

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Хоронько Ю.В.¹, Козыревский М.А.¹, Бликян А.В.¹, Криворотов Н.А.¹, Кива А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kozyrevskiy@mail.ru

Жизнеугрожающее осложнение портальной гипертензии - гепаторенальный синдром, проявляется функциональной почечной недостаточностью, развивающейся на фоне цирроза печени с асцитом. Количество таких больных значительно возрастает в терминальной стадии заболевания печени. Впервые данную патологию описали еще век назад, однако и по сей день многие вопросы возникновения гепаторенального синдрома остаются нерешенными. В течение столетия совершенствовались критерии диагностики, появлялись новые методики лечения пациентов, что в очередной раз доказывает актуальность темы. В свою очередь патогенез заболевания также дополняется новыми факторами, оказывающими значительное влияние на осознание особенностей течения заболевания. Несмотря на выраженные успехи, смертность от гепаторенального синдрома остается на очень высоком уровне. В течение первых двух месяцев летальный исход констатируется у почти 90% пациентов с прогрессирующим гепаторенальным синдромом. Трудность курации данного контингента обусловлена быстротой развития процесса и сложностью воздействия на патологические звенья. Дальнейшее изучение вопросов этиологии и патогенеза гепаторенального синдрома и разработка новых подходов лечения будут способствовать улучшению результатов лечения этих тяжелых больных. В статье представлен обзор публикаций, посвященных данной проблеме.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, гепаторенальный синдром.

CURRENT VIEWS ON THE MECHANISMS OF HEPATORENAL SYNDROME DEVELOPMENT AND TREATMENT

Khoronko Yu.V.¹, Kozyrevskiy M.A.¹, Blikyan A.V.¹, Krivorotov N.A.¹, Kiva A.A.¹

¹Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health Rostov-on-Don, e-mail: kozyrevskiy@mail.ru

Hepatorenal syndrome is a life-threatening complication of portal hypertension caused by cirrhosis, which is manifested by functional renal failure progressing in connection with ascites. The number of such patients increases significantly in the terminal stage of liver disease. First descriptions of the pathology appeared a century ago, but multiple questions pertaining to hepatorenal syndrome origin still remain unsolved. Throughout the century, diagnostics criteria have been perfected and new methods of treatment appeared proving once again topicality of the problem. In turn, the pathogenesis of the disease is also supplemented by new factors that have a significant impact on the recognition of the features of the course of the disease. Despite the marked successes, mortality from hepatorenal syndrome remains at a very high level. During the first two months, a lethal outcome is documented in almost 90% of patients with progressive hepatorenal syndrome. The difficulty of curating this contingent is due to the speed of the process and the complexity of the impact on pathological links. Further study of hepatorenal syndrome etiology and pathogenesis issues as well as development of new approaches to therapy will facilitate improvement of treatment outcomes for such serious cases. The paper offers an overview of publications devoted to the problem.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatorenal syndrome.

Одним из жизнеугрожающих осложнений портальной гипертензии (ПГ) является гепаторенальный синдром (ГРС), проявляющийся функциональной почечной недостаточностью, которая нередко развивается у пациентов с прогрессирующим циррозом печени (ЦП), осложненным асцитом и нарушениями в системе кровообращения. Диагноз ГРС устанавливается при отсутствии иных причин органических или функциональных поражений почек [1; 2].

Первые упоминания о ГРС появились более 100 лет назад. В 1863 г. А. Flint отметил у

тяжело больных ЦП пациентов с асцитом расстройства функции почек. В последующем было установлено совместное поражение печени и почек. В 1893 г. М. Pavlow в экспериментах на животных установил наличие альбуминурии после формирования портокавального анастомоза. В 1911 г. Р. Clairmont и соавт., F. Steintal опубликовали наблюдение поражения почек с летальным исходом, следовавшее после операции на желчных протоках по поводу механической желтухи [3; 4].

Термин «гепаторенальный синдром» был предложен в 1916 г. Р. Merklen. В 1932 г. эта патология была названа F.C. Helwig и соавт. «синдром печень-почки». И только в 1956 г. Necker и Sherlock более подробно описали его у 9 пациентов с ЦП и острым гепатитом, отметив развитие острой почечной недостаточности без протеинурии и с низкой концентрацией натрия в моче [5]. Авторы установили, что ГРС наблюдается у 7–15% пациентов с ЦП, которые были госпитализированы по поводу асцита. Количество таких больных существенно возрастает в терминальной стадии заболевания печени. Прогноз выживания пессимистичен, так как восстановление нормальной функции почек при развитии ГРС проблематично. Так, в течение первых двух месяцев умирают около 90% пациентов с прогрессирующим ГРС.

В настоящее время основной теорией патогенеза ГРС считается классическая гипотеза «периферической вазодилатации». Патогенетический механизм, характерный для функциональных изменений при ГРС, представлен в виде схемы.

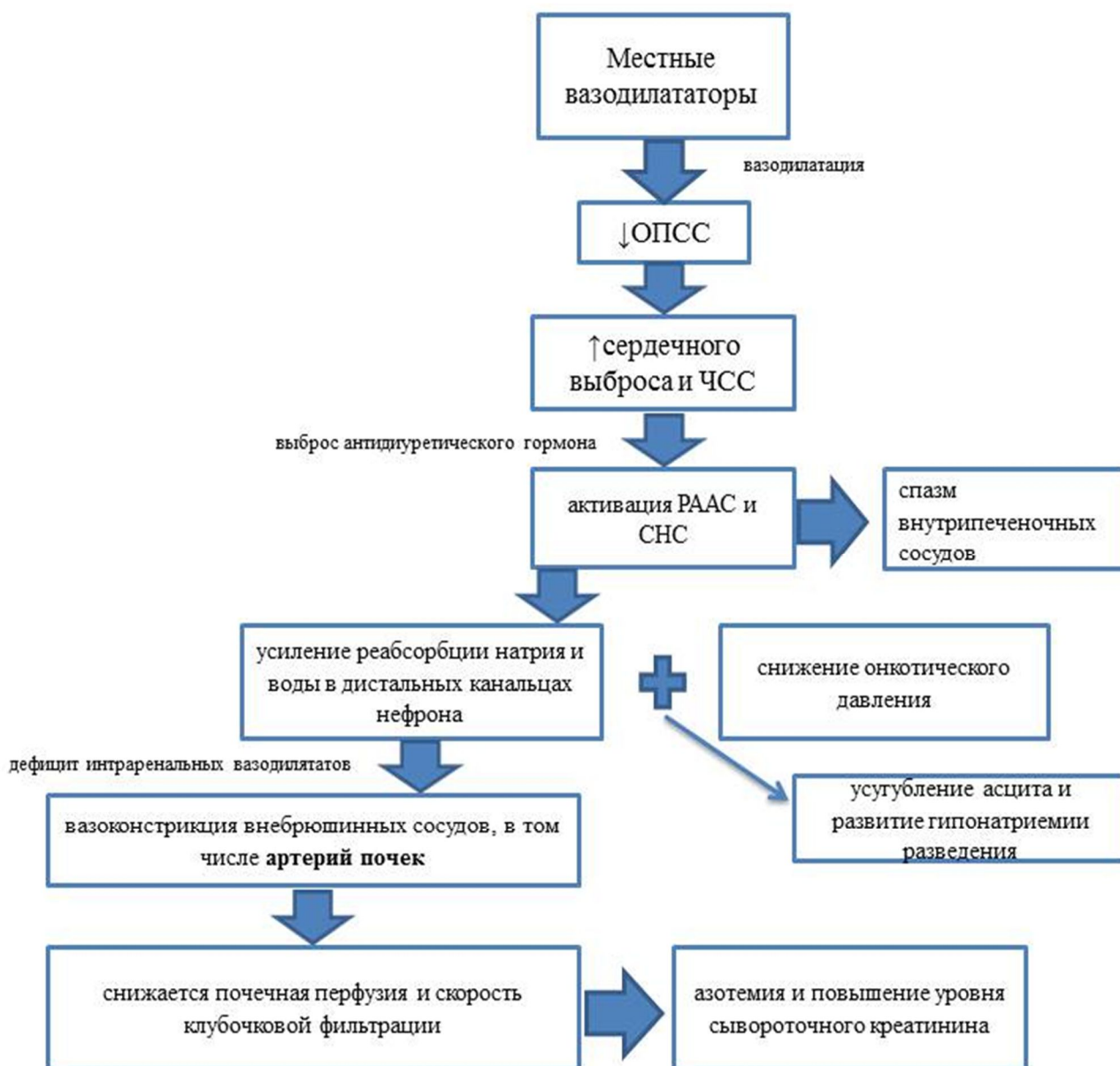


Схема классической гипотезы «периферической вазодилатации»

Примечание: ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; ЧСС – частота сердечных сокращений.

В настоящее время доказано, что ГРС возникает при дисбалансе прессорно-депрессорной системы, который усиливается по мере нарастания нарушений функций печени, прогрессирования ПГ или поступлением некоторых лекарственных средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов), еще сильнее подавляющих образование вазодилаторов. В результате снижается почечная перфузия и скорость клубочковой фильтрации и, как следствие, развивается азотемия и повышение уровня сывороточного креатинина, которые считают основными признаками при ГРС.

В последнее десятилетие выявлено, что снижение системной гемодинамики негативно влияет на внутрипеченочный кровоток, в результате чего усугубляется печеночная

недостаточность, проявляющаяся возрастанием уровня трансаминаз.

В свою очередь, под влиянием вазоконстрикторов (ангиотензина II, норадреналина и вазопрессина) и вследствие снижения синтеза оксида азота цирротической печенью происходит спазм внутривисцеральных сосудов. Проведенные исследования показывают, что изменения внутривисцерального кровотока коррелируют с уровнем ренина в плазме крови.

Представленная «классическая гипотеза периферической вазодилатации» не описывает другие возможные механизмы патогенеза почечной недостаточности при ГРС [6-8]. Так, очень большое значение в формировании гипоперфузии почек имеет нарушение баланса в почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилататоров [9].

Результаты исследований L. Ruiz-del-Arbol и соавт. подтвердили предположение о том, что у пациентов с ГРС достоверно снижен сердечный выброс по сравнению с больными без ГРС. Полагают, что циркуляторная дисфункция при ГРС обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. Эти изменения объясняются развитием при ЦП специфической кардиомиопатии, характеризующейся дилатацией сердца, гипертрофией и электрической нестабильностью миокардиоцитов, а также его систолической и диастолической дисфункцией.

Большое значение в патогенезе ГРС имеет надпочечниковая недостаточность. Это положение подтверждается выраженным снижением функции надпочечников у пациентов с ЦП и тяжелой бактериальной инфекцией, наиболее часто приводящей к формированию ГРС. Исследования показывают, что у 80% пациентов с ГРС выявляется надпочечниковая недостаточность. При добавлении к терапии кортизола гемодинамика быстро восстанавливалась. Надпочечниковая недостаточность при ГРС вызвана региональной вазоконстрикцией. Возможно, в развитии надпочечниковой недостаточности принимают участие цитокины, прямо угнетающие синтез кортизола корой надпочечников. Это доказывает исследование, которое выявило более высокий уровень цитокинов, повышенную активность ренина и симпатической нервной системы, а также снижение сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ГРС 1 типа в отличие от пациентов, не имеющих ренальной патологии.

Таким образом, при ГРС развивается полиорганная патология, характеризующаяся острым нарушением функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени, надпочечников и т.д. Поэтому лишь дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития и прогрессирования ГРС позволит усовершенствовать имеющиеся и создать принципиально новые способы диагностики, лечения и профилактики гепаторенального синдрома [10; 11].

Диагностика ГРС

Основным критерием диагностики почечной недостаточности является снижение

скорости клубочковой фильтрации, определяемой по клиренсу креатинина. Однако у больных с ЦП уменьшается уровень эндогенного креатинина за счет снижения мышечной массы, с одной стороны, и синтетической функции печени - с другой, что значительно усложняет определение скорости клубочковой фильтрации. Содержание мочевины в крови вследствие печеночной недостаточности также падает.

Международным клубом асцита были предложены следующие критерии диагностики ГРС.

Основные критерии:

- хроническое или острое заболевание печени с печеночной недостаточностью и ПГ;
- снижение скорости клубочковой фильтрации, подтверждаемое увеличением в сыворотке крови креатинина более 1,5 мг/дл или 24-часовой клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- отсутствие шока, продолжающейся бактериальной инфекции и текущей или недавней терапии нефротоксическими препаратами; отсутствие желудочно-кишечных потерь жидкости (повторная рвота или интенсивная диарея) или почечной потери жидкости (потеря веса более 500 г/день в течение нескольких дней у пациентов с асцитом без периферических отеков или 1000 г/сут у пациентов с периферическими отеками);
- нет стойкого улучшения почечной функции (снижение сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл и менее, или увеличение клиренса креатинина до 40 мл/мин или более) после приема диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови при введении 1,5 л изотонического раствора;
- протеинурия <500 мг/сут и отсутствие ультразвуковых данных обструктивной уропатии или паренхиматозного заболевания почек.

Дополнительные критерии:

- объем мочи <500 мл/сут;
- уровень натрия в моче <10 mEq/L;
- осмолярность мочи превышает осмолярность плазмы;
- количество эритроцитов в моче <50 в поле зрения;
- концентрация натрия в сыворотке крови <130 mEq/L [3].

Снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин не позволяет достоверно верифицировать ГРС в связи с высокой вероятностью возникновения ложноположительных результатов, связанных с ошибками при сборе мочи. Для более точного выявления почечной недостаточности предпочтительней определение уровня сывороточного креатинина [12].

Второй этап диагностики ГРС – исключение других причин почечной недостаточности. На протяжении многих лет дифференциальная диагностика

функциональной почечной недостаточности и острого тубулярного некроза основывалась на основных параметрах (объем мочи, концентрация натрия в моче и соотношение осмолярности мочи к плазме). Однако острый тубулярный некроз у больных с ЦП и асцитом сопровождается олигурией, низкой концентрацией натрия в моче и увеличением соотношения осмолярности мочи к плазме. Напротив, у пациентов с ГРС отмечается относительно высокая концентрация натрия в моче, увеличение билирубина в сыворотке крови. Вышеизложенные особенности в дальнейшем позволили исключить данные параметры из критериев диагностики ГРС. Ввиду отсутствия достоверных методов подтверждения данный синдром базируется на исключении других заболеваний, которые могут явиться причиной почечной недостаточности. Острая почечная недостаточность, вызванная экстраренальной патологией, купируется восполнением объема циркулирующей крови (ОЦК), что не дает эффекта при ГРС [13]. Даже если не имеется достоверных данных о предшествующей кровопотере, ренальная функция должна быть оценена после приема диуретических препаратов и восполнения ОЦК. Диагностические критерии ГРС, разработанные Международным клубом асцита в Сан-Франциско в 2005 г., предписывают, что восстановление ОЦК необходимо начинать с раствора альбумина (1г/кг массы тела, но не более 100 г). Это предложение основано на рандомизированном исследовании, показывающем, что альбумин эффективнее восполняет ОЦК, чем раствор солей гидроксиэтилкрахмала у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом. Наличие шока до появления почечной недостаточности склоняет к диагнозу острого тубулярного некроза. С другой стороны, у пациентов с ЦП при возникновении очагов инфекции может развиваться транзиторная почечная недостаточность, которая проходит после разрешения инфекции. Это происходит примерно у трети пациентов. Следовательно, ГРС при ЦП и бактериальных инфекциях должен быть диагностирован при отсутствии септического шока и только при наличии почечной недостаточности, не купирующейся приемом антибиотиков. Однако задержка, необходимая для оценки эффективности проводимой антимикробной терапии, может оказаться фатальной в случае ГРС, в связи с чем данный критерий был в последующем исключен. Также применение некоторых препаратов (амогликозиды, НПВС, и АПФ) пациентами с ЦП предрасполагает к появлению острой почечной недостаточности, что требует исключения данных лекарственных средств в дни, предшествующие установлению диагноза. Наконец, при ЦП недостаточность может развиваться из-за ренальной патологии, в частности причиной ОПН может стать гломерулонефрит у пациентов с гепатитом В или С из-за осаждения иммунocomплексов или отложения IgA при алкогольном ЦП. В пользу данных причин может говорить протеинурия, гематурия или отклонения в эхоструктуре почек при УЗИ.

Классификация, клиническая характеристика и прогноз при ГРС

Принято выделять ГРС I и II типа. ГРС 1 типа представляет собой тяжелую и быстро прогрессирующую почечную недостаточность, которая диагностируется при удвоении креатинина сыворотки до уровня выше 2.5 мг/дл менее чем за 2 недели. Хотя Тип-1 ГРС может возникнуть спонтанно, он зачастую идет в тесной связи с провоцирующим фактором, например тяжелой бактериальной инфекцией. Главными факторами являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП), желудочно-кишечное кровотечение, массивное хирургическое вмешательство или обострение гепатита при существующем циррозе. Ассоциация СБП, ГРС и других бактериальных инфекций подтверждена множеством исследований. Тип-1 ГРС развивается у 25% пациентов с СБП, несмотря на быстрое купирование инфекции нефробезопасными антибиотиками. Пациенты, имевшие тяжелые нарушения гемодинамики до возникновения инфекции или интенсивный воспалительный процесс (высокая концентрация полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости и высокие уровни цитокинов в плазме и асцитической жидкости), склонны к развитию ГРС 1 типа. В дополнение к почечной недостаточности у них выявляются признаки быстрого и серьезного ухудшения функции печени (желтуха, коагулопатия и печеночная энцефалопатия) и функции кровообращения (артериальная гипотензия, очень высокий уровень ренина и норадреналина). Необходимо отметить, что в отличие от СБП, сепсис, вызванный другими видами инфекции, у пациентов с ЦП редко ассоциируется с 1 типом ГРС. Исследования показывают, что сепсис, не связанный с СБП, может протекать с ГРС 1 типа только в условиях отсутствия реакции на антибиотики [14]. У большинства больных сепсисом, вызванным СБП, отвечающим на антибактериальную терапию, нарушение функции почек обратимо. Другое исследование показывает, что ГРС отмечается у 30% пациентов с СБП, у 19% пациентов с тяжелой острой задержкой мочи, вызванной инфекциями мочевыводящих путей, и только у 4% пациентов с сепсисом иного происхождения [15]. Важно также отметить, что в некоторых случаях ГРС 1 типа развивается при тяжелой инфекции мочевыводящих путей, несмотря на эффективную терапию. Причины более частого возникновения ГРС при СБП, по сравнению с другими бактериальными инфекциями, неизвестны. Без лечения средняя продолжительность жизни пациентов с ЦП, осложненным ГРС 1 типа, при неблагоприятном течении составляет примерно 2 недели после возникновения почечной недостаточности.

ГРС 2 типа характеризуется медленно прогрессирующей почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови превышает 2,5 мг/дл). При ГРС 2 типа выявляются признаки печеночной недостаточности и артериальной гипотонии, но в меньшей степени по сравнению с 1 типом ГРС [16]. Доминирующим клиническим признаком является тяжелый

асцит неудовлетворительным ответом на диуретическую терапию или отсутствием ответа (так называемый рефрактерный асцит). Пациенты со 2 типом ГРС предрасположены к развитию 1 типа ГРС под воздействием инфекций или других поражающих факторов. Также отмечается снижение внутрипеченочного кровотока, но не столь критическое, как при 1 типе ГРС. Медиана выживаемости при 2 типе ГРС (6 месяцев) меньше, чем у пациентов с неазотемическим циррозом и асцитом [1; 7]. Клинические исследования показывают, что ГРС 1 и 2 типов являются различными синдромами. ГРС 1 типа развивается вследствие бактериальных инфекций и имеет сходство с острой почечной недостаточностью, в то время как ГРС 2 типа возникает спонтанно и представляет собой результат крайней степени нарушения гемодинамики, которое самопроизвольно развивается в конечных стадиях заболевания. Клиническое проявление ГРС 1 типа – тяжелая полиорганная (в т.ч. печеночно-почечная) недостаточность, для ГРС 2 типа характерно появление рефрактерного асцита [3].

Лечение ГРС

Методом выбора лечения ГРС при декомпенсированном циррозе является трансплантация печени. Сразу после трансплантации у трети пациентов выявляется снижение скорости клубочковой фильтрации. Через 1-2 месяца после операции функция почек постепенно восстанавливается и скорость клубочковой фильтрации достигает в среднем 30-40 мл/мин [17]. Гемодинамические и нейрогуморальные нарушения исчезают в течение месяца после трансплантации. Несмотря на то что для пациентов с ГРС характерно более длительное пребывание в палате интенсивной терапии после операции и высокая летальность, трехлетняя выживаемость составляет 60% (у больных без ГРС – 70-80%) [18]. Однако в связи со стремительным развитием ГРС большинство пациентов не доживают до трансплантации печени. Введение вазоконстрикторов и альбумина увеличивает их выживаемость до трансплантации печени, уменьшает смертность и увеличивает продолжительность жизни [19; 20]. Некоторые экспериментальные исследования показывают, что комбинирование α -агонистов и подкожное введение октреотида и терлипессина в течение 3 недель в 64% случаев приводит к положительной динамике, снижению уровня креатинина в сыворотке ниже 1,5 мг/дл и отсутствию рецидива после прекращения терапии [21]. Однако другие исследователи получили противоположные результаты, выявив разрешение ГРС при проведении вышеописанной терапии лишь у 2,9% пациентов [22].

Одним из эффективных методов лечения ГРС является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS/ТИПС). TIPS/ТИПС нормализует давление в системе воротной вены, что способствует постепенному уменьшению образования асцитической жидкости [23]. Исследование показывает, что 3-, 6-, 12-месячная

выживаемость пациентов с ГРС после TIPS/ТИПС составляет 64, 50 и 20% соответственно, примерно у трети больных возникла печеночная энцефалопатия [24-26]. Высокая летальность пациентов при ГРС служит поводом для совершенствования знаний о течении заболевания и модернизации подходов лечения.

Список литературы

1. Fabrizi F., Aghemo A., Messa P. Hepatorenal Syndrome and Novel Advances in its Management // *Kidney Blood Press Res.* 2013. 37:588-601.
2. Low G., Alexander G. J. M. and Lomas D. J. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment // *Gastroenterology Research and Practice.* Volume 2015, Article ID 207012, 11 pages.
3. Francoz C., Glotz D., Moreau R. and Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis // *Journal of Hepatology.* 2010. 52 (4): 605–613.
4. Хоронько Ю.В., Дударев С.И., Козыревский М.А. Прогнозирование исходов жизнеугрожающих осложнений при портальной гипертензии цирротического генеза // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 5 [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25310> (дата обращения: 08.01.2018).
5. Чингаева Г.Н. Гепаторенальный синдром // *Здоровье Казахстана: электронный научный журнал.* – 2014. – № 6 [Электронный ресурс]. - URL: http://health-kz.com/arhiv/6_26_iyul_2014/gepatorenalnyj_sindrom (дата обращения: 18.01.18).
6. Кутепов Д.Е. Гепаторенальный синдром: состояние проблемы и перспективы лечения. - 2013 [Электронный ресурс]. - URL: <https://volynka.ru/Articles/Text/109> (дата обращения: 17.12.17).
7. Кишкун А.А., Арсенин С.Л. Критерии диагностики гепаторенального синдрома // *Лабораторная медицина.* – 2013. - № 12. С. 87-93.
8. Пиманов С.И. Гепаторенальный синдром // *Гастроэнтерология: прил. к ж. Consilium medicum.* – 2005. – Т. 7. - № 1 [Электронный ресурс]. - URL: http://old.consilium-medicum.com/media/gastro/05_01/21.shtml (дата обращения: 18.01.18).
9. Маммаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2008. - Т. 18. - № 6. - С. 4-13.
10. Vicente Arroyo, M.D., 1 Javier Fernandez, M.D., 1 and Pere Gine` s, M.D. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome // *Seminars in liver disease.* 2008. 28 (1): 81-95.
11. Pere Gines, M.D. and Robert W. Schrier, M.D. Renal Failure in Cirrhosis // *The new*

England journal of medicine. 2009. 24; 361:1279-90. URL: n engl j med 361;13 nejm.org september.

12. Justin M. Belcher, Steven G. Coca, Chirag R. Parikh Creatinine Change on Vasoconstrictors as Mortality Surrogate in Hepatorenal Syndrome: Systematic Review & Meta-Analysis // PLOS ONE. 2015. August 21| DOI:10.1371/journal.pone.0135625.

13. Wong F., Pantea L., Shinderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome // Hepatology. 2004. 40: 55–64.

14. Gines P., Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? // Gut. 2000. 46: 588–590.

15. Martinez M.O., Sayles H., Vivekanandan R. et al. Hepatorenal syndrome: are we missing some prognostic factors? // Digestive Diseases and Sciences. 2012. 57 (1): 210–214.

16. Alessandria C., Venon W.D., Marzano A. et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. 14: 1363–1368.

17. Fernandez J., Nasava M., Planas R. et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // Gastroenterology. 2007. 133: 818–824.

18. Yang Y.-W., Wu C.-H., Hu R.-H. et al. Longitudinal assessment of prognostic factors for patients with hepatorenal syndrome in a tertiary center // Hepatology International. 2010. 4 (2): 507–510.

19. Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C. et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock // Hepatology. 2006. 43: 673–681.

20. Хоронько Ю.В., Лебедев Ю.И., Козыревский М.А. Возможности адаптирующей портальной декомпрессии в шунтирующей хирургии осложненной портальной гипертензии // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. - № 3. - С. 79.

21. Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // J. Hepatol. 2004. 41: 384–390.

22. Siddharth Srivastava, Shalimar, Sreenivas Vishnubhatla et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome // Journal of clinical and experimental hepatology. 2015. December. 5 (4): 276–285.

23. Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C. et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2011. 23 (3): 210–217.

24. Martin Rössle TIPS: 25 years later // *Journal of Hepatology*. 2013. 59: 1081–1093.
25. Alexander Copelan, MD¹ Baljendra Kapoor, MD, FSIR² Mark Sands, MD, FACP
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Indications, Contraindications, and Patient Work-Up // *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*. 2014. 31:235–242.
26. Martin-Llahi M., Guevara M., Torre A. et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis // *Gastroenterology*. 2011. 140 (2): 488–496.