

ГЕМОСТАЗ В УСЛОВИЯХ МАРС-ТЕРАПИИ И ПЛАЗМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л. Ф. Еремеева, А. Ф. Ямпольский, И. Б. Заболотских, В. В. Менщиков

Краевой нефрологический центр, Краснодар
Кубанский государственный медицинский университет
Кафедра анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС

The Hemostasis System During MARS Therapy and Plasma Sorption in Patients with Liver Cell Failure

L. F. Yermeyeva, A. F. Yampolsky, I. B. Zabolotskikh, V. V. Menshchikov

Territorial Nephrology Center, Krasnodar
Kuban State Medical University
Department of Anesthesiology-Reanimatology and Transfusiology

Цель работы — сравнительная оценка основных параметров гемостаза при проведении плазмосорбции (ПС) и терапии молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системой (МАРС) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью. **Материал и методы.** Обследованы 41 пациент с печеночно-клеточной недостаточностью. Оценку тяжести состояния пациентов проводили по шкалам APACHE III, SOFA, MODS и Child-Pugh. Все пациенты в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами — I группа (n=17) (МАРС-терапия) и II группа (n=24) (плазмосорбция). Возраст от 18 до 65 лет. **Результаты.** Процедура МАРС в отличие от ПС в постперфузионном периоде в течение 5-и суток обеспечивает: нормализацию параметров коагуляционного гемостаза, стабилизацию количества тромбоцитов. Проведение МАРС-терапии является процедурой выбора при лечении пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Летальность в I группе составила 35,3%, во II группе — 54,2%. **Ключевые слова:** молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система, плазмосорбция, острая печеночно-клеточная недостаточность.

Objective: to comparatively estimate major hemostatic parameters during plasma sorption (PS) and molecular adsorption recirculating system (MARS) therapy in patients with liver cell failure. **Subjects and methods:** Forty-one patients with liver cell failure were examined. The patients' condition was rated using the APACHE III, SOFA, MODS, and Child-Pugh scales. As a complex of intensive therapy, all the patients were treated with extracorporeal techniques: MARS therapy in Group 1 (n=17) and plasma sorption in Group 2 (n=24). The patients' age was 18 to 65 years. **Results.** MARS therapy, unlike PS, normalizes the parameters of coagulation hemostasis and stabilizes platelet counts within 5 days in the postperfusion period. MARS therapy is the procedure of choice for the treatment of patients with liver cell failure. Mortality was 35.3 and 54.2% in Groups 1 and 2, respectively. **Key words:** molecular adsorption recirculating system, plasma sorption, acute liver cell failure.

Печеночно-клеточная недостаточность — это истинная, эндогенная, первичная недостаточность печени. Применительно к острым гепатитам ее обозначают как молниеносную (фульминантную) печеночную недостаточность [1]. Летальность при печеночно-клеточной недостаточности достигает 50–85% [2, 3].

К этому варианту относят наиболее тяжелые формы недостаточности печени, возникающие при остром вирусном и алкогольном гепатитах, при использовании больших доз парацетамола, пропоксифена, фторотана, отравлении бледной поганкой. К этому варианту также относится острая жировая дистрофия печени беременных. Риск смертности при поражении печени увеличивается с развитием каких-либо осложнений, которые включают

отек мозга, почечную недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, коагулопатии и инфекции [4, 5].

Печеночная коагулопатия при дисфункции печени мультифакторизирована в происхождении [6]. Это объясняется выпадением той многогранной роли, которую печень играет в организме. Гепатоцит является основным местом синтеза белков свертывающей системы, таких как витамин К-зависимые факторы II, VII, IX и X, лабильный фактор V, контактные факторы XI и XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. Период полураспада всех перечисленных выше белков системы свертывания очень короткий. Отсюда следует, что острый некроз печеночных клеток может быстро привести к снижению уровня этих белков. Наиболее заметно падает концентрация фактора VII, период полураспада которого составляет 100–300 мин [7]. Уровень снижения факторов протромбинового комплекса и основных ингибиторов коагуляции — антитромбина III, белков C и S, кофактора

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Еремеева Любовь Филипповна
E-mail: ablps@mail.ru

П гепарина, напрямую коррелирует с нарушением функции печени [8]. На этом фоне происходит образование структурно и функционально неполноценных белков и факторов свертывания, развивается дисфибриногенемия.

До недавнего времени при поражении печени традиционно применялись несколько методов экстракорпоральной детоксикации, таких как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [9–12].

Впервые успешно применили гемосорбцию Ю. М. Лопухин и соавт. в 1978 году [13]. Однако при проведении гемосорбции до 70% тромбоцитов разрушается, что приводит в некоторых случаях к кровоизлиянию в мозг и смертельному исходу.

Плазмасорбция сочетает в себе все преимущества таких методик, как плазмообмен и гемосорбция, и в то же время метод лишен отрицательных факторов воздействия, свойственных этим методикам по отдельности. Описана положительная динамика биохимических, иммунологических, реологических показателей крови до и после проведенной плазмасорбции [14].

Германские исследователи Mitzner S. R. и Stange J. [15] для решения проблемы временного замещения функции печени у пациентов с показаниями для трансплантации печени, разработали метод альбумин-опосредованной гемодиализации. Метод был назван ими «молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система — МАРС». По данным Mitzner S. R. и соавт. [16, 17] МАРС-терапия позволяет радикально снизить летальность у пациентов с печеночной недостаточностью, способствует более быстрому и полноценному восстановлению функций печени и позволяет достичь периода ожидания трансплантата печени до 30 дней у 25% больных. В последние годы использование МАРС сыграло важную роль в лечении больных с печеночной недостаточностью [17, 18].

Проведение экстракорпоральных методов заместительной терапии у больных с признаками коагулопатии имеет повышенный риск геморрагических осложнений, так как контакт крови с искусственной поверхностью сам по себе вызывает комплекс изменений со стороны систе-

мы гемостаза [19]. Активация тромбоцитов внутри системы экстракорпоральной циркуляции может привести к усугублению имеющейся тромбоцитопении. Контактная активация коагуляционного каскада истощает факторы свертывания, усугубляя, тем самым, коагулопатию потребления. Таким образом, у больных с печеночной недостаточностью ключевым критерием безопасности проводимой заместительной терапии является ее влияние на состояние системы гемостаза.

Цель работы — провести сравнительную характеристику основных параметров гемостаза при проведении плазмасорбции (ПС) и молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы (МАРС) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

Материал и методы

Обследованы и пролечены 41 пациент с острой печеночно-клеточной недостаточностью. Все пациенты в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами — МАРС или ПС. Возраст больных составлял от 18 до 58 лет.

Тяжесть состояния всех пациентов оценивали по системе АРАСНЕ III [20], MODS [21] и по шкале Child-Pugh [22].

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 10 мужчин, 7 женщин ($n=17$) с печеночно-клеточной недостаточностью, которым в комплексе интенсивной терапии применялась МАРС.

Вторая группа — 24 человека, у которых заместительная терапия включала проведение ПС (мужчин — 19, женщин — 5).

Сравнение системы гемостаза проводилось у выживших. Для этого каждая группа разделена на 2 подгруппы. Подгруппу А составили выжившие пациенты, подгруппу Б — умершие. В I Б подгруппе 2 человека умерло к исходу 1-х суток после проведенной МАРС-терапии, 3-е больных — до 3-х суток и 2 пациента — до 5-го дня после процедуры.

В II Б подгруппе 3 человека умерло к исходу 1-х суток после проводимой ПС, 5 пациентов — до наступления 3-х суток, 5 человек — до 5-х суток после терапии.

Характеристика больных, пролеченных экстракорпоральными методами лечения (альбуминовым диализом и плазмасорбцией) представлена в табл. 1

Проводилось гемостазиологическое обследование на полуавтоматическом коагулометре «Stag» (Франция). Исследовали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое (ПТВ) и тромбиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), VII фактор. Для определения растворимых фибрин-мономер-

Таблица 1

Характеристика больных, пролеченных экстракорпоральными методами лечения (альбуминовым диализом и плазмасорбцией)

Нозология	Значения показателей в группах			
	I		II	
	Количество, человек	Летальность, человек/%	Количество, человек	Летальность, человек/%
Отравление бледной поганкой	5	3/60	—	—
Острый вирусный гепатит	3	1/33	10	6/60
Жировой гепатоз беременных	2	0/0	—	—
Острый панкреатит, панкреонекроз	1	1/100	2	2/100
Токсический гепатит	2	0/0	7	3/43
Политравма	2	0/0	1	1/100
Сепсис	1	0/0	2	1/50
Лекарственный гепатит	—	—	2	0/0
Карцинома	1	1/100	—	—
Итого	17	6/35,3	24	13/54,2

ных комплексов (РФМК), D-димеров, продуктов деградации фибрина (ПДФ) использовали наборы реагентов фирмы «Roche» Кровь на исследование брали непосредственно перед началом экстракорпоральной процедуры, на 1, 3 и 5-е сутки по окончании процедуры.

Время между госпитализацией в блок интенсивной терапии и началом процедуры не превышало 12 часов, в среднем составило $6,7 \pm 3,2$ часа.

Всем больным проводился «стандартный» комплекс интенсивной терапии при данной патологии.

Продолжительность процедуры альбуминового диализа составляла 10 часов, что, по мнению Ямпольского А. Ф. [18, 23], обеспечивает оптимальное функционирование МАРС-системы. Для проведения процедуры использовался аппарат для молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы «МАРС» «Teraclin» (Германия) и стандартные расходные материалы: гемодиализатор (MARS-flux), массообменник с катионообменной смолой (diaMARC IE 250) и с углеродным сорбентом (diaMARC AC 250). В данном исследовании все пациенты получали МАРС-терапию в совокупности с гемодиализацией и для обеспечения ее проведения мы производили замену МАРС low-flux диализатор (dia FLUX) на высокопроницаемый, высокопоточный гемодиализатор HdF100S (Fresenius, Германия). При проведении всех процедур использовался бикарбонатный диализирующий раствор. Время процедуры МАРС составляло 10 часов, скорость потока крови составляла 250–280 мл/мин, поток диализата — 500 мл/мин, использовался бикарбонатный диализирующий раствор.

В комплексе интенсивной терапии пациенты могли получать лечение другими экстракорпоральными методами (гемосорбция, плазмаферез, гемодиализация) до процедуры МАРС, но по клиническим и лабораторным данным в дальнейшем принималось решение о применении альбуминового диализа. У 2-х пациентов перед МАРС-терапией был проведен плазмаферез. Сочетанное применение плазмафереза и гемосорбции зарегистрировано также в 2-х случаях до поступления пациентов в специализированное отделение нефроцентра. По одному пациенту получили по 2 и 3 процедуры, 15 больных — по одной МАРС-терапии.

Процедура ПС проводилась с использованием плазмодифильтра PlasmaFlux PSu1S (Fresenius, Германия) и угольного сорбента «Карбокол» (Киев, Украина). Процедура плазмодифильтрации и сорбции проводилась одновременно с использованием двух роликовых насосов. Плазма, получаемая путем плазмодифильтрации, подавалась на гемосорбент путем роликового насоса и затем сразу возвращалась в кровеносное русло больного. Продолжительность процедуры составляла 2–3 часа. Скорость ролика до плазмодифильтра составляла 100 мл/мин,

скорость второго ролика — 50 мл/мин. Замещения плазмой или альбумином во время процедур не производилось.

Во II группе исследуемых больных методы гемодиализации и гемосорбции не применялись, в комплексе интенсивной терапии применялась только плазмасорбция. Частота применения экстракорпоральных методов в этой группе больных составила от 1 до 5 процедур за период лечения.

В качестве антикоагулянта во всех процедурах использовались низкомолекулярные гепарины. Сосудистым доступом служили двухпросветные катетеры для гемодиализа.

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics Version 4.03 и Microsoft Excel. Производили вычисление медианы (Me) и перцентилей (P25, P75). Достоверность различий полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистики. Для определения внутригрупповых изменений использован критерий Уилкоксона, а для сравнения между исследуемыми группами использован критерий Крускала-Уоллиса. Проведена ранговая корреляция по Спирмену [24].

Учитывая количество пациентов в подгруппах А не проводилась их сравнительная оценка с больными подгруппы В.

Результаты и обсуждение

Анализ по балльным шкалам тяжести состояния проведен у выживших пациентов. Больные с острой печеночно-клеточной недостаточностью при поступлении в отделение интенсивной терапии имели высокие значения по балльным шкалам оценки тяжести (рис 1, 2). На рисунках 1 и 2 представлены данные по подгруппам А.

Позитивные изменения системы гемостаза (стабильный уровень тромбоцитов, нормализация показателей коагуляционного звена гемостаза) после проведения МАРС-терапии (IA подгруппа) подтверждались снижением балльной оценки тяжести состояния по шкале APACHE III (рис. 1). Аналогичная динамика отмечена и по шкалам MODS и Child-Pugh (рис. 2). Во IIA подгруппе больных балльные оценки по трем шкалам незначительно отличались от исходных значений, свидетельствуя об отсутствии значимого эффекта процедуры плазмасорбции.

Печеночная недостаточность сопровождается развитием коагулопатии, характеризующейся изменением

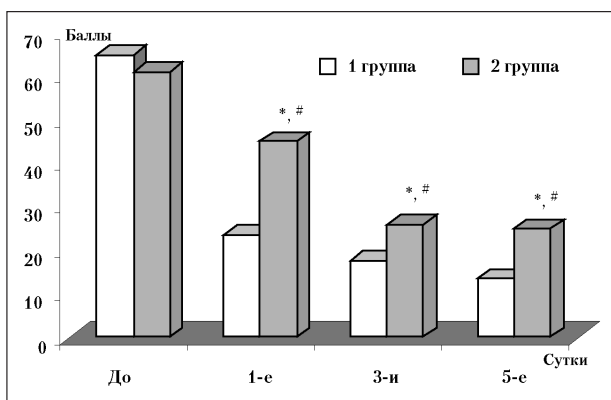


Рис. 1. Динамика балльной оценки по шкале APACHE III у выживших пациентов.

Здесь и на рис. 2: * — достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$); # — достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$).

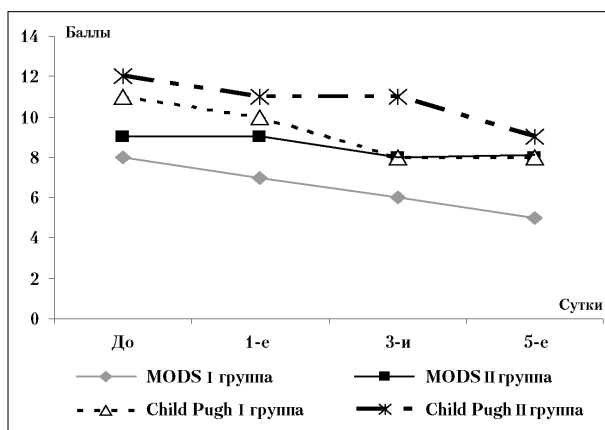


Рис. 2. Динамика балльной оценки по шкалам MODS и Child-Pugh у выживших пациентов.

Динамика гемостазиологических параметров у пациентов обеих групп

Параметры	Нормы	Группа	Значения показателей на этапах исследования, сутки			
			До процедур	1-е	3-е	5-е
Тромбоциты	180–320 тыс/мкл	I А	146,3 (107,5–176,5)	133 (85,2–173,4)	121,0* (83,1–130,3)	124,2 (89,8–146,5)
		I Б	55,4 (29,5–82,7)	42 (32,1–74,5)	–	–
		II А	141,3 (105,4–222,2)	152,2** (71,2–183,2)	145,9# (93,3–192,1)	142,2# (126,7–193,0)
АЧТВ	25–40 сек	II Б	119,2 (95,3–122,9)	89 (51,5–150,3)	60,9 (53,3–132,1)	–
		I А	46,2 (43,2–65,1)	49,2 (39,1–66,2)	45,2 (40,8–64,6)	33,8* (31,4–44,3)
		I Б	47,7 (45,7–102,3)	64,4 (56,1–80,3)	–	–
ПТВ	12–15 сек	II А	71,5# (44,6–133,2)	99,4** (81,2–136,9)	87,9** (60,3–100,9)	75,4# (60,6–100,3)
		II Б	98,2 (61,6–154,2)	159,4 (120,9–200,1)	120,2 (110,5–150,3)	–
		I А	28,5 (21,2–36,9)	18,9* (16,1–30,1)	18,2* (16,1–26,2)	17,1* (14,9–19,3)
Тромбиновое время	12–19 сек	I Б	46,05 (25,9–75,7)	30,9 (28,9–34,6)	–	–
		II А	32,2 (22,2–61,0)	30,1# (17,9–40,2)	28,1# (16,4–37,6)	24,1** (15,4–28,1)
		II Б	38,7 (27,2–51,0)	32,9 (19,2–39,0)	38,0 (19,5–42,0)	–
Фибриноген	2–4 г/л	I А	28,3 (24,7–33,6)	26,8 (22,8–36,3)	26,3 (21,9–39,3)	19,2* (17,6–33,9)
		I Б	32,4 (28,18–42,08)	24,25 (22,68–25,82)	–	–
		II А	31,0 (23,0–35,1)	28,2 (18,7–32,5)	27,2 (19,8–38,1)	21,8** (17,1–33,2)
VII фактор (проконвертин)	85–110%	II Б	34,1 (27,2–45,2)	25,1 (20,9–33,2)	23,1 (19,8–38,9)	–
		I А	2,01 (1,68–2,65)	1,78 (1,2–2,18)	1,53* (1,41–2,11)	2,2 (1,9–3,68)
		I Б	1,57 (0,88–2,03)	1,15 (0,76–1,88)	–	–
МНО	0,84–1,26	II А	1,99 (1,04–2,33)	2,1# (1,9–2,4)	2,1# (1,95–2,4)	2,2* (2,0–3,1)
		II Б	1,71 (0,76–2,01)	1,48 (0,9–1,99)	1,31 (0,76–1,4)	–
		I А	44,2 (37,5–67,1)	69,0* (45,3–87,5)	74,2* (46,9–91,9)	83,2* (58,1–98,2)
ПДФ	<5 мг/мл	I Б	23,1 (17,5–43,1)	24,0 (15,8–37,2)	–	–
		II А	54,9 (37,3–85,0)	65,0 (61,1–88,1)	68,9* (51,2–87,7)	71,2* (53,2–97,1)
		II Б	34,1 (27,3–65,2)	36,0 (21,9–48,3)	28,9 (21,2–47,7)	–
Д-димер	<5 мг/мл	I А	1,49 (1,24–1,63)	1,52 (1,25–1,75)	1,25* (0,91–1,54)	1,22* (1,02–1,51)
		I Б	1,61 (1,1–1,7)	1,62 (1,3–1,9)	–	–
		II А	1,29 (1,16–1,55)	1,43 (1,24–1,65)	1,53* (1,21–1,73)	1,36 (1,32–2,05)
Д-димер	<5 мг/мл	II Б	1,7 (1,4–1,9)	1,88 (1,4–1,9)	1,9 (1,5–2,0)	–
		I А	3,03 (1,83–3,64)	3,11 (1,7–3,59)	2,98 (1,6–3,32)	2,07* (1,43–2,99)
		I Б	6,45 (1,03–4,64)	2,61* (1,17–2,9)	–	–
Д-димер	<5 мг/мл	II А	2,13 (2,09–2,32)	2,11 (1,32–2,49)	1,89 (1,37–2,11)	1,78 (1,4–2,08)
		II Б	6,45 (4,03–7,64)	5,61* (3,17–6,9)	4,98* (3,1–5,32)	–
		I А	2,08 (1,45–2,34)	1,79 (1,34–2,11)	1,43* (1,19–2,91)	1,46* (0,83–2,93)
Д-димер	<5 мг/мл	I Б	4,08 (3,45–5,34)	4,79 (3,34–6,11)	–	–
		II А	2,1 (1,75–2,0)	1,75 (1,23–3,01)	2,38 (0,88–1,74)	2,23* (0,5–2,75)
		II Б	4,1 (2,75–4,9)	5,75* (3,23–6,01)	5,38 (3,88–6,74)	–

Примечание. * – достоверность различий по отношению к исходному уровню подгрупп А ($p < 0,05$); # – достоверность различий на этапах между подгруппами А ($p < 0,05$).

всех звеньев системы гемостаза. Динамика гемостазиологических параметров у исследованных пациентов представлена в табл. 2.

В данной работе анализировались параметры живших пациентов. Показатели умерших больных представлены для сравнения.

Исходная тромбоцитопения отмечена в обеих группах и была обусловлена портальной гипертензией и гиперспленизмом с секвестрацией тромбоцитов, а также снижением продукции костным мозгом тромбопоэтина [25]. Более выраженная тромбоцитопения была отмечена у крайне тяжелых пациентов (подгруппы Б обеих групп). Тромбоцитопения при поражении печени связана не только с сокращением производства тромбопоэтина, но и сокращением жизни тромбоцитов. У части больных наблюдаются расстройства функции тромбоцитов: нарушаются адгезия, агрегация пластинок и реакция высвобождения; увеличение оксида азота и простациклина, что может привести к дефектной активации тромбоцитов.

У всех больных II группы наблюдалось усугубление тромбоцитопении по сравнению с исходным уровнем (особенно на 1–3-и сутки после процедуры). В отличие от IС после терапии МАРС был характерен стабильный уровень количества тромбоцитов.

В обеих группах исходно, до выполнения экстракорпоральных методов, наблюдалось удлинение протромбинового времени, МНО и АЧТВ (табл. 3). Это объясняется тем, что печень – главный орган синтеза большинства факторов свертывания и при ее поражении имеется дефицит факторов как внешнего, так и внутреннего пути коагуляции [1, 25]. Она не только синтезирует такие важнейшие компоненты свертывающей системы крови, как протромбин, фактор VII, но и, наряду с другими органами, участвует в образовании гепарина [25]. VII фактор имеет самый короткий период полураспада (около 7 часов), он первым уменьшается при печеночной недостаточности и первым восстанавливается при коррекции [26]. Исходно сниженный у пациентов подгруппы А фактор VII возрастал при проведении экстракорпораль-

ных методов лечения, достигая нижней границы нормы к 5-м суткам постперфузионного периода. В подгруппах Б достоверных изменений этого параметра не отмечено, он оставался на прежнем уровне.

По данным некоторых авторов одним из предвестников летальности при острой печеночной недостаточности является повышение ПТВ [27, 28]. У пациентов II группы через сутки после проведения ПС отмечалось удлинение АЧТВ, ПТВ по сравнению с исходным уровнем. Нормализации данных параметров не удалось достичь к 5-м суткам после ПС. Проведение МАРС сопровождалось, начиная с 1-х суток постперфузионного периода, тенденцией к нормализации АЧТВ и ПТВ. Значения данных параметров достигли диапазона нормы к 5-м суткам наблюдения. Не только удлинение ПТВ, но и, соответственно, МНО свидетельствует о снижении синтетической функции печени. У пациентов исследованных групп МНО был на верхней границе нормы или несколько превышал ее, достоверных изменений этого показателя при проведении процедур не отмечено.

Выявленная у исследуемых пациентов гипофибриногенемия была следствием как снижения его синтеза в печени, так и формирования патологического фибриногена, приводящего к неправильной полимеризации фибрина, что в свою очередь сопровождалось удлинением тромбинового времени [21]. Наиболее значимые изменения в предперфузионном периоде выявлены у группы крайне тяжелых пациентов (подгруппы Б).

В подгруппах А отмечено снижение тромбинового времени и рост фибриногена к 1-м суткам постперфузи-

онного периода. Достоверных различий между подгруппами А не отмечено.

У исследованных больных отмечено повышение уровня маркеров активации системы гемостаза (ПДФ и Д-димера), что свидетельствовало о формировании ДВС-синдрома при поражении печени. Достоверных изменений ПДФ и Д-димера в постперфузионном периоде между группами и по отношению к исходному уровню не отмечено. Тем не менее, выявлена тенденция к снижению ПДФ на 5-е сутки после МАРС-терапии.

Мнение Bachli E. B. и соавт. [19], что «...проведение альбуминового диализа часто осложняется кровотечением, что приводит к летальным исходам за счет активации коагуляции», нашими данными не подтверждено.

Применение МАРС-терапии в сочетании с интенсивной терапией у больных с печеночно-клеточной недостаточностью позволяет значительно снизить летальность (летальность в I группе составила 35,3%, во II группе — 54,2%).

Выводы

Таким образом, существенное влияние на регресс печеночной коагулопатии оказывает процедура МАРС в отличие от ПС. МАРС-терапия обеспечивает стабильное количество тромбоцитов, нормализацию параметров коагуляционного гемостаза. Плазмасорбция приводит к усугублению тромбоцитопении и сохранению печеночной коагулопатии.

Проведение МАРС-терапии снижает летальность на 18,9% по сравнению с плазмасорбцией.

Литература

- Mas A., Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349 (9058): 1081–1085.
- Rusu E. E., Voiculescu M., Zilisteanu D. S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18 (3): 311–316.
- Marudanayagam R., Shanmugam V., Gunson B. et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)* 2009; 11 (5): 429–434.
- Davenport A. Гепаторенальный синдром. Сб. мат-лов 4-ой Междунар. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М.; 2004. 5–13.
- Краковский А. И., Магария Ю. А., Пискунов В. П. Лечение печеночной недостаточности и механической желтухи. *Хирургия* 1983; 31–36.
- Amitrano L., Guardascione M. A., Brancaccio V., Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22 (1): 83–96.
- Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
- Plevris J. N., Schina V., Hayes P. C. Review article: the management of acute liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 405–418.
- Chang T. M. S. Artificial Cells. Thomas Publisher; 1972. 1–207.
- Kondrup J., Almdal T., Vilstrup H., Tygstrup N. High-volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int. J. Artif. Organs* 1992; 15 (11): 669–676.
- Larsen F. S., Hansen B. A., Jorgensen L. H. et al. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.* 1994; 26 (3): 1788.
- Awad S. S., Rich P. B., Kolla S. et al. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO J.* 1997; 43 (5): M745–M749.
- Лопухин Ю. М., Молоденков М. Н. Гемосорбция. М.: Медицина; 1978.
- Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. Способ лечения заболевавший печени. Патент на изобретение № 2002103462/14 от 27.11.2003.
- Mitzner S. R., Stange J., Klammt S. et al. Extracorporeal detoxication using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S75–S82.

- Mitzner S. R., Stange J., Klammt S. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000; 6 (3): 277–286.
- Stange J., Mitzner S., Freytag J. et al. Extracorporeal liver support therapy for patients suffering from acute or chronic hepatic failure (AOCHE) results in an improvement of Child-Turcotte-Pugh (CTP). *Hepatology* 1999; 30 (1): 79.
- Ямольский А. Ф., Еремеева Л. Ф. Заместительная терапия при синдроме печеночной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология* 2006; 6: 26–30.
- Bachli E. B., Schuepbach R. A., Maggiorini M. et al. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int.* 2007; 27 (4): 475–484.
- Knaus W. A., Wagner D. P., Draper E. A. et al. The APACHE-III prognostic system. *Chest* 1991; 100 (6): 1619–1636.
- Marshall J. C., Cook D. J., Christou N. V. et al. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638–1652.
- Pugh R. N. H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60 (8): 646–649.
- Ямольский А. Ф. Молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (МАРС) — новый метод лечения печеночной недостаточности. Первый собственный опыт. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (1): 15–20.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
- Panasiuk A., Prokopowicz D., Zak J., Panasiuk B. Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis in liver cirrhosis. Relation to thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (58): 1124–1128.
- Lisman T., Leebeek F. W., De Groot P. G. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J. Hepatol.* 2002; 37 (2): 280–287.
- Acharya S. K., Dasarathy S., Kumer T. L. et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 2003; 23 (6): 1448–1455.
- Harrison P. M., O'Grady J., Keays R. T. et al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *BMJ* 1990; 301(6758): 964–966.

Поступила 05.03.10