



**МАНЖАЛІЙ Е.Г.
МІНУХІН В.В.**

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

**Київ – 2023
ТОВ «Видавництво «Юстон»**

Е.Г. МАНЖАЛІЙ, В.В. МІНУХІН

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

для студентів вищих медичних
навчальних закладів та лікарів

Київ – 2023

УДК: 61-616.7

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), відділеннях стаціонарів терапевтичного, інфекційного, гастроентерологічного профілів та у навчальному процесі студентів вищих медичних навчальних закладів.

Рецензенти:

Мойсеєнко В.О. – кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, академік НАН ВО України

Губська О.Ю. – завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Е.Г. Манжалій, В.В. Мінухін

Гепаторенальний синдром. Диференційований підхід до лікування. // Посібник для лікарів та студентів вищих навчальних закладів для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), відділеннях стаціонарів терапевтичного, інфекційного, гастроентерологічного профілів та у навчальному процесі студентів вищих медичних навчальних закладів. / Київ, 2023 р., 20 с.

ISBN 978-617-7854-83-7.

Матеріал рекомендований для використання Вченою радою Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», протокол № 13 від 23.12.21 р.

УДК: 61-616.7

ISBN 978-617-7854-83-7

© Манжалій Е.Г., Мінухін В.В., 2023
© «Видавництво «Юстон», 2023

ПЕРЕДМОВА

Обрання тактики лікування та дослідження патогенезу ГРС, як патологічного стану, є важливими для попередження розвитку ускладнень всіх систем організму. Адже ГРС, як синдром, проявляється безпосереднім ураженням екскреторної системи, зокрема нирок, з подальшим ризиком розвитку ниркової недостатності. Особливо чутливими до виникнення ГРС є пацієнти з хронічними захворюваннями печінки.

СКОРОЧЕННЯ

HCV – вірусний гепатит С
TIPS – трансюгулярне портосистемне стентування
TNF – фактор некрозу пухлин
АДГ – антидіуретичний гормон
АТ – артеріальний тиск
ВРВ – варикозно-розширені вени
ГНН – гостра ниркова недостатність
ГРС – гепаторенальний синдром
ГТН – гострий тубулярний некроз
ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
ІЛ-1 – інтерлейкін-1
ІХС – ішемічна хвороба серця
МНО – міжнародне нормалізоване відношення
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПГ – портальна гіпертензія
ПЕ – печінкова енцефалопатія
ПН – печінкова недостатність
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СБП – спонтанний бактеріальний перитоніт
СН – серцева недостатність
СрАТ – середній артеріальний тиск
УЗД – ультразвукова діагностика
ЦП – цироз печінки

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
СКОРОЧЕННЯ	4
ВСТУП	6
Розділ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГРС	8
Розділ 2. ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ГРС	11
2.1. Мета призначеної терапії	
Розділ 3. КРИТЕРІЇ ЛІКУВАННЯ ГРС	15
3.1. Практичні рекомендації	15
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	17

ВСТУП

ГРС – патологічний стан, що проявляється функціональною нирковою недостатністю без органічних змін нирок на тлі гострої печінкової недостатності (ПН) або декомпенсованого цирозу печінки (ЦП) з асцитом.

ПН та ЦП, поширеність яких не зменшується зі зловживанням спиртними напоями населенням, із вірусним пошкодженням печінки та зростанням у всьому світі епідемії НАЖХП. [1]

Ускладнення, які пов'язані з ЦП, значно погіршують прогноз та зменшують виживаність пацієнтів:

- розвиток ПГ з ВРВ, асцитом;
- печінкова енцефалопатія;
- гіпонатріємія;
- ГРС та гепатопульмональний синдром;
- ренін-альдостеронова дисфункція;
- ГЦК.

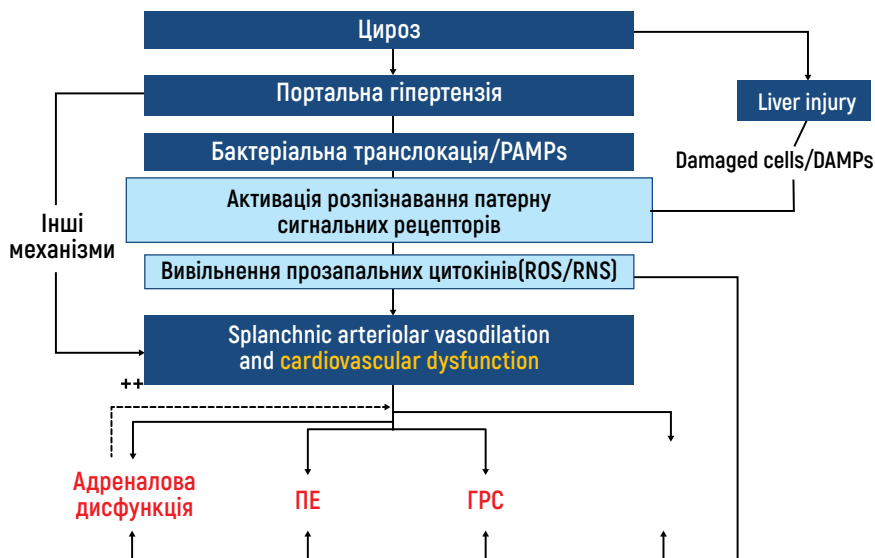


Рис. 1. Патолофізіологія декомпенсації цирозу

У хворих на ЦП, ГРС може виникати за двома сценаріями. ГРС I типу спонтанний, або внаслідок ускладнень, таких як спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), кровотеча, велике хірургічне втручання, об'ємний парацентез чи перевантаження кров'яного русла альбуміном.

ГРС I типу – це важкий стан, який розвивається швидко (показники креатиніну, як правило, перевищують 220 мкмоль/л, клубочкова фільтрація зменшується на 50% від початкової з добовим рівнем менше 20 мл/хв, спостерігається прогресуюча артеріальна гіпотензія)[2, 3].

ГРС II типу виникає у пацієнтів із декомпенсацією цирозу поступово, і може бути результатом резистентного асцити. Ниркова недостатність у таких хворих менш виражена. Креатинін сироватки не перевищує 220 мкмоль/л, відмічається помірна артеріальна гіпотензія.

Прогноз більш сприятливий, проте у хворих на ГРС II типу може розвинути ГРС I типу[4]. Без своєчасного патогенетичного лікування – несприятливий. Без застосування вазопресорів летальність при ГРС I типу наближається до 100% впродовж 2 тижнів. Тривалість життя при ГРС II типу без трансплантації печінки – 6-12 міс., при трансплантації 5-річна виживаність досягає 60%.

Предиктори розвитку ГРС — резистентний асцит, швидкий рецидив асцити після парацентезу, інтенсивне діуретичне зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі, прогресуюче зниження клубочкової фільтрації, гіпонатріємія, СПБ, високий рівень реніну плазми крові та відсутність гепатомегалії, підвищення рівня сироваткового креатиніну, азоту та сечовини при осмоляльності крові нижче сечі.

Зазвичай відзначається систолічна артеріальна гіпотензія (< 80 мм рт. ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на ЦП може інфекція (приблизно у 50% хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну та хірургічні втручання[4,5,6].

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГРС

В основі розвитку ГРС лежить зменшення ниркового кровотоку через вазоконстрикцію ниркових судин і вазодилатацію більшості паренхіматозних органів. Морфологічно нирки при ГРС майже не змінені, за винятком скорочення мезангіальних клітин. Сучасні пояснення нерівномірного кровопостачання ґрунтуються на дослідженнях показників рівнів вазоконстрикторів і вазодилаторів у регіонарних кровоносних судинах[7,8,9].

У хворих на ЦП у крові збільшується рівень глюкагону, який пригнічує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів та ангіотензину II, що призводить до вазодилатації та зменшення системного артеріального тиску. У відповідь на це нирки компенсаторно збільшують продукцію вазоконстрикторів, які на початкових стадіях захворювання компенсують системну гіпотензію, але при прогресуванні ПН та розвитку ускладнень ЦП, виникає стійка ренальна вазоконстрикція.

Дефіцит кровопостачання нирок призводить до ще більшого викиду вазоконстрикторів у систему кровообігу. Системна вазодилатація патологічно активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), наслідком чого є спричинений ангіотензином II спазм еферентних артеріол ниркового клубочка[10].

Крім РААС, реакцією на системну гіпотензію є збільшення секреції вазопресину – антидіуретичного гормону (АДГ). Останній через V1-рецептори спричиняє вазоконстрикцію (більшою мірою, внутрішніх органів, ніж ниркову), а через V2-рецептори збільшує каналцеву реабсорбцію води, що призводить до розвитку ще одного з проявів прогресуючого ЦП із резистентним асцитом – дилуційної гіпонатріємії.

Таким чином, активація РААС, симпатичної нервової системи та збільшення секреції АДГ є гомеостатичним механізмом, спрямованим на забезпечення адекватного перфузійного тиску в пацієнтів з ЦП[4, 9, 11].

Дослідницькою групою Міжнародного клубу з вивчення асциту опубліковано такі діагностичні критерії ГРС (Salerno, 2007 р.):

- рівень сироваткового креатиніну >133 мкмоль/л;
- не відмічається зниження рівня сироваткового креатиніну <133 мкмоль/л після дводенної відміни діуретиків на тлі ін-

фузійної терапії альбуміном (рекомендована доза альбуміну – 1 г/кг маси тіла на добу до максимальної 100 г/добу);

- відсутність інших причин для розвитку ниркової недостатності: шок, сепсис, поліорганна недостатність, гіповолемія внаслідок екстраренальних втрат, використання нефротоксичних агентів;
- відсутність паренхіматозних захворювань нирок, що проявляються протеїнурією >500 мг/день, мікрогематурією (>50 еритроцитів у полі зору) та/або змінами структури та судинної архітекτονіки нирок на УЗД;
- наявність ЦП з асцитом [12].

Критерії діагностики ГРС:

- підвищений рівень креатиніну в крові, обов'язково гіпонатріємія, помірна гіперкаліємія;
- аналіз сечі без суттєвих патологічних змін;
- відсутність діуретичної відповіді на введення рідини є спільною для ГРС і гострого канальцевого некрозу, що знижує цінність цього діагностичного критерію;
- при гострому тубулярному некрозі концентраційна функція нирок – низька, підвищується екскреція натрію з сечею. Стан є потенційно зворотним[4, 12].

Підтверджує діагноз ГРС позитивна відповідь на введення вазоконстрикторів з альбуміном.

ГРС доводиться диференціювати з гострим тубулярним некрозом (ГТН), нефритом, важкими ендо- та екзогенними інтоксикаціями (сепсис, лептоспіроз, холангіт, отруєння гепатонекротоксинами), гіперазотемією та олігоанурією при декомпенсації серцевої недостатності.

Деякі хвороби мають одночасно прояви ураження як печінки, так і нирок:

- амілоїдоз,
- саркоїдоз,
- системний червоний вовчак,
- синдром Шегрена,
- неалкогольний стеатогепатит при цукровому діабеті,
- полікістоз,
- «шокова» печінка, «шокова» нирка,

- сепсис,
- поліорганна недостатність[4, 8, 13].

Вченими було проведено ретроспективне дослідження, в якому співставлені дані морфологічного дослідження нирок у пацієнтів, померлих від ЦП, із клінічними даними, що характеризують ниркову недостатність. Для вивчення факторів ризику та оцінки поширеності варіантів пошкодження нирок у стаціонарних хворих на ЦП, які померли, був зроблений ретроспективний аналіз 142 медичних карт (за 2008-2010 рр.), а також 70 секційних випадків за даними архіву служби медичних судових експертиз.

Як показав аналіз посмертного морфологічного дослідження, в 96 випадках (45,3%; 95% довірчий інтервал (ДІ): 38,5-52,3) мав місце ГТН, в тому числі серед пацієнтів, які померли в стаціонарі – у 70 (49,3%; 95% ДІ: 40,8-57,8), амбулаторних у 26 (37,1%; 95% ДІ: 25,9-49,5). Такі результати демонструють високу поширеність серед померлих пацієнтів на ЦП саме варіантів структурного пошкодження нирок[14].

Науковці показали, що з 70 випадків ГТН, виявлених на автопсії, в 54 (77%) при житті був діагностований ГРС, в 11 (16%) хронічний пієлонефрит або інтерстиціальний нефрит.

Встановлено, що у 5 (7%) пацієнтів з ГТН при біохімічному дослідженні крові порушення азотовидільної функції нирок не виявлялися, що, можливо, було обумовлено ступенем і поширеністю ГТН. Фактично така ситуація відображає інтерпретацію азотемії при відсутності даних морфологічного дослідження нирки.

Тобто клінічно, відповідно великим критеріям міжнародного клубу з вивчення асцити, встановлювався ГРС, а морфологічно виявлявся ГТН. Встановлення причини гострого пошкодження нирок є важливим і визначає тактику лікування. Дані вчених підтверджують поширеність ГТН з одного боку, і складність прижиттєвого розмежування структурного ураження нирок (ГТН) і функціонального (ГРС).

Відомо про покращення стану після трансплантації печінки навіть у пацієнтів, які отримували ниркову замісну терапію. Однак прогноз виживання залежить, все ж таки, від форми пошкодження нирок функціональне (ГРС) або структурне (ГТН).

ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ГРС

Метою лікування ГРС має бути нормалізація гемодинаміки. Завданням консервативного лікування є збільшення ОЦК та зменшення патологічної вазодилатації.

Нормалізація гіперкаліємії. Покрокова терапія:

- 1) припинення введення діуретиків;
- 2) в/в введення альбуміну (початкова доза – 1 г/кг протягом 2 діб, максимально – 100 г/добу, потім 20-40 г/добу);
- 3) за необхідності – парацетез;
- 4) за відсутності діурезу 12 год. – проведення терапії на основі препаратів із групи системних вазоконстрикторів або діалізу [4, 9, 16].

Обґрунтуванням призначення системних вазоконстрикторів є вазодилатація судин паренхіматозних органів, що призводить до системної гіпотензії та, як наслідок, ниркової вазоконстрикції, зменшення перфузії нирок.

Серед існуючих системних вазоконстрикторів перевага надається терліпресину – синтетичному аналогу вазопресину.

Терліпресин зменшує портальну гіпертензію. Застосовують в/в у вигляді монотерапії або в комбінації з альбуміном, починають із 0,5 мг в/в кожні 4-6 год. За відсутності зменшення креатиніну, дозу поступово збільшують протягом кількох діб до 2,0 мг кожні 4-6 год. Максимальна добова доза – 12 мг. Максимальний термін лікування – 14 діб.

Препарат значно зменшує депонування крові в паренхіматозних органах і покращує ниркову перфузію, що проявляється зниженням рівня сироваткового креатиніну до клінічно допустимих показників (близько 150-170 мкмоль/л) у 60-75 % випадків [17, 18, 19].

Терапія терліпресином припиняється після 4-денної відсутності ефекту та може бути продовжена тільки тим пацієнтам, у яких спостерігається зниження сироваткового креатиніну <170 мкмоль/л [17, 18, 19].

Оскільки терліпресин може спричиняти ішемію органів, він протипоказаний пацієнтам з ІХС, облітеруючими захворюваннями периферійних судин і цереброваскулярною патологією. Під час терапії терліпресином відслідковують появу аритмії та ознаки

абдомінальної чи церебральної ішемії. Якщо терліпресин недоступний або протипоказаний, альтернативою може бути застосування інших вазоконстрикторів [5,20].

Вазопресин вводять шляхом постійної інфузії, починаючи з дози 0,01 ОД/хв, за потреби поступово збільшуючи до 0,8 ОД/хв. Титрують до збільшення СрАТ на 10 мм рт.ст. відносно початкового, або до досягнення значень >70 мм рт.ст. Норадреналіном проводять безперервну інфузію від 0,5 до 3,0 мг/год., титрують до збільшення СрАТ на 10 мм рт.ст., відносно початкового, або до досягнення значень >70 мм рт.ст. [3, 4, 12].

Мідодрин призначають по 2,5 мг 2-3 рази на добу перорально. Максимальна добова доза – 12,5 мг на добу. Намагаються досягнути збільшення СрАТ на 15 мм рт.ст. відносно початкового. Октреотид призначають від 100 до 200 мкг п/ш 3 рази на день, або 25 мкг болюсно з наступним в/в введенням 25 мкг/год. [4, 15].

ГРС часто буває наслідком кровотечі (гіповолемії) і/або інфекції, тому потрібен ефективний контроль цих чинників. Небезпечним є швидке введення концентрованого розчину альбуміну, що може призводити до суттєвого збільшення ОЦК та спричиняти набряк легень, особливо в пацієнтів із скомпрометованими легенями та серцевими вадами чи СН.

Під час інфузії вазоконстрикторів та альбуміну необхідно контролювати центральний венозний тиск та проводити моніторинг АТ, ЧСС, темпу діурезу та балансу рідини (введено-виведено) [16, 21, 22].

Мета призначеної терапії:

1. Елімінація факторів, які призводять до хронічного пошкодження печінки:
 - протівірусна терапія;
 - відмова від прийому алкоголю;
 - усунення біліарної обструкції;
 - зниження активності автоімунного процесу;
 - корекція метаболічних порушень;
 - припинення прийому гепатотоксичних препаратів;
 - корекція метаболізму металів у хворих з гемохроматозом і хворобою Вільсона.

2. Супресія запалення — нейтралізація прозапальних цитокінів за допомогою блокади рецепторів (антагоністи рецептора ІЛ-1, антагоністи TNF).
3. Специфічна антифібротична та антиангіогенна терапія.
4. Зниження активності зірчастих клітин.
5. Антиоксиданти.
6. Нормалізація електролітів.

У пацієнтів на гемодіалізі Farese та ін. повідомляють, що інгібування ферменту 11-гідроксистероїддегідрогенази типу 2 гліциризиновою кислотою, активною сполукою солодки, знижує концентрацію калію в сироватці крові та частоту гіперкаліємії шляхом посилення втрати калію в кишечнику. Ця знахідка може стати важливим інструментом для переддіалісної корекції $[K^+]$ у хворих, яким загрожує гіперкаліємічна аритмія[23].

В дослідженні було прослідковано вплив гліциризину (200 мг/кг на добу) на функцію нирок шляхом регуляції аквапорину 2 на моделях з гострою нирковою недостатністю, спричиненою гентаміцином (100 мг/кг на добу). Поліурія у цьому випадку була пов'язана зі зниженням регуляції ниркового аквапорину 2 у мозковому та корковому шарах.

Введення гліциризину відновило експресію аквапорину 2 з паралельними змінами у добовому діурезі.

Зміни функціональних параметрів нирок, такі як кліренс креатиніну та осмоляльність сечі, що супроводжують гостру ниркову недостатність, також частково були скореговані після введення гліциризину.

Гістологічні зміни у нирках при ГНН, спричиненої гентаміцином, також були нівельовані під час лікування гліциризином.

Наведені вище дані свідчать про те, що лікування гліциризином може полегшити ураження нирок, спричинене гентаміцином [24].

Накладання TIPS (Трансюгулярне портосистемне стентування) рекомендоване як варіант лікування ГРС II типу у пацієнтів із резистентним асцитом, які потребують об'ємного парацентезу. Це покращує перебіг резистентного асциту та функції нирок, але не впливає на тривалість життя.

В - Транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування

↑ Збільшений ризик виникнення печінкової енцефалопатії

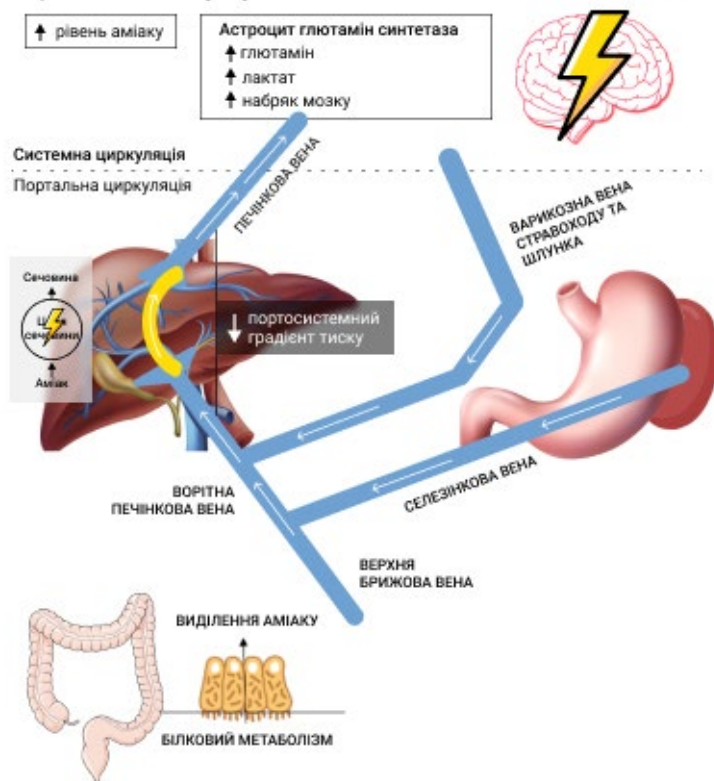


Рис. 2. Трансґюлярне портосистемне шунтування модифіковане
(за P. Schindler, 2020)

У пацієнтів із ГПС І типу TIPS може покращити функцію нирок і тривалість життя. Існують дані про застосування TIPS як терапії першої лінії у пацієнтів із ГПС І типу. TIPS не рекомендується накладати хворим із важкою ПН, що проявляється гіпербілірубінемією >85 мкмоль/л, із МНО >2 , оцінкою за Child-Pugh >11 , наявною печінковою енцефалопатією або важкою серцево-легеневою недостатністю[25].

Рекомендується ізольована трансплантація печінки пацієнтам із ГРС I типу не пізніше 4-х тижнів від маніфестації процесу або трансплантація комплексу печінка-нирки пацієнтам, в яких ризик відновлення функції нирок дуже низький[26].

КРИТЕРІЇ ЛІКУВАННЯ ГРС

ГРС вважається вилікуваним, якщо рівень сироваткового креатиніну стає нижче 133 мкмоль/л. Неповне вилікування розцінюється при перевищенні референтного значення креатиніну після лікування, але при цьому він складає не більше 50% від початкового рівня. Відсутність ефекту лікування діагностується, якщо рівень сироваткового креатиніну більше 133 мкмоль/л або на 50 % перевищує початкове значення[21].

Намагатися попередити розвиток ГРС потрібно щоразу, коли для цього є реальні можливості. Наприклад, при СБП слід призначити 20% розчин альбуміну з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла в день постановки діагнозу СБП і по 1 г/кг в наступні 2 доби. Це дозволяє знизити частоту розвитку ГРС від 30% до 10% і покращує показники виживаності. При прогресуванні алкогольного гепатиту призначення 400 мг/добу пентоксифіліну перорально протягом 1 міс. зменшує частоту виникнення ГРС з 35% до 8%, а ризик смерті з 46% до 24%.

Практичні рекомендації

Підвищує ефективність лікування ГРС додавання якісної нутритивної підтримки. Саплемент Віусід з імуномодуючою, протівірусною та антиоксидантною дією, який містить велику кількість компонентів, включаючи тритерпенові сапоніни, флавоноїди, ізофлавоноїди і халкони, при цьому гліциризинова кислота зазвичай вважається основним біологічно активним компонентом. Віусід – натуральний продукт, що складається з безпечних природних речовин та має широкий спектр дії на всі ланки патогенезу. Сприяє відновленню порушених функцій імунної системи (активація імунорегуляторних клітин, стимуляція фагоцитозу, посилення продукції антитіл), нормалізації обміну речовин, нейтралізації негативної дії вільних радикалів.

Віусід, який містить в своєму складі гліциризин, збільшує показник виживаності і зменшує прогресування захворювання при декомпенсованому цирозі, обумовленому гепатитом С (рандомізоване контрольоване дослідження). Результати плацебо-контрольованого дослідження застосування Віусід у хворих з декомпенсованим цирозом печінки, обумовленим гепатитом С, були

опубліковані в одному з найавторитетніших світових журналів BMJ. При застосуванні Віусіду впродовж 2-х років: в 3 рази знижувався ризик смерті в порівнянні з використанням плацебо, у 6 разів знижувався ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми, в 2 рази знижувався ризик прогресування захворювання[27].

Віусід проявив протівірусну активність, зокрема в лікуванні вірусу гепатиту С *in vitro*. В дослідженні було доведено анти-HCV ефекти гліциризину, який міститься в складі Віусіду, крім того, гліциризин націлений на стадію вивільнення інфекційних частинок HCV з інфікованих клітин. Ці дані вказують на роль гліциризину в комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним гепатитом С[28].

План лікування Віусідом передбачає 1 саше 3 рази на день. Тривалість застосування – від 10 днів до 3 місяців. Перед застосуванням, порошок Віусіду розчиняється в невеликій кількості (100 мл) води.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sood. J Clin Exp Hepatol. 2019;9:484. Wolf. Medscape. emedicine.medscape.com/article/185856-overview?src=emailthis#a4.
2. Манжалій А. Г., Никула Т. Д. Гепаторенальний синдром у хворих з цирозом печінки: питання діагностики та лікування // Актуальні проблеми нефрології. – К. «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця», 2017 – № 4. – С. 35 - 45.
3. Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Гепаторенальный синдром: практические рекомендации по диагностике и лечению // Журнал Альманах клинической медицины Вып. академии, 2004. – 96 с.
4. Стельмашук В.П. Гепаторенальний синдром. // Рациональна фармакотерапія хронічних захворювань печінки. Довідник для практикуючих лікарів. Під загальною редакцією Щербиніної М.Б. – К.: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України». – 2015. – С.292-301.
5. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- 2015. – №2 – С. 11-17.
6. Martinez M.O., Harlan S., Renuga V., et al. Hepatorenal Syndrome: Are We Missing Some Prognostic Factors? // Dig. Dis. Sci. – 2011.
7. Лопаткина Т.Н., Краснова Т.Н. Поражение почек при хронических заболеваниях печени // Клиническая гепатология. – 2016. – № 3. – С. 15-21.
8. Пиманов С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома // СопвШит Medicum. Гастроэнтерология. – 2008. – №8. – С. 67-72.
9. Wadei H.M., Mai M.L., Ahsan N., Gonwa T.A. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006.- n. 1. – P. 1066-1079.
10. Wu X.X., Zheng Z.X., Liu Z.L., et al. Correlative study between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and hepatorenal syndrome. 2005; 17(2): 121-123
11. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Marie C., et al. 1-7 Angiotensin is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor // Mas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 8258- 8263.
12. Salerno F., Gerbes A., Gines P., et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. // Gut.- 2007, Vol.56. – P. 1310-1318.
13. Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. и др. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипессина // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 18 (4).
14. Лабудзинский Д.О., Д.И.Гавриленко, Е.М. Бака, Э.Г. Манжалий. Подход к терминальной стадии заболевания печени как к многогранной про-

- блеме // Мат. конф. Европейской организации по изучению печени (EASL) // Здоров'я України. – 2015. – №4 (38). – С. 44-46.
15. *Wong F.* The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 12. – P.711-719. [Medline].
 16. *Srivastava S., Madan K., Prakash S., et al.* A Randomized Controlled Trial of Terlipressin and Albumin Versus Albumin, Low Dose Dopamine and Frusemide in Hepatorenal Syndrome // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2011. – Vol. 1 (Suppl. 1). – P. 23–24.
 17. *Angeli P.* Terlipressin for Hepatorenal syndrome: Novel strategies and future perspectives // *Front. Gastrointest. Res.* – 2011. – Vol. 28. – P. 189-97.
 18. *Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.* A Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 44. – P. 694.
 19. *Velez JC, Nietert PJ.* Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58. – P. 928.
 20. *Gines P., Guevara M.* Good news for hepatorenal syndrome // *Hepatology.* - 2002 Vol. 36. – P. 504-506.
 21. *Boyer T.D., Sanyal A.J., Garcia-Tsao G., et al.* Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 315–321.
 22. *Uriz J., Gardenas A., Sort P. et al.* Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 43-48.
 23. *Kidney International* (2009) 76, 811 – 812. doi: 10.1038/ki.2009.282
 24. *Sohn EJ, Kang DG, Lee HS.* Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Pharmacol Toxicol.* 2003 Sep;93(3): 116-22
 25. *Curdenas A.* Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 460-467.
 26. *Wong F., Pantea L., Shinderman K.* Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 55-64.
 27. *Vilar Gomez E, Sanchez Rodriguez Y, Torres Gonzalez A, Calzadilla Bertot L, Arus Soler E, Martinez Perez Y, Yasells Garcia A, Abreu Vazquez Mdel R.* Viusid, a nutritional supplement, increases survival and reduces disease progression in HCV-related decompensated cirrhosis: a randomised and controlled trial. *BMJ Open.* 2011 Jan 1;1(2):e000140. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000140. PubMed PMID: 22021873; PubMed Central PMCID: PMC3191588.
 28. *Yoshihiro Matsumoto* Antiviral Activity of Glycyrrhizin against Hepatitis C Virus In Vitro. Published online 2013 Jul 18. doi: 10.1371/journal.pone.0068992.

Е.Г. МАНЖАЛІЙ, В.В. МІНУХІН

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

для студентів вищих медичних навчальних закладів та лікарів

Рецензенти:

Мойсеєнко В.О. – доктор медичних наук, професор,
академік НАН ВО України

Губська О.Ю. – доктор медичних наук, професор

Підписано до друку 27.02.2023. Формат 60х84 1/16.

Папір офс. № 1. Гарнітура PragmaticaC.

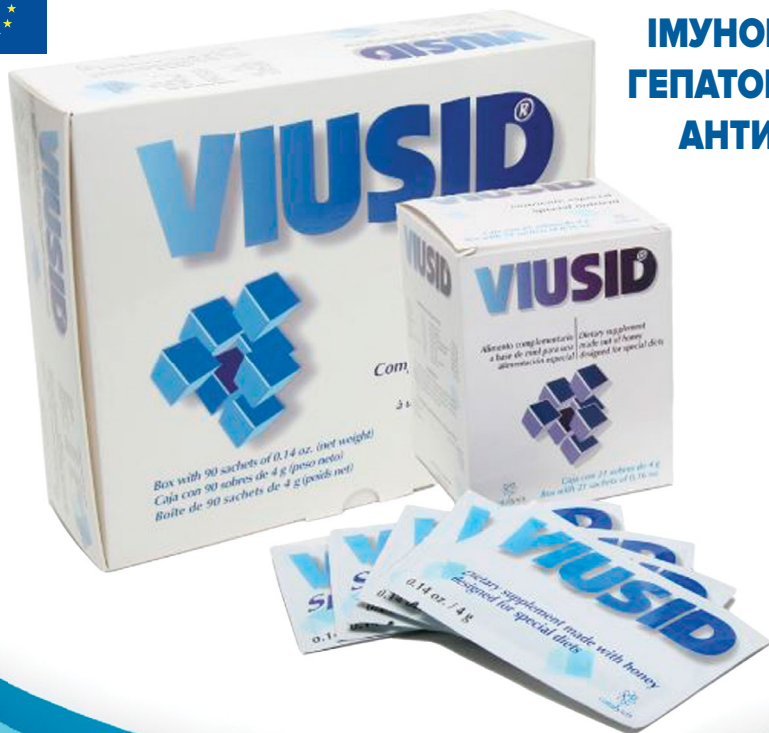
Ум. друк. арк. 1,16. Обл.-вид. арк. 1,25.

Тираж 500 прим. Замовлення № 27022023.

Надруковано в ТОВ “Видавництво “Юстон”

01034, м. Київ, вул. В. Липинського, 2/16 (метро Золоті Ворота) тел.: 044-360 2266
моб.: 063-077 2999, моб.: 067-500 5545, моб.: 094-924 92 66 www.yuston.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців,
виговлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 4973 від 09.09.2015 р.



**ІМУНОКОРРЕКТОР
ГЕПАТОПРОТЕКТОР
АНТИОКСИДАНТ**

**Фармаконутрітивна підтримка,
заснована на комплексі компонентів,
що мають виражений синергізм**

catalysis.com.ua