

УДК: 616.36–004–008:64:616.33–002:577.175.859

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОСТАГЛАНДИНОВ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С АСЦИТОМ И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Сирчак Е. С., Курчак Н. Ю.

Государственное высшее учебное заведение «Ужгородський національний університет», медичинський факультет (Ужгород, Україна)

DYNAMICS OF INDICATORS OF PROSTAGLANDINS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS WITH ASCITES AND HEPATORENAL SYNDROME

Sirchak E. S., Kurchak N. Yu.

State Higher Educational Institution "Uzhhorod national university", medical faculty (Uzhhorod, Ukraine)

Для цитирования: Сирчак Е. С., Курчак Н. Ю. Динамика показателей простагландинов у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 55–60.

For citation: Sirchak E. S., Kurchak N. Yu. Dynamics of indicators of prostaglandins in patients with liver cirrhosis with ascites and hepatorenal syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 55–60.

Сирчак Е. С. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Курчак Н. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Sirchak E. S. — MD, professor of department of propaedeutics of internal diseases

Kurchak N. Yu. — PhD, assistant of department of propaedeutics of internal diseases

Сирчак

Елизавета Степановна

Sirchak Elizaveta

szircsak_heni@bigmir.net

Резюме

Цель исследования: Изучить уровни простагландинов и их динамику на фоне дифференцированных методов коррекции асцита и гепаторенального синдрома (ГРС) у больных циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы. Обследовано 387 больных ЦП. Исследованы уровни простагландинов (Pg) I_2 и F_{2a} и их динамика у больных ЦП в зависимости от дифференцированного метода коррекции асцита и ГРС у данных пациентов.

Результаты. У всех больных ЦП наблюдали статистически достоверное повышение уровней Pg I_2 и F_{2a} в сыворотке крови. Наши исследования указывают на наличие закономерности в динамике уровня Pg I_2 в сыворотке крови у больных ЦП с асцитом и ГРС, а именно: у больных ЦП с асцитом класса В прослеживается повышение уровня Pg I_2 , что имеет тенденцию к нормализации при классе С у этих больных, тогда как у больных ЦП с ГРС класса В уровень Pg I_2 в сыворотке крови находится в пределах нормы, а при классе С у этих больных выявляется его уменьшение в 2–2,5 раза относительно нормы.

Выводы: 1. У больных ЦП с асцитом и ГРС наблюдается нарушение уровней простагландинов в сыворотке крови, а именно — повышение показателя Pg F_{2a} и снижение уровня Pg I_2 , что указывает на формирование рефрактерного асцита и ГРС у данных больных. 2. Эффективным методом коррекции показателей простагландинов у больных ЦП является использование синбиотика и комбинированного препарата «Гепадиф» на ранних этапах формирования асцита, что способствует профилактике резистентного к лечению асцита и ГРС.

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, гепаторенальный синдром, простагландины, лечение.

Summary

Aim of the research: to study prostaglandin levels and their dynamics on the background of differentiated methods of correction of ascites and hepatorenal syndrome (HRS) in patients with liver cirrhosis (LC).

Materials and methods. The group under study consisted of 387 patients with LC. The levels of prostaglandins (Pg) I_2 and F_{2a} , their dynamics in patients with LC were studied depending on the differentiated method of correction of ascites and (HRS) in these patients.

Research results. In all patients with LC a statistically significant increase in serum levels of Pg I_2 and F_{2a} was observed. Our studies indicate the presence of regularity in the dynamics of serum Pg I_2 levels in patients with ascites and HRS with LC,

namely: in patients with LC and ascites class B, an increase in the level of Pg I₂ was observed, which tends to normalize in class C in these patients, whereas in patients LC and HRS class B level of Pg I₂ in the blood serum is within normal range, and in class C in these patients, is decreased in 2–2.5 times than normal.

Conclusions. 1. In patients with LC, ascites and HRS there is a violation of serum prostaglandins levels, namely, an increase in Pg F_{2α}, and decrease in Pg I₂, which indicates the formation of refractory ascites and HRS in these patients. 2. An effective method of correction prostaglandins levels in patients with LC is the use of symbiotic and combined drugs "Gepadif" in the early stages of ascites formation, which contributes to the prevention of resistance to treatment of ascites and HRS.

Key words: liver cirrhosis, ascites, hepatorenal syndrome, prostaglandines, treatment.

Введение

Термин «гепаторенальный синдром» (ГРС) был предложен в 1916 г. Р. Merklen и принят в 1939 г. W. Nonnenbruch как «сочетание анатомического поражения печени со значительным снижением функции почек при незначительном или полном отсутствии морфологических изменений в них».

ГРС развивается у каждого пятого пациента с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и является одной из главных неблагоприятных прогностических признаков. Частота возникновения ГРС у пациентов с ЦП и асцитом достигает 20% в течение 1 года заболевания и увеличивается до 30–40% в течение 5 лет, ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни, высокой летальностью. При ЦП летальность от ГРС достигает 90% [1].

Механизм формирования ГРС сложный, как и раньше, до конца не изученный. Считается, что центральным звеном в цепи многофакторной причины его возникновения является стойкий спазм почечных артериальных сосудов. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации», развитие портальной гипертензии (ПГ) вызывает расширение артерий брюшной полости [2]. Висцеральная вазодилатация приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и гипоперфузии почек, служит пусковым моментом активации симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Запуск последней сопровождается спазмом почечных артерий и артериол, что развивается под действием активного ангиотензина-II. Кроме того, происходит повышение синтеза в сочетании со снижением дезактивации (в связи с нарушением детоксикационной функции печени) другого мощного почечного вазоконстриктора – эндотелина-1. Еще одним эффектом активации РААС является задержка воды по схеме: альдостерон – задержка натрия – синтез антидиуретического гормона – задержка воды [3].

Материалы и методы

Нами обследовано 387 больных ЦП, которые находились на стационарном лечении в Закарпатской областной клинической больнице имени Андрея Новака. Все исследования были проведены с согласия пациентов, а методика их проведения отвечала Хельсинской декларации 1975 г. и ее просмотра 1983 г.

Обследованные больные были в возрасте от 26 до 74 лет, средний возраст составлял 44,5±7,6 лет.

Большое значение в формировании гипоперфузии почек принадлежит нарушению баланса почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилаторов. У пациентов с ГРС наблюдается значительное снижение экскреции с мочой таких почечных вазодилаторов, как простагландин (Pg) E₂ и метаболит простаглицлина – 6-кето-простагландин F_{1α}. Простагландины играют защитную регуляторную роль для почек в различных ситуациях (при дегидратации, снижении фракции выброса с развитием недостаточности кровообращения, печеночной недостаточности в результате шока), когда в плазме крови повышается уровень ренина, ангиотензина, норадреналина и/или вазопрессина. Однако, у пациентов с ГРС, синтез некоторых простагландинов значительно снижается, но механизмы этого процесса при ЦП на сегодня неизвестны [3].

Таким образом, ГРС является серьезным осложнением, в большинстве случаев приводит к неблагоприятному прогнозу у больных ЦП. Поэтому, учитывая достаточно небольшую эффективность консервативного и недостаточно широкую доступность хирургического лечения вместе с высокой летальностью, профилактика развития ГРС у пациентов с патологией печени может значительно снизить частоту летальных исходов [4]. К сожалению, пока нет единого мнения относительно ведения больных с ГРС, асцитическим синдромом и другими угрожающими для жизни осложнениями ЦП. Количество летальных исходов, связанных с осложнениями ЦП, высока, поэтому поиск высокоэффективных методов профилактики и лечения все же остается актуальным.

Цель исследования: изучить уровни простагландинов и их динамику на фоне дифференцированных методов коррекции асцита и ГРС у больных ЦП.

Заболевание чаще наблюдалось у мужчин (231 пациентов; 59,7%), чем у женщин – (156 пациентов; 40,3%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, в возрасте от 26 до 62 лет (средний возраст – 41,3±2,1 лет). Мужчин было 16 (53,3%), женщин – 14 (46,7%).

Диагноз ЦП выставлялся с учетом результатов стандартных лабораторно-инструментальных

методов исследования. Тяжесть ЦП оценивали по классификации Child-Turcotte в модификации Pugh (1973 г.). ГРС выставлялся согласно диагностических критериев V. Argoyo и др. (1996 г.), в модификации L. Dagner, K. Moore (2001 г.).

Для определения степени поражения печени больным проводили C^{13} -метацетиновый дыхательный тест по стандартной методике. Дыхательные пробы анализировали на инфракрасном спектро-скопе IRIS (фирмы IZINTA, Венгрия). Также учитывали результаты специально разработанных тестов (Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводили определение показателей 6-кето-простагландина F_{1a} (простаглицлин крови – Pg I_2) и Pg F_{2a} (тест-системы Enzo Life Sciences фирмы «BCM Diagnostics», США).

Согласно поставленной задаче исследования, обследованных больных ЦП разделили на **основную группу**, которую в свою очередь поделили следующим образом: I A группа – пациенты с асцитом (n=36); I B группа – больные с ГРС (n=87).

Группу сравнения составили больные ЦП без асцита и ГРС, а именно: II A группа – больные ЦП в стадии компенсации (класс A) (n=52); II B группа – больные ЦП с кровотечением из ВРВ пищевода и желудка (в анамнезе) (n=64); II C группа – больные ЦП с проявлениями печеночной энцефалопатии (ПЭ) (n=148).

Больные основной группы также были разделены на подгруппы, в зависимости от назначенной схемы коррекции асцитического синдрома и ГРС.

Все больные I A группы (с асцитом) на фоне базисной терапии (БТ) ЦП, соответственно стандартов лечения МЗО Украины (клинический протокол № 271 от 13.06.2005 г.), дополнительно получали комбинированный препарат «Гепадиф» по 1 флакону, растворенного в 200 мл 5% растворе глюкозы внутривенно (в/в) капельно в течение 7 дней, с последующим переходом на пероральный прием препарата по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение

3-х недель. Также этой группе больных назначали комбинированный синбиотик «Ротабиотик» по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 4 недель. Больных разделили на 2 подгруппы в зависимости от метода коррекции асцита: *IA-1 подгруппа* (n=20): больные для коррекции асцитического синдрома получали спиронолактон («Верошпирон») и «Фуросемид» в индивидуальном дозировании; *IA-2 подгруппа* (n=16): больные для коррекции асцитического синдрома получали следующий лечебный комплекс: альбумин 20% раствор 200 мл в сутки в/в капельно + норадреналин 1 мг/час + фуросемид (в индивидуальном дозировании).

Больных I B группы (с ГРС) разделили следующим образом: больным *IB-1* и *IB-2* подгрупп этой группы (все пациенты были отнесены к классу C по Child-Pugh) проведено экстракорпоральные методов гемокоррекции (ЭМГ) на фоне назначения комбинированного препарата «Гепадиф»: *IB-1 подгруппе* (n=30) больных выполнено сеансы экстракорпоральной сорбции с ультрафильтрацией асцитической жидкости (ЭСУАЖ); *IB-2 подгруппе* (n=30) пациентов проведено альбуминовый перитонеальный диализ (АПД). *IB-3 подгруппе* (n=27) (все пациенты отнесены к классу B) больных ЦП с ГРС была проведена только консервативная терапия, которая включала БТ ЦП и назначение вазоконстриктора «терлипрессина» по 1 мг (1000 мкг) каждые 4–6 часов в течение 3–5 дней в/в болюсно, а также 20% раствора альбумина по 200 мл/сутки в/в капельно. Эта подгруппа больных комплексный препарат «Гепадиф» не получал. В лечебный комплекс включали комбинированный синбиотик «Ротабиотик» по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

После проведенного курса лечения у больных ЦП с асцитом и ГРС проводили повторное исследование уровней Pg I_2 и Pg F_{2a} в сыворотке крови.

Анализ и обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «Statistica 10 Enterprise x64» (Stat Soft, США).

Результаты исследования

После проведения стандартных клинко-лабораторных методов обследования, больных ЦП распределили по классам тяжести заболевания по классификации Child-Pugh. В класс A (стадия компенсации) вошло 22,5% всех обследованных больных, а 35,6% и 41,9% пациентов были отнесены к классам B и C, т.е. основная часть обследованных – это больные ЦП в стадии суб- и декомпенсации заболевания.

Содержание Pg I_2 (простаглицлин крови) в сыворотке крови у больных ЦП определяли по показателям его стабильного аналога (6-кето-простагландина F_{1a}), а также исследовали уровни простагландина F_{2a} , первый из которых проявляет сосудорасслабляющие свойства, а Pg F_{2a} наоборот – обладает выраженным сосудосуживающим эффектом.

У всех больных ЦП наблюдали статистически достоверное повышение уровней простагландина

F_{2a} и простаглицлина в сыворотке крови ($p < 0,01$). При этом уровень простаглицлина в крови у больных ЦП в 4,4 раза превышал показатели контрольной группы, а простагландина F_{2a} – почти в 3 раза (таблица 1).

При анализе изменений в показателях простагландинов у больных ЦП можно проследить стадийность нарушений в зависимости от прогрессирования поражения печени. У больных ЦП класса A регистрировали минимальные показатели Pg F_{2a} , в частности у больных II B группы $140,0 \pm 11,2$ пг/мл (табл. 2). Максимальные значения Pg F_{2a} наблюдали у больных ЦП в стадии декомпенсации (класс C), особенно у больных I B и I A групп ($248,5 \pm 15,2$ пг/мл и $236,4 \pm 22,0$ пг/мл соответственно).

При анализе полученных результатов по уровням простаглицлина обнаружили интересные закономерности, что характеризовалось снижением концентрации простаглицлина в сыворотке крови

Таблица 1
Уровни простагландинов сыворотки крови у обследованных больных ЦП

Примечание:
статистически достоверная разница между показателями больных ЦП и контрольной группы: * – $p < 0,01$.

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные ЦП (n=387)
Pg I ₂ (пг/мл)	47,0±7,2	205,3±14,2*
Pg F _{2a} (пг/мл)	81,1±7,6	239,7±18,6*

Таблица 2
Изменения показателей Pg F_{2a} и Pg I₂ у больных ЦП в зависимости от функциональных классов по Child-Pugh

Примечание:
* – достоверная разница между показателями больных I A группы класса В и другими группами пациентов класса В ($p < 0,05$);
** – достоверная разница между показателями больных I A группы класса С и другими группами пациентов класса С ($p < 0,001$);
+ – достоверная разница между показателями больных I В группы класса В и другими группами пациентов класса В ($p < 0,05$);
++ – $p < 0,01$;
+++ – $p < 0,001$ – достоверная разница между показателями у больных I В группы класса С и другими группами пациентов класса С.

Больные ЦП	Класс тяжести по Child-Pugh	Показатель	
		Pg I ₂ (пг/мл)	Pg F _{2a} (пг/мл)
I A группа (n=36)	класс В	90,0±11,5	192,2±7,5
	класс С	49,6±1,8**	236,4±22,0
I В группа (n=87)	класс В	54,5±9,1	199,7±4,8
	класс С	21,2±1,6	248,5±15,2
II A группа (n=52)	класс А	89,2±4,3	141,0±15,4
	класс В	92,6±11,3	140,0±11,2
II В группа (n=64)	класс В	177,3±18,2* +	182,6±14,2
	класс С	218,4±6,8***, **	217,5±6,7
	класс А	102,3±4,9	144,2±7,7
II С группа (n=148)	класс В	182,5±20,1* +	189,2±16,1
	класс С	221,5±27,3***, **	231,5±14,6
	класс А	102,3±4,9	144,2±7,7

Рисунок 1.
Динамика показателей простагландинов сыворотки крови у больных I A группы (с асцитом) под влиянием комплексной терапии

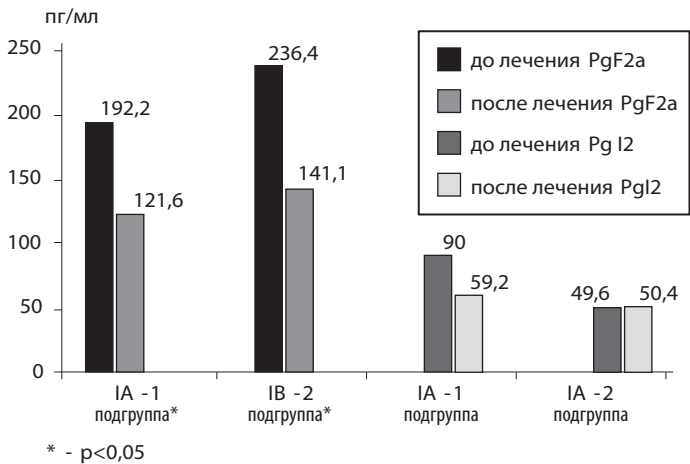
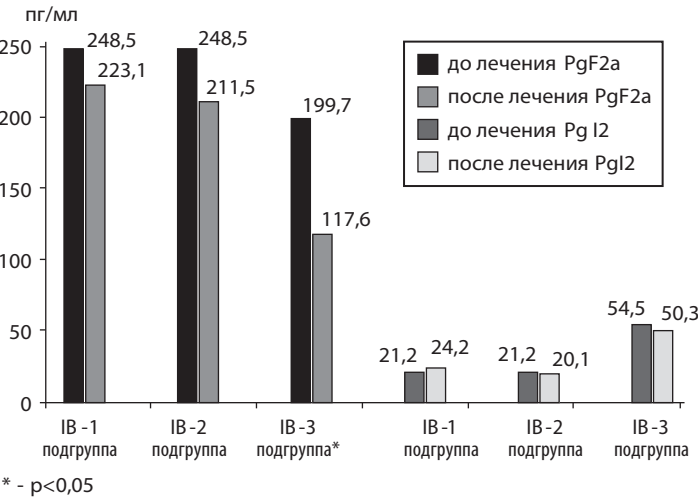


Рисунок 2.
Динамика показателей простагландинов сыворотки крови у больных I В группы (с ГРС) под влиянием комплексной терапии



у больных ЦП с ГРС класса С (до $21,2 \pm 1,6$ пг/мл) и приближением его уровня к показателям контрольной группы ($47,0 \pm 7,2$ пг/мл) у больных с ГРС класса В ($54,5 \pm 9,1$ пг/мл).

У больных ЦП с асцитом класса В наблюдалось повышение концентрации простаглицлина (до $90,0 \pm 11,5$ пг/мл), как и в других группах больных ЦП. Наряду с этим, в этой же группе пациентов при формировании резистентного к лечению асцита (I A-2 подгруппа – класс С) выявили тенденцию к уменьшению показателей простаглицлина (до $49,6 \pm 1,8$ пг/мл).

Динамика показателей простагландинов у больных ЦП I A и I B групп после проведенного курса дифференцированного лечения показано на рисунках 1 и 2.

Уровень PgF_{2a} у больных ЦП IA-1 подгруппы после лечения уменьшился на $70,6 \pm 9,1$ пг/мл, у больных IA-2 подгруппы – на $95,3 \pm 8,0$ пг/мл ($p < 0,05$). Параллельно с этим у больных IA-1 подгруппы показатель PgI_2 имел тенденцию к нормализации ($59,2 \pm 5,1$ пг/мл), тогда как до лечения наблюдали его повышение почти в 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы. У больных IA-2 подгруппы уже до лечения обнаружили уменьшение показателей PgI_2 до $49,6 \pm 1,8$ пг/мл, что приблизилось до показателей контрольной группы ($47,0 \pm 7,2$ пг/мл), а после проведенного лечения фактически уровень этого биологически активного вещества (БАВ) в сыворотке крови не менялся и составлял $50,4 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

В показателях PgF_{2a} у больных I B-1 и I B-2 подгрупп статистически значимой динамики не наблюдалось: в I B-1 подгруппе уровень его уменьшился до $223,1 \pm 22,4$ пг/мл, а в I B-2 подгруппе – до $211,5 \pm 18,3$ пг/мл ($p > 0,05$). У больных I B-3 подгруппы наблюдали наиболее выраженную положительную динамику, которая проявлялась уменьшением PgF_{2a} на $82,1 \pm 4,6$ пг/мл после проведенного лечения ($p < 0,05$).

Как мы уже отметили, до лечения показатели простаглицлина у больных ЦП с ГРС класса С (I B-1 и I B-2 подгруппы пациентов) были снижены по сравнению с показателями контрольной группы. Проведенная комплексная терапия приводила к еще большему уменьшению показателя PgI_2 у этих больных, а именно: после лечения уровень простаглицлина у больных I B-1 подгруппы составил $24,2 \pm 1,4$ пг/мл, а у больных I B-2 подгруппы – $20,1 \pm 2,3$ пг/мл.

Лечебный комплекс у больных ЦП I B-3 подгруппы с использованием синбиотика без применения ЭМГ проявлял наиболее выраженное положительное влияние на показатель PgI_2 . После лечения уровень PgI_2 у больных I B-3 подгруппы держался в пределах нормы (до лечения составлял $50,3 \pm 5,4$ пг/мл, после лечения – $54,5 \pm 9,1$ пг/мл).

Уровень PgF_{2a} у больных ЦП I A группы и I B-3 подгруппы имел тенденцию к снижению, а у больных I B-1 и I B-2 подгрупп обнаружили лишь незначительные изменения после лечения. У больных ЦП с асцитом (I A группа) уровень PgF_{2a} уменьшился до $121,6 \pm 16,1$ пг/мл в I A-1 подгруппе и до $141,1 \pm 14,6$ пг/мл в I A-2 подгруппе пациентов.

Обсуждение

Проведенные нами исследования разрешают утверждать про наличие закономерности в динамике уровня PgI_2 в сыворотке крови у больных ЦП с асцитом и ГРС, а именно: у больных ЦП с асцитом класса В прослеживается повышение уровня PgI_2 , что имеет тенденцию к нормализации при классе С у этих больных, тогда как у больных ЦП с ГРС класса В уровень PgI_2 в сыворотке крови находится в пределах нормы, а при классе С у этих больных выявляется его уменьшение в 2–2,5 раза относительно нормы. Таким образом, определение уровня PgI_2 у больных ЦП на ранних стадиях возникновения асцита может служить преддиктором формирования рефрактерного асцита, а также развития ГРС.

Кроме того, изменение в показателях БАВ с сосудосуживающим (PgF_{2a}) и вазодилатирующим (PgI_2) свойствами подтверждает факт поражения сосудистого эндотелия в больных ЦП. Устойчивое, постепенное повышение или снижение уровней PgF_{2a} и простаглицлина может свидетельствовать о прогрессирующем характере дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных ЦП и может применяться

для прогнозирования возникновения асцита, ГРС и других угрожающих для жизни осложнений ПГ. При этом, определение вазоактивных субстанций у больных ЦП может применяться для разработки эффективных методов прогнозирования, профилактики и лечения.

Следует подчеркнуть, что комплексная терапия у больных ЦП с ГРС в стадии декомпенсации заболевания с использованием АПД и ЭСУАЖ не влияет на показатели Pg в сыворотке крови. Параллельное назначение комбинированного препарата «Гепадиф» в сочетании с синбиотиком не проявляет ожидаемого положительного эффекта на показатели Pg у больных ЦП с ГРС, что достигается на начальных стадиях заболевания.

Итак, препараты, влияющие на состояние сосудистого эндотелия, следует назначать больным ЦП с резистентным асцитом (класс С) и больным ГРС в стадии субкомпенсации (класс В). На эти осложнения эффективно указывает динамика PgI_2 в сыворотке крови у больных ЦП и может быть использован, как преддиктор возникновения рефрактерного асцита и ГРС.

Выводы

1. У больных ЦП с асцитом и ГРС наблюдается нарушение уровней простагландинов в сыворотке крови, а именно – повышение показателя $\text{Pg F}_{2\alpha}$ и снижение уровня Pg I_2 при формировании рефрактерного асцита и ГРС у данных больных.
2. Эффективным методом коррекции показателей простагландинов у больных ЦП является использование синбиотика и комбинированного препарата «Гепадиф» на ранних этапах формирования асцита, что способствует профилактике резистентного к лечению асцита и ГРС.

Литература

1. Конькова М. В. Допплерографічні предиктори гепаторенального синдрому / М. В. Конькова // Науковий вісник Ужгородського університету 2009; Вип. 36: С. 23–25.
2. M. Hennenberg, J. Trebicka, A. Z. Kohistani et al. Vascular hyporesponsiveness to angiotensin II in rats with CCl (4)-induced liver cirrhosis // Eur. J. Clin. Invest. 2009; Vol. 39, № 10: 906–913.
3. A. Lugo-Baruqui, J. F. Munoz-Valle, S. Arevalo-Gallegos et al. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications // Hepatol. Res. 2010; Vol. 40, № 1: 95–104.
4. Фадеев Г. Д., Гриднев А. Е. Гепаторенальный синдром // Острые и неотложные состояния в практике врача 2009; № 5: 21.

Reference

1. Kon'kova MV Dopplerographic predictors of hepatorenal syndrome. Scientific herald of Uzhgorod University. 2009; 36: 23–25.
2. Hennenberg M, Trebicka J, Kohistani AZ et al. Vascular hyporesponsiveness to angiotensin II in rats with CCl (4)-induced liver cirrhosis. Eur. J. Clin. Invest. 2009; 39 (10): 906–913.
3. Lugo-Baruqui A, Munoz-Valle JF, Arevalo-Gallegos S et al. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications. Hepatol. Res. 2010; 40 (1): 95–104.
4. Fadeyenko GD, Gridnev AE. Hepatorenal syndrome Acute and urgent states in the practice of a doctor. 2009; 5: 21.