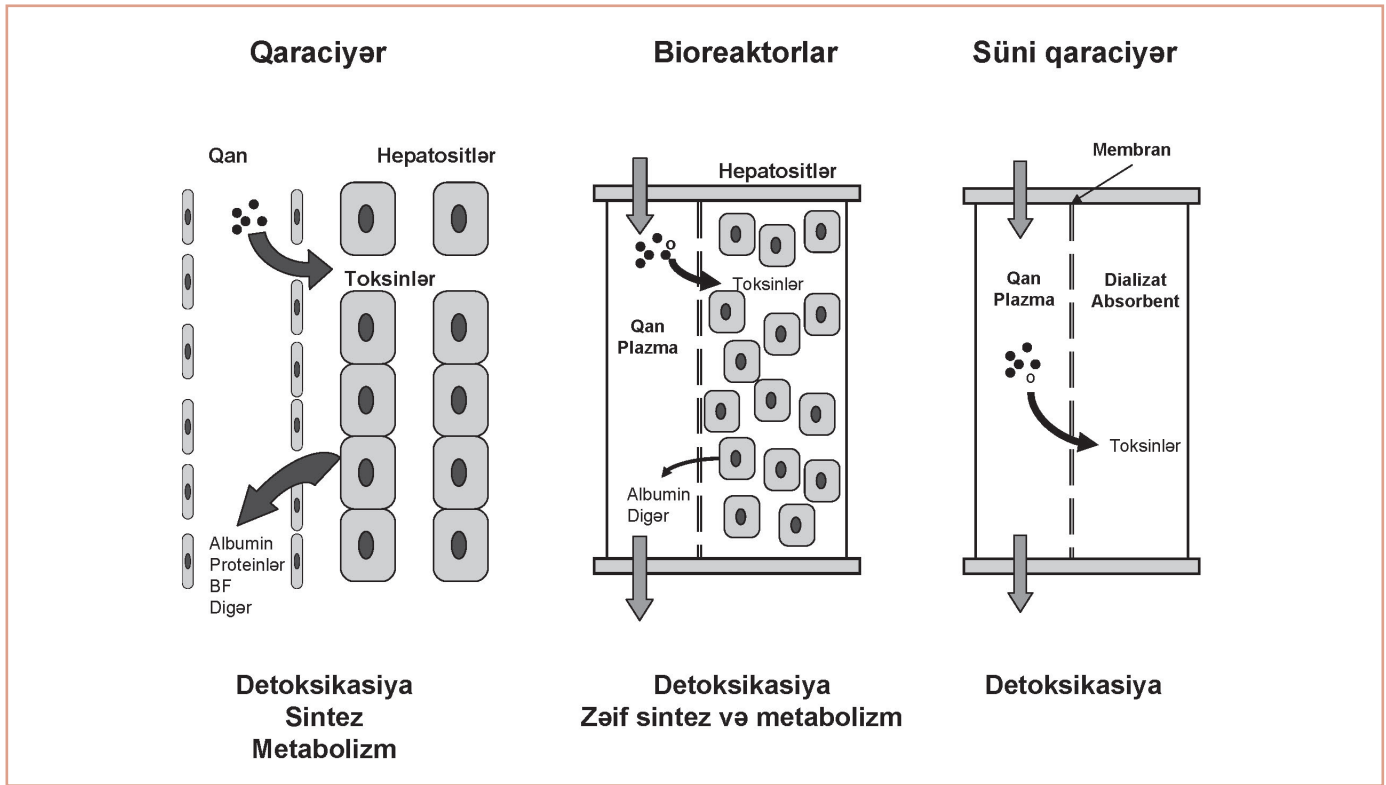
Filtirasiya-süzmə üsulunda qan mikrodəlikləri olan süzgülərdən keçirilir və dəlikdən keçə bilən molekullar süzülərək çıxır. Hemofiltirasiya, plazmofiltirasiya, albumin filtrasiyası buna aiddir. Filtirlərin dəliyinin ölçüsündən asılı olaraq süzülən molekullar da dəyişə bilər.

Mexaniki çıxarma üsulunda toksinlər qanla və ya plazma ilə birlikdə vücutdan çıxarılıb atılır, əvəzinə təzə qan və ya plazma verilir. Qan və plazma mübadiləsi (plazmoferez) buna aiddir.

Absorbsiya üsulunda qan və ya plazma birləşdirici qabiliyyəti yüksək olan maddələrdən keçirilir və toksinlər bu absorbentlərə yapışaraq qalır. Absorbent maddə kimi kömür, selluloza, albumin və qətran geniş istifadə edilir. Hemo-plazmosorbsiya bunun klassik nümunələridir.

Hazırda süni təmizləmə sistemlərinin çoxsaylı növləri var. Bunların bəzilərinə bir, bəzilərinə isə bir neçə təmizləmə üsulundan istifadə edilir (**Cədvəl 2**).

Mövcud detoksikasiya üsullarının demək olar ki, hamısı kəskin qaraciyər yetməzliyində sınaqdan keçirilmişdir. Bunlardan bəziləri az effek-



Şəkil 1. Süni və biosüni qaraciyər əvəzedicilərin sxematik görünüşü

tiv olduqları üçün, bəziləri isə, ağırlaşmalarının çox olduğuna görə tərک edilmişdir. Günümüzdə qaraciyər yetməzliyində ən çox tətbiq edilən və ya araşdırılan süni detoksikasiya sistemlərinə albumin dializi, molekulyar absorbent resirkulyasiya sistemi (MARS) və süzölmüş plazmanın absorbsiya sistemi (Prometeus) aiddir. **SEPET (Aribos sistemi, qan filtrasiya edilir və 100 kD-a qədər olan molekulalar çıxarılır) və qaraciyər dializ sistemi (Biologic-DT, təmizləmə üçün kömür və kation qətran absorbentləri tətbiq edilir)** kimi detoksikasiya sistemlərinin yeni variantları araşdırılmaqdadır.

Sadə albumin dializi

Sadə albumin dializi (SPAD cihazı – Single Pass Albumin Dialysis) cihazının işləmə prinsipi veno-venoz hemodializlə eynidir, fərqi ondan ibarətdir ki, dializat kimi albumin məhlulu istifadə edilir. Böyük dəlikləri olan və hemodiafiltr adlanan membranın bir tərəfindən xəstənin qanı, digər

tərəfindən isə albumin tərkibli dializat keçirilir. Bu dializatı hazırlamaq üçün 4,5 litrlik bikarbonat buferinin 1 litri çıxarılıb yerinə 1 litr 20% albumin məhlulu qoyulur və 5% albuminli dializat alınır. Xəstəyə yavaş rejimdə (1-2 litr/saat) hemodializ edilir və cihazdan çıxan dializat atılır. Bu üsulla plazmada sərbəst şəkildə olan maddələr (bilirubin, kreatinin, sidik cövhəri, ammonium, dəmir, mis və s.), bəzi kiçik və orta molekulalı zülallar (sitokinlər, böyümə faktorları və s.) filtirdən keçərək dializata diffuziya edir, buradan da albuminlə birləşərək və ya sərbəst şəkildə atılırlar.

Sadə və nisbətən ucuz olması sadə albumin dializinin müsbət, qeyri-spesifikliyi, albumin itkisi və təkcə detoksikasiya etməsi isə çatışmayan cəhətləridir.

Molekulyar absorbentin resirkulyasiya sistemi (MARS)

MARS cihazı çox üsullu və çox mərhələli detoksikasiya sistemi olub, təmizləmə üçün dia-

Cədvəl 2. Qeyri-bioloji qaraciyər əvəzediciləri

| Təmizləmə mexanizmi | Detoksikasiya metodu |
|----------------------------|--|
| Mübadilə | Qan dəyişdirmə Plazma dəyişdirmə (plazmoferez) |
| Dializ | Hemodializ Plazmodializ Sadə albumin dializi |
| Filtirasiya | Hemofiltrasiya Plazmofiltrasiya Albumin filtrasiyası SEPET |
| Absorbsiya | Hemosorbsiya Plazmosorbsiya Qaraciyər dializ sistemi (Biologic-DT) |
| Çoxlu təmizləmə sistemləri | MARS Prometeus |

liz və absorbsiya üsulları istifadə edilir. Cihazın işləmə qaydası aşağıdakı kimidir: qan albuminli membranla və albumin dializatı ilə təmas etdirilir, toksinli albumin dializatı əvvəlcə adi bikarbonatlı dializatsdan sonra kömürdən və qətrandan keçirilərək təmizlənir və təmizlənən albumin dializatı geriye qaytarılaraq dializ üçün yenidən istifadə olunur (*Şəkil 2*). Beləliklə, toksinlər qandan albumin dializatına, albumin dializatından adi dializata və sorbentlərə keçirilir. Bu üsuldə əsasən plazmada həll olan kiçik və orta molekul-yar metabolitlər və zülallar qandan təmizlənir. Albumin dializatının (20%-li 600 ml albumin) təmizlənərək yenidən istifadə olunması MARS-ın önəmli cəhətidir.

MARS üçün hemodializ cihazından və buna əlavə olunmuş sirkulyasiya və filtirlər kompleksindən istifadə olunur.

Randomizə tədqiqatlar göstərir ki, MARS klinik və biokimyəvi göstəriciləri yaxşılaşdırır, xəstənin ömrünü uzatmağa imkan verir, lakin sağalma hallarını dəyişdirmir. MARS transplantasiya gözləyən dekompensasiyalı xəstələrdə daha faydalı kimi görünür. Bahalı olması (albu-

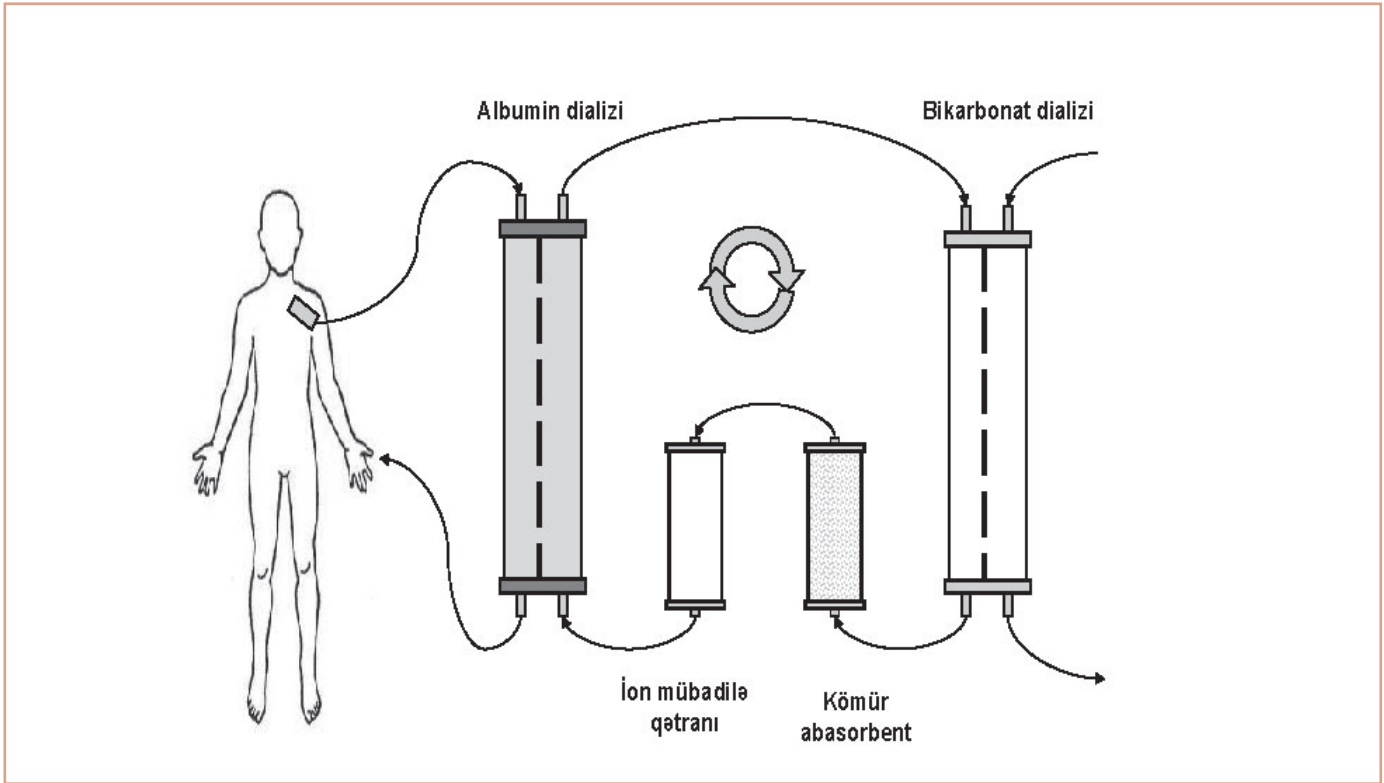
min dializatı, karbon filtri, qətran-anion filtri, adi dializat, hemodializ dəsti) və sağalma hallarına ciddi təsir göstərməməsi bu üsulun geniş tətbiqini əngəlləyən önəmli amillərdir.

Süzülmüş plazmanın absorbsiya sistemi (Prometeus)

Prometeus adlanan cihazda da çoxpilləli və çox mərhələli detoksikasiya həyata keçirilir: filtrasiya, absorbsiya və dializ.

Bu cihazın işləmə qaydası aşağıdakı kimidir: qandan albumin fraksiyası filtrasiya edilir, albumin fraksiyası sorbentlərdən (qətran və anion mübadiləsi) keçirilərək təmizlənir, təmizlənmiş albumin fraksiyası qana qaytarılır və nəhayət tam qan adi dializdən keçirilir. Beləliklə, bir tərəfdən xəstənin öz albumininə birləşən toksinlər, digər tərəfdən isə qanda sərbəst olan toksinlər dializlə çıxarılır.

MARS və Prometeus sistemlərinin ümumi cəhəti albuminin təmizlənərək yenidən istifadəsi, fərqli cəhəti isə MARS-da xarici albuminin, Prometeusda isə xəstənin öz albuminin resirkulyasiyasıdır.



Şəkil 2. MARS əvəzedicisinin sxematik görünüşü

Prometeus üçün 3-körüklü hemodializ cihazına əlavə filtirlər qoyulması gərəkir. Albumini plazmadan ayırmaq üçün 69 kD-a çəkili molekulları buraxa bilən polisulfon filtirlər tətbiq edilir.

Süni qaraciyər sistemlərinin klinik nəticələri və problemləri

Süni qaraciyər əvəzedicilərinin bir çox müsbət cəhətlərini və problemlərini qeyd etmək olar:

- Süni qaraciyər əvəzediciləri biokimyəvi və klinik (ensefalopatiya) yaxşılaşma göstərsələr də, xəstənin ömrünü və yaşama göstəricilərini ciddi artırmır. Ona görə də, körpü müalicələrində standart kimi hələlik qəbul edilmir.
- Süni əvəzedicilər qaraciyər yetməzliyinin erkən mərhələsində istifadə edildikdə daha yaxşı nəticələr əldə olunur.
- Süni əvəzediciləri təkmilləşdirməyə, problemlərinin həll edilməsinə və çox mərkəzli randomizə tədqiqatlara ehtiyacı var.

- Mövcud üsullar arasında ciddi fərqlər də tapılmaqdadır.

Süni qaraciyər əvəzedicilərinin geniş və standart müalicə üsulu kimi tətbiq edilməməsinin səbəbləri kimi aşağıdakı problemləri qeyd etmək olar:

Birincisi, süni sistemlər suda həll olan toksiki metabolitləri təmizləməkdə effektiv görünsələr də, yağda həll olan və proteinlə birləşmiş toksinləri təmizləməkdə yetərli deyillər. Bu sahədə yeni vasitələrin axtarışı davam etdirilir.

İkincisi, süni təmizləyicilərin əksəriyyəti qeyri-selektivdir və toksik maddələrlə yanaşı faydalı maddələri (böyümə faktorları, plazma zülallarını və s.) də çıxarırlar. Son illər bəzi selektiv absorbentlərin tətbiqinə başlanmışdır (bilirubin absorbenti) və digərləri də axtarımaqdadır.

Üçüncüsü, süni qaraciyər sistemləri qaraciyərin bir funksiyasını əvəz edə bilirlər. Ona görə də, son illər bunların biosüni sistemlərlə birlikdə istifadə edilməsinə başlanmışdır.

BIOSÜNİ QARACİYƏR ƏVƏZEDİCİLƏRİ

İkinci qrup ekstrakorporal köməkçi sistemlər olan biosünü qaraciyər əvəzedicilərinin prinsipi- al cəhəti hepatositlərlə doldurulmuş bioreaktor- ların istifadəsidir. Hepatositlərin istifadəsində əsas məqsəd detoksikasiya ilə yanaşı qaraciyərin sintez, metabolik və sekretor funksiyalarını da əvəz etməkdir.

Biosünü əvəzedici cihazlarda bioreaktorlar tək- başına və ya süni detoksikasiya üsulları ilə (filt- rasiya, absorbsiya, dializ) birlikdə istifadə edilir ki, bunlara hibrid sistemləri də deyilir.

Bioreaktorlar balonşəkilli qurğular olub, qan və ya plazma ilə hepatositlərin təmasını təmin edir və iki komponentdən ibarətdir: **hepatosit kütləsi və qan/plazma keçşi üçün kapilyarlar**. Qan və ya plazma ilə hepatositlərin təmasına görə bio- reaktorların iki tipi var: *birbaşa təmaslı (açıq) və membranlı*.

Birbaşa təmaslı bioreaktorlarda adətən plazma birbaşa olaraq hepatositlərlə təmasda olduqdan sonra reaktordan çıxır. Membranlı bioreaktor- larda isə qan və ya plazma divarı dəlikli boru- lardan keçir, mübadilə dəliklərin vasitəsi ilə baş verir. Bu halda mübadilənin həcmi dəliklərin ölçüsündən aslı olur. Borular polusulfon, po- liester və neylon tərkibli olub, divarlarındakı dəliklər 70-300 kD ağırlıqlı molekulaları keçirə bilir (0.2 – 0.6 mm). Açıq sistemlərdə daha effektiv mübadilə baş verir, lakin immuno- genlik, infeksiogenlik və hepatositlərin xəstə qanına miqrasiyası baş verə bilər. Membranlı sistemlərdə bu problemlər minimal həddə ensə də, mübadilə sahəsi azalır və dəliklərin tıxan- ması baş verə bilər.

Hepatositlər bioreaktorda sərbəst suspenziya və ya yapışdırılmış (borucuqların divarına, kolla- gen, selluloza və ya neylon matrikslərə) şəkildə ola bilirlər. Yapışdırma bir tərəfdən miqrasiyanı azaldır, digər tərəfdən hepatositlərin fəaliyyətinə müsbət təsir edir.

Klinik praktikada üç növ hepatosit istifadə edil-

mişdir: dovşan, donuz və insan hepatositləri. Bu hepatositlər yeni yetişdirilmiş və ya dondurul- muş ola bilirlər.

Hazırkı bioreaktorlarda əsasən donuz hepa- tositləri, az hallarda insan hepatositləri istifadə edilir. Hepatositlərin miqdarı $5-20 \times 10^9$ arasın- da dəyişir.

İşləmə prinsipləri

İşləmə prinsiplərinə görə biosünü əvəzedicilərin iki növü var: yalnız bioreaktordan keçirmə, həm bioreaktordan, həm də süni təmizləyicilərdən keçirmə (hibrid sistemləri).

Yalnız bioreaktordan keçirilən sistemlər əvvəl- lər tətbiq edilmişdir. Hazırda daha çox hibrid sistemləri tətbiq edilməkdədir.

Biosünü təmizləmə sistemlərinin 10-dan çox növü məlumdur və bunlar bioreaktorların tərkibinə, bioreaktora qədərki və sonrakı təmizləmə üsul- larına görə bir-birindən fərqlənilir (*Cədvəl 3*). Lakin əksəriyyəti üçün xarakterik olan işləmə qaydasını aşağıdakı kimi təsvir etmək olar. Xəstənin qanından əvvəlcə plazma ayrılır, ayrıl- mış plazma bir və ya bir neçə absorbent filtirdən (kömür, qətran, hətta dializ) keçirilir, sonra bi- oreaktorlardan keçirilir, bioreaktorlardan çıxan plazma yenidən filtirdən keçirilərək detrit və ya hepatositlərdən təmizlənir, qanla birləşdirilir və xəstəyə qaytarılır. Bəzilərində bioreaktor birba- şa və ya plazma-qan vasitəsi ilə oksigenasiya edilir. Qanı plazmaya ayırmadan bioreaktora daxil edən biosünü sistemlər azdır.

İlk biosünü qaraciyər əvəzedicisinin klinik tətbiqi barədə 1987-ci ildə Matsumura məlumat verir. İkinci biosünü qaraciyər əvəzedicisi 1989- cu ildə Margulis tərəfindən tətbiq edilmişdir. Bioreaktoru 40×10^6 donuz hepatositi tutan 20 ml həcmli polivinil kapsuldan və ətrafında kö- mür və kvarts dənəcikləri olan neylon filtirdən ibarətdir. Son illər biosünü sistemlərdən ən çox klinik tətbiq tapanlarına HepatoAssist, TECA hibrid sistemini və ELAD aid etmək olar.

HepatoAssist sistem

Bu cihaz Los-Ancelesdə Demetriou tərəfindən hazırlanmış və klinik sınaqdan keçirilmişdir. Bioreaktorda $5-7 \times 10^9$ sayda donuz hepatositləri, divar keçiriciliyi 0,2 mkm olan borucuqların ətrafında yerləşdirilmişdir. Əvvəlcə qan plazmaya ayrılır, plazma kömür-selluloza filtrindən və oksigenatordan keçdikdən sonra bioreaktorun borucuqlarına daxil olur və buradan çıxaraq qana və bədənə qaydır.

Bu cihaz 171 xəstədə sınaqdan keçirilmişdir. Nəticələr göstərmişdir ki, kəskin qaraciyər yetməzliyində 30 günlük yaşamı ciddi artırırsa da, asetaminoten toksikozunda bu göstəricini 37%-dən 70%-ə qədər artırır.

TECA hibrid sistem

TECA hibrid sistemi Çində hazırlanmışdır. Bioreaktorda borucuqlar və ətrafında yerləşdirilmiş $10-20 \times 10^9$ donuz hepatositlərinin suspenziyası var və suspenziya sirkulyasiya etdirilir. Xəstənin plazması kömürdən, sonra bioreaktorun borucuqlarından keçirilərək qana və xəstəyə qaytarılır. Bir reaktorda seans müddəti 5 saat təşkil edir.

Ekstrakorporal Liver Assist Device (ELAD, Houston)

Yeganə biosüni əvəzedicidir ki, insan hepatositi istifadə edilir.

ELAD Bioreaktorunda insan hepatomasının Hep G 2 klonundan alınan C3A hepatositləri istifadə olunur. Bu hepatositlərin tumorgenlik və immunogenlik potensialı zəifdir, albumin və alfa-fetoprotein istehsalı isə yüksəkdir.

Hepatositlər selluloza tərkibli borularda yerləşdirilir, membranın keçiricilik həddi isə 70 kD təşkil edir.

Cihazda əvvəlcə plazma ayrılır, ayrılmış plazma bioreaktordan keçir, sonra iki qat filtirdən keçərək hüceyrə və debriddən təmizlənir, daha sonra isə qana qaytarılır. Bioreaktor 58 saat istifadə oluna bilər. Yeni versiyasında membra-

nın keçiriciliyi artırılıb (120 k D) və keçiş sürəti 500 ml-ə qədər artırılıb.

İlkin randomizə tədqiqatda biokimyəvi və klinik nəticələrin o cümlədən 30 günlük yaşama göstəricisinin ciddi artdığı bildirilir.

Biosüni qaraciyər əvəzedicilərinin klinik nəticələri və problemləri

Hazırda biosüni əvəz edicilərin körpü müalicəsi kimi istifadəsi ilə əlaqədar tədqiqatlardan aşağıdakı nəticələrə gəlmək olar:

- Biosüni əvəzedicilər biokimyəvi göstəriciləri yaxşılaşdırsa da, yaşamanı və ensefalopatiyanı ciddi azaltmır.
- Biosüni qaraciyər əvəzedicilərinin kəskin və kəskinləşmiş qaraciyər yetməzliyində xəstəni transplantasiyaya və ya regenerasiyaya qədər çatdırmaq üçün körpü müalicəsi kimi standart tətbiqi hələlik tövsiyə edilmir, lakin tədqiqat və ümidverici məqsədlə tətbiq edilə bilər.
- Biosüni əvəzedicilər ümid yaradan müalicədir lakin, inkişaf etdirilməsinə, problemlərinin həll olunmasına və böyükhəcmli klinik tədqiqatlara böyük ehtiyac vardır.

Hazırkı biosüni qaraciyər cihazlarının geniş klinik tətbiq tapmamasının bir çox səbəbləri vardır ki, bunlardan bir neçəsini qeyd etmək olar.

Birincisi, hepatositlərin miqdarca azlığıdır. Tədqiqatlar göstərir ki, biosüni sistemlərinin az effektivliyinin başlıca səbəbi bioreaktordakı hepatosit miqdarının xəstədəki toksik və funksional yük qarşısında aciz qalmasıdır. Nəzəri hesablamalara görə bioreaktorlarda sağlam və funksional aktiv hepatosit miqdarı minimum 200 q (təxminən 20 milyard hepatosit), ortalama isə 600 q olmalıdır ki, kəskin qaraciyər yetməzliyindəki həm toksik, həm septik yükü, həm də qaraciyərin sintetik və metabolik yükünü qaldıra bilsin. Ona görə də son illər bioreaktorda hepatosit miqdarını və canlılığını artırmaq istiqamətində çalışmalar başlanmışdır.

İkincisi, hepatosit mənbəyidir. Hazırkı biore-

aktorlarda insan hepatoma hüceyrələri və donuz hepatositləri istifadə edilir. Lakin bunların yetərli miqdarda olmaması və təcili şəkildə hazırlanma kimi problemləri var. Hazırda kök hüceyrələrindən, progenator, döl, yetkin hepatositlərdən, sümük iliği hüceyrələrindən hepatosit yetişdirilməsi üçün tədqiqatlar aparılmaqdadır.

Üçüncüsü, müalicənin bahalı olmasıdır. Hazırkı texnologiyalarla və imkanlarla hepatosit yetişdirilməsi bahalı olduğu üçün yeni istiqamətlər axtarılır.

Digər problemlər kimi zoonozları, immun reaksiyaları, sistemin laxtalanmasını, hepatositlərin uzun müddətli canlılığının təmini, apoptozun önlənməsini, çox mərkəzli randomizə tədqiqatları qeyd etmək olar.

HEPATOSİT TRANSPLANTASIYASI

Hepatositlərin köçürülməsinə 1990-cı illərdə başlanılmışdır və iki məqsədlə həyata keçirilir: anadangəlmə metabolik defektlərin korreksiyası üçün və qaraciyər yetməzliyində müvəqqəti əvəzetmə vasitəsi kimi.

Hepatosit mənbəyi kimi xəstənin öz qaraciyəri (autoloq) və ya digər insanların qaraciyəri (homoloq) istifadə edilir. Hepatositlər qaraciyər toxumasından kollagenaza enzimlərinin təsiri ilə ayrılır.

Homoloq hepatosit mənbələri kimi transplantasiyaya uyğun olmayan qaraciyər, rezeksiya olunmuş qaraciyər və ya transplantasiya olunacaq qaraciyərin bir hissəsi istifadə edilir. Hazırda fetal və kök hüceyrələrindən hepatosit almaq üzrə tədqiqatlar aparılır. Fetal və kök hüceyrələrinin regenerasiya aktivliyi yüksək, immunogenliyi isə aşağıdır. Ksenohepatositlərinin insana köçürülməsi barədə məlumat tapılmadı. Hepatositlər qaraciyərə, dalağa, periton boşluğuna, hətta izolə bağırsağına köçürülə bilər. Bunun üçün hepatosit suspenziyası portal venaya, dalaq arteriyasına və periton boşluğuna yeridilir. Müalicə üçün bir neçə dəfə inyeksiya

edilə bilər.

Təcrübələr göstərir ki, effektiv müalicə üçün ən azı nativ qaraciyərin 5-10% miqdarında hepatosit köçürmək lazımdır. Köçürülən hepatositlərin 1/8 sağlam qalıb təxminən iki ilə qədər fəaliyyət göstərilir.

İlkin nəticələrə görə hepatosit köçürülməsi 40-60% hallarda faydalı nəticə verir.

Hepatosit köçürülməsi üzrə azsaylı klinik təcrübə olduğu üçün bu barədə sübutlu nəticələr əldə edilə bilməmişdir. Bunun başlıca səbəbləri hepatosit mənbəyinin az olması, hepatosit yetişdirmə texnologiyalarının yetərli olmaması, portal tromboz, homoloq hepatositlərinin istifadəsində immunosupressiya kimi problemlərin mövcudluğudur.

YARDIMÇI QARACİYƏR KÖÇÜRÜLMƏSİ

Yardımcı qaraciyər köçürülməsində xəstənin qaraciyəri saxlanılır və əlavə qaraciyər köçürülür. Bu adətən iki halda yerinə yetirilir: kəskin qaraciyər yetməzliyində regenerasiyaya qədərki körpü müalicəsi kimi və ya metabolik defisitlərdə yardımcı vasitə kimi. Əvəllər bu üsul sirrozlu xəstələrdə daimi əvəzetmə kimi və hepatektomiya etməmək üçün aparılmışdır lakin, effektiv olmadığı üçün hazırda daimi əvəzetmə kimi istifadə olunmur. Kəskin qaraciyər yetməzliyində yardımcı qaraciyər köçürülməsinə göstəriş adı (dəyişdirmə) köçürmədə olduğu kimidir. Xəstənin öz qaraciyərində fibroz və sirroz olduqda yardımcı köçürmə məsləhət deyil.

Texniki olaraq yardımcı qaraciyər köçürülməsinin bir neçə növü var. Heterotopik köçürmədə xəstə qaraciyər tam saxlanılır, köçürülən onun yanına yerləşdirilir. Ortotopik köməkçi qaraciyər köçürülməsində isə xəstə qaraciyərin bir payı rezeksiya edilir, köçürülən parça onun yerinə birləşdirilir. Ortotopik köçürülmə son illər daha çox tətbiq edilməkdədir.

Kəskin qaraciyər yetməzliyində əlavə qaraciyər köçürüldükdən sonra nativ qaraciyərin regene-

rasiya ehtimalı 20% dən 50-60% ə qədər artır. Nativ qaraciyər regenerasiya etdikdən sonra (Tc-sintoqrafiyası, KT, Biopsiya) immunosupressorlar birdən-birə və ya tədricən azaldılır, köçürülənin rədd edilməsi baş verir. Kəskin rəddetmə olanlarda köçürülən qaraciyər cərrahi yolla çıxarılır, xroniki rəddetmədə isə köçürülən atrofiyaya uğrayır. Nativ qaraciyər regenerasiya etməzsə, köçürülən qaraciyər regenerasiya edərək onun yerini alır, immunosupressiya davam etdirilir. Metabolik defisitlərdə isə, köməkçi qaraciyər köçürülməsi uzun müddətli əvəz etmə məqsədi daşıyır. İmmunosupressiya və cərrahi texnikanın inkişafı köməkçi qaraciyər köçürülməsinin nəticəsini yaxşılaşdırsa da, kiçik qaraciyər sindromu, yarıqma fenomeni kimi problemləri qalmaqdadır. Hazırda bu üsul daha çox uşaqlarda tətbiq edilməkdədir.

KSENOOPERFUZIYA

Ekstrakorporal əvəz etmə üsullarından biri olan ksenoperfuziyada xəstənin qanı heyvan qaraciyərindən keçirilir. Bu təkbaşına və ya süni təmizləyicilərlə birlikdə istifadə edilə bilər. Bir çox müsbət cəhətlərinə (təzə və yetərli miqdarda orqanın asan əldə edilməsi) görə nəzəri olaraq cəlbedici görünürsə də bir çox ciddi problemləri ksenoperfuziyanın geniş tətbiqini əngəlləməkdədir. Bunların birincisi immun konfliktidir. Son illər transgenik (imunogenliyi azaldılmış) donuz qaraciyərlərində immun reaksiyalarının az olduğu bildirilməkdədir. İkinci problem ksenozlarla (zoonozlar) əlaqədardır. Bəzi retrovirusların insanlara keçməsi və transformasiyası təhlükəsi mövcuddur. Üçüncü problem etik məsələlərə bağlıdır. Klinikada donuz, meymun qaraciyərləri istifadə edilmişdir. Hazırda bu sahədə əsasən eksperimental işlər aparılır.

XÜLASƏ

- Qaraciyərin funksiyasını əvəz etmə üsulları iki qrupa ayrılır: daimi və müvəqqəti əvəzedicilər.
- Daimi əvəzetməyə qaraciyər transplantasiyası aiddir.
- Müvəqqəti əvəzetmə regenerasiyaya və ya transplantasiyaya qədərki müddətdə qaraciyər funksiyasını əvəz etmək üçündür (körpü, dəstək müalicələri).
- Müvəqqəti əvəzetmə üsullarını beş qrupa ayırmaq olar: süni, biosüni sistemlər, ksenoqaraciyər perfuziyası, yardımçı qaraciyər və hepatosit köçürülməsi.
- Süni qaraciyər sistemlərində xəstənin qanı və ya plazması mexaniki, süzmə absorbsiya və ya diffuziya yolu ilə toksinlərdən təmizlənir. Bu məqsədlə ümumi detoksikasiya üsulları (plazmofarez, plazmosorbsiya, hemokarboperfuziya) və ya spesifik sistemlər (MARS, Prometheus) istifadə edilir.
- Biosüni qaraciyər sistemləri hepatositlərlə doldurulmuş bioreaktorlardan ibarətdir və qan və ya plazma bu filtirlərdən keçdikdə həm təmizlənir, həm də müəyyən qədər sintez və metabolism həyata keçirilir.
- Ksenoqaraciyər perfuziyasında xəstə qanı heyvan qaraciyərlərindən (adətən donuz qaraciyəri) keçirilir, detoksikasiya, sintez və metabolismlə yanaşı müəyyən qədər sekresiya funksiyası da əvəz edilir.
- Hepatosit köçürülməsində xəstənin dalağına, qaraciyərinə, izolə bağırsaq ilgəyinə insan və

ya donuz hepatositləri yeridilir. Yardımcı qaraciyər köçürülməsində, əlavə qaraciyər xəstənin qaraciyərinin yanına və ya rezeksiya olunan payının yerinə köçürülür.

- Müvəqqəti qaraciyər əvəzediciləri biokimyəvi və klinik (ensefalopatiya) yaxşılaşma göstərsələr də, xəstənin ömrünü və yaşama göstəricilərini ciddi artırmırlar. Ona görə də, körpü müalicələrində standart kimi hələlik qəbul edilmir və geniş klinik tədqiqatlara ehtiyac vardır.

ƏDƏBİYYAT

1. Belghiti J, Sommacale D, Dontero F, Zinzindohoue F, Sauvanet A, Durand F. Auxillary liver transplantation. HPB, 2004, 6(2): 83-87
2. Bayramov NY. Yardımcı karaciğer naklinin avantajları ve dezavantajları. Güncel Gastroenteroloji, 1(2): 242-253, 1997
3. Bayramov NY, Paşazadə V.A., Əmirov T.C. Qaraciyərin bioloji və biosuni əvəzediciləri. Cərrahiyyə, 2011, No 3, 95-99
4. Carpeniter B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. Gut. 2009 Dec ; 58(12):1690-702
5. Demetriou AA. Support of failing liver. In: Blumgart HL. Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas. 14 th ed. 2007, 2 vol, pp 1548-15-53.
6. Ekser B, Gridell B, Tector AJ, Cooper DK. Pig Liver xenotransplantation as a bridge to allotransplantation: which patients might benefit? Transplantation. 2009 Nov 15 ;88(9):1041-9
7. Gerlach JC, Zellinger K, Patzer li JF. Bioartificial liver systems: why, what, whither? Curr Opin Crit Care. 2008 Apr ; 14(2):208-15
8. Graig DG, Lee A. Hayes PC. Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Feb 1; 31(3):345-58
9. Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care/ Contrib Nephrol. 2010; 166: 21-30
10. Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau R, Gulik T. Clinical aplication of bioatificial liver support systems. Ann Surg 2004, 240 (8):216-230
11. Kung Jw, Fortes SJ. Stem cells and liver repair. Curr Opin Biotechnol. 2009 Oct ;20(5):568-74
12. Liu ZC, Chang tm. Artificial cell microencapsulated stem cells in regenerative medicine, tissue engineering and cell therapy. Adv Exp Med Biol 2010 ; 670:68-79
13. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hicktein H, Reisinger EC. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. ASAIO J. 2009 Sep-Oct ;498-502
14. O'Grady JG. Management of liver failure. In: Blumgart HL. Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas. 14 th ed. 2007, 2 vol, pp 1541-1547
15. Pathikonda M, Munoz SJ. Acute Liver failure. Ann Hepatol. 2010 Jan-Mar ;9 (1):7-14
16. Pietrosi G, Vizzini GB, Gruttadauria S, Gridelli B. Clinical application of hepatocyte transplanation. Üorld J Gastroenterol, 2009, 15(17):2074-2077.
17. Rikker C. [Liver support systems today] Orv Hetil. Dec 20 ; 150(51):2299-307
18. Ryska O, Pantofilicek T, Laszikova E, Prazak J, Ryska M. [Current benefit of biological and non-biological methods in the treatment of acute liver failure] Regen Med. 2008 Jul ;3(4):575-95
19. Saliba F, Ichai P, Samuel D. Artifical and bioartificial liver support. EASL İnternational congress 2010. Postgraduated course.105-117.
20. Sharma R, Greenhough S, Medine CN, Hay DC. Three-dimensional culture of human embryonic stem cell derived hepatic endoderm and its role in bioartificial liver construction. J Biome Biotechol. 2010 ; 2010: 236147
21. Xenotransplantation. Medscape.