

"ПРОМЕТЕУС-ТЕХНОЛОГИЯ" (ИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ

³Б.С. Шейман, д.мед.н., ¹Н.Г. Проданчук, чл.-кор. НАМН, ³А.А. Урин,

²Н.А. Волошина, к.мед.н., ¹А.А. Макаров

¹Институт экологии и токсикологии им. Л.И.Медведя

²Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

³Национальная детская специализированная больница "Охматдет" МЗ Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати дослідження селективних детоксикаційних властивостей методу "Штучна печінка" (FPSA) в лікуванні гострої талієвої інтоксикації. Досліджено концентрації талію в сироватці крові під час процедури FPSA, на вході, та на виході з масообмінників. Зроблено висновки щодо можливості використання FPSA технології для прискорення елімінації талію з кров'яного руслу.
Ключові слова: отруєння талієм, штучна печінка, детоксикаційні властивості масообмінників.

РЕЗЮМЕ. В статье приведены результаты исследования селективных детоксикационных свойств метода "Искусственная печень" (FPSA) в лечении острой таллиевой интоксикации. Исследованы концентрации таллия в сыворотке крови во время процедуры FPSA, на входе, и на выходе из различных фильтров. Сделаны выводы в отношении целесообразности использования FPSA-технологии для ускорения элиминации таллия из кровяного русла.
Ключевые слова: отравление таллием, искусственная печень, детоксикационные свойства фильтров.

SUMMARY. In article results of research selective detoxications properties of a method "The Artificial liver" (FPSA) in treatment of a acute thallic intoxication are resulted. Concentration of thallium in whey of blood are investigated during procedure FPSA, on an input, and on output from various filters. Conclusions concerning expediency of use of FPSA-technology for acceleration eliminations thallium from a blood channel are drawn.
Key words: a poisoning with thallium, an artificial liver, detoxications properties of filters.

За последнее десятилетие все шире входит в клиническую практику метод, который в литературе получил название "Искусственная печень" или "PROMETEUS-технология", "MARS-технология", или "Альбуминовый гемодиализ" [4, 1].

Этот вид экстракорпоральной технологии был разработан врачами в университете г. Росток (Германия) в качестве поддерживающей и в какой-то мере заместительной терапии при печеночной недостаточности, вызванной острым или хроническим заболеванием печени [3, 5, 7-9].

Основным принципом этого вида лечения является частичное замещение определенной детоксикационной функции печени — удаление как водорастворимых, так и связываемых белком токсинов, которые накапливаются в кровяном русле при печеночной недостаточности, что, по мнению авторов, должно обеспечить лучшие условия для восстановления функций гепатоцитов и снижение токсичности плазмы крови.

Эффективность данной терапии зависит от показаний, обусловленных ее применением, в соответствии с которыми этот метод может

быть использован в роли длительной многоступенчатой подготовки пациента к пересадке печени, для поддержания (частичного замещения) утраченных или функционально несостоятельных детоксикационных функций печени, а также для ускорения элиминации из кровяного русла токсических веществ с молекулярной массой более 5000 Дт* или с размером части более 10 нм [2, 6].

Несмотря на опубликованную информацию об эффективности применения PROMETEUS-технологии в лечении, в первую очередь печеночной недостаточности, мы не обнаружили информации о ее использовании при острых таллиевых интоксикациях для ускорения процесса элиминации этого яда из организма.

Известно, что молекулярная масса таллия составляет 204.38 Дт. Распределение таллия в организме составляет 10 л/кг массы пациента, с депонированием его в жировой, костной, нервной ткани, в паренхиматозных органах. Основными путями элиминации таллия из организма являются по значимости в порядке убывания слюна, система мочевого выделения, гепато-интестинальный путь с интестино-гепатической рециркуляцией яда.

*Дт — Дальтон атомная единица массы (а.е.м.) А.е.м. выражается через массу нуклида углерода ¹²C и равна 1/12 массы этого нуклида

Таким образом, с учетом селективных свойств PROMETEUS-технологии, а также изложенной выше информации о параметрах токсикокинетики яда, мы предположили, что использование альбуминового диализа у ребенка с острым отравлением таллием должно привести к ускорению процесса элиминации яда из организма и достижению гепатопротекторного эффекта у пострадавшего.

Цель работы. Изучить селективные детоксикационные свойства PROMETEUS-технологии (FPSA) в комплексной терапии острого отравления таллием.

Задачи исследования

1. Исследовать концентрацию таллия в сыворотке крови в процессе проведения процедуры на входе из различных массообменников, представленных в экстракорпоральном контуре PROMETEUS-технологии — альбуминовый, ионообменная смола, угольный сорбент, High-Flux диализатор.
2. Изучить селективные детоксикационные свойства массообменников в экстракорпоральном контуре PROMETEUS-технологии по отношению к таллию при проведении процедуры FPSA.
3. На основании полученных результатов сделать вывод о детоксикационных свойствах различ-

ных массообменников и PROMETEUS-технологии в целом в лечении таллиевой интоксикации.

Материалы и методы исследования. В Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии НДСБ "Охматдет" на лечении находился ребенок А..., возраст 14 лет, у которого был установлен диагноз острого отравления таллием тяжелой степени.

В процессе лечения была использована продленная вено-венозная PROMETEUS-технологии (FPSA_{8 час}). FPSA проводили непрерывно, 2-мя циклами (продолжительностью по 8 часов каждый). В течение 72 часов после каждого цикла FPSA проводили иные экстракорпоральные технологии лечения.

С помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (Varian 820 MS, Австралия) исследовали концентрацию таллия в сыворотке крови на входе и на выходе из каждого массообменника (рис. 1). Исследования осуществлялись до-, через 1 и 4 часа после начала процедуры.

Для сбора и последующей обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007. Для статистической обработки базы данных было

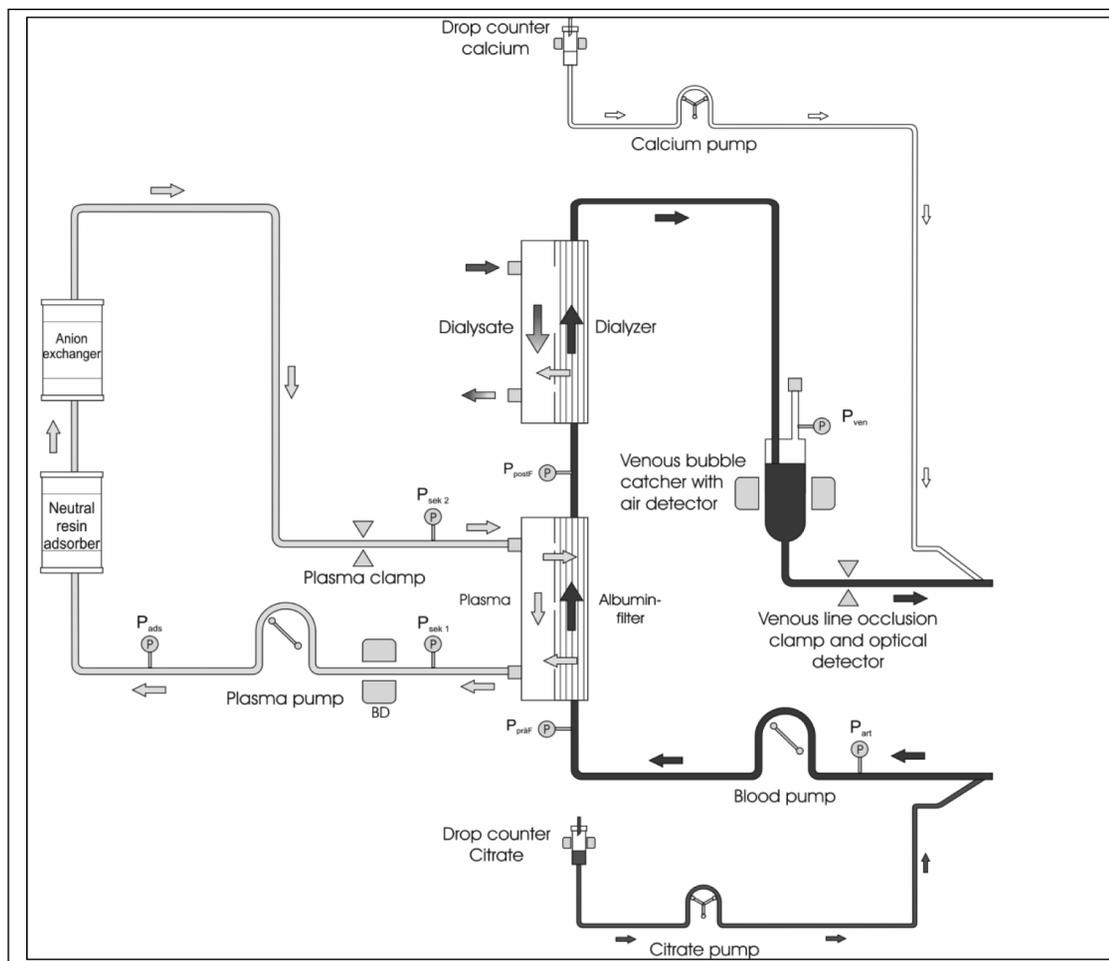


Рис. 1. Схема PROMETEUS-технологии.

использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США).

Полученные результаты

1. Исследование концентрации таллия на входе и на выходе из различных массообменников PROMETEUS-технологии.

Полученные результаты представлены на рис. 2-6.

Как следует из представленных данных, при проведении 1 сеанса FPSA (18.05.2011 г.) через 60 мин. от начала процедуры уровень таллия на входе в альбуминовый массообменник составил 630 мкг/л и на выходе — 599 мкг/л (снижение на 4,9% по сравнению с исходными величинами; рис. 2).

Через 240 мин. от начала процедуры происходило возрастание концентрации таллия на входе и на выходе из массообменника с 448 мкг/л до 523 мкг/л (повышение на 14,3% по сравнению с исходными величинами). Во время второго сеанса (23.05.2011 г.), через 60 мин. мы наблюдали снижение исходной концентрации таллия в сыворотке крови с 460 мкг/л на входе, и до 411 мкг/л на выходе крови из массообменника (снижение на 10,7% по сравнению с исходными величинами) и через 240 мин. — уменьшение концентрации яда с 432 мкг/л на входе, и до 414 мкг/л на выходе крови из массообменника (снижение на 4,2% по сравнению с исходными величинами).

Следует указать на то, что повышение концентрации таллия на выходе из массообменника, которое мы наблюдали через 240 мин. после начала 1-й процедуры, по-видимому, было связано с утратой альбумином токсинсвязывающей способности, разрывом непрочных связей с носителем и вымыванием таллия

из альбуминового массообменника.

Таким образом, за 1 сеанс уровень таллия на альбуминовом массообменнике снизился с 630 мкг/л до 523 мкг/л (в среднем, на 17,0 %). За время 2-го сеанса уровень таллия снизился с 460 мкг/л до 414 мкг/л (в среднем, на 9,6 %). А в целом за все время (16 часов) проведения 2-х процедур FPSA уровень таллия на альбуминовом массообменнике был снижен в среднем на 13,3% по сравнению с исходными (на входе в массообменник) величинами.

Аналогичную картину мы наблюдали при проведении 1 сеанса FPSA (18.05.2011 г.), через 60 и 240 мин. от начала процедуры: уровень таллия на входе в угольный массообменник составил 453 мкг/л и 448 мкг/л, соответственно; и на выходе — 471 мкг/л и 523 мкг/л, соответственно (повышение на 3,8% и 14,3%, соответственно, по сравнению с исходными величинами; рис. 3). При проведении 2 сеанса FPSA (23.05.2011 г.) через 60 и 240 мин. от начала процедуры: уровень таллия на входе в угольный массообменник составил 460 мкг/л и 432 мкг/л, соответственно; и на выходе — 411 мкг/л и 414 мкг/л, соответственно (снижение на 6,1% и 4,2%, соответственно, по сравнению с исходными величинами).

Следует указать на то, что повышение концентрации таллия на выходе из массообменника, которое мы наблюдали через 60 и 240 мин. после начала 1-й процедуры, по-видимому, было связано с отсутствием детоксикационных свойств у угольного массообменника по отношению к таллию и вымыванием последнего из массообменника. Детоксикационные эффекты, которые были зарегистрированы на угольном массообменнике при проведении 2-х сеансов

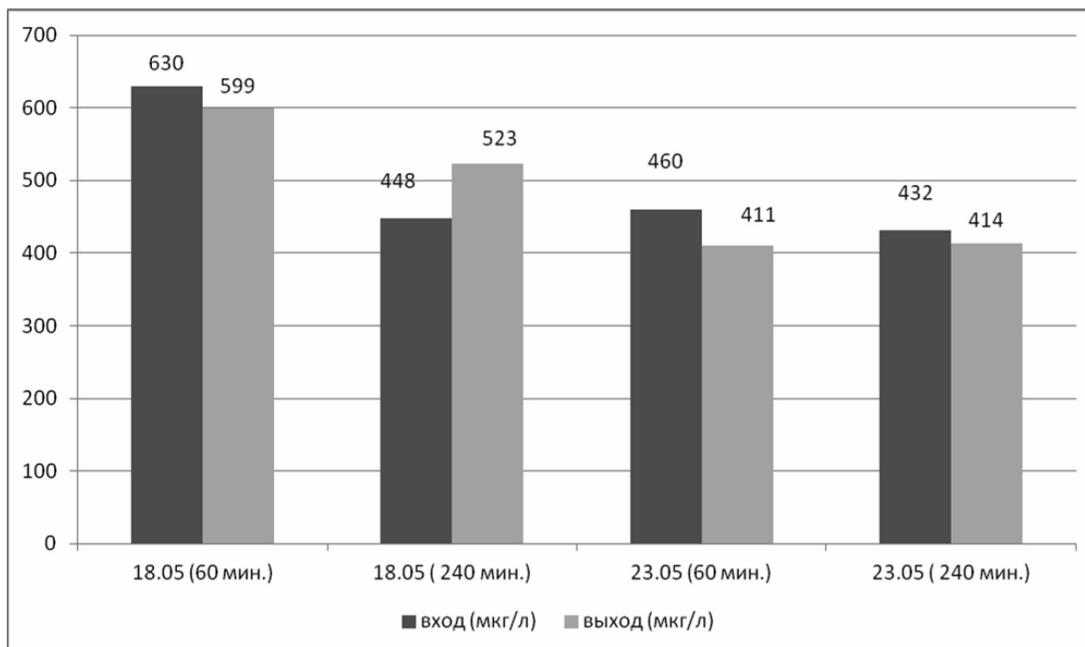


Рис. 2. Концентрация таллия в растворе альбумина на входе и на выходе из альбуминового массообменника.

процедуры, по своим проявлениям оказались крайне незначительными и не существенными.

При проведении 1 сеанса FPSA (18.05.2011 г.) установлено, что через 60 мин. от начала процедуры уровень таллия на входе в массообменник с ионообменной смолой составил 471 мкг/л и на выходе — 452 мкг/л (снижение на 4,0%; рис. 4); через 240 мин. — на входе 564 мкг/л, и на выходе 606 мкг/л (повышение на 6,9%). Во время проведения 2-й процедуры (23.05.2011 г.) мы также наблюдали разноплановую динамику концентрации таллия: через 60 мин. — на входе 388 мкг/л и на выходе — 432 мкг/л (повышение на 10,2%); через 240 мин., на входе — 455 мкг/л и на выходе — 444 мкг/л (снижение на 2,4%).

Таким образом, детоксикационные эффекты, которые были зарегистрированы на массообменнике с ионообменной смолой, по своим проявлениям оказались крайне незначительными и несущественными.

Установлено, что через 60 и 240 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) уровень таллия на входе в high-flux диализатор составил 599 мкг/л и 523 мкг/л, соответственно; и на выходе — 314 мкг/л и 330 мкг/л, соответственно (снижение на 47,6% и 36,9%, соответственно). Через 60 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) уровень таллия на входе в high-flux диализатор составил 449 мкг/л и на выходе — 265 мкг/л (снижение на 41,0%), а через 240 мин. — на входе в массообменник — 444 мкг/л и на выходе —

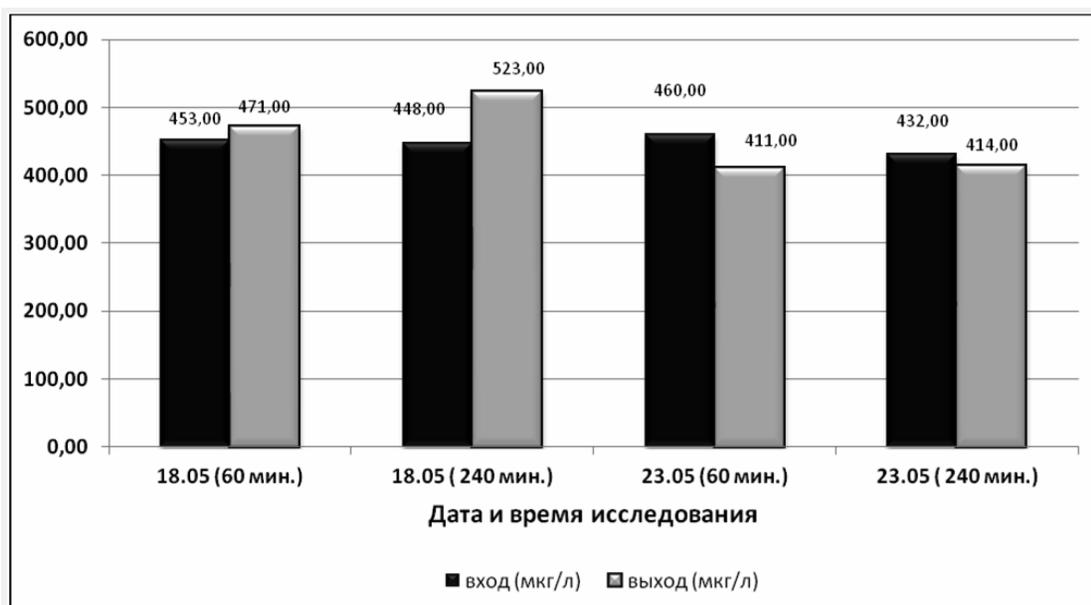


Рис. 3. Концентрация таллия в растворе альбумина на входе и на выходе из угольного массообменника.

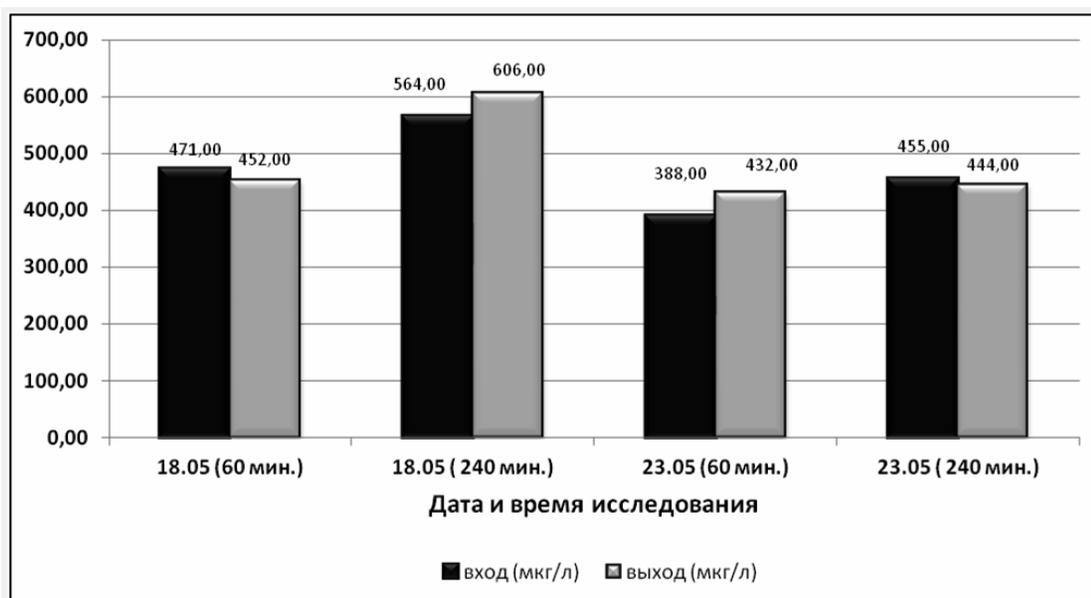


Рис. 4. Концентрация таллия в растворе альбумина на входе и на выходе из массообменника с ионообменной смолой.

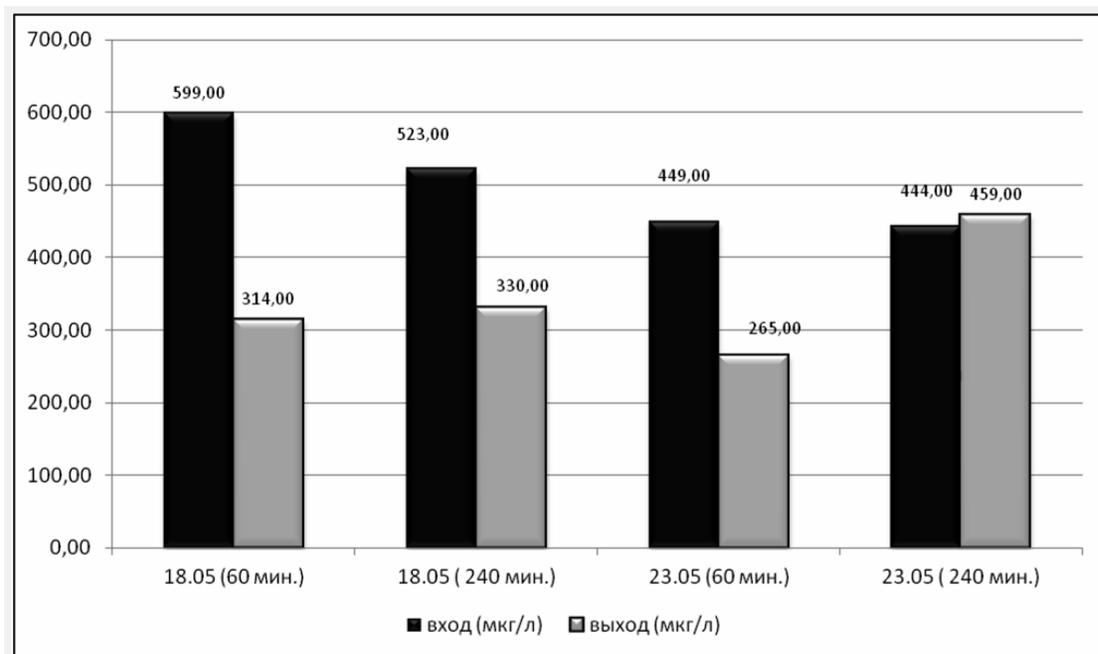


Рис. 5. Концентрация таллия в растворе альбумина на входе и на выходе из high-flux диализатора.

459 мкг/л (повышение на 3,3%; рис. 5).

Таким образом, за два сеанса FPSA на high-flux диализаторе происходило снижение концентрации таллия в среднем на 40,7%.

Установлено, что через 60 и 240 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) уровень таллия в сыворотке крови на входе в экстракорпоральный контур PROMETEUS-технологии составил 630 мкг/л и 448 мкг/л, соответственно и на выходе — 314 мкг/л и 330 мкг/л, соответственно (снижение на 50,2% и 26,3%, соответственно). Через 60 и 240 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) уровень таллия на

входе составил 460 мкг/л и 388 мкг/л и на выходе — 265 мкг/л и 248 мкг/л (снижение на 42,4% и 36,1%, соответственно (рис. 6).

Таким образом, за два сеанса FPSA в экстракорпоральном контуре PROMETEUS-технологии в целом происходило снижение концентрации таллия в среднем на 38,8%.

2. Исследование параметров клиренса таллия на различных массообменниках PROMETEUS-технологии.

Результаты исследования показателей клиренса таллия на массообменниках представлены на рис. 7-11.

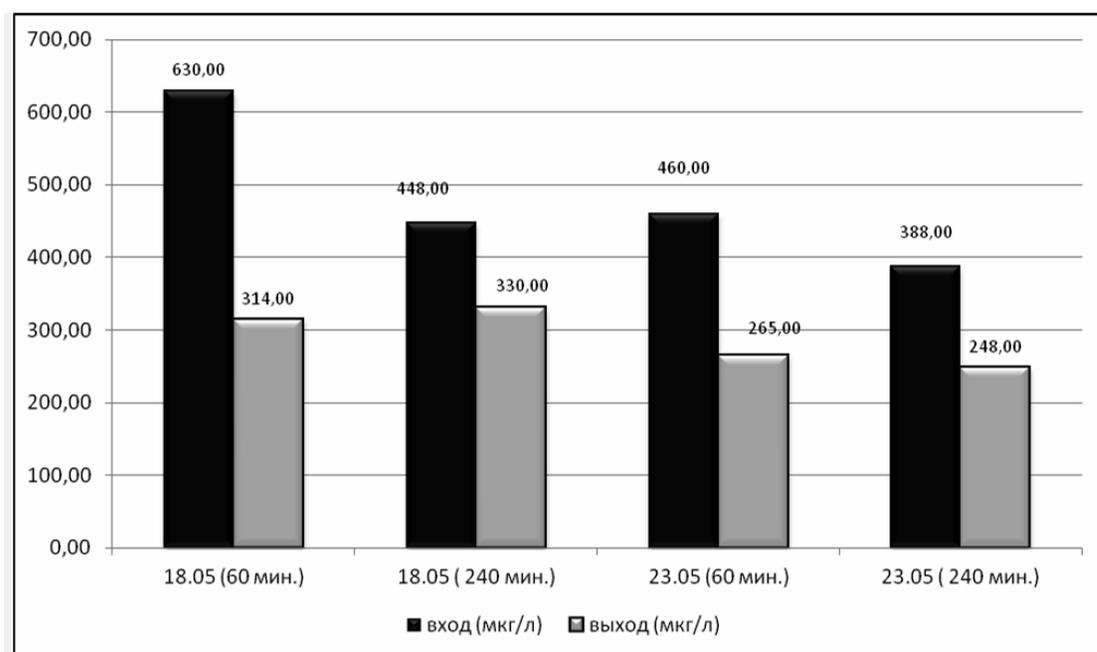


Рис. 6. Концентрация таллия в сыворотке крови на входе и на выходе из экстракорпорального контура PROMETEUS-технологии в целом.

При расчете параметров клиренса таллия на альбуминовом массообменнике установлено, что через 60 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) его значение составило 1,87 мл/мин, а на 240 мин. процедуры наблюдалось, наоборот, вымывание таллия из массообменника с отрицательным клиренсом (-) 6,36 мл/мин. Через 60 и 240 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменнике составил 4,05 и 1,58 мл/мин, соответственно (рис. 7).

Таким образом, на протяжении 2-х сеансов FPSA на альбуминовом массообменнике клиренс таллия составил в среднем 0,29 мл/мин.

Как следует из данных, представленных на рис. 8, через 60 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) клиренс таллия на угольном массообменнике составил 1,87 мл/мин, а на 240 мин. процедуры наблюдалось, наоборот, вымывание таллия из массообменника с отрицательным клиренсом (-) 6,36 мл/мин. Через 60 и 240 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменнике составил 4,05 и 1,58 мл/мин.

Таким образом, на протяжении 2-х сеансов FPSA на угольном массообменнике клиренс таллия составил в среднем 0,29 мл/мин.

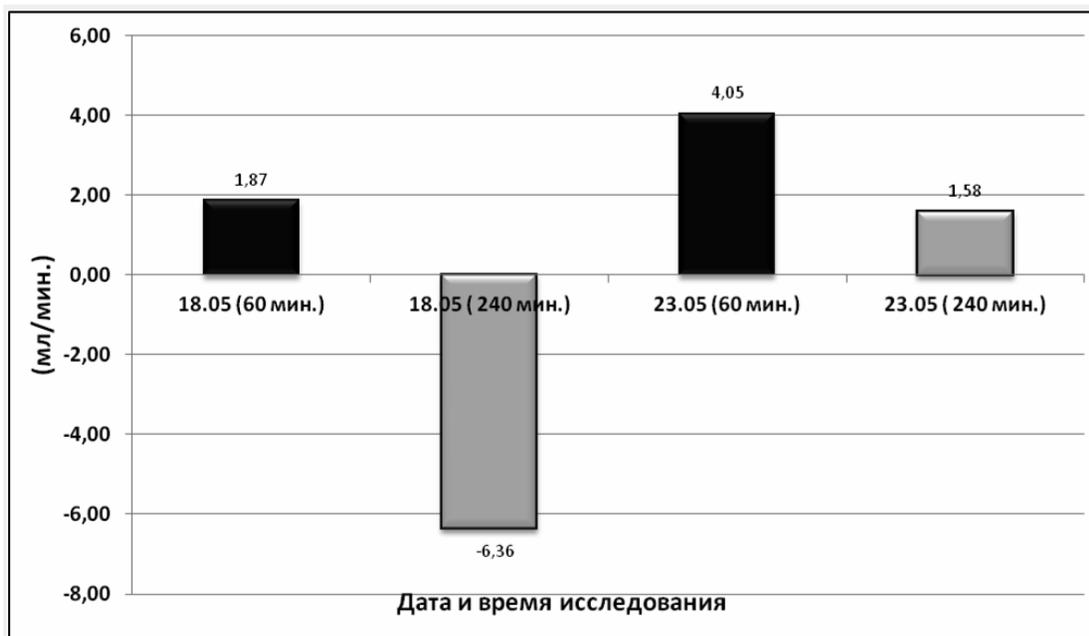


Рис. 7 Клиренс выведения таллия на альбуминовом массообменнике.

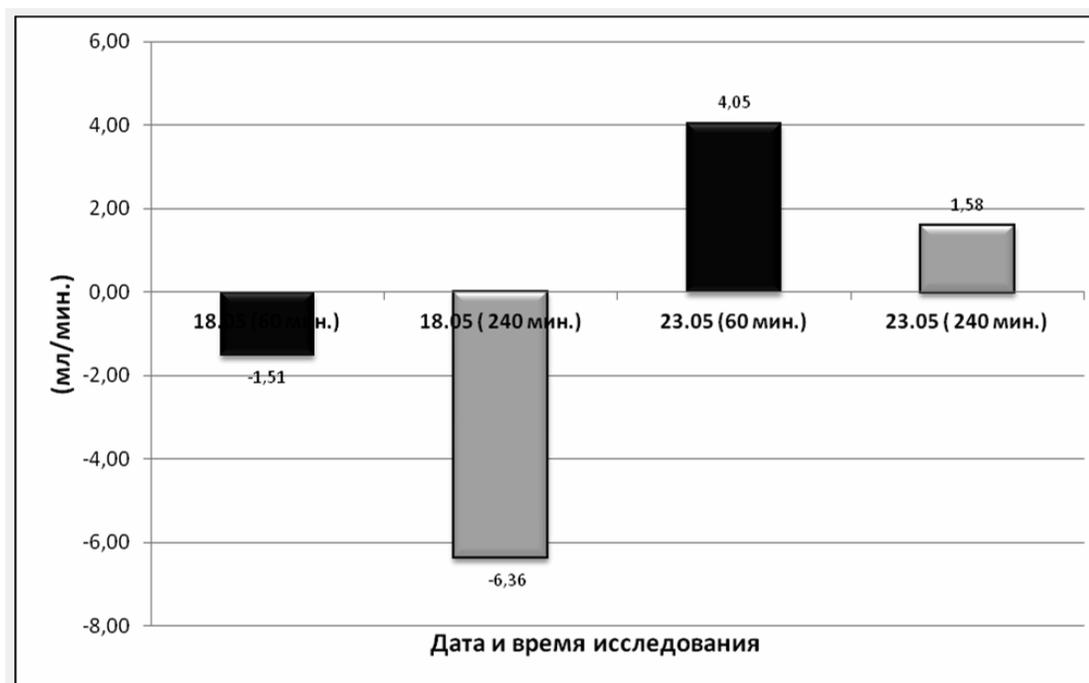


Рис. 8. Клиренс выведения таллия на угольном массообменнике.

При расчете параметров клиренса таллия на массообменнике с ионообменной смолой установлено, что через 60 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) его значение составило 1,53 мл/мин, а на 240 мин. процедуры наблюдалось, наоборот, вымывание таллия из массообменника с отрицательным клиренсом (-) 2,83 мл/мин. Через 60 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменнике также продемонстрировал отрицательные значения — (-) 4,31, а на 240 мин. процедуры — (+)0,92 мл/мин (рис. 9).

Таким образом, на протяжении 2-х сеансов FPSA на массообменнике с ионообменной смолой клиренс таллия составил отрицательное значение — (-)1,17 мл/мин.

Как следует из данных, представленных на рис. 10, через 60 и 240 мин. от начала 1-й процедуры (18.05.2011 г.) клиренс таллия на high-flux диализаторе составил 18,08 мл/мин. и 14,02 мл/мин., соответственно. Через 60 мин. от начала 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия на массообменнике составил 15,57 мл/мин., а через 240 мин. — (-)1,28 мл/мин.

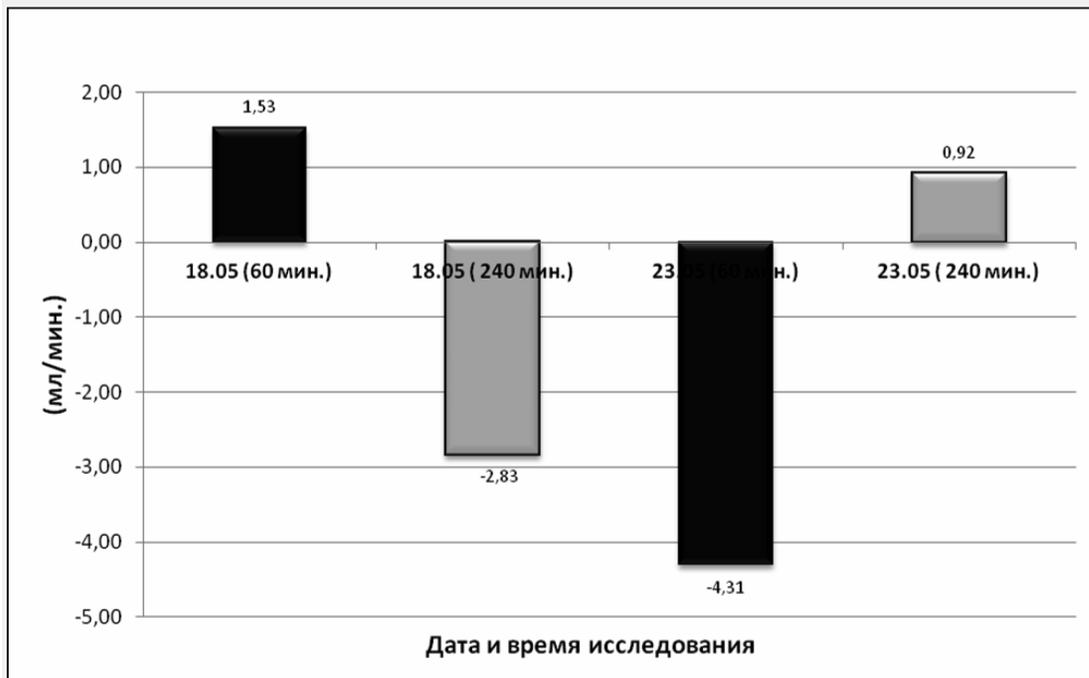


Рис. 9 Клиренс выведения таллия на массообменнике с ионообменной смолой.

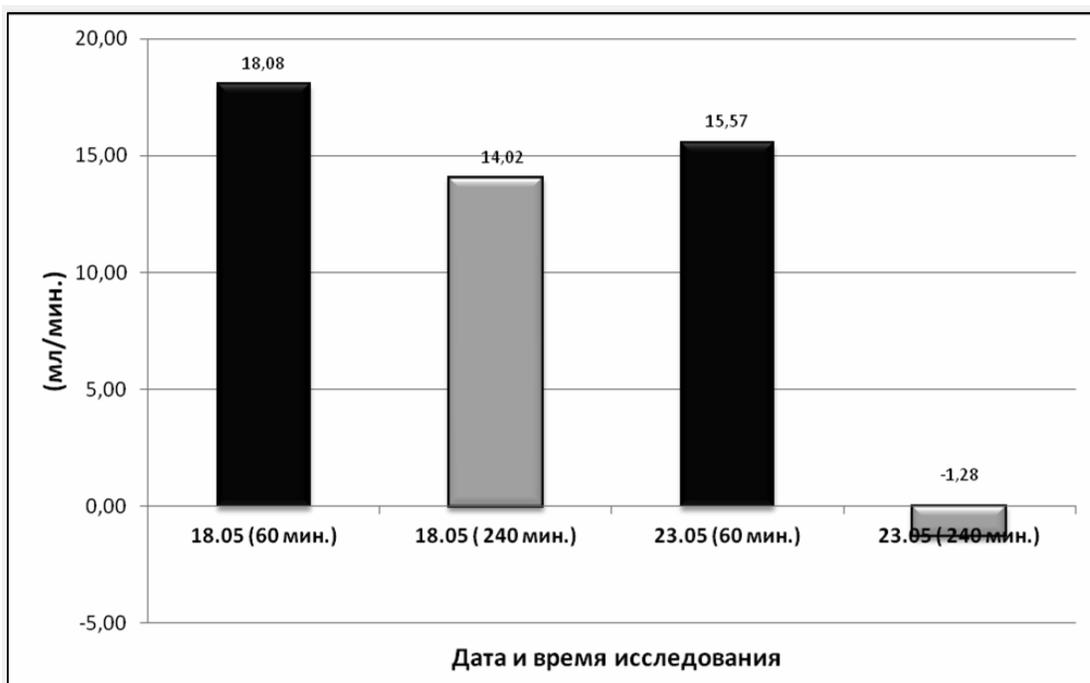


Рис. 10 Клиренс выведения таллия на high-flux диализаторе.

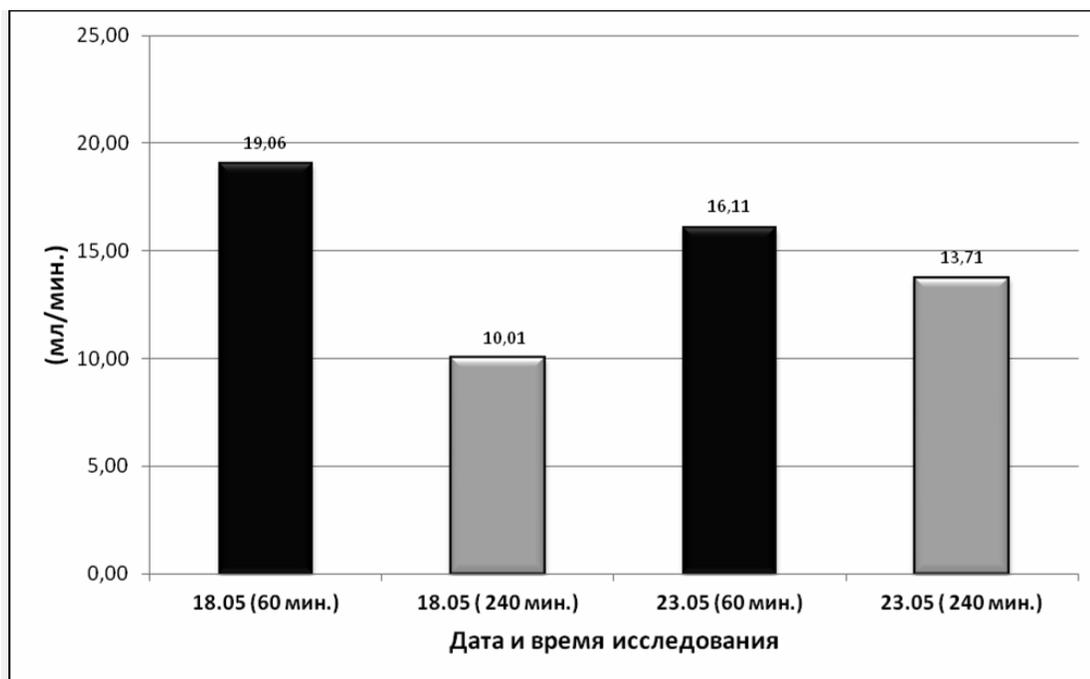


Рис. 11 Клиренс выведения таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом.

Таким образом, на протяжении 2-х сеансов FPSA на high-flux диализаторе клиренс таллия составил в среднем 11,59 мг/мин.

При расчете параметров клиренса таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом, установлено, что при проведении 1 процедуры FPSA (18.05.2011 г.) клиренс таллия через 60 и 240 мин. составил 19,06 и 10,01 мг/мин, соответственно. При проведении 2-й процедуры (23.05.2011 г.) клиренс таллия составил 16,11 и 13,71 мг/мин, соответственно через 60 и 240 мин.

Таким образом, на протяжении 2-х сеансов PROMETEUS-технологии клиренс таллия

составил в среднем 14,72 мг/мин.

3. Исследование скорости выведения таллия на различных массообменниках PROMETEUS-технологии.

Результаты исследования показателей скорости выведения таллия на массообменниках представлены на рис. 12-16.

Установлено, что скорость элиминации таллия на альбуминовом массообменнике при проведении 1-го сеанса через 60 мин. составила 1,18 мг. При этом уже через 240 мин. от начала процедуры наблюдалось вымывание таллия из массообменника в кровяное русло со скоростью элиминации (-)2,85 мг (рис. 12).

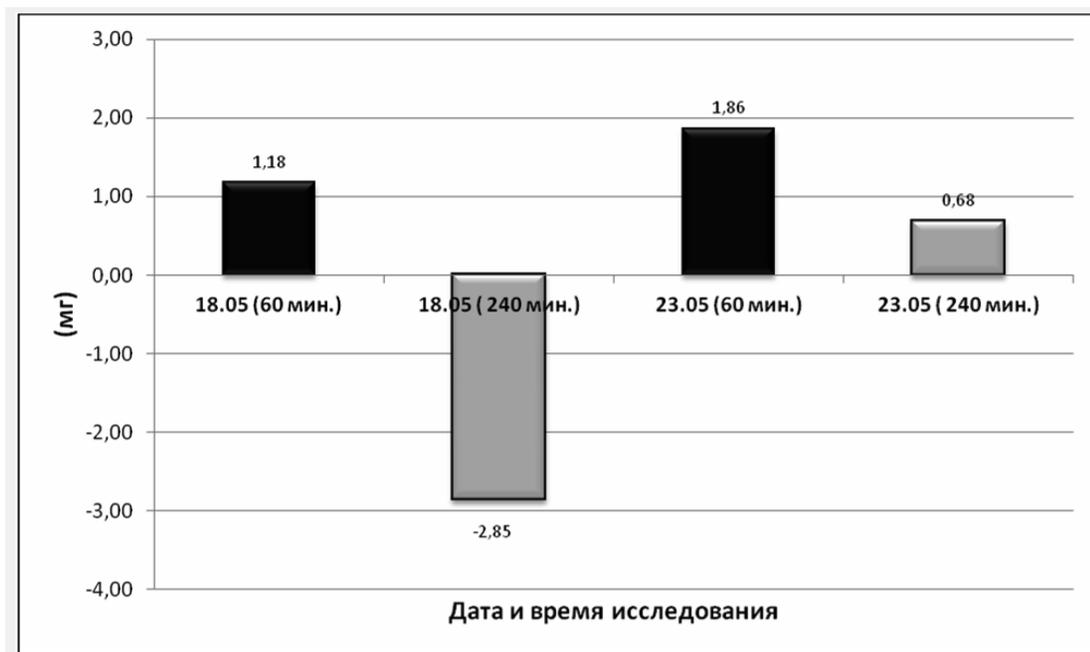


Рис. 12 Скорость выведения таллия на альбуминовом массообменнике.

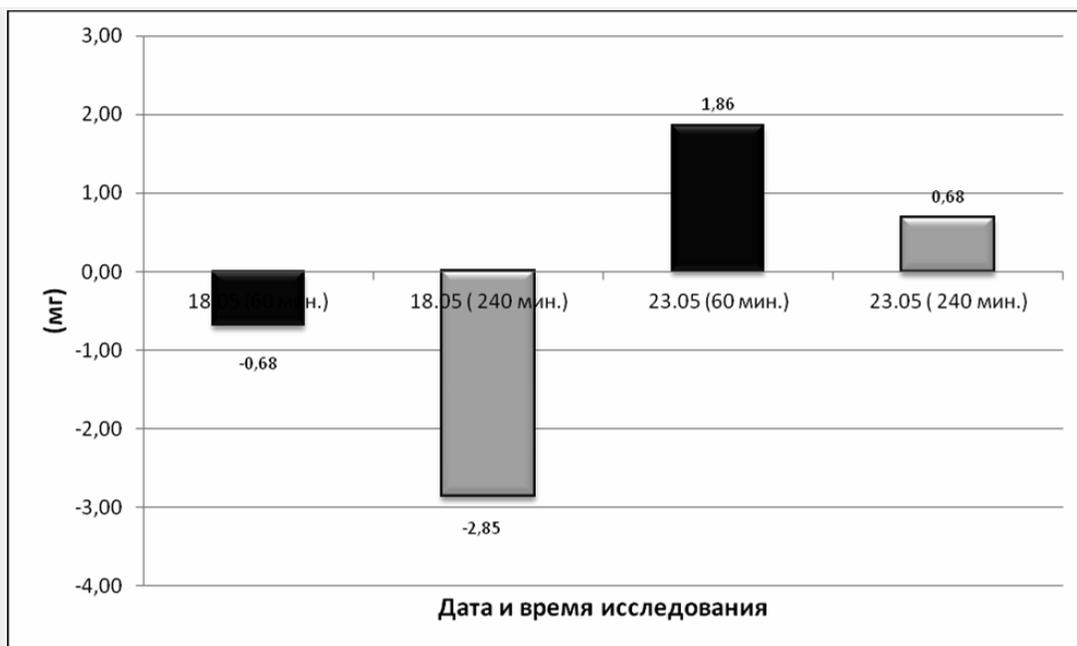


Рис. 13 Скорость выведения таллия на угольном массообменнике.

Через 60 и 240 мин. от начала 2-й процедуры FPSA скорость элиминации таллия на альбуминовом массообменнике составила 1,86 и 0,68 мг, соответственно.

Таким образом, за время проведения 2-х сеансов FPSA скорость элиминации таллия на альбуминовом массообменнике составила в среднем 0,22 мг.

Установлено, что скорость элиминации таллия на угольном массообменнике при проведении 1-го сеанса через 60 и 240 мин. составила отрицательные значения — (-)0,68 и (-)2,85 мг, соответственно, что свидетельствовало об отсутствии сорбционной активности у этого массообменника в отношении таллия и вымывание яда из сорбента в кровяное русло. При этом во время 2-го сеанса через 60 и 240 мин. от начала процедуры установлены параметры скорости элиминации таллия — 1,86 и 0,68 мг, соответственно (рис. 13).

Таким образом, за время проведения 2-х сеансов FPSA скорость элиминации таллия на угольном массообменнике составила в среднем (-)0,25 мг.

Установлено, что скорость элиминации таллия на массообменнике с ионообменной смолой при проведении 1-го сеанса через 60 мин. составила 0,72 мг; через 240 мин. — отрицательные значения этого параметра — (-)2,85 мг, соответственно, что свидетельствовало об отсутствии сорбционной активности у этого массообменника в отношении таллия и вымывание яда из сорбента в кровяное русло. При этом во время 2-го сеанса через 60 и 240 мин. от начала процедуры установлены параметры скорости элиминации таллия — 1,86 и 0,68 мг, соответственно (рис. 14).

Таким образом, за время проведения 2-х сеансов FPSA скорость элиминации таллия на массообменнике с ионообменной смолой составила в среднем (-)0,25 мг.

Установлено, что скорость элиминации таллия на high-flux диализаторе при проведении 1-го сеанса через 60 и 240 мин. составила 10,83 и 7,33 мг; во время 2-го сеанса, через 60 мин. от начала процедуры — 6,99 мг, а через 240 мин. — (-)0,57 мг (рис. 15).

Таким образом, за время проведения 2-х сеансов FPSA, скорость элиминации таллия на high-flux диализаторе составила в среднем 6,15 мг.

Установлено, что скорость элиминации таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом, во время 1-го сеанса через 60 и 240 мин. составила 12,01 и 4,48 мг, соответственно; во время 2-го сеанса через 60 и 240 мин. от начала процедуры — 7,41 и 5,32 мг, соответственно (рис. 16).

Таким образом, за время проведения 2-х сеансов FPSA (всего 16 часов) скорость элиминации таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом составила в среднем 7,31 мг.

Обсуждение полученных результатов

Для того чтобы оценить эффективность и значимость каждого массообменника и PROMETEUS-технологии в целом в лечении острой таллиевой интоксикации, нами были проведены необходимые расчеты принятой дозы таллия с учетом его объема распределения в организме, а также в динамике проанализированы параметры его токсикокинетики и элиминации через систему мочевого выделения (рис. 17).

Как следует из представленных на рис. 17 данных, расчетная принятая доза таллия составила 2780,46 мг (смертельная доза — 8-

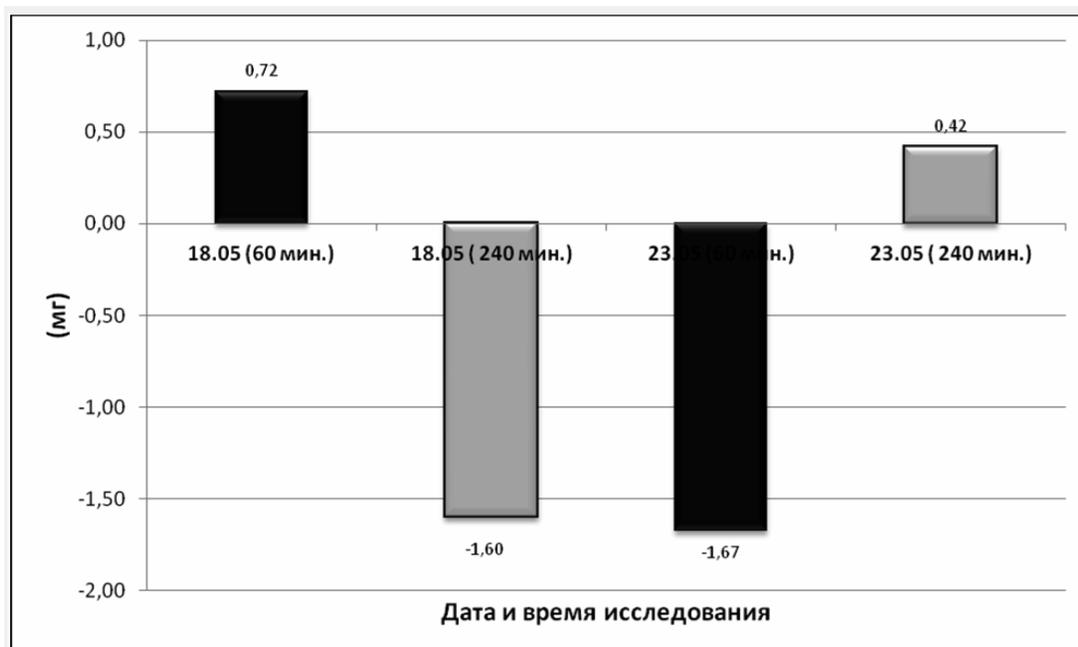


Рис. 14 Скорость выведения таллия на массообменнике с ионообменной смолой.

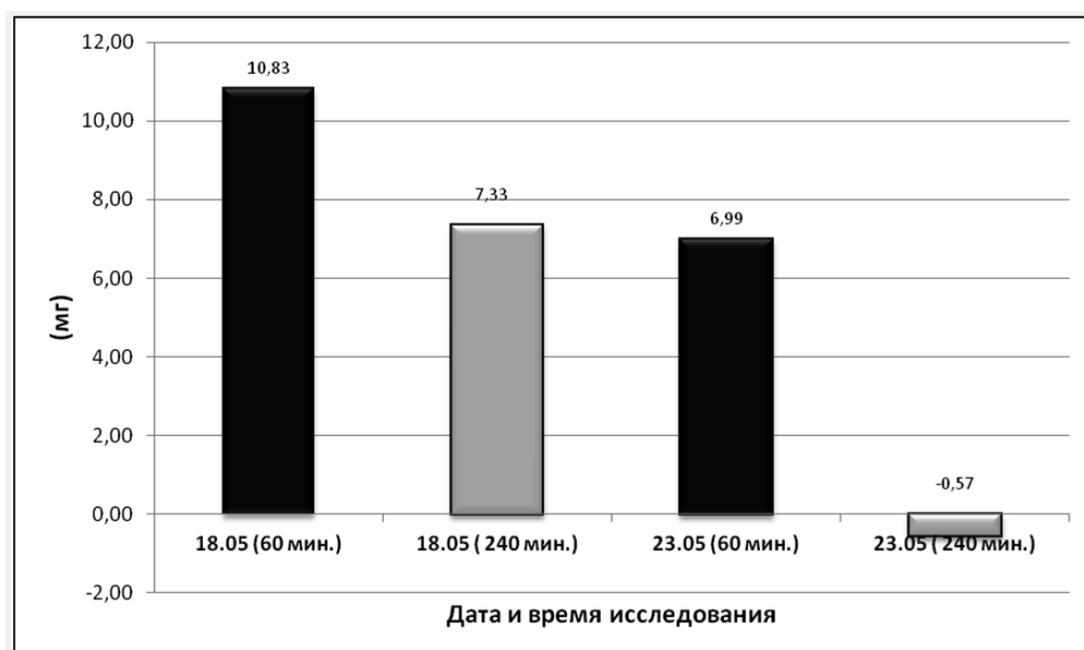


Рис. 15 Скорость выведения таллия на high-flux диализаторе.

20 мг/кг). В процессе лечения наблюдалось постепенное снижение дозы таллия в организме пострадавшего, которая через 10 дней оказалась на уровне 393,30 мг. Т.е., за указанный период было элиминировано из организма 2387,16 мг.

При этом при исследовании скорости элиминации таллия через систему мочевого выделения (рис. 18) установлено, что уровень этого показателя был различным на протяжении всего лечения и колебался от 4,96 мг до 97,14 мг. За весь период с 12.05.2011 г. по 22.05.2011 г. скорость элиминации таллия через систему мочевого выделения составила 344,89 мг.

За период с 16.05 по 19.05.2011 г. скорость элиминации таллия через систему мочевого выделения составила 97,14 мг, 38,35 мг, 5,06 мг и 4,96 мг, соответственно, что в целом за этот период лечения составило 145,51 мг. За период с 20.05 по 22.05.2011 г. (288 часов) скорость элиминации таллия через систему мочевого выделения составила 344,89 мг таллия.

Таким образом, если предположить, что методика FPSA могла бы проводиться без прерыва, то с помощью PROMETEUS-технологии за 288 часов работы можно было бы элиминировать из организма 131,58 мг таллия. В реальных же условиях, с учетом полученных резуль-

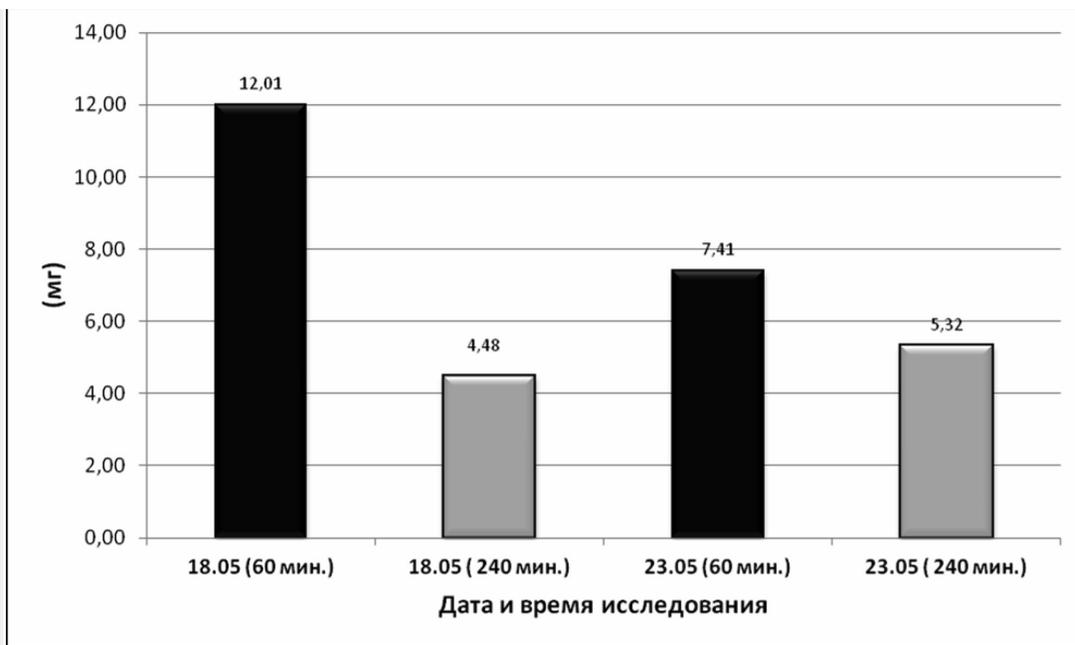


Рис. 16 Скорость выведения таллия при проведении PROMETEUS-технологии в целом.



Рис. 17 Динамика дозы таллия в организме в процессе лечения.

татов исследования токсикокинетики таллия на различных массообменниках PROMETEUS-технологии и его скорости элиминации в целом, детоксикационные эффекты этого метода являются незначительными в отношении указанного яда, перечень массообменников в экстракорпоральном контуре, за исключением high-flux диализатора, не является обоснованным и оправданным как с позиции селективных детоксикационных характеристик, так и с точки зрения финансовых затрат на саму технологию в целом.

Выводы

1. Скорость элиминации таллия за время проведе-

ния PROMETEUS-технологии составила в среднем 7,31 мг таллия (0,26% от принятой дозы яда), из которых, 6,15 мг яда были выведены на high-flux диализаторе.

2. Применение технологии FPSA на протяжении 16 часов позволяет снизить концентрацию таллия в крови на 38,8% по сравнению с исходным уровнем, и элиминировать в среднем 7,31 мг яда, при среднем уровне клиренса яда при проведении PROMETEUS-технологии — 14,72 мл/мин.

3. Уровни клиренса таллия на большинстве массообменников, представленных в PROMETEUS-технологии, являются крайне низкими и сос-



Рис. 18 Скорость элиминации таллия через систему мочевого выделения.

- тавлиют на альбуминовом массообменнике 0,29 мл/мин., на угольном массообменнике — 0,29 мл/мин., на массообменнике с ионообменной смолой — (-)1,17 мл/мин. Значительно более эффективным для элиминации таллия из крови оказался high-flux диализатор, у которого клиренс составил 11,59мл/мин.
4. За 288 часов лечения с использованием метода водной нагрузки с форсированным диурезом, через систему мочевого выделения элиминировано в среднем 344,89 мг таллия (12,4% от принятой

дозы яда), при среднем суточном уровне клиренса 22,11 мл/мин и среднем значении скорости элиминации таллия из организма 31,35 мг/сут.

5. С учетом полученных результатов, технологию FPSA целесообразно рассматриваться не как метод ускоренной элиминации таллия из организма, а в роли заместительной терапии печеночной недостаточности, которая может сопровождать течение острых таллиевых интоксикаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin ASAIO 1997. [Awad S.S., Rich P.B., Kolla S. et al]; 43: M745—M749.
2. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. [Awad S.S., Swaniker F., Magee J. et al] Surgery 2001;130:354—62
3. Liver Transpl [S. Mitzner et al.]. 2000 May;6(3):277—86.
4. Extracorporeal detoxification using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure [Mitzner S., Stange J., Klammt S. et al] J Am Soc Nephrol 12: S75—282, 2001.
5. Transplantation Proceedings. [Novelli et al.], 33, 1942—1944 (2001).
6. Rifai K. Review article: clinical experience with Prometheus. / K. Rifai, M.P. Manns/ Ther Apher Dial 2006;10:132-7.
7. Hepatology [Schmidt et al.], Vol. 32, No.4, Pt.2, 2000: 401A; 612A.
8. Hepatology [Stange et al.], Vol 32, No 4, Pt2, 2000: pp 401A; 612A.
9. Liver Transplantation [Stange et al.], Vol 6, No 5 (Sept.), 2000: pp 603—613.

Надійшла до редакції 11.07.2011 р.