

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин Е.П., Каразеева Е.П., Карабасова М.А., Самонина Г.Е., Кошелев В.Б., Копылова Г.Н. и др. Патологическая физиология и биохимия. М.: Экзамен; 2005: 366—403
2. Макария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М.: Триада-Х; 2002: 448—55.
3. Morris A.J., Panchatcharam M., Cheng H.Y., Federico L., Fulkerson Z., Selim S. et al. Regulation of blood and vascular cell function by bioactive lysophospholipids. J. Thromb. Haemost. 2009; 7(Suppl. 1): 38—43.
4. Дементьева И.И., Еременко А.А., Трековак Н.А., Сандриков В.А., Бондаренко А.В., Чарная М.Л. и др. Использование препарата Новосэвен (rFVIIA) в интра- и послеоперационном периодах у больных с массивными кровотечениями. Проблемы гематологии и переливания крови. 2004; 1: 31—7.
5. Thijs T., Nuytens B.P., Deckmyn H., Broos K. Platelet physiology and antiplatelet agents. Clin. Chem. Lab. Med. 2010; 48(Suppl. 1): S3—13.
6. Theroux P. Antiplatelet therapy in coronary disease: what agent to use, when, and how? J. Thromb. Thrombolysis. 1998; 5(Suppl. 2): S143—S150.
7. Духанин А.С., Губаева Ф.Р. Фармакологическая регуляция активности тромбоцитов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998; 61(4): 66—71.
8. Шилов А.М., Святов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты — современное состояние вопроса. Русский медицинский журнал. 2003;11(9): 552—6.
9. Вышков Е.В., Панфилова Е.В., Марков В.А. Сравнительная эффективность аспирина, тиклида и их комбинации у больных с острым инфарктом миокарда. Клиническая медицина. 2000; 1: 1670—6.
10. Fukuoka T., Furuya D., Takeda H., Dembo T., Nagoya H., Kato Y. et al. Evaluation of clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. Intern. Med. 2011; 50(1): 31—5.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Vidal 2008. М.: АстраФармСервис; 2008.
12. Kelton J.G., Blajchman M.A. Prostaglandin I2 (prostacyclin). CMA J. 1980; 122: 175—9.
13. Васильева Т.М., Макаров В.А., Чупахин О.П., Сидорова Л.П., Перова И.М., Русинов В.Л. Антиагрегационные свойства соединений класса 1, 3,4-тиадиазина. Гематология и трансфузиология, 2008; 4: 12—4.
14. Fung C. Y., Cendana C., Farndale R. W., Mahaut-Smith M.P. Primary and secondary agonists can use P2X(1) receptors as a major pathway to increase intracellular Ca²⁺ in the human platelet. J. Thromb. Haemost. 2007; 5(5): 910—7.
15. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature. 1962; 194(5): 927—9.

Поступила 16.11.12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Е.Н. ДЕНИСОВА, 2013
УДК 616.15-06:616.36-008.64-036.11

ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Е.Н. Денисова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Печень является важнейшим органом, регулирующим метаболизм. Развитие острой печеночной недостаточности при заболеваниях системы крови значительно ухудшает прогноз. Спектр причин поражения печени у онкогематологических больных различен: опухолевая инфильтрация, гепатотоксичность химиотерапии и другой лекарственной терапии, вирусные гепатиты, сепсис и т.д. Острая печеночная недостаточность является нечастым осложнением, но протекает крайне тяжело. Метаболические нарушения вызывают интоксикацию и различные нарушения в органах и системах.

Ключевые слова: *острая печеночная недостаточность, гемобластоз, гепатотоксичность, химиотерапия, опухолевые поражения печени, гепатит*

LIVER INJURY AND ACUTE HEPATIC FAILURE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

E.N.Denisova

Hematology Research Center, Moscow, Russia

Summary. The liver is the most important organ regulating metabolism. The development of acute hepatic failure in patients with hematological malignancies is a factor deteriorating the prognosis. The various reasons can result in liver injury in patients with hematological malignancies: tumor infiltration, hepatotoxicity of chemotherapy and other drug therapy, viral hepatitis, sepsis, etc. Acute hepatic failure is not a frequent complication, but its course is extremely severe. Metabolic disorders cause intoxication and disorders of organs and systems.

Key words: *acute hepatic failure, hematological malignancy, hepatotoxicity, chemotherapy, tumor involvement of the liver, hepatitis*

Поражения печени, определяемые как повышение уровня трансаминаза и/или билирубина более чем в 2 раза, обнаруживают у 10—58% больных с опухолевыми заболеваниями системы крови [1—4], причем частота выявления нарушений функций печени зависит от тяжести состояния больных. Среди больных онкогематологическими заболеваниями поражения печени выявляют у 10%, а среди онкогематологических

больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, — у 58,3% [4].

Причины возникновения поражений печени и острой печеночной недостаточности у больных с заболеваниями системы крови различны: опухолевая инфильтрация, гепатотоксичность химиотерапии и другой лекарственной терапии, вирусные гепатиты, сепсис, грибковые и бактериальные по-

ражения, реакция "трансплантат против хозяина", веноокклюзионная болезнь и т. д.

Инфильтрация печени опухолевыми клетками при опухолевых заболеваниях системы крови встречается у 15—22% больных, но при этом редко развивается печеночная недостаточность [5]. В литературе описано около 40 случаев острой печеночной недостаточности вследствие опухолевой инфильтрации печени при гемобластозах [5]. Отмечается инфильтрация печени опухолевыми клетками при острых лейкозах [6, 7], хроническом лимфолейкозе [8], лимфогранулематозе [9, 10], неходжкинских лимфомах [11—15]. При анализе 4020 случаев острой печеночной недостаточности у больных, госпитализированных с 1975 по 1995 г. в одну из лондонских клиник, инфильтрация печени опухолевыми клетками являлась причиной развития ее дисфункции лишь у 18 (0,44%) больных, из них у 10 были неходжкинские лимфомы, у 3 — лимфогранулематоз, у 4 — метастазы карциномы и у 1 — гематофагоцитарный синдром неясной этиологии [16]. Поражения печени, обусловленные опухолевыми поражениями при гемобластоze, протекают, как правило, тяжело. Из 18 больных, получавших химиотерапию по поводу неходжкинской лимфомы, протекавшей с поражением печени, подтвержденным результатами биопсии, выжил только 1 больной [16]. В Великобритании с 1996 по 2006 г. из 752 случаев острой печеночной недостаточности лишь в 6 (0,8%) случаях она была вызвана опухолевым поражением печени при гемобластоze [17]. В литературе описаны единичные наблюдения первичной лимфомы печени [18]. В большинстве случаев при лимфопрролиферативных заболеваниях острая печеночная недостаточность возникает вторично, вследствие инфильтрации печени опухолевыми клетками. При неходжкинской лимфоме метастазирование в печень происходит нечасто и преимущественно встречается у больных в возрастной группе 30—40 лет. У мужчин печень поражается чаще, чем у женщин (соотношение 3:1). Т. Shehab и соавт. [16] описали 24 случая инфильтрации печени опухолевыми клетками при опухолевых заболеваниях системы крови. У всех больных без предшествующего хронического заболевания печени была энцефалопатия и клиническая картина острой печеночной недостаточности, инфильтрация печени опухолевыми клетками была доказана с помощью биопсии печени. В этих наблюдениях выжили только 2 больных. Описан случай острого лимфобластного лейкоза, манифестировавшего у 47-летней больной с клинической картиной острого гепатита [19]. Диагноз специфического поражения печени опухолевыми клетками при гемобластозах может быть подтвержден только морфологически. Однако из-за геморрагического синдрома, обусловленного снижением содержания факторов свертывания крови, тромбоцитопенией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, риск возникновения осложнений при чрескожной биопсии печени у этой категории больных высок. У большинства больных перед выполнением биопсии необходимо проведение заместительной терапии компонентами крови: свежезамороженной плазмой, концентратом тромбоцитов, введение концентратов факторов свертывания. Во многих случаях удается избежать осложнений, выполнив трансюгулярную биопсию печени [15, 16].

Гистологически у больных с поражениями печени при гемобластозах обнаруживаются обширные участки инфильтрации опухолевыми клетками, зоны некроза [15, 16, 19]. Эти зоны некроза не ограничиваются участками опухолевой инфильтрации, они выявляются и там, где не было опухолевых клеток. Наибольшее количество опухолевых клеток обнару-

живается в области портальных вен. Расположены эти опухолевые инфильтраты, как правило, дискретно, реже выявляется диффузная опухолевая инфильтрация [16]. Развитие острой печеночной недостаточности при поражении печени гемобластомом может быть обусловлено инфильтрацией опухолевыми клетками желчных путей, печеночных сосудов, печеночной паренхимы. Инвазия во внепеченочные желчные пути приводит чаще к обструктивной желтухе, чем к острой печеночной недостаточности. Инфильтрация малых внутрипеченочных желчных протоков может вызвать распространенный холангит, некроз протоков и острую печеночную недостаточность [20]. Обструкция печеночных венул опухолевыми клетками может привести к гепатоцеллюлярным ишемическим повреждениям и некрозам [7] или массивной синусоидальной инфильтрации опухолевыми клетками, вызывающей внезапную ишемию и гепатоцеллюлярный некроз [21]. Наоборот, быстрое замещение обширных областей печеночной паренхимы опухолевыми клетками ведет к деструкции гепатоцитов и последующему развитию острой печеночной недостаточности [7]. В 82% случаев выявляется внутриклеточный холестаз [22]. Клеточный состав инфильтратов в печени определяется видом лейкоза. Клетки опухоли выявляют в просвете синусоидов. Инфильтрация портальных долей может сочетаться с внутридольковой инфильтрацией. В развернутой стадии болезни обычно возникает гепатоспленомегалия. Значительная гепатомегалия может наблюдаться при остром лимфобластном лейкозе, однако это не является неблагоприятным прогностическим признаком. При лимфогранулематозе поражение печени обычно сочетается с поражением селезенки.

Другой возможной причиной острой печеночной недостаточности при опухолевых заболеваниях системы крови являются вирусные гепатиты, обусловленные как инфицированием больного в процессе лечения, так и реактивацией хронического вирусного гепатита. В и С при проведении химиотерапии [23, 24].

Частота выявления маркеров вируса гепатита В (ВГВ) у больных с заболеваниями системы крови, по данным разных авторов, составляет от 39 до 97% [25—27]. В работе, посвященной проблеме инфицирования ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС), приведены результаты обследования 257 больных с заболеваниями системы крови. Лишь у 78 (29,4%) больных с заболеваниями системы крови не обнаружено маркеров ВГВ и/или ВГС. У 174 больных выявлены положительные маркеры инфицирования ВГВ, у 70 — маркеры ВГС. При этом у 57 больных из обеих групп обнаружено коинфицирование ВГВ и ВГС. Интервалы времени от момента заражения до обнаружения вируса *de novo* или реактивации хронической вирусной инфекции у иммунокомпрометированных больных могут существенно отличаться. Динамический анализ обнаружения положительных тестов на маркеры ВГВ и ВГС среди больных с заболеваниями системы крови во время лечения в стационаре и дальнейшего наблюдения показал увеличение темпов частоты обнаружения положительных тестов на маркеры ВГВ в 3 раза, ВГС в 2,7 раза, коинфицирования ВГВ + ВГС в 7 раз [28]. Факторами риска вирусного инфицирования гематологических больных являются трансфузии компонентов крови и медицинские манипуляции, наличие контактов с больными вирусным гепатитом В и С [29].

Частота выявления ВГВ среди онкогематологических больных составляет 26%. После проведения иммуносупрессивной терапии у 37—78% отмечается реактивация вирусного гепатита В [19, 24]. Нарушение функций печени может у них варьировать от желтухи (у 10—63%) до фатальной острой печеночной недостаточности (у 4—71%) [27, 30]. Фактором риска реактивации вируса гепатита является применение кортикостероидных гормональных препаратов, которые входят в схемы терапии онкогематологических заболеваний [31]. После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 85% больных, инфицированных ВГС, выявляется повышение печеночных ферментов. Инфицирование ВГС является фактором

Для корреспонденции:

Денисова Елена Николаевна, врач отделения химиотерапии гематологических заболеваний, полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7 (495) 612-49-66.
E-mail: deni392@mail.ru

Гепатотоксичность химиотерапевтических препаратов [35]

Препарат	Токсическое действие	Частота	Течение
L-аспарагиназа	Ингибирует синтез протеинов, снижает концентрацию альбумина и повышает концентрацию аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина	Часто	Обычно обратимо
Азатиоприн	Холестатическая желтуха, внутрипеченочный холестаз, повышение концентрации печеночных трансаминаз	Часто	Обычно обратимо
Бусульфан	Веноокклюзионная болезнь при применении в больших дозах при трансплантации	Часто при трансплантации костного мозга (10—25% больных)	Протекает тяжело, угрожающе для жизни
Цисплатин	Повышение концентрации печеночных трансаминаз	Часто	Транзиторно
	Стеатоз, холестаз	Редко	Транзиторно
Циклофосфамид	Веноокклюзионная болезнь при применении в больших дозах при трансплантации	Часто при трансплантации костного мозга (10—25% больных)	Протекает тяжело, угрожающе для жизни
Цитарабин	Холестатическая желтуха, внутрипеченочный холестаз, повышение концентрации печеночных трансаминаз	Часто	Обычно обратимо
Кармустин	Повышение концентрации печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы с гипербилирубинемией или без таковой	Часто (до 25% больных)	Обычно протекает нетяжело, обратимо, редко — фатально
Хлорамбуцил	Фиброз и цирроз	Редко	Единичные сообщения о тяжелых нарушениях функции печени
Дакарбазин	Единичные сообщения о фульминантной печеночной недостаточности (тромботическая окклюзия)	Редко	Протекает тяжело, угрожающе для жизни
Доксорубин	Повышение концентрации печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия	Редко	Транзиторно
Этопозид	Веноокклюзионная болезнь при применении в больших дозах при трансплантации	Часто при трансплантации костного мозга (10—25% больных)	Протекает тяжело, угрожающе для жизни
Фторурацил	Стеатоз Гепатотоксичность	Часто Редко	Субклинически Субклинически
Иматиниб	Повышение концентрации печеночных трансаминаз	У 10% больных	У 25% больных 4-я степень токсичности
	Некрозы печени, острая печеночная недостаточность	Редко	Описаны летальные исходы
Интерферон	Повышение концентрации печеночных трансаминаз	Часто	Легкое течение, нормализация после отмены
Интерлейкин-2	Гипербилирубинемия (внутрипеченочный холестаз)	Часто	Обычно обратимо
	Повышение концентрации печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы	Часто	Обычно обратимо
Мелфалан	Гепатотоксичность, тромбозы, веноокклюзионная болезнь	Редко, веноокклюзионная болезнь при трансплантации (10—25% больных)	Веноокклюзионная болезнь протекает угрожающе для жизни
Метотрексат	Повышение концентрации печеночных трансаминаз при применении в высоких дозах	Часто при высокодозной терапии	Обычно обратимо
	Атрофия печени, некрозы, цирроз, жировая дистрофия, перипортальные фиброзы	Часто при длительном применении и при кумулятивной дозе более 2 г	Потенциально обратимо
6-Меркаптопурин	Холестаз, билирубинемия, некрозы в ткани печени, повышение концентрации печеночных трансаминаз	При суточной дозе более 2 мг/кг, при длительности лечения более 30 дней	Обратимо

риска веноокклюзионной болезни, которая развивается у этой категории больных в 14% случаев, в то время как без инфицирования вирусом гепатита — у 8% больных [32].

Еще одной причиной нарушения функций печени у онкогематологических больных является применение гепатотоксических препаратов (табл. 1) [33, 34]. Лекарственные препараты, приводящие к поражениям печени, подразделяются на истинные гепатотоксины, вызывающие облигатное поражение печени, и гепатотоксины, зависящие от идиосинкразии, поражение печени при применении которых носит факультатив-

ный характер [35]. Говоря о гепатотоксичности, прежде всего стоит упомянуть химиопрепараты, применяемые для лечения опухолевых заболеваний системы крови [19, 36].

Для оценки гепатотоксичности химиотерапии учитываются уровни печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови. Степень тяжести определяется по шкале ВОЗ и Международного противоракового союза [35] (табл. 2), а также и по шкале NCI (табл. 3), разработанной Национальным онкологическим институтом Канады в 1994 г. [36, 37].

Таблица 2

Рекомендации ВОЗ и Международного противоракового союза для учета токсичности [36]

Показатель	Степень 0-я	Степень 1-я	Степень 2-я	Степень 3-я	Степень 4-я
Билирубин	1,25 × N	1,26—2,25 × N	2,6—5 × N	5,1—10 × N	Более 10 × N
Аспарагиновая и аланиновая трансаминазы	Менее 1,25 × N	1,26—2,25 × N	2,6—5 × N	5,1—10 × N	Более 10 × N
Щелочная фосфатаза	Менее 1,25 × N	1,26—2,25 × N	2,6—5 × N	5,1—10 × N	Более 10 × N

Примечание. Здесь и в табл. 3: N — верхняя граница нормы.

А.В. Шапошниковым [35] разработана Российская шкала гепатотоксичности (табл. 4).

В процессе лечения гематологических больных нарушения функции печени могут возникать при применении антибиотиков: линезолида, вориконазола, флюконазола, амфотерицина В, сульфаниламидов, фторхинолонов, туберкулостатиков, тетрациклинов, пенициллинов, макролидов и др. [38, 39]. Антибиотики могут вызывать митохондриальные повреждения, апоптоз гепатоцитов, нарушения секреции желчи, повреждения холангиоцитов, липоцитов. Клинически медикаментозные повреждения печени проявляются холестатическим гепатитом, гепатоцеллюлярным некрозом, хроническим гепатитом [40]. В США лекарственные повреждения печени являются причиной острой печеночной недостаточности у 50% больных [19]. Смертность при тяжелой форме лекарственной печеночной недостаточности на сегодняшний день составляет 75% [33, 41, 42].

В зависимости от характера поражения, длительности и интенсивности повреждающего воздействия различают различные морфологические варианты поражения печени лекарственными препаратами [36]. Универсальными структурными маркерами гепатотоксического действия являются центральный и пересинусоидальный фиброз, центрлобулярный некроз, макровезикулярная жировая инфильтрация гепатоцитов, внутрипеченочный холестаза [43]. Морфологически поражения печени подразделяются на основании шести возможных молекулярных механизмов и их сочетаний: нарушение кальциевого гомеостаза в клетке, приводящее к разрыву клеточной стенки и лизису клетки, повреждение внутрипеченочных желчных протоков, образование токсических метаболитов, развитие воспалительной реакции вследствие аутоиммунного повреждения, индукция апоптоза клеток, повреждение клеточных митохондрий.

Инфекционные поражения печени, возникающие в процессе лечения онкогематологических больных, также нередко приводят к печеночной дисфункции. Гепатолиенальный кандидоз осложняет течение заболевания у 6,8—9,8% больных острыми лейкозами, причем при остром лимфобластном лейкозе он встречается значительно чаще (у 11,3%), чем при миелоидных лейкозах (у 5,1%) [44].

Инфекции, вызванные вирусами группы герпеса (герпес-вирусы 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр), часто встречаются у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови. Инфицированность больных цитомегаловирусом на момент диагностики острого лейкоза составляет 90%, и у 18,5% больных в дебюте острого лейкоза выявляются маркеры активной цитомегаловирусной инфекции. К момен-

ту проведения трансплантации гемопоэтических клеток цитомегаловирусом инфицированы все больные [45]. Маркеры активной цитомегаловирусной инфекции выявляются у 13,6 и 17,9% больных перед трансплантацией аутологичных и аллогенных гемопоэтических клеток соответственно [46].

Поражение печени может развиваться на фоне тяжелых бактериальных инфекционных осложнений, возникших на фоне агранулоцитоза. Сепсис развивается почти у 30% больных в период миелотоксического агранулоцитоза, у части из них возникает септический шок [47]. Этиология инфекции носит различный характер: бактериальный, вирусный, грибковый. Тяжелый сепсис нередко сопровождается нарушениями функций печени, вплоть до острой печеночной недостаточности.

Метаболические заболевания печени, в частности болезнь Вильсона—Коновалова, могут манифестировать симптомами фульминантной печеночной недостаточности, которая почти всегда заканчивается летальным исходом. Одним из признаков может служить наличие кумбс-отрицательной гемолитической анемии [48]. Другим метаболическим заболеванием, нередко приводящим к острой печеночной недостаточности, является эритропоэтическая протопорфирия. Протопорфирин плохо растворим в воде, его выделение происходит с желчью [49, 50]. Когда его количество превышает способность печени к экскреции, у больных развивается острая печеночная недостаточность. Поскольку протопорфирин является гидрофобной субстанцией, его можно удалить с помощью экстракорпоральной адсорбции. Описаны случаи успешного применения альбуминового диализа у этой категории больных [51].

Острая печеночная недостаточность — патологический синдром, в основе которого лежит острое поражение гепатоцитов с последующим нарушением белково-синтетической и дезинтоксикационной функций, нарушение синтеза факторов свертывания крови, регуляции кислотно-щелочного состояния и т. д. Острая печеночная недостаточность может развиваться как без предшествующего заболевания печени, так и вследствие обострения течения хронической печеночной недостаточности.

Критерием фульминантной печеночной недостаточности является отсутствие предшествующего заболевания печени. Прогностически фульминантная печеночная недостаточность — это самая неблагоприятная форма острой печеночной недостаточности [52, 53]. Нарушение метаболизма, возникающее вследствие повреждения гепатоцитов, создает условия для дальнейшего повреждения и ухудшения функции печени, возникает замкнутый круг.

При печеночной недостаточности не только происходит снижение содержания общего белка в сыворотке крови, но

Таблица 3

Критерии токсичности по шкале NCIC CTC [36]

Показатель	Степень 0-я	Степень 1-я	Степень 2-я	Степень 3-я	Степень 4-я
Щелочная фосфатаза	N	Менее 2,5 × N	2,6—5 × N	5,1—20 × N	Более 20 × N
Аспарагиновая трансаминаза	N	Менее 2,5 × N	2,6—5 × N	5,1—20 × N	Более 20 × N
Аланиновая трансаминаза	N	Менее 2,5 × N	2,6—5 × N	5,1—20 × N	Более 20 × N
Билирубин	N	—	Менее 1,5 × N	1,5—3 × N	Более 3 × N
Лактатдегидрогеназа	N	Менее 2,5 × N	2,6—5 × N	5,1—20 × N	Более 20 × N
Клиническая картина	Нет	—	Нарастание	Прекома	Печеночная кома
Другие	Нет	Слабые	Умеренные	Сильные	Угрожающие жизни

Российская шкала гепатотоксичности [40]

Показатель	Баллы при различных отношениях к норме (повышение нормы, кратность)			
Аланиновая трансаминаза	1 (1,25—2,5)	3 (выше 2,5—5)	6 (выше 2,5—5)	9 (выше 10)
Щелочная фосфатаза	1 (1,25—2,5)	2 (выше 2,5—5)	3 (выше 5—10)	4 (выше 10)
Билирубин	1 (выше 1—1,5)	4 (выше 1,5—2,5)	8 (выше 2,5—5)	12 (выше 5)

Примечание. Оценка по шкале осуществляется в баллах: степень 0-я — 0—3 балла; степень 1-я — 3—8 баллов; степень 2-я — 9—14 баллов; степень 3-я — 15—20 баллов; степень 4-я — 21—25 баллов.

и возникает диспротеинемия за счет высокого содержания γ -глобулинов и гипоальбуминемии. Снижение общего белка в крови вместе с уменьшением содержания альбуминов свидетельствует о тяжелом нарушении белково-синтетической функции печени. Альбумин — водорастворимый (гидрофильный) транспортный белок, который синтезируется в печени и составляет около 60% всех белков плазмы крови. Он определяет на 80% коллоидно-осмотическое давление плазмы. Обладая высокой связывающей способностью за счет гидрофильных и липофильных лигандов, альбумин выполняет в организме функции, связанные с переносом в крови низкомолекулярных гидрофобных соединений, является переносчиком экзогенных веществ: непрямого билирубина, уробилина, жирных кислот, солей желчных кислот. Альбумин создает связи с ионизированным кальцием плазмы крови. Он способен связывать многие лекарственные препараты. При эндогенной интоксикации часто выявляется снижение эффективной концентрации альбумина и его резервной связывающей способности [53].

Билирубин — желчный пигмент, один из промежуточных продуктов распада гемоглобина. В организме присутствуют две формы билирубина: свободный (непрямой) и связанный с глюкуроновой кислотой (прямой). Печень играет основную роль в метаболизме желчных пигментов. Различают три фазы метаболизма: поглощение печенью непрямого (гидрофобного) билирубина; конъюгация с глюкуроновой кислотой; выведение прямого (гидрофильного) билирубина в желчь. В норме 80—85% билирубина в сутки образуется при катаболизме гемоглобина стареющих эритроцитов, разрушающихся в ретикулоэндотелиальной системе, 15—20% билирубина образуется при неэффективном эритропоэзе в костном мозге и из неэритроидных компонентов (особенно в печени), включающих в себя продукты преобразования гема и близкие к нему по структуре белки (цитохромы, миоглобин и гемсодержащие ферменты). Непрямой билирубин имеет высокое сродство к альбумину. Способность альбумина связывать билирубин нарушается при концентрации сывороточного билирубина более 68—86 мкмоль/л [54, 55]. Увеличение концентрации непрямого билирубина в крови служит показателем массивного поражения печеночной ткани. Непрямой билирубин обладает нейротоксическим свойством. В низкой концентрации непрямой билирубин не проникает в центральную нервную систему (ЦНС), так как гематоэнцефалический барьер способен его сдерживать. Непрямой билирубин способен к диффузии и легко проходит через липидные клеточные мембраны, тогда как билирубин-альбуминовый комплекс в межклеточное пространство не проникает. Наиболее подвержены токсическому воздействию такие структуры ЦНС, как бледный шар, субталамическое ядро и гиппокамп. Микроскопические изменения при действии билирубина проявляются в виде потери нейронов, капиллярных повреждений и глиоза.

Желчные (холевые) кислоты — монокарбоновые гидроксикислоты из класса стероидов. Основные типы желчных кислот, присутствующие в организме человека, это так называемые первичные желчные кислоты (первично секретируемые печенью): холевая и хенодезоксихолевая. Связь с альбумином у них менее сильная, чем у непрямого билирубина. При значительном увеличении концентрации желчных кислот в плазме

Таблица 4 крови проявляется их цитостатический эффект за счет амфифильных свойств, т.е. когда часть которых гидрофильна, а другая гидрофобна, делающих растворимыми липиды. Чрезмерное внутриклеточное накопление желчных кислот вызывает изменения в митохондриях, приводя к некрозу и апоптозу гепатоцитов [55]. Кроме того, увеличение концентрации желчных кислот способствует появлению кожного зуда. Данные кислоты оказывают повреждающее воздействие на почечный и легочный эндотелий. Вследствие повреждения эндотелия желчные кислоты способствуют развитию гепаторенального и гепатопульмонального синдромов [56].

Аммиак — водорастворимое соединение азота с водородом (NH_3). В организме ежедневно распадается около 100 г белка, из которого высвобождается около 20 г аммиака. В тканях и жидкостях аммиак существует в виде иона аммония NH_4^+ . Низкое содержание аммиака в организме обеспечивается циклом мочевины в результате последовательных биохимических циклов (цикл аргинина — мочевины, орнитинового цикла, цикл Кребса—Хензелейта), полный набор ферментов которых имеется исключительно в печени. Выведение аммиачных солей с мочой составляет 0,2—0,5 г/сут. Клинические признаки гипераммониемии возникают при повышении концентрации аммиака в крови в 3—10 раз, а гипераммониемия средней тяжести может протекать без видимых симптомов [57]. При заболеваниях печени, а также при гипокальциемии синтез мочевины, а значит, и инактивация аммиака нарушаются. К развитию гипераммониемии приводят два основных фактора: функциональный — снижение активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени и гемодинамический — портосистемное шунтирование крови [58]. Повышение уровня аммиака в крови приводит к его проникновению через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где он проявляет нейротоксический эффект. Аммиак накапливается в клетках и при участии митохондриальной глутаматдегидрогеназы активирует восстановительное дезаминирование α -кетоглутаровой кислоты, элиминируя ее тем самым из цикла трикарбонных кислот. Это ведет к угнетению тканевого дыхания и накоплению кетонных тел. Интоксикация аммиаком проявляется симптомами угнетения ЦНС. Накопление глутамин в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в клетках, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов [59].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — это синдром, проявляющийся психическими и неврологическими нарушениями, возникающий вследствие интоксикации на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. ПЭ подразделяется на два типа: тип С (cirrhosis — цирроз), развивающийся длительно при циррозе печени, и тип А (acute liver failure — острая печеночная недостаточность) — при острой печеночной недостаточности. Развитие острой ПЭ типа А происходит в течение 8 нед от появления первых симптомов острой печеночной недостаточности. О сверхостром повреждении печени говорят в том случае, когда острая ПЭ развивается в течение 7 дней от появления желтухи. Степень выраженности ПЭ влияет на течение и прогноз основного заболевания.

Патогенетические аспекты ПЭ до конца не изучены. Существуют три теории, объясняющие патогенез ПЭ: токсическая, теория ложных транмиттеров и теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты. Наибольшее распространение получила теория, объясняющая патогенез ПЭ отеком и функциональными нарушениями астроглии в результате действия эндогенных нейротоксинов и аминокислотного дисбаланса. Главным звеном патогенеза, согласно этой теории, является отек

мозга вследствие осмотических нарушений в астроцитах. Возникают расстройств астроцитарно-нейрональных и астроцитарно-эндотелиальных взаимосвязей. Важное значение в возникновении ПЭ придают избыточному накоплению в организме аммиака, ложных нейротрансмиттеров и γ -аминомасляной кислоты, а также эндогенных бензодиазепинов [60].

Нарушение гемодинамики при острой печеночной недостаточности проявляется системной артериальной гипотензией, обусловленной как самой печеночной недостаточностью, так и присоединением сепсиса. Одна из причин сосудистой гипотонии при острой печеночной недостаточности — адреналовая дисфункция. В печени происходит катаболизм кортизола. Возникает диссоциация между уровнем кортизола в плазме крови и уровнем антидиуретического гормона, и развивается дефицит кортизола, что приводит к гемодинамической нестабильности. R. Nargi и соавт. [61] при обследовании 45 больных с острой печеночной недостаточностью выявили острую адреналовую дисфункцию в 62% случаев. При сепсисе выброс кортизола в кровь происходит с целью адаптации кардиогемодинамики, гипоталамо-гипофизарной системы к стрессу. Вазодилатирующий эффект при острой печеночной недостаточности оказывают цитокины (фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1 α), циркулирующие в плазме крови при острой печеночной недостаточности.

Мощным эндогенным вазодилататором является оксид азота (NO), который вырабатывается из аминокислоты L-аргинина. Оксид азота оказывает прямое вазодилатирующее действие на гладкую мускулатуру стенки кровеносных сосудов и непрямое действие путем ингибирования вазопрессоров. Высокие уровни NO также способствуют развитию оксидативного стресса в гепатоцитах, приводящего к их апоптозу.

Еще одним проявлением острой печеночной недостаточности, имеющим важное клиническое значение, являются нарушения гемостаза, которые также отражают степень тяжести печеночной недостаточности. Проявления нарушений гемостаза при заболеваниях печени могут носить двоякий характер — от выраженного геморрагического синдрома до угрожающих жизни тромбозов. Присоединение инфекции на фоне острой печеночной недостаточности дополнительно усугубляет нарушения системы гемостаза [62].

В печени синтезируются фибриноген, факторы свертывания крови II (ФII), ФV, ФVII, ФIX, ФX, ФXI, ФXII и ФXIII. ФVIII синтезируется в основном синусоидальными эндотелиальными клетками, а также высвобождается эндотелиальными клетками почек, селезенки, легких и мозга. Часть факторов, синтезируемых в печени (ФII, ФVII, ФIX, ФX), являются витамин К-зависимыми. В печени витамин К активирует ферменты эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, катализирующие γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в предшественниках факторов свертывания крови. Активность фактора Виллебранда и ФVIII может быть повышена или оставаться нормальной. Дефицит факторов свертывания приводит к развитию геморрагического синдрома. В развитии геморрагического синдрома при острой печеночной недостаточности, помимо дефицита факторов свертывания, могут принимать участие и гепариноподобные вещества, что подтверждается данными тромбозластографии. Подобный эффект отмечается, как правило, при присоединении инфекционных осложнений у больных с острой печеночной недостаточностью и объясняется высвобождением гепариноидов из эндотелия в ответ на действие бактериальных эндотоксинов.

При острой печеночной недостаточности нарушается синтез не только факторов свертывания, но и ферментов противосвертывающей системы — протеинов С и S, антитромбина III, что может привести к тромботическим осложнениям. Кроме свертывающей и противосвертывающей систем, при острой печеночной недостаточности изменяется претерпевает и система фибринолиза. Обычно выявляется активация фибринолиза. Этому феномену есть несколько объяснений. Во-первых, повышается концентрация активатора плазминогена след-

ствие снижения его печеночного клиренса. Во-вторых, при острой печеночной недостаточности снижена продукция печеночного ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином. При выраженной печеночной недостаточности снижается концентрация в плазме антиплазмина- α_2 , повышаются уровни плазминогена и кофактора II гепарина. Спровоцировать усиление фибринолиза у больных с острой печеночной недостаточностью могут бактериальные инфекции за счет повышенного высвобождения тканевого активатора плазминогена [63].

Длительное время у больных с острой печеночной недостаточностью могут отсутствовать клинические проявления геморрагического синдрома, но при обследовании у них выявляются удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, повышенный уровень D-димеров. Клинически нарушения гемостаза при острой печеночной недостаточности могут проявляться геморрагическим синдромом, реже — тромбозами. Риск геморрагических осложнений при острой печеночной недостаточности повышается при наличии тромбоцитопении. Причина формирования тромбоцитопении у больных с печеночной недостаточностью многофакторная: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, снижение тромбопластической активности и агрегации тромбоцитов, обусловленной нарушением механизмов трансдукции сигнала, подавление тромбоцитопоза на фоне интоксикации, дефицита фолиевой кислоты, секвестрация тромбоцитов в селезенке, потребление тромбоцитов, наличие антитромбоцитарных антител. У больных опухолевыми заболеваниями системы крови тромбоцитопения может быть также проявлением основного заболевания, возникнуть вследствие проводимой химиотерапии.

Прогноз при острой печеночной недостаточности определяется различными факторами: возрастом больных, количеством вовлеченных органов и систем, степенью их дисфункции. Смертность при острой печеночной недостаточности достигает 60%, а при фульминантной печеночной недостаточности — 80%. В тех случаях, когда к острой печеночной недостаточности присоединяется острая почечная недостаточность или наблюдается их сочетание, прогноз значительно ухудшается. Смертность при сочетании острой печеночной и острой почечной недостаточности составляет 85—100% [64].

Для оценки прогноза тяжести острой печеночной недостаточности используются следующие шкалы: Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation (APACHE II), Model for End-Stage liver Disease (MELD) и Sequential organ failure assessment (SOFA) [65].

Таким образом, на сегодняшний день развитие острой печеночной недостаточности у больных в гематологической клинике хотя и является нечастым осложнением, но всегда протекает крайне тяжело. Множество различных факторов может обуславливать выраженные нарушения функции печени у больных в гематологическом стационаре.

Профилактика и лечение осложнений химиотерапии являются не менее важной задачей, чем проведение базовой терапии опухолевых заболеваний системы крови. Онкогематологический стационар, в котором проводят интенсивную химиотерапию, должен иметь в своей структуре отделение интенсивной терапии и возможность проведения процедур экстракорпоральной детоксикации (гемодиализация, сепарация и адсорбция фракционированной плазмы, альбуминовый диализ, плазмаферез и пр.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim H., Dorfman R.F. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*. 1974; 33: 657—74.
2. Roth A., Kolaric K., Dominis M. Histologic and cytologic liver changes in 120 patients with malignant lymphomas. *Tumori*. 1978; 64: 45—53.
3. Evison J. M., Rickenbacher P., Ritz R., Gratwohl A., Habberthür C., El-sasser S. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors *Swiss Med. Wkly*. 2001; 131(47—48): 681—6.
4. Домникова Н.П., Непомнящих Г.И., Тетерина Н.В. Клинические

- особенности поражения печени у больных гемобластомами. Бюллетень СО РАМН. 2008; 134(6): 41—6.
5. Morali G. A., Rozenmann E., Ashkenazi J., Munter G., Braverman D. Z. Acute liver failure as the sole manifestation of relapsing non-Hodgkin's lymphoma. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13(10): 1241—3.
 6. Zafrani E.S., Leclercq B., Vernant J.P., Pinaudeau Y., Chomette G., Dhumeaux D. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. Hepatology. 1983; 3(3): 428—32.
 7. Greer J.P., Cousar J.B., Miller R.F., Vogler L.B., Goodin J.C., Graber S.E., Collins R.D. T4+ (helper phenotype) chronic lymphocytic leukaemia: a case report with liver failure and literature review. Med. Pediatr. Oncol. 1988; 16(5): 356—62.
 8. Fairbank W.H. Three atypical cases of Hodgkin's disease presenting with liver failure. Can. Med. Assoc. J. 1953; 69(3): 315—7.
 9. Lefkowitz J.H., Falkow S., Whitlock R.T. Hepatic Hodgkin's disease simulating cholestatic hepatitis with liver failure. Arch. Pathol. Lab. Med. 1985; 109(5): 424—6.
 10. Braude S., Gimson A.E., Portman B., Williams R. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin lymphoma. Postgrad. Med. J. 1982; 58(679): 301—4.
 11. Ghosh P., Fox J.J., Rader A.M., Sorrell M.F. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of non-Hodgkin lymphoma. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90(12): 2207—9.
 12. Woolf G.M., Petrovic L.M., Rojter S.E., Villamil F.G., Makowka L., Podesta L.G. et al. Acute liver failure due to lymphoma. A diagnostic concern when considering liver transplantation. Dig. Dis. Sci. 1994; 39(6): 1351—8.
 13. Gargot D., Maitre F., Causse X., Sapey T., Samuel D. Primary liver non-Hodgkin lymphoma presenting as fulminant hepatic disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1994; 6(9): 843—6.
 14. Rowbotham D., Wendon J., Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. Gut. 1998; 42(4): 576—80.
 15. Dich N.H., Goodman Z.D., Klein M.A. Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. Cancer. 1989; 64(10): 2121—6.
 16. Shehab T.M., Kaminski M.S., Lok A.S. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy. Dig. Dis. Sci. 1997; 42(7): 1400—5.
 17. Iqbal M., Creger R.J., Fox R.M., Cooper B.W., Jacobs G., Stellato T.A., Lazarus H.M. Laparoscopic liver biopsy to evaluate hepatic dysfunction in patients with hematologic malignancies: a useful tool to effect changes in management. Bone Marrow Transplant. 1996; 17(4): 655—62.
 18. Acar K., Göktepe M.H., Polat I., Atalay H. Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis during rituximab chemotherapy in a patient with follicular lymphoma. Eur. J. Gen. Med. 2010; 7(1): 92—3.
 19. Hess C.E., Joyce R.A. Acute myeloblastic leukaemia presenting as progressive hepatic failure. South. Med. J. 1981; 74(8): 1028—9.
 20. Harrison H.B., Middleton H.M. 3rd, Crosby J.H., Dasher M.N. Jr. Fulminant hepatic failure: an unusual presentation of metastatic liver disease. Gastroenterology. 1981; 80(4): 820—5.
 21. Eras P., Sherlock P. Hepatic coma secondary to metastatic liver disease. Ann. Intern. Med. 1971; 74(4): 581—3.
 22. Özkurt Z., Ertek M., Kadanali A., Erol S., Parlak M. Fatal liver failure secondary to chemotherapy induced hepatitis-B virus reactivation in a patient with acute myeloid leukemia. Turk. J. Med. Sci. 2005; 35: 185—7.
 23. Avlonitis V.S., Linos D. Primary hepatic lymphoma: a review. Eur. J. Surg. 1999; 165(8): 725—9.
 24. Vassiliadis T., Garipidou V., Tziomalos K., Perifanis V., Gioulema O., Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy — a prospective case series. Am. J. Hematol. 2005; 80(3): 197—203.
 25. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А. Клиническая онкогематология. Волкова М.А., ред. М.: Медицина; 2001: 539—50.
 26. Побединская И.Н. Диагностика посттрансплантационного гепатита В у больных с лейкозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1983.
 27. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А., Шматова Т.Ф., Гемджиан Э.Г., Туполева Т.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар. Гематология и трансфузиология. 2009; 54(1): 3—9.
 28. Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012.
 29. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А., Шматова Т.Ф., Гемджиан Э.Г., Туполева Т.А. и др. Долгосрочные результаты инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. Терапевтический архив. 2011; 7: 17—26.
 30. Field K.M., Dow C., Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Lancet Oncol. 2008; 9(11): 1092—101.
 31. Sevilla J., Fernández-Plaza S., González-Vicent M., Colmenero I., Echevarria J. M., Perez A. et al. Fatal hepatic failure secondary to acute herpes simplex virus infection. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004; 26(10): 686—8.
 32. Aoki C.A., Bowls C.L., Rossaro L. An adult case of acute lymphoblastic leukaemia presenting as hepatic dysfunction. Dig. Liver Dis. 2005; 37(3): 206—10.
 33. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. Вестник интенсивной терапии. Интенсивная терапия в онкологии. 2004; 3: 1—10.
 34. Andrade R.J., Lucena M.L., Fernandez M.C., Pelaez G., Pachkoria K., Garcia-Ruiz J. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005; 129(2): 512—21.
 35. Непомнящих Г.И., Дюбанова Г.А., Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Домникова Н.П., Мигуськина Е.И. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов. Бюллетень СО РАМН. 2008; 134(6): 86—92.
 36. Gruson D., Vargas F., Hilbert G., Bui N., Maillot T., Mayet T. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. Intensive Care Med. 2004; 30(5): 965—71.
 37. Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. Infection. 2010; 38(1): 3—11.
 38. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. 2003; 349(5): 474—85.
 39. Пиманов С.И. Гепаторенальный синдром. Consilium medicum. 2005; 7(1): 21—5.
 40. Гольдберг Е.Д., Фомина Т.И., Ветюшкина Т.В., Дубская Т.Ю. Морфология печени в ранние и отдаленные сроки после введения противоопухолевых препаратов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998; 11: 561—5.
 41. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2008.
 42. Клярятская И.Л., Максимова Е.В. Гепатотоксичность в онкологии. Газета "Новости медицины и фармации". 2010; 8 декабря; № 11—12 (331—2).
 43. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. 2006; 354(7): 731—9.
 44. Ma M.C., Wang M.C., Pei S.N., Kuo C.Y. Hepatosplenic fungal infection in adult patients with acute leukemia. Chang Gung Med. J. 2008; 31(1): 74—80.
 45. Троицкая В.В. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
 46. Моисеев С.И., Нуйя М.Л., Чеботкевич В.Н., Гончар В.А., Абдулкадыров К.М. Цитомегаловирусная инфекция в практике трансплантации костного мозга. Терапевтический архив. 2002; 7: 44—8.
 47. Воробьев А.И., Горелов В.Г., Гордеецкий В.М., Шулуто Е.М. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). Терапевтический архив. 1993; 7: 3—7.
 48. Надинская М.Ю. Фульминантная печеночная недостаточность: современные представления о причинах, патогенезе и подходах к лечению. Consilium medicum. 2004; 6(2): 359—68.
 49. Bloomer J.R. Hepatic protoporphyrin metabolism in patients with advanced protoporphyrin liver disease. Yale J. Biol. Med. 1997; 70(4): 323—30.
 50. Eefsen M., Rasmussen A., Wulf H.C., Brock A., Hansen B.A. Erythropoietic protoporphyria and pretransplantation treatment with nonbiological liver assist devices. Liver Transpl. 2007; 13(5): 655—7.
 51. Broderston R. Physical chemistry of bilirubin: binding to macro-molecules and membranes. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1982.
 52. Бирюкова Л.С. Острая почечная недостаточность в гематологической клинике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.
 53. Герок В., Блюм Х. Заболевания печени и желчевыводительной системы: Пер. с нем. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., ред. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
 54. Hofmann A.F. Bile acids: the good, the bad, and the ugly. News Physiol. Sci. 1999; 14: 24—9.
 55. Hofmann A.F. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. Liver. 2002; 22 (Suppl. 2): 14—9.
 56. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. Гастроэнтерология. Consilium medicum: Гастроэнтерология. 2004; 6(1): 12—6.
 57. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: Изд-во ЛКИ; 2008.
 58. Журавель С.В. Острая печеночная недостаточность. Гепатология. 2004; 6(6): 421—3.
 59. Волčkova E.B., Кокорева Л.Н. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции. Consilium medicum. 2005; 7(6): 10.
 60. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am. J. Med. 2003; 114(3): 188—93.
 61. Harri R., Auzinger G., Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. Hepatology. 2002; 36(2): 395—402.
 62. Munoz S.J., Stravitz R.T., Lee W. Coagulopathy of acute liver failure. Clin. Liver Dis. 2009; 13(1): 95—107.
 63. Smalberg J.H., Leebeek F.W. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. Clin. Liver Dis. 2009; 13(1): 33—42.
 64. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
 65. Wehler M., Kokoska J., Reulbach U., Hahn E.G., Strauss R. Short-term prognosis in critical ill patient with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. Hepatology. 2001, 34(2): 255—61.