

Современные представления и способы коррекции гепаторенального синдрома

Е.В. КОЛЕСНИКОВА, к. мед. н.

/ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой НАМН Украины, Харьков»/

Резюме

Сучасні уявлення та способи корекції гепаторенального синдрому

Е.В. Колесникова

Стаття присвячена питанням розвитку гепаторенального синдрому (ГРС) – частого і небезпечного ускладнення захворювань печінки. Нерозпізнаний або несвоєчасно діагностований ГРС призводить до летального наслідку. У статті наведено сучасні уявлення про причини, механізм розвитку даного синдрому, детально розглянуто діагностичні критерії ГРС, його клінічні прояви. Незвичні механізми, що лежать у його основі, високі показники летальності зумовлюють пошук підходів до терапії цього тяжкого ускладнення цирозу печінки. Питання лікування ГРС висвітлено відповідно до Європейських рекомендацій 2010 р. щодо профілактики і лікування ГРС. Згідно з цими рекомендаціями лікування необхідно розпочинати одразу після встановлення діагнозу ГРС з метою попередження прогресування ниркової недостатності. На сучасному етапі у клінічній практиці терапії ГРС досить ефективною є комбінація альбуміну і терліпресину, метою якої є достатнє покращення функціонального стану нирок, що у подальшому дозволить проводити хірургічне лікування – трансплантацію печінки або комбіновану трансплантацію печінки і нирок. Отже, при хронічних захворюваннях печінки (хронічний гепатит і цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії) необхідне раннє проведення превентивних заходів з метою попередження розвитку ГРС.

Ключові слова: гепаторенальний синдром, цироз печінки, рівень креатиніну, превентивні заходи, лікування

Summary

Up-to-date Approaches to Correction of Hepatorenal Syndrome

O.V. Kolesnikova

The article covers issues related to treatment and management of hepatorenal syndrome (HRS), which is frequent and dangerous complication of liver diseases. Undetected and too late diagnosed HRS may cause death. The author presents up-to-date concepts on the HRS causes and development mechanisms, and analyzes HRS diagnostic criteria and clinical manifestations. The fact that HRS is based on non-typical mechanisms, as well as its high mortality rates, evoke to look for new therapeutic approaches to this severe complication of liver cirrhosis. The issue of HRS treatment is covered according to the European Guidelines (2010) on HRS prevention and treatment. In compliance with the Guidelines, the treatment should be started as soon as HRS has been diagnosed, to prevent renal insufficiency development. Nowadays, the combined therapy by albumin and terlipressin, directed on functional improvements in kidneys, which would allow further surgical treatment, such as liver cirrhosis or transplantation or combined liver/kidneys transplantation, is considered as the efficient approach in clinical practice of HRS management. Thus, treatment of patients with chronic liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis with portal hypertension) requires early prevention measures to prevent HRS development.

Key words: hepatorenal syndrome (HRS), liver cirrhosis, the level of creatinine, prevention measures, treatment

Среди частых и опасных осложнений заболеваний печени гепаторенальному синдрому (ГРС) принадлежит особое место. Не всегда вовремя диагностированный, он приводит к развитию фатального исхода. При естественном течении цирроза печени ГРС развивается у 15–18% больных в течение первого года, у 40% – в течение первых пяти лет наблюдения. В терминальной стадии цирроза печени ГРС наблюдается в 80% случаев [1].

В течение последних десятилетий понятие о ГРС, его механизмах и способах терапевтической коррекции претерпели значительные изменения, что и обуславливает интерес к этой проблеме.

Европейской ассоциацией по изучению печени в 2010 году были пересмотрены основные положения, касающиеся определения, факторов риска, патофизиологических аспектов и лечения ГРС, что послужило поводом для создания рекомендаций по ведению этой категории пациентов [2].

В настоящее время под термином гепаторенальный синдром понимают прогрессирующую функциональную почечную недостаточность вследствие резких дисциркуляторных нарушений

(вазоконстрикция) сосудов почек в корковом слое у больных, имеющих выраженную печеночную недостаточность, в результате острого или хронического заболевания печени, протекающего с синдромом портальной гипертензии, при отсутствии какого-либо этиологического фактора поражения почек [3].

Заподозрить наличие ГРС у пациентов с хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП) с признаками портальной гипертензии позволяет динамика диуреза, которая не превышает 1,0 л в сутки и имеет тенденцию к снижению. Наряду с этим может отмечаться выраженная желтуха, отсутствие аппетита, сильная слабость, тошнота, рвота, жажда. У 75% больных с ГРС наблюдается заторможенность, подобная развивающейся при печеночной энцефалопатии [4].

Если ранее диагностика ГРС базировалась на критериях, предложенных в 1994 году Международным обществом асциты, в настоящее время они пересмотрены и модифицированы.

Диагностические критерии гепаторенального синдрома (Clinical practice Guidelines, 2010) [2]:

- цирроз печени с асцитом;
- уровень сывороточного креатинина >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- отсутствие шока;
- отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (до <133 мкмоль/л) спустя как минимум 2 дня после отмены диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови альбумином в дозе 1 г/кг, максимально – 100 г в сутки;
- отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксических лекарственных средств;
- отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией более 500 мг в сутки, микрогематурией до 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменением со стороны почек при сонографическом исследовании.

Выделяют два отличных друг от друга типа гепаторенального синдрома – ГРС 1-го и 2-го типа. В клинической практике наиболее часто приходится сталкиваться с ГРС 2-го типа (медленно прогрессирующая форма), который характеризуется медленно прогрессирующей почечной недостаточностью, развитием рефракторного асцита; постепенным нарастанием уровня креатинина в крови, который составляет в среднем 176 мкмоль/л [4].

При 1-м типе ГРС (быстро прогрессирующая форма) отмечается быстрое ухудшение почечной функции фактически у всех пациентов в тяжелом состоянии. Для него характерно быстрое повышение (временной промежуток – не более 14 дней) уровня креатинина до 221 мкмоль/л, при этом креатининемия часто превышает 356 мкмоль/л на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <20 мл/мин [5].

Выживаемость при ГРС-1 ниже и составляет всего 20% в течение двух недель. Предполагается, что деление ГРС на два типа отражает стадии одного процесса.

Причины развития ГРС достаточно многочисленны. Развитие данного осложнения чаще носит ятрогенный характер и возникает вследствие:

- агрессивной диуретической терапии с использованием больших доз диуретиков;
- применения высоких доз лактулозы;
- частого парацетеза;
- приема нефротоксических препаратов (антибиотики – аминогликазиды);
- приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что приводит к угнетению синтеза простагландинов, снижению плазменного почечного кровотока и развитию почечной недостаточности, исчезающей после отмены препарата [6].

К уменьшению объема циркулирующей крови и развитию артериальной гипотонии с последующим снижением перфузионного давления в нефроне могут приводить гастроинтестинальные кровотечения (даже минимальные); спонтанный бактериальный перитонит (в 30% случаев ГРС); потеря жидкости при диарейном синдроме, рвоте; алкогольный эксцесс (в 10% случаев ГРС) [4, 6].

Факторами, предрасполагающими к развитию гепаторенального синдрома, являются:

- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – повышение концентрации ренина плазмы $>3,5$ нг/мл; симпатической нервной системы (СНС) – высокие показатели концентрации плазменного адреналина;
- отсутствие увеличения печени;
- снижение осмолярности крови и повышение осмолярности мочи;
- уровень сывороточного билирубина >68 мкмоль/л;
- уровень сывороточного креатинина >88 мкмоль/л;
- низкий нутрициологический статус пациента;
- умеренно повышенный индекс сопротивляемости почечных сосудов;
- предшествующие эпизоды асцита;
- редуцированная экскреция воды после значительной водной нагрузки (в среднем 1,5 л);
- снижение среднего показателя артериального давления (АД);
- гипонатриемия <133 ммоль/л – показатели сывороточного натрия <126 ммоль/л являются четким, независимым предиктором летальности при ГРС [7, 8].

Наблюдения за пациентами с гипонатриемией <126 ммоль/л в течение года показали рост летальности до 81,1% против 38,4% при гипонатриемии <133 ммоль/л [7].

Патоморфология

В основе формирования и прогрессирования ГРС лежат 4 ведущих механизма.

1. Развитие периферической вазодилатации.

Основывается на экспериментально подтвержденных данных о роли вазоконстрикции почечных сосудов в развитии ГРС. Давно установлено, что системная вазодилатация при циррозе печени вызвана эндотоксинами и цитокинами и является основным патогенетическим звеном в развитии ГРС. Активация компенсаторных механизмов, направленных на поддержание уровня АД и почечного кровотока, необходима для полноценного функционирования почечного нефрона. В норме эндотоксины обезвреживаются в купферовских клетках печени, но при заболеваниях печени с развитыми портосистемными анастомозами через шунты они попадают и в системную циркуляцию, где принимают участие в развитии гепаторенального синдрома [9].

2. Активация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Основной вклад в развитие ГРС принадлежит оксиду азота (NO), глюкагону, гистамину, вазоинтестинальному пептиду (ВИП), фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), эндоканнабиноидам, адреномедуллину, простаглицлину. Вызванное ими снижение эффективного плазменного объема путем стимуляцию СНС (с активацией РААС, увеличением концентрации эндотелина-1) приводит к спазму эфферентных артериол, задержке жидкости и сохранению клубочковой фильтрации с компенсаторным увеличением объема циркулирующей крови и вторичному повышению активности ангиотензина-II (AT-II). Последний посредством реализации эффектов альдостерона за счет увеличения всасывания в почечных канальцах воды и натрия приводит к увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) [10].

Еще одним эффектом АТ-II является непосредственное влияние на баланс простагландиновой системы в почечной ткани с увеличением простагландина I₂ (ПГI₂) и контракции мезангиальной ткани нефрона, с ограничением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11].

Задержка жидкости способствует развитию гипонатриемии разведения, которая активирует выброс гормонов натрийуретической системы (ANP, BNP, CNP) с последующим повышением синтеза вазопрессина и дальнейшей задержкой жидкости в организме. Гипонатриемия также обусловлена значительным снижением кровоснабжения, в особенности корковой части почек, вследствие сужения почечных сосудов, причем кровоснабжение мозговой части остается постоянным. По этой причине значительно снижается гломерулярная фильтрация, в то время как тубулярная обратная резорбция натрия остается нормальной или даже повышается [11].

Повышение синтеза вазоактивных медиаторов.

3. Вклад эндотоксемии в развитие ГРС обусловлен липополисахаридными компонентами эндотоксинов грамотрицательных микробов, вызывающих обратимое сужение почечных сосудов за счет повышения уровня лейкотриенов C₄ и D₄, тромбосана A₂, способствующих сокращению в нефроне количества мезангиальных клеток. Вследствие местной выработки большого количества вазодилататоров в мезентериальных сосудах их вазоконстрикция не наступает, что приводит к дальнейшему выбросу в кровь вазоконстрикторов с развитием порочного круга, когда дефицит кровоснабжения вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов. В таких условиях вазоконстрикция становится необратимой, что усугубляется печеночной недостаточности с последующим развитием специфических для нее осложнений от которых чаще всего и погибают больные [6].

4. Ухудшение сердечного выброса вследствие развития цирротической кардиомиопатии, что приводит к развитию вазодилатации [7].

Тактика ведения пациентов с гепаторенальным синдромом

Необычные механизмы развития ГРС, высокие показатели летальности обуславливают поиск подходов к терапии этого тяжелого осложнения цирроза печени.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени, как только установлен диагноз ГРС, необходимо безотлагательно начинать лечение для предотвращения прогрессирования почечной недостаточности [2]. Основной целью терапии является восстановление кровотока в корковом слое почек и предотвращение системной вазоконстрикции. Среди методов лечения ГРС выделяют общие и специфические.

Общие методы терапии предполагают отмену препаратов с возможным нефротоксическим действием, диуретиков; ограничение потребления жидкости до 1500 мл, снижение потребления белка, калия натрия до 2 г в сутки; введение свежезамороженной плазмы (400–800 мл), что уменьшает проявления гипокоагуляции; в случае необходимости использование парентерального питания или энтерального – лекоусваиваемая пища с применением фер-

ментативных препаратов, содержащих панкреатин и желчные кислоты; применение энтеросорбентов (полифепан или энтеросгель по 1–2 стол. ложки 3 раза в сутки через 1 час после еды и приема лекарств); ведение гепатопротекторов; коррекция анемии (препараты железа, эритропоэтин); учитывая роль инфекции в иницировании ГРС, необходимо устранять провоцирующий фактор (назначение антибиотиков с двойным путем элиминации, обладающих минимальной гепато- и нефротоксичностью) [6].

Специфическая терапия ГРС направлена на восстановление кровообращения в почках, улучшение и нормализацию клубочковой фильтрации и снижение уровня креатинина, борьбу с прогрессирующей печеночной недостаточностью, профилактику кровотечений и печеночной энцефалопатии. В мировой клинической практике нашли применение в лечении ГРС следующие направления: использование агонистов рецепторов вазопрессина, вазоконстрикторов и мочегонных препаратов, гемодиализ, TIPS и MARS-терапия.

Целью применения в лечении ГРС препаратов первой линии сосудосуживающего действия является повышение центрального венозного давления до 10 мм рт.ст. и диуреза до 100 мл в час, с титрованием доз до подъема среднего АД на 10 мм рт.ст. с целью усиления почечного кровотока и как следствие – клубочковой фильтрации [12].

Доказанной способностью улучшать почечный кровоток, купировать гипердинамический тип кровообращения, улучшать клубочковую фильтрацию и повышать экскреции Na⁺ обладают: аналог вазопрессина орнипрессин, терлипрессин, норэпинефрин, мидодрин, соматостатин и его синтетический аналог – октреотид.

Исторически допамин был первым препаратом в лечении ГРС. Имеются немногочисленные исследования, продемонстрировавшие влияние его инфузий на течение ГРС. Несмотря на то что допамин все еще используется в клинической практике у пациентов ГРС, отсутствуют убедительные данные относительно его влияния на СКФ. Более того, отсутствуют доказательства преимущества комбинации допамина с терлипрессина [13].

Тем не менее, несмотря на неоднозначное мнение по поводу применения допамина, при гипотонии и олигоанурии он остается препаратом выбора у пациентов с ГРС, особенно в условиях отмены диуретиков.

Наибольшую доказательную базу, подтверждающую эффективность вазоконстрикторов в лечении ГРС, имеет агонист V₁-рецепторов вазопрессина – терлипрессин. Применение этого препарата в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами достоверно улучшает краткосрочную выживаемость больных ГРС. Положительный эффект обусловлен преимущественным связыванием терлипрессина с V₁-рецептором и его слабым воздействием на V₂-рецептор. Терлипрессин вызывает подавление активности эндогенных вазоконстрикторных факторов, обуславливая улучшение перфузии почек и повышение СКФ [14].

Введение терлипрессина в дозе 0,5–2 мг в час 4–6 часов на протяжении 15 дней значительно улучшает СКФ, экскрецию натрия и воды при отсутствии побочных явлений у 2/3 больных. Побочные явления развиваются в 5–10% случаев [15].

В настоящее время доказанной и хорошо зарекомендовавшей себя в клинической практике является комбинация альбумина и терлипрессина, используемая в терапии ГРС. Альбумин обладает способностью увеличивать внутрисосудистый объем за счет повышения поступления в сосудистое русло воды, электролитов (натрий), обладает антагонизмом по отношению к целому ряду токсинов-вазодилаторов, а также связывает лиганды эндотоксинов в периферической крови. Эти положительные стороны альбумина обусловили его применение в качестве стандартной терапии при ГРС [16].

В исследовании А. Umgelter и соавторов проведена оценка влияния однократного введения 200 мл 20% альбумина после лечебного парацентеза больным с циррозом печени, напряженным асцитом и ГРС, а также двукратного введения 200 мл 20% альбумина больным с ГРС. Результаты исследования показали, что альбумин значительно улучшал гемодинамические параметры и функцию почек у этих пациентов [17, 18].

Применение препаратов альбумина не оказывает отрицательный эффект на течение основного заболевания (ЦП), что позволяет его использовать для коррекции ряда нарушений при ЦП, не связанных с ГРС. Одним из показаний к назначению альбумина является профилактика спонтанного бактериального перитонита, который в 30% случаев инициирует ГРС. Показаниями для назначения альбумина являются уровень билирубина 4 мг/дл и креатинина 1 мг/дл. Рекомендована следующая схема, которая улучшает показатели выживаемости пациентов ГРС: 1,5 г/кг в первый день, с последующей коррекцией дозы до 1 г/кг на третий день с максимальной дозировкой 150 г в сутки и 100 г в сутки (второй и третий день соответственно), с переходом на поддерживающую дозу 40 г в сутки [19].

Соблюдение данной схемы у больных с СБП позволило снизить на 66% вероятность развития ГРС, внутрибольничная летальность от ГРС на фоне СБП снизилась на 22%, трехмесячная летальность – на 41% соответственно.

Отменять инфузию альбумина можно при достижении его значений в сыворотке крови 45 г/л и более либо при развитии признаков отека легких, что требует постоянного контроля кардиореспираторной функции [19].

Длительность терапии альбумином и терлипрессином в среднем достигает 1–3 недели, что связано с медленной регрессией ГРС [16].

Мидодрин – пероральный альфа-агонист, повышающий системное АД и перфузионное давление в почках. Препарат должен использоваться перорально, начиная со стартовой дозы 2,5 мг с повышением до 75 мг каждые 8 часов до достижения уровня АД >95 мм рт.ст. [2].

Октреотид – аналог соматостатина продолжительного действия, проявляющий антагонизм в отношении многих вазодилаторов, компенсирующий разницу между значительной артериальной вазодилатацией и внутрисосудистым объемом. Ряд авторов считают монотерапию октреотидом неэффективной. Предпочтителен подкожный путь введения для создания депо-препарата [6].

Считается, что применение адреналина (норадреналина) имеет более выраженный положительный эффект, однако значи-

тельно чаще регистрируются его побочные эффекты в виде жизнеопасных аритмий [6, 13].

Мочегонные препараты могут быть эффективны при комбинированном использовании с альбумином и адреналином [8].

Имеется несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность короткого, в течение 4 недель курса пентоксифиллина у больных тяжелым алкогольным гепатитом в предотвращении развития ГРС. Высказывается предположение, что назначение пентоксифиллина у больных с ГРС на фоне алкогольного цирроза печени приводит к росту выживаемости на 40%, что, вероятно, связано с его антицитокиновыми эффектами. Сообщается также о снижении частоты ГРС на поздних стадиях цирроза печени при лечении норфлоксацином (уровень доказательности В2). Однако немногочисленные наблюдения требуют продолжения изучения эффективности влияния пентоксифиллина на течение ГРС [20, 21].

Гемодиализ, гемофильтрация и другие экстракорпоральные методы интенсивной терапии нашли свое применение в лечении почечных осложнений заболеваний печени, хотя существенно не меняют прогноз у больных ГРС.

Эффективным методом лечения гепаторенального синдрома является проведение больному альбуминового диализа на аппарате «Искусственная печень» (MARS-терапия) с последующей трансплантацией печени. Противопоказаниями для проведения лечения с использованием MARS являются низкие показатели САД <55 мм рт.ст. (на фоне использования вазопрессоров); активное кровотечение; тяжелая коагулопатия или тромбоцитопения (гиперфибринолиз или диссеминированное внутрисосудистое свертывание может усиливаться экстракорпоральным кровообращением и инициировать или поддерживать эпизоды кровотечения). Смертность при использовании MARS-терапии и гемофильтрации снижается до 62% на 7-е сутки и до 75% на 30-е [22].

Методом выбора лечения больных с ГРС остается ортотопическая трансплантация печени (ОТП); к сожалению, далеко не все пациенты до нее доживают. ОТП является оптимальным методом лечения ГРС как 1-го, так и 2-го типа. Однако лечение ГРС необходимо проводить и до трансплантации печени, поскольку это может приводить к улучшению посттрансплантационных исходов (уровень доказательности А1) [2].

Больным, которые ответили на лечение вазопрессорами, следует проводить только трансплантацию печени. Лица, у которых подобный ответ отсутствует и которые нуждаются в проведении поддерживающей терапии, в большинстве случаев нуждаются лишь в трансплантации печени, так как у большинства из них после трансплантации функциональное состояние почек восстанавливается. Однако некоторые пациенты нуждаются в продлении поддерживающей терапии (более 12 недель); у данной группы больных следует рассмотреть возможность комбинированной трансплантации печени и почек (уровень доказательности В2) [2].

В качестве немедикаментозных методов коррекции гепаторенального синдрома 1-го типа возможно использование TIPS (чрезъяремного внутрипеченочного портосистемного шунтирования). В ряде случаев введение TIPS может приводить к улучшению функционального состояния почек, однако в настоящий

момент данных в пользу использования TIPS для лечения больных с ГРС 1-го типа недостаточно.

Согласно Европейским рекомендациям 2010 г. профилактика гепаторенального синдрома, снижение частоты его возникновения и улучшения выживаемости достигается благодаря своевременному адекватному внутривенному введению альбумина.

Таким образом, согласно выводам экспертов Европейского общества по изучению печени (2010), в качестве терапии первой линии для лечения ГРС 1-го типа целесообразным является медикаментозное лечение, которое включает терлипрессин (1 мг внутривенно болюсно в течение 4–6 часов) в комбинации с раствором альбумина. Целью данной терапии является достаточное улучшение функционального состояния почек, т.е. снижение уровня сывороточного креатинина до ≤ 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл), так называемый полный ответ. В случае, если в течение 3 дней уровень креатинина сыворотки крови снижается недостаточно – менее чем на 25%, дозу терлипрессина следует постепенно повышать до максимальных значений 2 мг каждые 4 часа. В случае, если ответ был лишь частичным (уровень креатинина сыворотки крови не снижался < 133 мкмоль/л) или ответ полностью отсутствовал (отсутствие снижения уровня сывороточного креатинина), лечение следует прекратить в течение 14 дней (уровень доказательности A1) [2].

Противопоказанием для проведения терапии терлипрессинем служат любые проявления ишемической болезни сердца. За пациентами, получающие терлипрессин, необходимо тщательно наблюдать в плане возникновения аритмий или признаков

ишемии внутренних органов и конечностей, а также контролировать количество вводимой жидкости, избегая чрезмерного ее поступления. При возникновении признаков ишемии терапию следует модифицировать или прекратить. Рецидив ГРС 1-го типа после прекращения введения терлипрессина возникает относительно нечасто. Если же рецидив данного состояния возник, лечение терлипрессинем можно повторить, что в большом количестве случаев приводит к положительному эффекту (уровень доказательности A1) [2].

Альтернативные схемы лечения включают норэпинефрин или мидодрид с октреотидом, обе схемы предполагают также введение раствора альбумина. Однако информация относительно использования данных препаратов у пациентов с ГРС 1-го типа ограничена (уровень доказательности B1).

Эффективной схемой лечения в 60–70% случаях ГРС 2-го типа, по мнению экспертов, является сочетанное введение терлипрессина и альбумина [2].

При развитии ГРС прогноз неблагоприятный. Смертность при данном осложнении достигает 80–100%, причем основной причиной смерти является не почечная недостаточность, а печеночная кома и профузные кровотечения. Без специфической терапии у 80% больных средний период выживания при ГРС 1-го типа не превышает 2 недели, при ГРС 2-го типа – составляет в среднем 3–6 месяцев. Поэтому раннее назначение превентивных мероприятий с целью предупреждения развития ГРС должно осуществляться уже на стадии формирования отечно-асцитического синдрома.

Литература

- Arroyo V., Fernandez J., Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome // *Semin. Liver. Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 81–95.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines // *J. of Hepatology.* – 2010. – Vol. 53. – P. 397–417.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – R204–R212.
- Salerno F., Gerbes A., Ginus P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1310–1318.
- Capling R.K., Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis // *Ren. Fail.* – 2004. – Vol. 26. – P. 563–568.
- Wong F. Treatment of hepatorenal syndrome: current management // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 22–29.
- Ginus P., Schrier R.W. Renal failure in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1279–1290.
- Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome // *Gut.* – 2001. – Vol. 19. – P. 729–737.
- Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M. et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1282–1289.
- Stadlbauer V., Wright G.A., Banaji M. et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 111–119.
- Thabut D., Massard J., Gangloff A. et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1872–1882.
- Schmidt L., Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis // *Current Pharmaceutical Design.* – 2006. – Vol. 12. – P. 4637–4647.
- Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. и др. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2009. – №18 (4). – С. 23–31.
- Gluud L.L., Kjaer M.S., Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD005162.
- Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1360–1368.
- Martin L., Lahi M., Pepin M.N. et al. Terlipressin and albumina vs albumina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1352–1359.
- Umgele A., Reindl W., Wagner K. et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: prospective uncontrolled trial // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12 (1). – R4.
- Umgele A., Wagner K., Reindl W. et al. Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study // *BMC Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 39–47.
- Fernandes J., Navasa M. et al. Primary prophylaxis of spontaneous peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 818–824.
- Akriviadis E., Bortla 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.
- Lebec D., Thabut D., Oberti F. et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 1755–1762.
- Mitzner S.R., Stange L. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of prospective, randomized controlled clinical trial // *Liver. Transp.* – 2000. – Vol. 6. – P. 287–289.
- Senzolo M., Cholongitas E., Tibbals J. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome // *Eur. J. Hepatology.* – 2006. – Vol. 18. – P. 1143–1150.