

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

О.М. Зінчук, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Зв'язок з авторами: Ворожбит Ольга Богданівна, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; тел.: +380685001134; e-mail: vorozhbyt.o@gmail.com

Гепаторенальний синдром (ГРС) – це важка функціональна екстраренальна гостра ниркова недостатність (ГНН) у хворих із вираженою печінковою недостатністю та портальною гіпертензією, яка виникає у результаті гострого або хронічного захворювання печінки при умові виключення інших причин, які сприяють ураженню нирок (прийом нефротоксичних медикаментів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні хвороби нирок тощо). У даній статті представлені результати дослідження особливостей клінічного перебігу ГРС у 91 хворого на цироз печінки (ЦП) різної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) у 2008–2017 рр. Згідно отриманих даних серед хворих на ГРС переважали чоловіки (70,8%) старші 38 років. Гепаторенальний синдром найчастіше ускладнював ЦП, спричинений вірусом гепатиту С. Найтяжчий перебіг ГРС спостерігали у хворих на ЦП мікст-етіології (ХГС+токсико-аліментарний). Летальність у перші три місяці з моменту розвитку ГРС становила 87,5%.

Ключові слова: гепаторенальний синдром, цироз печінки, асцит.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

А.Н. Зинчук, О.Б. Ворожбит, А.Б. Герасун, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Гепаторенальный синдром (ГРС) – это тяжелая функциональная экстраренальная острая почечная недостаточность (ОПН) у больных с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, которая возникает в результате острого или хронического заболевания печени при исключении других причин, способствующих поражению почек (прием нефротоксических медикаментов, обструкция мочевыводящих путей,

хронические болезни почек и т.п.). В данной статье представлены результаты исследования особенностей клинического течения ГРС среди 91 больных с ЦП различной этиологии, находившихся на стационарном лечении во Львовской областной инфекционной клинической больнице (ЛОИКЛ) в 2008-2017 гг. Согласно с полученными данными среди больных с ГРС преобладали мужчины (70,8%) старше 38 лет. Гепаторенальный синдром чаще всего усложнял ЦП, вызванный вирусом гепатита С. Наиболее тяжелое течение ГРС наблюдали у больных ЦП микст-этиологии (ХГС + токсико-алиментарный). Летальность в первые три месяца с момента развития ГРС составляла 87,5%.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, асцит.

THE ACTUAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRCLE

O.M. Zinchuk, O.B. Vorozhbyt, O.B. Herasun, A.M. Zadorozhnyi, N.M. Prykuda

Lviv National Medical University by Danylo Galytsky, Lviv, Ukraine

Hepatorenal syndrome (GRS) is a severe functional renal acute failure in patients with marked hepatic insufficiency and portal hypertension occurring as a result of acute or chronic liver disease, with the exclusion of other causes that contribute to kidney damage (administration of nephrotoxic drugs, obstruction of the urinary tract, chronic kidney disease, etc.). This article presents the investigations results of clinical features of the GRS of 91 patients with various etiologies who were treated at an inpatient treatment in Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital in 2008-2017. According to the data, men (70,8%) over 38 years old prevailed. In the etiological structure of GRS, Liver Cirrhosis caused by the hepatitis C virus was the most complicated. The most severe GRS was observed in patients with a mixed etiology (CHC + toxic-alimentary) LC. Mortality in the first three months since the onset of GRS was 87,5%.

Key words: hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, ascites, acute kidney failure.

Актуальність. Гепаторенальний синдром (ГРС) – це важка функціональна екстрауренальна гостра ниркова недостатність (ГНН) у хворих із вираженою печінковою недостатністю та портальною гіпертензією, яка виникає у результаті гострого або хронічного захворювання печінки за умови виключення інших причин, які сприяють ураженню нирок (прийом нефротоксичних

медикаментів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні хвороби нирок тощо). Важливою особливістю ГРС є відсутність морфологічних змін паренхіми нирок [1, 2]. Найчастіше ГРС ускладнює цироз печінки (ЦП), що супроводжується асцитом, відносно часто виникає при тяжкому перебігу гострих гепатитів, оперативному лікуванні печінки та жовчовивідних шляхів, механічній

жовтяниці, а також при пухлинах печінки. Може виникати при зменшенні об'єму циркулюючої крові у результаті передозування діуретиків, тривалої діареї, нестримного блювання; видалення великого об'єму рідини під час парacenteзу без проведення замісної терапії розчином альбуміну; у випадках застоювання нестероїдних протизапальних засобів; при крововтраті (кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та/або прямої кишки); приєднанні іншої гострої інфекційної хвороби, алкогольному експесі. До генетичних аспектів, пов'язаних із ризиком виникнення ГРС, відносять дитячий аутосомно-рецесивний полікістоз нирок, дефіцит α -антитрипсину, хворобу Вільсона [3, 4].

В основі механізму розвитку ГРС лежить зниження нирково-клубочкового кровотоку і, відповідно, зниження швидкості клубочкової фільтрації, що виникає в результаті вазоконстрикції судин нирок при вазодилатації судин органів черевної порожнини і призводить до азотемії та підвищення рівня сироваткового креатиніну. У той же час морфологічні зміни паренхіми нирок, як правило, відсутні [5, 6, 7].

Отже, основними факторами, які можуть призводити до вказаних змін судинного тонусу є: 1) гемодинамічні порушення; 2) системна вазодилатація; 3) активація механізмів вазоконстрикції капілярів клубочків нирок.

Розглянемо механізм розвитку цих порушень:

Гемодинамічні порушення. Нирки є важливим органом регуляції гемодинаміки. Частина системного кровотоку, що припадає на нирки, становить

близько 25%. У пацієнтів із ГРС виявляють наступні гемодинамічні порушення: збільшення серцевого викиду, зниження артеріального тиску, зміни системного судинного опору (знижується резистентність периферичних судин, підвищується резистентність ниркових судин).

Системна вазодилатація. Вазодилатація судин органів черевної порожнини у пацієнтів з ЦП і портальною гіпертензією зумовлена впливом різних факторів: судинний тонус знижується внаслідок підвищення вмісту вазодилаторів (NO, простагліцину, глюкагону) і зменшення проникливості калієвих каналів. Глюкагон, вміст якого підвищений при ЦП, пригнічує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів і ангіотензину-II, що призводить до вазодилатації. На ранніх стадіях портальної гіпертензії вазодилатація судин органів черевної порожнини викликає зниження об'єму циркулюючої крові та активацію ендогенних вазоконстрикторних механізмів. У міру прогресування патологічного процесу в печінці (наприклад, при спонтанному бактеріальному перитоніті, вираженій печінковій недостатності) і при подальшому підвищенні кровотоку в судинах органів черевної порожнини, системний кровоток продовжує знижуватися. Ендогенні вазоконстрикторні механізми виснажуються, у результаті чого настає стійка і незворотна вазоконстрикція судин нирок.

Вазоконстрикція судин нирок. Основними механізмами вазоконстрикції є:

а) активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Артеріальна гіпотензія призводить до активації РААС, яка спостерігається у більшості пацієнтів із ЦП і асцитом. Ангіотензин-II викликає спазм артеріол клубочків. Тому при зниженні ниркового кровотоку, клубочкова фільтрація зберігається;

б) активація симпатичної нервової системи. При активації симпатичної нервової системи виникає вазоконстрикція аферентних артеріол, збільшується реабсорбція натрію, знижується клубочкова фільтрація;

в) підвищення вмісту вазопресину. Вазопресин призводить до вазоконстрикції мезентеріальних і ниркових судин;

г) простагландини. При ЦП синтез простагландинів підвищується вдру-ге у відповідь на посилення продукції вазоконстрикторів;

д) ендотелін-1. Ендотелін-1 є потужним нирковим вазоконстриктором. При ГРС його вміст підвищений;

е) аденозин. Підвищення вмісту аденозину виявляється у пацієнтів, у яких активована РААС. У цих випадках аденозин діє аналогічно ангіотензину II, викликаючи вазоконстрикцію судин нирок;

є) лейкотрієни. Лейкотрієн E4 впливає на судини нирок, аналогічно аденозину. Крім того, при ГРС зростає продукція лейкотрієнів C4 і D4 лейкоцитами, що призводить до зменшення обсягу мезангіальних клітин;

ж) тромбоксан A2. Виробляється у відповідь на ішемію нирок. Сприяє зменшенню обсягу мезангіальних клітин [8, 9].

Отже, аналізуючи наведені вище дані про патогенез, можна сказати, що при ГРС розвивається поліорганна патологія, яка характеризується гострим порушенням функцій важливих органів і систем (печінки, нирок, мозку, серцево-судинної системи). Проте найбільше значення у розвитку патологічного процесу відіграє порушення функції нирок.

Клінічна картина ГРС складається із симптомів ураження печінки (цироз, ускладнений асцитом) та симптомів ГНН. Ознаками ГРС є: прогресуюче підвищення креатиніну в сироватці крові, нормальний осад сечі, відсутність або мінімальна протеїнурія, дуже низький рівень екскреції натрію (концентрація натрію в сечі < 10 ммоль/л), олігурія. Розвивається, як правило, поступово, але, може бути спровокований гострими станами, такими як спонтанний бактеріальний перитоніт, шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен. На жаль, специфічних клінічних симптомів ГРС не існує. До типових проявів ураження печінки у хворих на ГРС належать: виражена загальна слабкість, відсутність апетиту, нудота, блювання, спрага. При об'єктивному огляді виявляється жовтяниця шкірних покривів та слизових оболонок, асцит, наявність ознак печінкової енцефалопатії, артеріальної гіпотензії (систоличний АТ < 80 мм рт. ст.). Зміни в лабораторних показниках у вигляді гіпонатріємії та гіперкаліємії [10, 11, 12, 13].

Про порушення фільтраційної здатності нирок хворих із ГРС свідчать такі ознаки: олігоурія (добовий

діурез < 500 мл), гіперкреатинінемія (> 150 мкмоль/л). У хворих у термінальній стадії ГРС виявляють гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію.

За результатами рекомендацій Міжнародного клубу з вивчення асцитів (International Ascites Club) розроблені наступні критерії діагностики ГРС [14, 15]:

1. Хронічна патологія печінки з вираженою печінковою недостатністю і портальною гіпертензією, асцитом.

2. Низька клубочкова фільтрація: креатинін сироватки крові > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).

3. Відсутність надмірної втрати рідини, шоку, бактеріальної інфекції або недавнього використання нефротоксичних препаратів.

4. Відсутність стійкого покращення ниркової функції (зниження сироваткового креатиніну до 133 мкмоль/л і менше або зростання клубочкової фільтрації до 40 мл/хв і більше) через 2 дні після припинення діуретичної терапії. Рекомендоване введення альбуміну в дозі 1 г/кг маси тіла на добу (максимальна доза 100 г/д) і внутрішньовенне введення 1,5 літра рідини.

5. Відсутність мікрогематурії > 50 еритроцитів в полі зору, відсутність ультразвукових ознак обструктивної уропатії або ураження паренхіми нирок.

Слід наголосити, при оцінюванні результатів лабораторних досліджень у хворих на ГРС для попередження хибнонегативних діагнозів необхідно пам'ятати про наступні особливості:

1. Відсутність змін у загальному аналізі сечі.

2. У зв'язку зі зниженням синтезу сечовини в печінці при оцінці азотовидільної функції нирок необхідно орієнтуватися саме на рівень креатиніну, концентрація якого повинна бути підвищена (> 150 мкмоль/л). Проте у хворих в результаті зниження м'язової маси може бути знижений синтез креатиніну, його підвищення в сироватці крові може бути не дуже значним навіть при різкому падінні клубочкової фільтрації.

3. При ГРС завжди присутня гіпонатріємія. Якщо рівень креатиніну сироватки крові підвищений, а рівень натрію нормальний, то діагноз ГРС є сумнівний [16, 17].

4. При діагностиці ГРС і гострого каналіцевого некрозу слід враховувати, що осмолярність сечі та вміст у ній натрію не є надійними диференційно діагностичними ознаками [18].

5. Своєчасне проведення ультразвукової доплерографії дозволяє виключити грубу органічну патологію нирок і оцінити опір артерій нирок.

Як правило діагноз ГРС ставлять після виключення усіх інших причин поєданого ураження печінки та нирок, які потребують принципово відмінної терапії. В першу чергу диференційна діагностика ГРС проводиться з «псевдогепаторенальним синдромом», який виникає на тлі захворювань із поєднаним ураженням печінки та нирок: полікістоз печінки та нирок, гемохроматоз, цукровий діабет (неалкогольний стеатогепатит + діабетична нефропатія), гостра інтермітуюча порфірія, амілоїдоз, синдром Рея, хвороба Вільсона, саркоїдоз, сис-

темний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, лептоспіроз, малярія, вірусні гепатити, сепсис, шок, серцева недостатність, інтоксикації (мікотоксини, хром, свинець, метанол, сульфаміламіди, парацетамол, тетрацикліни, іпроніазид та інші) [19].

Важливо знати, що при ГРС досить часто бувають епізоди зворотної преренальної азотемії з метаболічним алкалозом, які можуть повторюватися впродовж декількох років через зниження об'єму крові при блюванні, діареї, поліурії тощо. Алкогольна хвороба печінки у 60–85% хворих з алкогольним ЦП зумовлює розвиток нефропатії внаслідок відкладання в мезангії ниркових клубочків IgA в поєднанні з C₃-компонентом комплексу. І хоча це ускладнення, як правило, перебігає латентно, у чверті хворих відзначають у сечі зміни, типові для гломерулонефриту або нефротичного синдрому, в поодиноких випадках спостерігається масивна гематурія. Таким чином, ГРС діагностують, якщо всі інші причини ниркової недостатності виключені [20, 21].

При ЦП розрізняють два типи ГРС:

1. Перший тип ГРС (швидкопрогресуючий) – ниркова недостатність розвивається швидко (менше ніж за 2 тижні), характеризується швидким наростанням креатиніну (в 2 рази і більше, перевищуючи 2,5 мг/дл), клубочкова фільтрація зменшується на 50% від вихідної і досягає добового рівня < 20 мл/хв. Частіше зустрічається при ЦП алкогольної етіології, гострому алкогольному гепатиті, фульмінантній печінковій недостатності.

2. Другий тип ГРС (характеризується меншою вираженістю важкості і поступовим наростанням ГРС впродовж декількох місяців) – відзначають повільне зниження СКФ і підвищення рівня сироваткового креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Основним клінічним симптомом є рефрактерний асцит, проте не дивлячись на те, що другий тип ГРС розвивається повільніше, тривалість життя таких хворих не відрізняється від ГРС першого типу.

За даними літератури, ГРС виникає у 35–40% пацієнтів у термінальній стадії хвороб печінки і часто є причиною летального завершення [22].

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу ГРС серед хворих на цироз печінки (ЦП), які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) в 2008–2017 рр.

Матеріали та методи. За період спостереження на стаціонарному лікуванні у ЛОІКЛ знаходилися 91 хворих на ЦП різної етіології, ускладнений ГРС. Середній вік хворих становив 59,42±9,83, коливався від 34 до 78 років. Діагноз ГРС встановлювали за такими критеріями: наявність ЦП з асцитом, підвищення рівня креатиніну сироватки крові, відсутність симптомів шоку, даних про вживання в анамнезі нефротоксичних препаратів, хвороб нирок, які призводять до виникнення гематурії та протеїнурії, а також уражень паренхіми нирок при ультразвуковому дослідженні. Для з'ясування етіології ЦП визначали маркери вірусних гепатитів методом ІФА та ПЛР. Тяжкість ЦП оцінювали за шкалою Child-Pugh.

Результати дослідження та їх обговорення. Упродовж періоду спостережень серед госпіталізованих у ЛОІКЛ хворих на ЦП, ускладнений ГРС переважали чоловіки – 67 (73,6%).

При аналізі кількості госпіталізованих хворих по роках прослідковується тенденція до зниження кількості госпіталізованих хворих на цироз печінки з ГРС (рис. 1). Це, на нашу думку, пов'язано із значним прогресом у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С, що полягає як у покращенні діагностики (виявленні хворих на більш ранніх стадіях хвороби), так і в появі нових ефективніших схем терапії із застосуванням препаратів прямої противірусної дії і зменшенню протипоказів до лікування хворих на ЦП, що, дає можливість запобігти появі такого ускладнення як ГРС.

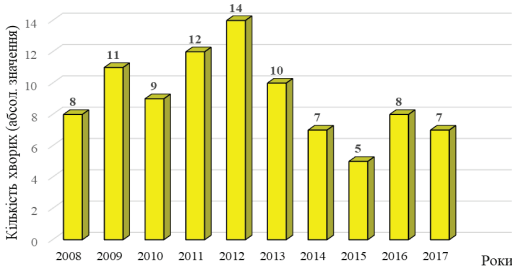


Рисунок 1. Кількість хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом госпіталізованих у ЛОІКЛ упродовж 2008–2017 рр.

За етіологічною структурою: ХГС (35,2%), ХГВ (23,1%), токсико-аліментарний цироз печінки (16,5%), цироз печінки мікст-етіології: HCV+ токсико-аліментарний (14,3%), ХГВ + ХГС (7,7%), первинний біліарний ЦП (3,3%) (рис. 2).

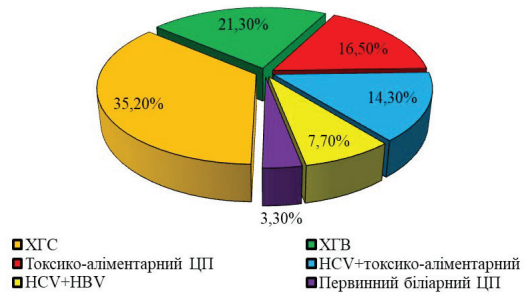


Рисунок 2. Етіологічна структура цирозу печінки з гепаторенальним синдромом.

Оскільки специфічних клінічних симптомів ГРС не існує, тяжкість стану хворих оцінювали за вираженістю симптомів і ознак ЦП, ускладненого асцитом, та клініко-лабораторних ознак гострої ниркової недостатності. Серед типових симптомів ураження печінки при ГРС виявляли: скарги на виражену загальну слабкість (95,8%), відсутність апетиту (83,3%), нудоту (87,5%), блювання (45,8%), відчуття сухості в роті (62,5%). При об'єктивному огляді спостерігали жовтяницю шкірних покривів та слизових оболонок, наростання проявів асциту, наявність ознак печінкової енцефалопатії, артеріальної гіпотензії (систолический АТ <80 мм рт. ст.). Виявляли зміни в лабораторних показниках у вигляді гіпонатріємії та гіперкаліємії. Про порушення фільтраційної здатності нирок усіх хворих із ГРС свідчили такі ознаки: олігоурія (добовий діурез < 500 мл), гіперкреатиніємія (> 150 мкмоль/л). У хворих у термінальній стадії ГРС (12,5%) спостерігали гіпонатріємію, гіпохлоремію, гіперкаліємію. Привертає увагу те, що у даних хворих симптоми і ознаки клітинної дегідратації (спрага, гіпо-

тензія очних яблук, зниження тургору шкіри) спостерігали одночасно з симптомами інтерстиціальної гіпергідратації, зокрема, набряками та асцитом. Слід зазначити, що впродовж трьох місяців із моменту появи симптомів ГРС померли 21 (87,5%) хворий, з них в перший місяць – 13 (54,2%).

Оскільки за результатами аналізу основних причин виникнення ГРС його великою мірою слід віднести до ятрогенних захворювань (застосування діуретиків, неправильна тактика ведення хворого з ЦП та асцитом та інші), то на нашу думку, надзвичайно важливим є акцентування уваги даному питанню на етапі післядипломної освіти, зокрема на циклах тематичного удосконалення, присвячених проблемі вірусних гепатитів.

Висновки.

1. Гепаторенальний синдром є однією з найчастіших причин летально-

го завершення при ЦП, ускладненого асцитом.

2. Згідно з отриманими даними, серед хворих на ГРС переважали чоловіки (70,8%) старші 38 років. Гепаторенальний синдром найчастіше ускладнював ЦП, спричинений вірусом гепатиту С.

3. Найтяжчий перебіг ГРС спостерігали у хворих на ЦП мікст-етиології (ХГС + токсико-аліментарний). Летальність в перші три місяці з моменту появи ГРС становила 87,5%.

4. Оскільки ГРС значно ускладнює перебіг основного захворювання і значно погіршує його прогноз, вкрай важливим є подальше вивчення даної проблеми, зокрема визначення предикторів виникнення ГРС із метою попередження розвитку даного синдрому та призначення адекватної терапії.

Література

1. Bureau C. Refractory ascites // Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course). – 2008. – P. 88–93.
2. Bruce A., Runyon A. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 23. – P. 841–856.
3. Мамаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Т. XVIII, № 6. – С. 4–13.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999.
5. Мамаев С.Н. Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечения // *Клин. персп. гастроэнтерол. и гепатол.* – 2002. – № 1. – С. 2–8.
6. Пиманов С.И. Гепаторенальный синдром // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 24–27.
7. Salerno F, Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the Internal Ascites Club // *Gut*. — 2007. — Vol. 45. — P. 223–229
8. Catalina M., Barrio J., Anaya F. et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure // *Liver Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 39–43.
9. Guarner F., Guarner C., Prieto J. et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 90. – P. 687–694.

10. Angeli P. Management of ascites in patients with cirrhosis // *Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course)*. – 2008. – P. 76–85.
11. Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *J. Hepatology*. – 2004. – Vol. 41. – P. 384–390.
12. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 166–167.
13. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 460–467.
14. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
15. Фадеенко Г.Д., Гриднев А.Е. Гепаторенальный синдром // *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. – 2009. – №5(18). – С. 43–47
16. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
17. Alessandria C., Octobrelli A., Debernardi-Venon W. et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 499–505.
18. Gines P., Guevara M., Arroyo V. et al. Hepatorenal syndrome // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1819–1827.
19. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 49–54.
20. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
21. Gines P., Torre A., Terra C. et al. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 57–62.
22. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 3). – P. 44–46.