

Диагностические критерии гепаторенального синдрома и современные методы терапии (обзор литературы)

Р. Р. Нагимуллин^{1,2}, Д. Ю. Устимов^{1,2}, В. Р. Давыдова¹, Ф. А. Шипулин¹
¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (КГМУ) МЗ РФ,
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
²ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» МЗ РТ,
Россия, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54.

Контактное лицо: Рамиль Раисович Нагимуллин, edem_balasi@bk.ru

Гепаторенальный синдром (HRS) является вариантом функциональной почечной недостаточности при острой или хронической патологии печени. При HRS 1 типа почечная функция ухудшается за несколько дней и без трансплантации печени 95,0 % пациентов умирают в течение ближайших недель. При HRS 2 типа функция почек остается на стабильном уровне либо наблюдается постепенное ее снижение на протяжении нескольких месяцев. Диагноз HRS основан на исключении других причин почечной недостаточности. Патфизиологические изменения при почечной недостаточности в случае HRS достаточно сложны — они включают в себя увеличение синтеза вазоактивных веществ, которые приводят к уменьшению почечной перфузии, снижению сопротивления в периферическом артериовенозном соустье, развитию портальной гипертензии, асцитам, снижению коллоидно-осмотического давления и последовательно возрастающей задержке почками натрия и воды. Терапия HRS основана на коррекции кислотно-щелочного баланса и анемии, внутривенном введении альбумина, парацентезе, удалении нефротоксических агентов, а заместительная почечная терапия — это только симптоматическая мера.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, трансплантация печени.

Для цитирования: Нагимуллин Р. Р., Устимов Д. Ю., Давыдова В. Р., Шипулин Ф. А. Диагностические критерии гепаторенального синдрома и современные методы терапии (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2017, 4 (2): 6–11.

DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-6-11

Diagnostic criteria of hepatorenal syndrome and modern methods of therapy (literature review)

R. R. Nagimullin^{1,2}, D. Y. Ustimov^{1,2}, V. R. Davidova¹, F. A. Shipulin¹
¹Kazan state medical university (KSMU), 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia
²City Clinical hospital №7, 54 Marshala Chuikova St., Kazan, 420103, Russia

Hepatorenal syndrome (HRS) is a variant of functional renal failure in acute or chronic liver pathology. Type 1 HRS entails a rapidly progressive decline in kidney function within few days and without liver transplantation, 95,0 % of patients die within the next few weeks. With type 2 HRS, kidney function remains stable or gradually declining over several months. HRS diagnosis is based on the exclusion of other causes of renal failure. Pathophysiological changes in renal failure in the case of HRS are quite complex — they include an increase in the synthesis of vasoactive substances, which lead to a decrease in renal perfusion, a decrease in resistance in peripheral arteriovenous anastomosis, the development of portal hypertension, ascites, a decrease in colloidal osmotic pressure and a consistently increasing delay of sodium and water in the kidneys. HRS therapy is based on acid-base balance and anemia correction, intravenous administration of albumin, paracentesis, the removal of nephrotoxic agents and the renal replacement therapy is only symptomatic.

Key words: hepatorenal syndrome, liver failure, kidney failure renal replacement therapy, liver transplantation.

For citation: Nagimullin R. R., Ustimov D. Y., Davidova V. R., Shipulin F. A. Diagnostic criteria of hepatorenal syndrome and modern methods of therapy (literature review) Wounds and Wound Infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2017; 4(2): 6–11.

Введение

Термин «гепаторенальный синдром» (HRS) описывает необъяснимую причину острой почечной недостаточности при острых или хронических, как правило, прогрессирующих заболеваниях печени [1, 2, 3].

Первые описания возникновения почечной недостаточности на фоне печеночной были сделаны Fregichs в 1861 году и Flint в 1863 году [4]. HRS обычно выявляется уже после госпитализации без каких-либо явных предрасполагающих факторов. Клинически выделяют

две формы HRS: в HRS 1 типа прогрессирующее ухудшение функции почек происходит в течение нескольких дней. У 2 типа HRS функция почек остается на стабильном уровне либо наблюдается постепенное снижение в течение нескольких месяцев [1]. Как правило, HRS возникает, когда асцит достигает максимума и диагностируется печеночная энцефалопатия, но наличие желтухи необязательно. Почечная недостаточность проявляется в виде олигурии и спонтанно обратима только в 2,0–10,0 % случаев [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Определение HRS

HRS является специфической формой почечной недостаточности при тяжелой болезни печени. Диагноз возникает при экспансии почечной недостаточности, обусловленной другой патологией. Различают два типа HRS: у HRS 1 типа быстрое и прогрессивное увеличение креатинина и мочевины плазмы крови наблюдаются в течение суток. Прогноз HRS 1 типа без ортотопической трансплантации печени неблагоприятный – отмечается смертность 95,0 % пациентов вследствие быстрого ухудшения функции почек в течение нескольких недель, около 50,0 % больных умирают быстрее, чем за 2 недели, менее 10,0 % остаются живы свыше 8 недель [7, 8]. Пациенты с HRS 2 типа имеют более благоприятный прогноз. Основным клиническим симптомом является резистентный к терапии асцит, снижается скорость клубочковой фильтрации, а креатинин сыворотки и сывороточная мочевина умеренно повышаются. Однако прогноз в данном случае значительно хуже, чем у пациентов с циррозом без почечной недостаточности [7, 8].

International Ascites Club согласовал следующие основные диагностические критерии для HRS [1]:

- выраженная печеночная недостаточность;
- портальная гипертензия;
- снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин);
- отсутствие нарушений кровообращения;
- отсутствие текущих бактериальных инфекций;
- отсутствие в анамнезе применения нефротоксических препаратов, которые могли бы быть причиной почечной недостаточности;
- отсутствие улучшения функции почек после расширения объема плазмы;
- отсутствие полноценной протеинурии, т. е. < 500 мг/дл;
- другими критериями являются объем мочи < 500 мл/сутки, концентрация натрия в моче < 10 ммоль/л, осмолярность мочи больше, чем осмолярность сыворотки крови, эритроцитурия < 50 клеток в поле зрения и концентрация натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л [4].

Диагностические критерии HRS

Основные критерии

1. Выраженная печеночная недостаточность (хроническая или острая).
2. Отсутствие нарушений кровообращения.
3. Отсутствие заметных потерь через желудочно-кишечный тракт.
4. Отсутствие бактериальных инфекций.
5. Отсутствие в анамнезе применения нефротоксических препаратов.
6. Отсутствие потери веса > 500 г/сутки (для асцита, не учитывая парацентез), > 1000 г/сутки (при асците и периферическом отеке).
7. Отсутствие улучшения функции почек после увеличения объема плазмы (инфузия 1,5 % или 0,9 % раствора NaCl) и после прекращения приема диуретиков.
8. Креатинин сыворотки > 1,5 мг/дл или при 24-часовом исследовании – клиренс креатинина до 40 мл/мин
9. Отсутствие протеинурии (< 500 мг/дл) и признаков почечного паренхиматозного повреждения или почечной недостаточности.

Дополнительные критерии

- объем мочи < 500 мл/сутки,
- концентрация натрия в моче < 10 ммоль/л,
- осмолярность мочи > осмолярности сыворотки
- эритроцитурия < 50 клеток в поле зрения.

Прогноз 1 типа HRS без трансплантации печени крайне неблагоприятный.

Патофизиология HRS

Патологические механизмы HRS можно назвать достаточно сложными [2, 3, 9, 10]. HRS является функциональным состоянием, которое характеризуется почечной гипоперфузией, преимущественно в корковом веществе. Гистоморфологические изменения в почках носят исключительно дискретный характер [2, 3]. HRS как функциональное состояние предполагает, что почечная дисфункция, как правило, обратима после рекомбинации печени или успешной трансплантации, а также что почки пациентов с HRS чаще всего имеют нормальную функцию после трансплантации здоровым добровольцем [2, 11, 12, 13].

Изменения, наблюдаемые при HRS, в основном объясняются теорией затухания и теорией переполнения [2, 9, 11, 10, 14, 15]. Теория затухания предполагает, что уменьшение сопротивления в периферической сосудистой системе вместе с развитием асцита, портальной гипертензией и пониженным коллоидным осмотическим давлением в плазме последовательно вызывает значительное увеличение почечного натрия и воды. Теория переполнения считает первичным

событием выраженную периферическую вазодилатацию, приводящую к удержанию натрия и воды, а также к чрезмерному повышению концентрации вазоактивных веществ с уменьшением почечной перфузии [16]. Согласно данной теории, последующим событием является чрезмерное удержание натрия и воды почками, возможно, сопряженное с увеличением уровня антидиуретического гормона (ADH) в сыворотке и развитием асцита [2, 3]. Исследования на животных указывают на наличие гепаторенального рефлекса, который при портальной гипертензии отвечает за удержание натрия и воды с помощью гуморальных и нейронных механизмов [17].

Почечная недостаточность при HRS зависит от объема плазмы, артериальной резистентности, сердечного выброса, индуцированного асцитом внутрибрюшного и почечного венозного давления, а также последующих нарушений.

Ренин-ангиотензиновая система в данном случае чрезвычайно активна и поддерживает почки в состоянии вазоконстрикции. Снижение печеночной деградации ренина может быть важным фактором при циррозе печени, но активация системы ренин-ангиотензина вследствие первичной почечной недостаточности почек и/или уменьшение эффективного объема плазмы все-таки считается более важным фактором [7]. В любом случае активация ренин-ангиотензиновой системы имеет важные последствия, поскольку она снижает скорость перфузии почек и клубочковую фильтрацию [10, 18].

За счет уменьшения эффективного объема плазмы происходит активация симпатической нервной системы, что, в свою очередь, также приводит к вазоконстрикции почек и снижению скорости клубочковой фильтрации [2].

При циррозе печени и HRS наблюдаются сдвиги в уровнях почечных эйкозаноидов с уменьшением синтеза сосудорасширяющих простагландинов и увеличением выработки вазоконстрикторных тромбоксанов. Другим признаком изменений, которые уже существовали до наступления HRS, является ухудшение функции почек после введения нестероидных противовоспалительных препаратов [19].

У пациентов с прогрессирующим циррозом печени гемодинамические расстройства проявляются гипердинамической циркуляцией с учащением сердечного ритма и увеличением сердечного выброса при пониженном артериальном давлении и сниженной периферической резистентности. Причинами данных расстройств считаются различные вазодилататоры, особенно оксид азота (NO) [2, 5, 20, 21, 22].

Эндотелины (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3) представляют собой пептидные гормоны, которые оказывают сильное вазоконстрикторное действие на почки. При HRS концентрация в плазме ЕТ-2 и ЕТ-3 заметно

повышается до уровней, которые также снижают скорость клубочковой фильтрации у здоровых добровольцев [23, 24, 25, 26].

У пациентов с алиментарным циррозом изменения не обходят стороной и почечную калликреин-кининовую систему. Из-за наличия физиологического сосудорасширяющего эффекта почечных сосудов у брадикининов данный факт может быть очень актуальным [2].

Эндотоксины и бактериальные липополисахариды являются мощными вазоконстрикторами почек. Они повышаются при прогрессировании заболевания печени и могут высвобождать NO путем стимуляции NO-синтазы [27]. Но одни лишь эндотоксины не могут считаться причиной HRS [5, 23, 28]. В дополнение к NO стоит перечислить и многие другие внепочечные факторы HRS, такие как аденозин, инсулиноподобный фактор роста, предсердные пептиды, фактор активации тромбоцитов (PAF) и пептиды, связанные с генным кальцитонином желудочно-кишечного гормона (CGRP). Их воздействие также объясняет вазодилатацию, которая обнаруживается при циррозе печени до наступления почечной недостаточности, асцита и падения артериальной периферической резистентности [2, 3, 10, 23]. В результате происходит чрезвычайно высокое удержание натрия и воды, снижение давления перфузии в почках с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, увеличение осмолярности сыворотки и, наконец, олигурия.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика HRS основана на критериях International Ascites Club [1]. Первостепенное значение имеет исключение причин, которые обычно приводят к почечной недостаточности. Это состояние шока (например, после кровотечения из вен пищевода), наличие бактериальных инфекций, гиповолемии или введение нефротоксических препаратов. Дифференциальная диагностика должна также учитывать те причины, которые могут вызвать комбинированное ограничение функций печени и почек: инфекционные заболевания, малярию, лептоспироз, инфекционный гепатит (гломерулонефрит при HBV и HCV), сепсис, интоксикацию (например, парацетамол), аутоиммунные заболевания, генетические заболевания (поликистозная органная дегенерация), амилоидоз и т. д. [29].

Большинство параметров осмолярности сыворотки крови (креатинин, мочевины) используется для оценки почечной недостаточности. Однако следует иметь в виду, что в зависимости от соответствующих аналитических методов уровень креатинина в сыворотке крови при гипербилирубинемии можно измерить лишь с погрешностью около 50 % [30, 31, 32]. У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью и низкой мышечной массой клиренс креатинина

следует использовать в первую очередь как параметр для оценки функции почек. Важное дифференциально-диагностическое значение имеет анализ мочи. При HRS наблюдается выраженное снижение экскреции натрия в моче (<10 ммоль/л), осадок является нормальным, могут выявиться низкая протеинурия и наличие гиалиновых цилиндров. Эти данные не позволяют дифференцировать прerenальную почечную недостаточность, однако с их помощью можно отличить острый трубчатый некроз от первичной почечной недостаточности, развившейся по другим причинам. При остром трубчатом некрозе наблюдается потеря натрия (> 30 ммоль/л), соотношение концентрации креатинина в моче к концентрации креатинина в плазме снижается до 20:1. При первичных почечных заболеваниях осадок изменяется в зависимости от характера заболевания, но типичным является протеинурия и присутствие дисморфических эритроцитов (акантоцитов) [1, 2, 5, 11]. Анамнез также может содержать информацию о генезе почечной недостаточности (в т. ч. о введении нефротоксических препаратов — аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, рентгеноконтрастных веществ). Должны быть диагностированы или исключены состояния, которые приводят к прerenальной почечной недостаточности (желудочно-кишечные кровотечения, сепсис, спонтанный бактериальный перитонит, диарея, прием диуретиков). Для диагностики HRS может использоваться дуплексная сонография — неинвазивный метод, демонстрирующий в данном случае снижение перфузии почек [17, 33].

Терапия HRS

Терапию HRS обычно проводят в стационарных условиях. Эффективность профилактических мер в отношении HRS не установлена. Как правило, независимо от наличия HRS диуретическую терапию при декомпенсированном циррозе следует назначать с осторожностью, чтобы предотвратить почечную недостаточность (только от 300 до 500 мл отрицательного баланса в день, если нет периферического отека). Парацентез должен сопровождаться внутривенным введением альбумина.

Лечение HRS в первую очередь предполагает коррекцию жизненно важных показателей, таких как гиперкалиемия, гипогликемия, ацидоз и нарушения свертывания крови. Лечение нефротоксическими веществами следует немедленно прекратить. Коррекция волевических нарушений обычно связана с риском дальнейшей потери жидкости во внеклеточном пространстве и может привести к развитию отека легких и присоединению дыхательной недостаточности. Вот почему мониторинг центрального венозного давления для пациентов с HRS является очень важным. В некоторых случаях для

контроля объемного потока крови измеряют давление окклюзии капилляров в легочной артерии.

Поскольку причиной HRS считается снижение перфузии почек вследствие изменения объема циркуляции в брюшной полости, предпринимались многочисленные попытки добиться перенаправления объемов из брюшной полости в центральную венозную систему. Конкретные медикаментозные подходы существуют для орнипрестина (как при изолированном применении, так и в сочетании с дофамином или вазопрессином [34, 35, 36], терлипрессином [37]) или α -адреномиметиков в сочетании с анатомическим октреотидом соматостатина [38]. Общим принципом всех этих подходов является вазоконстрикция в области брыжейки без дополнительного снижения перфузии почек. Для лечения HRS интересна также способность N-ацетилцистеина улучшать функцию почек [39]. Но фармакологический механизм, с помощью которого N-ацетилцистеин способствует улучшению функции почек с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением креатинина сыворотки, пока остается неясным.

HRS часто вызывает септические осложнения. Вот почему имеет смысл раннее назначение антибактериальных препаратов. У пациентов с асцитом и спонтанным бактериальным перитонитом почечная недостаточность является распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением. Использование альбумина в сочетании с антибиотиками, не обладающими нефротоксичностью (например, цефалоспорины), может снизить частоту почечной недостаточности и смертности у этой группы пациентов [40].

Заместительная почечная терапия

Диализ не является специфической терапией HRS, но подходит для лечения острых угрожающих жизни осложнений почечной недостаточности, включая гиперкалиемию, объемную перегрузку, отек легких и респираторную недостаточность из-за олигурии и анурии соответственно. Тем не менее почечная заместительная терапия имеет смысл только в том случае, если в ближайшем будущем функция печени будет улучшаться или пациент является кандидатом на трансплантацию печени [2, 5, 8, 41].

Преимуществом диализа является меньшая степень индукции электролитных нарушений, из которых наиболее значимыми считаются гипонатриемия и влияние на внутричерепное давление [41, 42]. Особая проблема при непрерывной заместительной почечной терапии — необходимость использования антикоагулянтов, которые увеличивают риск кровотечения. Методы, связанные с использованием низкомолекулярных гепаринов и гепаринизацией системы с антагонистическим эффектом протамина к гепарину у пациента, были описаны как возможная

альтернатива традиционным антикоагулянтам, но чаще всего не применяются.

Перитонеовенозные или портоинозные шунты

Процедуры шунтирования были разработаны не только в качестве альтернативного лечения резистентного к другой терапии асцита или для контроля кровотечения из вен пищевода, но и в качестве терапии при HRS [10, 40]. Перитонеовенозные (LeVeen) шунты в отдельных случаях только улучшали функцию почек, но никак не влияли на общую смертность. Эти оперативные вмешательства продемонстрировали значительную периоперационную смертность и поэтому в настоящее время не рекомендуются [43, 44]. Другие хирургические процедуры (портокавалыные шунты) также приводят к увеличению смертности вследствие гепатопатий. Трансъюгулярные внутривенные портосистемные шунтирующие процедуры (TIPS) не требуют глубокой аналгезии или анестезии, а риск самой процедуры считается низким [45, 46]. После разработки TIPS в нескольких исследованиях наблюдалось улучшение функции почек [3]. В недавнем исследовании, проведенном у 16 пациентов с HRS, после TIPS быстро улучшалась функция почек с увеличением клиренса креатинина, повышением креатинина сыворотки, снижением мочевины в сыворотке, а также увеличением натрийуреза [47, 48, 49, 50].

Трансплантация печени

Поскольку HRS ассоциируется с наличием в патогенезе тяжелого заболевания печени, трансплантация печени является идеальным методом лечения как гепатопатии, так и почечной недостаточности. Тем не менее пациенты с HRS подвергаются повышенному риску необходимости проходить заместительную почечную терапию после успешной трансплантации печени (35 % пациентов с HRS против 5 % у пациентов без HRS) [11]. Одним из факторов, которые способствуют этому явлению, можно считать необходимость применения иммунодепрессантов (циклоsporин), которые могут вызывать почечную недостаточность. Несмотря на это, необходимость заместительной почечной терапии у пациентов с HRS после трансплантации печени значительно выше, чем у пациентов без HRS [51, 52, 53, 54].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Риск рентгеноконтрастного исследования

Рентгеноконтрастные препараты могут привести к ухудшению функции почек. Это особенно важно в случае ранее существовавшей почечной недостаточности, диабетической нефропатии, гиповолемии, нарушения функции левого желудочка или большого объема контрастного вещества. Окислительные механизмы играют важную роль в повреждениях почек, вызванных контрастом. В ходе исследования пациенты с хронической почечной недостаточностью получали либо ацетилцистеин (2 раза в день 600 мг per os), либо гидратацию (1 мл/кг массы тела в час полуизотонического солевого раствора) или плацебо совместно с гидратацией до и после компьютерной томографии с 75 мл неионного контрастного вещества. Креатинин сыворотки измеряли до процедуры и через 48 часов после введения контраста. Острое почечное повреждение, вызванное контрастным веществом, т. е. увеличение содержания креатинина в сыворотке более 0,5 мг/дл, наблюдалось у 12 % пациентов. Введение ацетилцистеина приводило к значительному снижению деструкции, вызванной контрастным агентом (1 из 41 пациентов в группе ацетилцистеина по сравнению с 9 из 42 пациентов в группе сравнения, $p < 0,01$). Кроме того, в группе ацетилцистеина концентрация креатинина в сыворотке значительно снижалась от $2,5 \pm 1,3$ мг/дл до $2,1 \pm 1,3$ мг/дл ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения наблюдалось незначительное увеличение креатинина сыворотки. Авторы сделали вывод о том, что профилактическое пероральное введение антиоксидантного вещества ацетилцистеина в сочетании с адекватной гидратацией может предотвратить повреждение почек рентгеноконтрастным веществом у пациентов с хронической почечной недостаточностью [1].

Долгосрочный прогноз

Низкая выживаемость пациентов при HRS 1 типа делает трансплантацию печени маловероятной для большинства хронических гепатопатий [5]. В связи с этим существует высокая необходимость в создании новых консервативных терапевтических вариантов или инвазивных процедур (TIPS) для уменьшения времени ожидания трансплантации печени при HRS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Egerod Israelsen M. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 30(2): 236–243.
2. Lenz K. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. Adv. Gastroenterol. 2015; 8(2): 83–100.
3. Epstein M. Hepatorenal syndrome. Therapy in nephrology and hypertension. Ed. by H.R. Brady, C.S. Wilcox / A companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: WB Saunders Company. 1999: 45–51.
4. Arroyo V., Bataller R. Historical notes on ascites in cirrhosis. In: Ascites and renal dysfunction in liver disease. Ed. by V. Arroyo, P. Gines, J. Rodes et al. Oxford, London, Edingburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Science. 1999: 3–13.

5. Bernardi M. Hepatorenal syndrome and ascites – questions and answers. *Liver*. 1999; 19(1): 15–75.
6. Butt A.K. Predicting hospital mortality in cirrhosis patients: comparison of Child-Pugh and acute physiology, age and chronic health evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 2469–2475.
7. Mindikoglu A. L. New Developments in Hepatorenal Syndrome *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(2): 162–177.
8. Battaller R. Hepatorenal Syndrome. *Seminars in Liver Disease*. 1997; 17: 233–247.
9. Gines P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion*. 1998; 59(2): 11–15.
10. Martin P.-Y. Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney International*. 1997; 51: 43–49.
11. Bataller R. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney International*. 1998; 53: 47–53.
12. Koppel M. H. Transplantation of cadaveric kidneys from hepatorenal syndrome: Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N. Eng. J. Med.* 1969; 280: 1367–1371.
13. Nadim M. K. Living donor liver transplantation for hepatorenal syndrome: to do or not to do? That is the question. *Liver Transpl.* 2012; 18(10): 1138–1139.
14. Eckardt K.-U. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Medicine*. 1999; 25: 5–14.
15. Guevara M. More therapy for hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1265–1266.
16. Schrier R. W. et al. Peripheral arteriolar vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8: 1151–1157.
17. Lang F. et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology*. 1991; 14: 590–594.
18. Berkowitz H. D. Significance of altered renin substrate in the hepatorenal syndrome. *Surg. Forum*. 1972; 23: 342–343.
19. Wong F. et al. The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 1998; 115: 397–405.
20. Laffi G. et al. Thromboxane-receptor blockade increases water diuresis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1992; 103: 1017–1021.
21. Martin P.-Y. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 533–541.
22. Moncada S. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Review*. 1991; 43: 109–142.
23. Vallance P. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide. *Lancet*. 1991; 337: 776–778.
24. Saracyn M. et al. Effect of nitric oxide pathway regulation on water/sodium balance and renal function in a rodent model of acute liver and renal failure. *Med. Sci. Monit.* 2014; 27(20): 1735–1744.
25. Goligorsky M. S. Endothelin and renal dysfunction in liver disease. *The kidney in liver disease*. Ed. by M. Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus. 1996; 387–404.
26. Rebholz C. M. et al. Association between Endothelin-1 Levels and Kidney Disease among Blacks. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(11): 3337–3344.
27. Simonson M. S. Endothelins: multifunctional renal peptides. *Physiol. Rev.* 1993; 43: 375–411.
28. Petros A. et al. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet*. 1991; 338: 1557–1558.
29. Suffredini A. F. et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321: 280–287.
30. Ozkok A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J. Gastroenterol.* 2014; 28; 20(24): 7544–7554.
31. Daugherty N. A. et al. Bilirubin interference with the kinetic Jaffe method for serum creatinine. *Clin. Chem.* 1978; 24: 392–393.
32. Halstead A. C. Artifactual lowering of serum creatinine in the presence of hyperbilirubinemia – a method depending artifact. *JAMA*. 1984; 251: 38–39.
33. Soldin S.J. et al. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin. Biochem.* 1978; 11: 82–85.
34. Celebi H. et al. Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 564–566.
35. Platt J. F. et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology*. 1994; 202: 362–369.
36. Guevara M. et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of orniopressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998; 27: 35–41.
37. Gülberg V. et al. Erfolgreiche konservative Therapie des hepatorenalen Syndroms mit dem Vasopressin-1-Rezeptoragonisten Orniopressin. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1998; 36: 1053–1058.
38. Gülberg V. et al. Long-term therapy and re-treatment of hepatorenal syndrome type I with orniopressin and dopamine. *Hepatology*. 1999; 30: 870–875.
39. Ganne-Carrie N. et al. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 1054–056.
40. Angeli P. et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999; 29: 690–1697.
41. Holt S. et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999; 353: 294–295.
42. Sort P. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Eng. J. Med.* 1999; 341 (6): 403–409.
43. Stefoni S. et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients. *Int. J. Artif. Organs*. 2006; 29(2): 207–218.
44. Donati G. et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif. Organs*. 2014; 38(2): 125–134.
45. Platt J. F. et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology*. 1994; 202: 362–369.
46. Epstein M. The LeVeen shunt for ascites and hepatorenal syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1980; 302: 628–630.
47. Gerth H. U. et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure: A Retrospective Analysis. *Crit. Care Med.* 2017; 45(10): 1616–1624.
48. Ochs A. et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt procedure for refractory ascites. *N. Eng. J. Med.* 1995; 332: 1192–1197.
49. Rössle M. et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330: 165–171.
50. Bressing K. A. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet*. 1997; 349: 697–698.
51. Guevara M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive system. *Hepatology*. 1998; 28: 416–422.
52. Somberg K. A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *The kidney in liver disease*. Ed. by M. Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus. 1996: 507–516.
53. Spahr L. et al. Improvement of the hepatorenal syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am. J. Gastroenterology*. 1994; 90: 1169–1171.
54. Готье С. В. Трансплантация печени: современное состояние проблемы. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2008; 3(83.8): 4–17. [Gotie S.V. Liver transplantation: current state of the art. *Almanac of the Institute of surgery named. A. V. Vishnevsky = Al'manax Instituta xirurgii im. A.V. Vishnevskogo* 2008; 3(83.8): 4–17. (In Russ.)].