

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ДВА СЛУЧАЯ ИЗ ПРАКТИКИ)

Дзядзько А.М.¹, Катин М.Л.¹, Руммо О.О.¹, Щерба А.Е.¹, Сантоцкий Е.О.¹, Минов А.Ф.¹, Гурова М.Ю.¹, Чугунова О.А.¹, Слободин Ю.В.¹, Зубрицкий С.М.¹, Авдей Л.Л.²

¹ РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница»,

² УЗ «Минский городской диагностический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Центральный pontine миелит (ЦПМ) – редкое, но крайне тяжелое осложнение после ортотопической трансплантации печени. Причина ЦПМ до настоящего времени точно не определена. Тем не менее быстрая коррекция гипонатриемии рассматривается как основной этиологический фактор. В настоящей статье нами представлены два клинических случая ЦПМ у пациентов, подвергшихся ортотопической трансплантации печени. Мы также обсуждаем патофизиологию, эпидемиологию, клиническую картину, способы лечения и меры профилактики ЦПМ.

Ключевые слова: гипонатриемия, центральный pontine миелит, трансплантация печени.

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION (TWO CASE REPORTS)

Dzyadzko A.M.¹, Katin M.L.¹, Rummo O.O.¹, Shcherba A.E.¹, Santotsky E.O.¹, Minov A.F.¹, Gurova M.Y.¹, Chugunova O.A.¹, Slobodin Y.V.¹, Zubritsky S.M.¹, Avdei L.L.²

¹ Republican Research and Practice Centre «Tissue and Organ Transplantation», Minsk State Clinical Hospital № 9, Minsk, Republic of Belarus

² Minsk Consulting and Diagnostic Center, Minsk, Republic of Belarus

Central pontine myelinolysis (CPM) is the rare, but extremely severe complication after orthotopic liver transplantation. The reason for CPM is currently not precisely defined. However, the rapid correction of hyponatremia is considered as the main etiological factor. In this paper we present two clinical cases of CPM in patients underwent orthotopic liver transplantation. We also discuss the pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, treatment options and preventive measures of CPM.

Key words: hyponatremia, central pontine myelinolysis, liver transplantation.

Ортотопическая трансплантация печени является методом выбора для лечения многих острых и хронических заболеваний печени в их конечной стадии, а также некоторых случаев первичных злокачественных новообразований печени. С увеличением количества выполняемых операций стали накапливаться данные о множестве различных осложнений данного вмешательства, в том числе и неврологических. Центральный pontine миелит

(ЦПМ) – редкое и тяжелое неврологическое осложнение, характеризующееся острой центральной демиелинизацией нейронов моста [11]. ЦПМ был впервые описан в 1959 году у пациентов с алкогольным анамнезом и нарушением алиментарного статуса [1]. Первое описание ЦПМ после трансплантации печени датировано 1978 годом [18]. В данной статье мы сообщаем о двух пациентах с диагнозом ЦПМ после ортотопической трансплан-

Статья поступила в редакцию 24.01.13 г.

Контакты: Дзядзько Александр Михайлович, Долгиновский тракт, 50–112, Минск, Республика Беларусь

Тел. +375 29 613 71 56, **e-mail:** 2726996@gmail.com

тации печени, а также рассматриваем вероятные причины данного осложнения, его симптоматику, меры терапевтического воздействия и профилактики.

СЛУЧАЙ 1

Пациентка Б., 17 лет, доставлена в клинику санитарным транспортом из областного центра (300 км) в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «фульминантный гепатит неуточненной этиологии». При поступлении тяжесть состояния была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности. Имели место фульминантная печеночная недостаточность (3 критерия King's College Hospital [22]), острая печеночная энцефалопатия IV степени (West Haven criteria [9]), гепаторенальный синдром, острый респираторный дистресс-синдром. Лабораторные показатели перед операцией: общий билирубин 590 мкмоль/л, прямой билирубин 325 мкмоль/л, АСТ 365 Ед./л, АЛТ 110 Ед./л, лактат 4,5 ммоль/л, фибриноген 0,6 г/л, ПТИ 20%, тромбоциты 30×10^9 /л, INR 4,0, натрий 130 ммоль/л. При проведении компьютерной томографии были выявлены признаки внутричерепной гипертензии без очагового поражения головного мозга. Спустя 13 часов после поступления по жизненным показаниям была проведена трансплантация печени от донора со смертью мозга. Макроскопическая картина нативной печени во время операции (мелкоузловой цирроз) не подтвердила первоначального диагноза фульминантного гепатита. Достоверно установить этиологию печеночной недостаточности представилось возможным только после проведения гистологической экспертизы печени и получения результатов генетического анализа реципиента (гетерозиготное носительство мутации Н1069Q гена АТР7В). Причиной фульминантной печеночной недостаточности послужила болезнь Вильсона–Коновалова. Контроль биохимических показателей проводился рутинно в

течение всего времени госпитализации (табл. 1). Перед операцией концентрация натрия составила 130 ммоль/л, после операции – 156 ммоль/л, в конце первых послеоперационных суток – 163 ммоль/л. Послеоперационный режим иммуносупрессии включал в себя назначение базиликсимаба в дозе 20 мг в нулевые и четвертые сутки послеоперационного периода, микофеноловой кислоты 1000 мг в день с четвертых суток после операции, такролимуса в стартовой дозе 2 мг в день до достижения целевой концентрации 5–8 нг/мл и стероидов по индивидуальной схеме. Концентрация такролимуса в течение первой недели после операции составила от 2,4 до 6 нг/мл. На вторые послеоперационные сутки у пациентки возникло сверхострое гуморальное отторжение трансплантата. Интенсивная терапия данного осложнения включила в себя: 1) три процедуры плазмафереза в количестве 8500 мл суммарно, или более 3,5 объема циркулирующей плазмы пациентки; 2) пульс-терапию стероидами 1000 мг в сутки в течение трех дней; 3) ритуксимаб в дозе 600 мг однократно. Терапия была эффективной и уже спустя сутки привела к снижению маркеров повреждения печени и билирубина и улучшению коагуляционного статуса пациентки (табл. 1). Через 72 часа после операции наметилась положительная неврологическая динамика: уровень сознания восстановился до ясного, постепенно стали уменьшаться степень полинейропатии и моторные нарушения; однако искусственная вентиляция легких была продолжена по причине сохраняющейся дыхательной недостаточности. С 3-х по 7-е сутки послеоперационного периода отмечались положительная клиническая динамика и динамика лабораторных показателей. Однако на седьмые сутки послеоперационного периода появились сонливость, тетрапарез, бульбарные нарушения, офтальмоплегия. На восьмые послеоперационные сутки по причине стойкого неврологического дефицита, паренхиматозной дыхательной недостаточности пациентке была выполнена трахеостомия. Диагноз ЦПМ был

Таблица 1

Основные показатели биохимического анализа и свертываемости крови пациентки Б. (0–7-е сутки послеоперационного периода)

Лабораторный показатель	Сутки после операции				
	До операции	0	1	3	7
Na ⁺ , ммоль/л	130	156	163	152	144
Билирубин общий, мкмоль/л	590	193	259	354	265
Билирубин прямой, мкмоль/л	325	155	132	266	110
АСТ, Ед./л	365	561	5694	1029	116
АЛТ, Ед./л	110	211	2704	1670	182
Лактат, ммоль/л	4,5	4,1	1,7	2,9	2,4
Фибриноген, г/л	0,6	1,2	1,7	1,2	3,4
INR	4,0	2,7	2,2	1,3	0,95
Такролимус, нг/л	–	–	2,4	4,4	5,9

подтвержден магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга (рис. 1 и 2) на 10-е сутки послеоперационного периода, при проведении которой были выявлены симметричные очаги демиелинизации с повышенной интенсивностью в T_2 -режиме в зоне моста головного мозга. Назначенная интенсивная терапия: 1) плазмаферез в количестве трех процедур с суммарным объемом замещенной плазмы 7500 мл; 2) пульс-терапия стероидами 1000 мг в сутки в течение 3 дней; 3) иммуноглобулин 5 г Веноиммуна в сутки в течение 5 дней; 4) нейротропная терапия цитиколином 1000 мг в сутки в течение 14 дней. На 23-и сутки наступило улучшение неврологического статуса – восстановились движения в конечностях, исчезли бульбарные расстройства. Через 73 дня после операции пациентка в ясном сознании, без неврологического дефицита и с хорошей функцией печени была выписана из клиники для амбулаторного лечения.

СЛУЧАЙ 2

Пациентка А., 51 год, с диагнозом «цирроз печени вирусной С этиологии, внутрипеченочная форма портальной гипертензии, гепаторенальный синдром, MELD 17». При предоперационной оценке были выявлены следующие лабораторные измене-

ния: общий билирубин 754 мкмоль/л, прямой билирубин 356 мкмоль/л, АСТ 120 Ед./л, АЛТ 125 Ед./л, фибриноген 0,7 г/л, ПТИ 37%, тромбоциты 56×10^9 /л, INR 2,5, натрий 118 ммоль/л. В феврале 2011 г. пациентке была проведена ортотопическая трансплантация печени от донора со смертью мозга. Контроль электролитов проводился на протяжении всего периоперационного периода (табл. 2). Непосредственно после операции концентрация натрия составила 131 ммоль/л, по окончании первых суток после операции – 139 ммоль/л. Послеоперационный режим иммуносупрессии проводился по общепринятой в клинике схеме и включал в себя назначение базиликсимаба в дозе 20 мг в нулевые и четвертые сутки послеоперационного периода, микофеноловой кислоты 1000 мг в день с четвертых суток после операции, такролимуса в стартовой дозе 2 мг в день до достижения целевой концентрации 5–8 нг/мл и стероидов по индивидуальной схеме. Концентрация такролимуса в раннем послеоперационном периоде колебалась в пределах от 4,1, до 7,2 нг/мл. Через 10 часов после операции восстановились сознание и стабильные витальные функции. До 3-х послеоперационных суток отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика. На 3-и послеоперационные сутки были отмечены расстройства когнитивно-

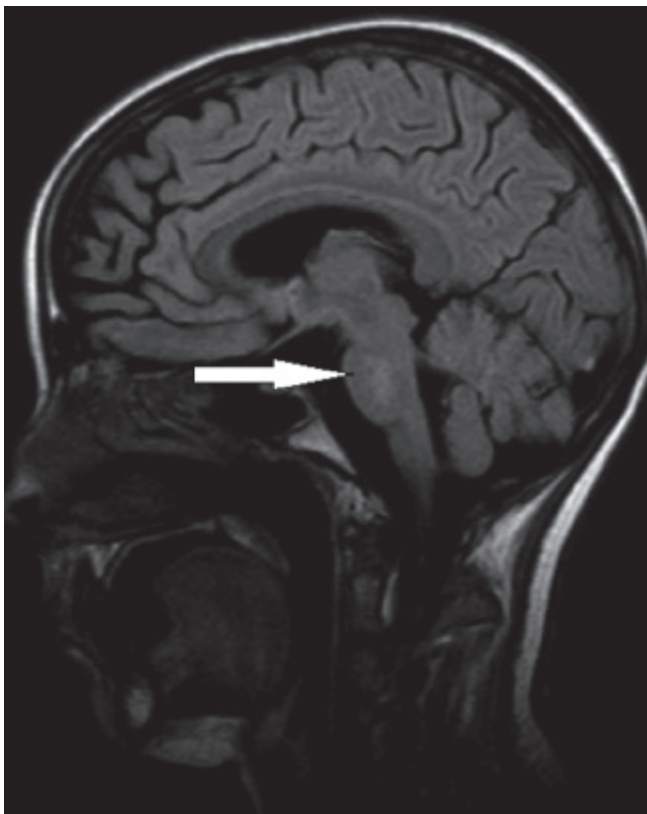


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Б. Гиперинтенсивная в режиме T_2 зона неправильной формы в области моста головного мозга

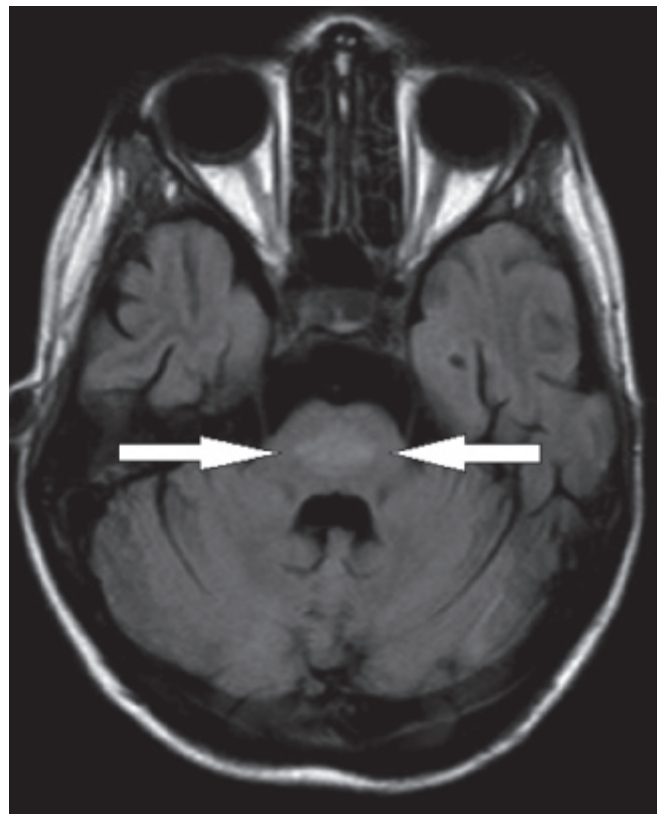


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Б. Симметричное поражение моста головного мозга в виде гиперинтенсивного в режиме T_2 очага демиелинизации

Таблица 2

**Основные показатели биохимического анализа и свертываемости крови пациентки А.
(0–7-е сутки послеоперационного периода)**

Лабораторный показатель	Сутки после операции				
	До операции	0	1	3	7
Na ⁺ , ммоль/л	118	131	139	137	138
Билирубин общий, мкмоль/л	754	256	364	221	191
Билирубин прямой, мкмоль/л	356	168	197	132	98
АСТ, Ед./л	120	975	546	421	135
АЛТ, Ед./л	125	745	428	279	93
Лактат, ммоль/л	2,5	3,1	2,2	1,9	0,9
Фибриноген, г/л	0,7	1,8	1,4	2,2	3,4
INR	2,5	2,9	3,4	1,6	1,3
Такролимус, нг/л	–	–	2,6	4,1	7,2

го статуса в виде нарушения ориентации в личности и пространстве. С 7-х суток после операции появился тремор конечностей, возникли нарушения движений по типу периферической полинейропатии, дисфазия и дизартрия. Проведенная компьютерная томография головного мозга на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода не позволила провести дифференциальную диагностику этого неврологического осложнения. С учетом анамнеза и клинической картины данные явления были расценены как дисметаболические энцефалопатия и периферическая полинейропатия. Назначенная кур-

сом в течение 7 дней нейропротекторная терапия цитиколином 1000 мг в сутки, актовегином 800 мг в сутки не принесла улучшения клинической картины. После проведения МРТ-исследования головного мозга (рис. 3 и 4) на 14-е послеоперационные сутки была визуализирована сходная с первым клиническим случаем картина поражения моста головного мозга, что подтвердило предположенный ранее диагноз ЦПМ. Были назначены курсы пульс-терапии стероидами 1000 мг в день и плазмафереза в количестве 3 процедур с суммарным объемом замещенной плазмы 6300 мл, в прежнем объеме продолжена

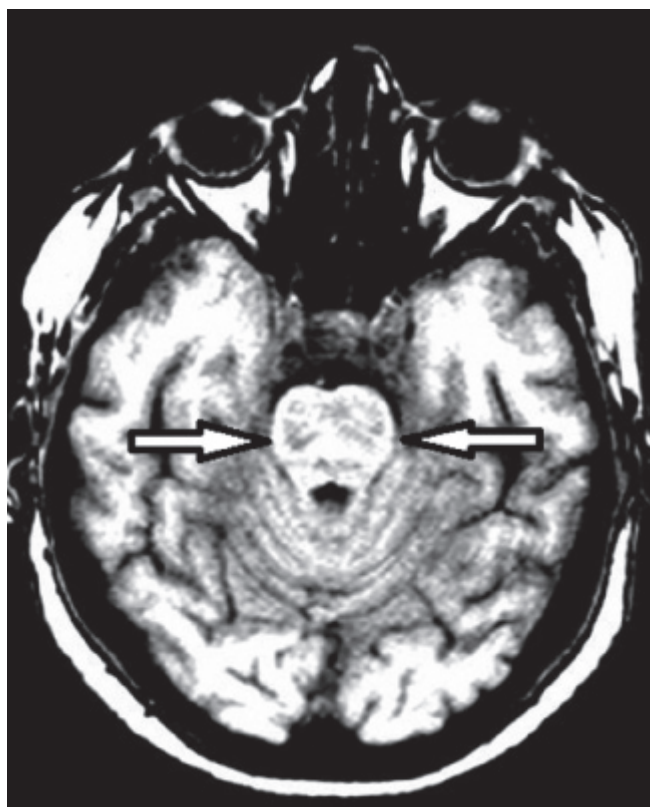


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки А. Симметричные участки демиелинизации неправильной формы с локализацией в области моста головного мозга

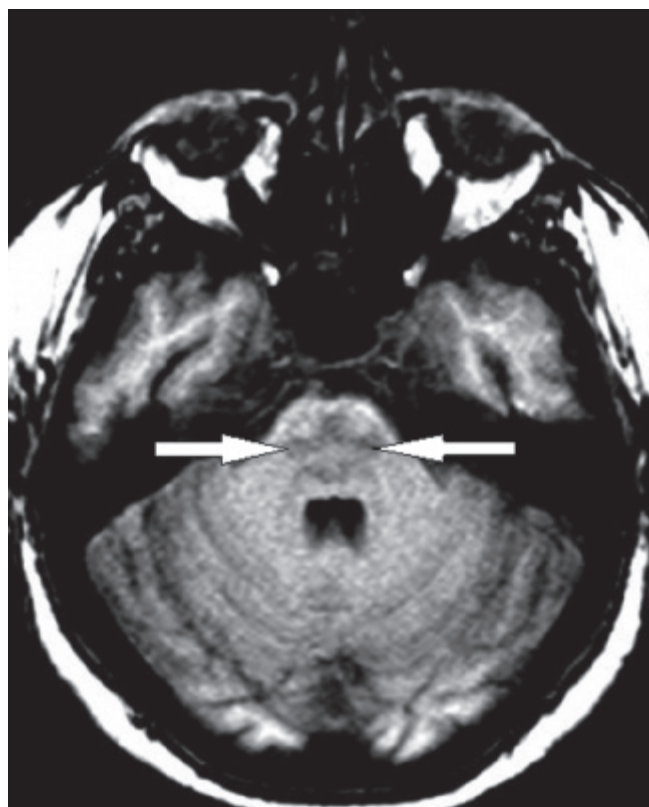


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки А. Зона неправильной формы в области моста головного мозга с повышенной интенсивностью в режиме T₂

нейропротекторная терапия. На 22-е сутки после операции отмечилась положительная динамика: исчезли нарушения когнитивного статуса, дисфагия, дизартрия. Через 31 день после операции пациентка была переведена в отделение трансплантации, а на 38-е послеоперационные сутки выписана из центра для амбулаторного наблюдения без когнитивных, неврологических расстройств и с хорошей функцией печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе частота неврологических осложнений при трансплантации печени находится между 8 и 47%. Эти осложнения, включающие энцефалопатию, сосудистые нарушения, инфекции, нейротоксичность, индуцированную иммуносупрессией, и повреждения периферических нервов, могут оказывать значительное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов [11]. Частота ЦПМ, ассоциированного с трансплантацией печени, составляет от 1,2 до 10%. Это осложнение имеет драматически высокую частоту летальности. В общей популяции пациентов она составляет порядка 50% в первые две недели и около 90% в течение полугода. Выжившие пациенты зачастую имеют выраженный неврологический дефицит [3, 14].

ЦПМ, сопровождающий трансплантацию печени, является следствием воздействия нескольких факторов. Основными среди них являются: 1) тяжелая гипонатриемия, особенно в случае ее быстрой коррекции [4, 19–21]; 2) нейротоксичность циклоспорина А и такролимуса также может вызывать или обострять ЦПМ [6]; 3) тяжелые нарушения функции печени до трансплантации ассоциированы с высокой вероятностью развития ЦПМ, особенно у пациентов с печеночной энцефалопатией и гиперхолестеринемией; 4) кровотечения, инфекции, сосудистые осложнения и дисфункция графта после трансплантации печени могут приводить к возникновению ЦПМ. В патогенезе ЦПМ также могут участвовать и иммунные факторы, такие как формирование антител к миелиновой оболочке [2].

В обоих представленных клинических случаях перед трансплантацией печени имела место тяжелая гипонатриемия. Интраоперационно, и в первые 6–8 часов послеоперационного периода произошло резкое повышение сывороточной концентрации натрия (на 20 ммоль/л и более), соответственно, значительно увеличилось осмотическое давление плазмы. Данные изменения, по нашему мнению, явились основной причиной возникновения ЦПМ. Трансплантация печени является экстренным вмешательством. Таким образом, практически полностью отсутствуют возможности для предоперационной коррекции гипонатриемии в безопасном темпе.

В периоперационном периоде пациенту переливается большое количество компонентов крови, таких как эритроцитная масса, свежезамороженная плазма, криопреципитат, концентрат тромбоцитов, раствор альбумина и синтетических коллоидов. Эти жидкости содержат в своем составе натрий. Следовательно, во время операции пациент в течение короткого промежутка времени получает количество натрия, во много раз превышающее суточную потребность. Исходя из этого, необходимо уделять пристальное внимание регуляции сывороточного натрия интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде во избежание быстрой коррекции гипонатриемии.

Очевидно, что у пациентов и с фульминантным поражением печени, и в конечных стадиях хронических болезней печени возможно органическое поражение головного мозга. Любая провокация при подобных состояниях, в частности применение ингибиторов кальциневрина, может приводить к развитию ЦПМ [6].

В обоих случаях основным препаратом для иммуносупрессии был такролимус. Концентрация такролимуса в первую неделю после трансплантации была до 7,0 нг/мл, как в первом, так и во втором случаях. Хотя уровень такролимуса в крови не был значительно повышен, метаболические нарушения, вызванные тяжелым поражением печени, могли привести к повреждению глиальных клеток мозга.

ЦПМ – клинический синдром, характеризующийся тетраплегией и псевдобульбарным параличом, также он часто ассоциирован с нарушениями сознания [15]. Прогрессирующая летаргия, тетрапарез, дизартрия, офтальмоплегия, дисфагия, атаксия и нарушения рефлексов развиваются на 2–7-е сутки после чрезмерной коррекции гипонатриемии [17]. Впоследствии развивается типичная псевдокома, также известная как locked-in syndrome (квадриплегия, анартрия, возможность следить глазами, но невозможность выполнять команды, билатеральный симптом Бабинского) [2].

Клиническая манифестация ЦПМ и в первом, и во втором случаях произошла на седьмые сутки послеоперационного периода. В первом случае возникшая клиника ЦПМ имела «классический» характер (сонливость, тетрапарез, бульбарные нарушения, офтальмоплегия). Дифференциальная диагностика причин неврологического дефицита оказалась затруднительной, несмотря на наличие четкой анамнестической связи с быстрой коррекцией гипонатриемии. Причиной этому, по нашему мнению, явились в первую очередь отсутствие настороженности в отношении развития этого редкого неврологического осложнения трансплантации печени и отсутствие очаговых изменений на

КТ-исследовании головного мозга. В результате установить причину неврологического дефицита на стадии начальных клинических проявлений не удалось; это стало возможным лишь после нейровизуализации. Во втором случае клиническая картина развивалась нетипично (с когнитивных расстройств и неспецифических моторных нарушений).

Компьютерная томография может не дать реального представления о наличии и выраженности ЦПМ. Магнитно-резонансная томография играет фундаментальную роль в определении количества очагов и протяженности повреждения, визуализируя острые симметричные участки демиелинизации с пониженной интенсивностью в T_1W и повышенной интенсивностью в T_2W . В подострой фазе визуализируются микрокровоизлияния вследствие эндотелиального повреждения. Демиелинизация становится заметной при МРТ спустя несколько дней или недель после манифестации симптомов [3].

Как в первом, так и во втором случаях для диагностики ЦПМ была проведена МРТ головного мозга, в результате выявлены патологические очаги в области моста: гипointенсивные в T_1W и гиперинтенсивные в T_2W . В режиме FLAIR визуализация последних была наиболее четкой – на фоне гипointенсивной зоны определялись центрально и симметрично расположенные неправильной формы гиперинтенсивные очажки без масс-эффекта. Таким образом, вышеуказанные особенности дифференциальной диагностики возникших осложнений посттрансплантационного периода свидетельствуют о том, что правильная интерпретация неврологических симптомов и своевременная диагностика имеют ключевое значение, так как позволяют начать своевременную патогенетическую терапию, которая, по нашему мнению, привела к благоприятному исходу лечения в целом.

Вместе с тем до настоящего времени нет конкретных рекомендаций по лечению ЦПМ. Хотя отдельные сообщения свидетельствуют о том, что кортикостероиды [10], тиреотропный гормон [24], плазмаферез [12, 16], снижение концентрации ингибиторов кальциневрина [5] и иммуноглобулин [12, 16] могут применяться для терапии данного состояния, эффективность данных видов лечения нуждается в более детальном подтверждении клиническими исследованиями.

В обоих случаях для лечения ЦПМ нами были применены вышеуказанные методы – высокообъемный (до одного – полутора объемов циркулирующей плазмы за сеанс) плазмаферез и пульс-терапия стероидами (по 1000 мг в сутки в течение 3 дней), а в первом случае еще и курс иммуноглобулина (5 г Веноиммуна в сутки в течение 5 дней). И у первой, и у второй пациенток такая терапия позволила добиться разрешения неврологического дефицита

и полного восстановления сознания и моторной функции.

Однако в специальной литературе акцентируется внимание на тяжести неврологического поражения при ЦПМ с низкой вероятностью реверсии клинических проявлений и благоприятного исхода. Также указывается на отсутствие доказательной базы по применению перечисленных терапевтических подходов к лечению ЦПМ. Поэтому основной мерой в профилактике ЦПМ у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, является предотвращение быстрой коррекции гипонатриемии [8]. Медленная коррекция гипонатриемии должна быть критической опцией в интенсивной терапии данной категории пациентов перед операцией. Темп восстановления концентрации сывороточного натрия не должен превышать 15 ммоль/л за 24 часа или 18 ммоль/л за 48 часов. Необходимо по возможности избегать чрезмерного подъема концентрации натрия в сыворотке пациента во время операции [13]. Поскольку большинство применяемых интраоперационно инфузионных сред и компонентов крови имеют супранормальные концентрации натрия, наиболее эффективной мерой профилактики ЦПМ во время операции является использование методов, направленных на снижение величины кровопотери, и следовательно, необходимости в трансфузии [23]. Во избежание нейротоксичности показан тщательный мониторинг концентрации препаратов для иммуносупрессии [6]. Необходимо проведение МРТ всем пациентам, у которых развиваются неврологическая или психиатрическая симптоматика после трансплантации печени [7]. Однако наилучшим способом предотвращения ЦПМ является проведение трансплантации печени на ранних этапах заболевания [23].

Центральный понтинный миелолиз – угрожающее жизни состояние, которое может осложнить течение болезни после трансплантации печени. По причине низкой специфичности клинической картины, отсутствия патогномоничных показателей в рутинных лабораторных и инструментальных тестах диагноз ЦПМ обычно вызывает определенные затруднения. Достоверные признаки данного состояния могут быть получены только при проведении нейровизуализации с высокой разрешающей способностью – магнитно-резонансной томографии. Поэтому главенствующую роль в ведении пациентов с неврологическими осложнениями после трансплантации печени приобретают определение факторов риска ЦПМ, настороженность в отношении развития этого осложнения и раннее применение МРТ-диагностики. Несмотря на то что в настоящее время нет доказанного в рандомизированных клинических испытаниях метода терапии ЦПМ, раннее применение пульс-терапии стероидами и

плазмафереза могут существенно улучшить результаты лечения этого осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams R.D., Victor M., Mancall E.L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry*. 1959. Vol. 81. P. 154–172.
2. Ardizzone G., Arrigo A., Schellino M.M. et al. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38 (3). P. 789–792.
3. Brown W.D. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis // *Curr. Opin. Neurol.* 2000. Vol. 13. P. 691–697.
4. Cascales Campos P., Ramirez P., Gonzalez R. et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2011. Vol. 43 (6). P. 2237–2238.
5. Forgacs B., Merhav H.J., Lappin J. et al. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37 (4). P. 1912–1914.
6. Fukazawa K., Nishida S., Aguina L. et al. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation // *Ann. Transplant.* 2011. Vol. 16 (3). P. 139–142.
7. Graff-Radford J., Fugate J.E., Kaufmann T.J. et al. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 2011. Vol. 86 (11). P. 1063–1067.
8. Harris C.P., Townsend J.J., Baringer J.R. Symptomatic hyponatraemia: can myelinolysis be prevented by treatment? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993. Vol. 56. P. 626–632.
9. Häussinger D. Hepatic encephalopathy // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2010. Vol. 73 (4). P. 457–464.
10. Kallakatta R.N., Radhakrishnan A., Fayaz R.K. et al. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011. Vol. 82 (3). P. 326–331.
11. Kim B.S., Lee S.G., Hwang S. et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients // *Clin. Transplant.* 2007. Vol. 21 (4). P. 544–547.
12. Ludwig K.P., Thieset H.F., Gayowski T.J. et al. Plasmapheresis and Intravenous Immune Globulin Improve Neurologic Outcome of Central Pontine Myelinolysis Occurring Post Orthotopic Liver Transplant // *Ann. Pharmacother.* 2011. Vol. 45 (2). P. e10.
13. Mittal R., Sheftel H., Demssie Y. Management of hyponatraemia // *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2011. Vol. 72 (2). P. M22–25.
14. Newell K.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis // *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 142. P. 1394–1399.
15. Price B.H., Mesulam M.M. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis // *Arch. Neurol.* 1987. Vol. 44. P. 671–673.
16. Saner F.H., Koeppen S., Meyer M. et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21 (4). P. 390–391.
17. Soupart A., Ngassa M., Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia // *Clin. Nephrol.* 1999. Vol. 51. P. 383–386.
18. Starzl T.E., Schneck S.A., Mazzoni G. et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus // *Ann. Surg.* 1978. Vol. 187 (3). P. 236–240.
19. Sterns R.H., Silver S., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. Current perspectives in the management of hyponatremia: prevention of CPM // *Expert Rev. Neurother.* 2007. Vol. 7 (12). P. 1791–1797.
20. Stober C.N., Huynh-Do U. Treating hyponatraemia – not an easy task // *Ther. Umsch.* 2009. Vol. 66 (11). P. 759–763.
21. Sveinsson O.A., Pálsson R. Central and extrapontine myelinolysis following correction of extreme hyponatremia. Case report and review of the literature // *Laeknabladid.* 2008. Vol. 94 (10). P. 665–671.
22. Williams R., Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure // *Hepatology*. 1994. Vol. 20 (1 Pt. 2). P. S5–S10S.
23. Yu J., Zheng S.S., Liang T.B. et al. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (17). P. 2540–2543.
24. Zein E.F., Karaa S.E., Rollot F. et al. Treatment of central pontine myelinolysis with thyrotropin-releasing hormone // *Presse Med.* 2006. Vol. 35 (4 Pt. 1). P. 618–620.