

ОСТРЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

С. И. Пиманов

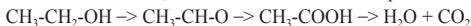
Введение. Определение

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) – это остро развивающаяся, вызванная приемом большой дозы алкоголя болезнь печени. Гистологическая картина ОАГ характеризуется преимущественно нейтрофильной инфильтрацией. Как правило, имеется фоновое хроническое алкогольное поражение печени – стеатогепатит или цирроз.

Острый алкогольный гепатит возникает, когда поступление алкоголя значительно превышает скорость его метаболизма и такое несоответствие имеет место в течение нескольких дней или недель. Скорость метаболизма этианола в организме человека составляет 90-120 мг/кг массы тела в час. По данным отечественных ученых доза алкоголя 4-8 г/кг и концентрация этианола ≥ 3.5 г/л в крови являются смертельными для человека [1]. В фундаментальном руководстве по гепатологии Е. Kuntz и Н.-Д. Kuntz (2006 г.) указана несколько иная летальная доза – 2.0-3.5 г/кг массы тела или концентрация алкоголя в крови: от 3.1 до 5.6% [2]. Различия летальных доз связаны с генетическим полиморфизмом изоформ ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя (прежде всего, алкогольдегидрогеназы и ацетальдегидогеназы), внутри популяции и между различными популяциями.

Патогенез

Как известно, метаболизм алкоголя происходит в несколько этапов: 1) окисление этианола до ацетальдегида; 2) окисление ацетальдегида до уксусной кислоты; 3) образование из ацетата ацетил-коэнзима А, окисляющегося в цикле Кребса до воды и углекислого газа. [1].



Ацетальдегид и этиловый спирт вызывают оксидативный стресс, стимулируют перекисное окисление липидов, повышают кишечную проницаемость, в результате чего уровень бактериального липополисахарида (LPS) в притекающей в печень крови резко возрастает. LPS активирует купферовские клетки печени. В результате всех перечисленных патологических изменений резко возрастает продукция цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли α (TNF- α), провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) и других регуляторов, многие из которых продуцируются купферовскими клетками (в том числе нуклеарный фактор кинна – NF-кБ, трансформирующий фактор роста β – TGF- β). Закономерным результатом цитокинового «взрыва» является инфильтрация печеночной паренхимы нейтрофильными гранулоцитами, что в конечном итоге вызывает повреждение печени [3].

Оценка степени тяжести

По данным одного из наиболее обширных обзоров, где проанализированы результаты лечения 721 больных ОАГ, общий уровень смертности составил 40% [4]. Смертность больных при ОАГ определяется тяжестью течения заболевания. При уровне билирубина менее 100 мкмоль/л ОАГ расценивается как легкий. При этом выживаемость в течение 1 мес составляет 100%, а 3-летняя выживаемость – 78% [5]. Если на 6-9 день лечения глюкокортикоидами (ГКС) уровень билирубина падает на 25% и более, 1-месячная выживаемость близка к 100%, а 2-месячная составляет 89%, в то время как у пациентов без снижения уровня билирубина – 63% и 42% [6].

Существует ряд прогностических коэффициентов, которые отражают степень тяжести ОАГ. Определение прогностического коэффициента имеет также значение для выбора тактики лечения, прежде всего, при решении вопроса о необходимости применения ГКС.

Коэффициент Мэддрея

Дискриминантная функция, или коэффициент Мэддрея [7] рассчитывается по формуле:

$$\Delta\Phi_M = 4,6 \times (\text{протромбиновое время у больного} - \text{протромбиновое время контроля}) + \\ \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл).}$$

Если билирубин оценивается в мкмоль/л, формула дискриминантной функции Мэддрея приобретает несколько иной вид:

$$\Delta\Phi_M = 4,6 \times (\text{протромбиновое время у больного} - \text{протромбиновое время контроля}) + \\ (\text{уровень сывороточного билирубина (мкмоль/л)} / 17,1)$$

У больных с коэффициентом Меддрея более 32 вероятность летального исхода при настоящем обследовании может превышать 50%. Леченные плацебо пациенты с $\text{ДФ}_M > 32$ выживают в течение 28 дней только в 25% случаев, а при $\text{ДФ}_M \leq 3$ 2 – в 83-100% случаев.

MELD индекс

Как альтернатива ДФ_M был предложен прогностический индекс [8], учитывающий билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) и креатинин сыворотки крови (Mayo End-stage Liver Disease – MELD):

$$\text{MELD индекс} = 3,8 \times \log_{10} \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)} + 11,2 \times \log_{10} \text{MNO} + 9,6 \times \log_{10} \text{уровень сывороточного креатинина (мг/дл)}$$

Если MELD индекс больше или равен 11, вероятность смерти в ближайшее время (месяц) составляет 50%, как и при ДФ_M более 32, но чувствительность и специфичность такого прогноза в первом случае 86% и 81%, а во втором составляют 86% и 48% соответственно. При MELD индексе менее 11 в течение месяца выживает 96% больных.

Оценка по венозному градиенту

Возможно прогнозирование исхода острого алкогольного гепатита по градиенту венозного давления в правой печеночной вене. Если этот градиент менее или равен 22 мм.рт.ст. (норма: 1-5 мм.рт.ст.), погибает только 13% больных, если больше – 66% [9]. По понятным причинам, связанным с трудоемкостью инвазивной процедуры, этот метод не нашел применения в практике.

Оценка по GAHS

Недавно была предложена система Глазго оценки алкогольного гепатита (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS), предполагающая суммирование баллов с учетом возраста, количества лейкоцитов периферической крови, мочевины и отношения протромбинового времени (табл.).

Таблица. Система Глазго оценки алкогольного гепатита (GAHS)

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст	<50	≥50	
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	<15	≥15	
Мочевина (ммоль/л)	<5	≥5	
Отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени здорового	<1,5	1,5-2,0	>2
Билирубин (мкмоль/л)	<125	1,25-2,50	>250

Если в сумме число баллов по шкале GAHS > 9 , только 46% больных выживают к 28-му дню и 40% к 84-му дню, при оценке по шкале $\text{ДФ}_M (\geq 32)$ – 71% и 62% соответственно. В группе анализируемых пациентов ГКС, пентоксифиллин и антиоксиданты не применялись [10]. Как следует из сравнения результатов исследований, система выделения больных с неблагоприятным прогнозом GAHS является более точной, чем ДФ_M , однако последняя проще и используется чаще.

Оценка по модели Lille

Группа исследователей из французского города Лилль в 2007 г. предложила регрессионную функцию, которая позволяет при значении менее 0,45 прогнозировать 6-месячную выживаемость у 25% больных, что недоступно другим моделям оценки тяжести ОАГ [11].

Конечная регрессионная функция (R Lille model) включает 6 слагаемых, колеблется в пределах от 0 до 1 и выглядит следующим образом:

$$\text{R Lille model} = 3,19 - 0,101 \times (\text{возраст в годах}) + 0,147 \times (\text{альбумин в день поступления в г/л}) + 0,0165 \times (\text{сывороточный билирубин в мкмоль}) + 0,206 \times (\text{наличие почечной недостаточности – 0 или 1}) + 0,0065 \times (\text{сывороточный билирубин в день поступления в мкмоль}) + 0,0096 \times (\text{протромбиновое время в сек})$$

* – отсутствие почечной недостаточности считается при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин, в таком случае в формуле устанавливается коэффициент, равный 0. При превышении вышеуказанных величин определяется почечная недостаточность и устанавливается коэффициент 1.

Оценка по модели ABIC

Испанские специалисты предложили шкалу оценки тяжести и прогноза ОАГ, которую назвали ABIC по аббревиатуре ключевых показателей: *Age* – возраст, *serum Bilirubin* – сывороточный билирубин, *INR* – МНО, *serum Creatinine* – сывороточный креатинин [12].

ABIC model = [(возраст в годах \times 0,1) + (сывороточный билирубин в мг/дл \times 0,08) +
+ (сывороточный креатинин в мг/дл \times 0,3) + (МНО \times 0,8)]

Конечное значение суммарного коэффициента колеблется в пределах от 4,9 до 12,26. Использование граничных точек 6,71 и 9,0 позволяет разделить больных с низким (выживаемость равна 100% при коэффициенте менее 6,71), средним (выживаемость – 70% при коэффициенте от 6,71 до 9,0) и высоким риском смерти (выживаемость – 25% при коэффициенте более 9,0) в течение 90 дней.

Небольшая примесь суррогатов в употребленном алкоголе резко повышает его токсичность: следовые концентрации изопропанола и пропанол (<0,1 г/л) уменьшают активность алкоголь-дегидрогеназы в 1,3 и 3,0 раза соответственно [1]. Поэтому отравление суррогатами алкоголя ухудшает прогноз.

Диагностика

Клинические проявления

Клинические проявления острого алкогольного поражения печени могут быть различными – от безжелтушных форм с наличием повышения температуры тела и недомоганием при легкой форме до фатальной печеночной недостаточности и комы при фульминантном гепатите.

Все пациенты имеют алкогольный анамнез. Наиболее характерными симптомами ОАГ являются лихорадка, желтуха или желтушность склер, отсутствие аппетита, тошнота, болезненность в правом подреберье, слабость, увеличение печени, энцефалопатия. При холестатическом варианте, который не является частым, появляется кожный зуд.

Если имеется исходный цирроз печени, то можно обнаружить дополнительные характерные признаки: сосудистые звездочки на верхней части туловища, нарушение трофологического статуса со снижением массы тела, спленомегалию, варикозное расширение подкожных вен на передней поверхности живота.

Регулярно злоупотребляющие алкоголем индивидуумы около половины суточной энергетической потребности черпают из алкоголя. Поэтому практически все пациенты, злоупотребляющие алкоголем, имеют трофологическую недостаточность. Показателем содержания жира в организме является толщина кожной складки над трицепсом (КЖСТ) на уровне середины плеча, которая отражает содержание жира в организме. Дефицит жиров имеется, если: у мужчин КЖСТ < 9,5 мм, а у женщин КЖСТ < 13 мм.

После прекращения употребления алкоголя симптоматика может нарастать еще несколько дней.

Лабораторная диагностика

При лабораторном исследовании общего анализа крови наиболее характерным признаком является лейкоцитоз за счет нейтрофилеза. Увеличенное в 2-5 раз абсолютное количество полисегментоядерных лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, отражает тяжесть заболевания. Повышенное абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови ($>5.5 \times 10^9/\text{л}$) хорошо коррелирует с нейтрофильной инфильтрацией печени [5]. Увеличение среднего объема эритроцитов является маркером хронического злоупотребления алкоголя.

При тяжелых формах ОАГ необходим контроль уровня глюкозы крови из-за возможности гипогликемии. Кроме того, при тяжелых формах ОАГ необходим контроль и коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния. Возможно снижение объема циркулирующей жидкости, алкогольный кетоацидоз или респираторный алкалоз.

Характерно повышение уровня сывороточного билирубина, который, как указывалось ранее, коррелирует в определенной мере со степенью тяжести заболевания. Характерен синдром цитолиза с повышением уровней сывороточных аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). При гибели более 1 г гепатоцитов (более 170 млн клеток) в сыворотке крови повышается уровень АЛТ. Но при алкогольном стеатозе имеется дефицит витамина В6, который необходим при синтезе АЛТ, вследствие чего определяется низкий уровень АЛТ. Повышение уровня АЛТ отражает менее глубокое поражение гепатоцита – «цитоплазматический фермент». АСТ отражает более глубокое поражение гепатоцита – «митохондриальный фермент». Если АСТ < АЛТ (коэффициент ДеРитиса < 1) имеет место воспалительный тип поражения гепатоцитов. Если АСТ > АЛТ (коэффициент ДеРитиса > 1), имеется более глубо-

кое поражение – некротический тип повреждения гепатоцитов. Если АСТ/АЛТ (коэффициент ДеРитиса) > 2 – тяжелое алкогольное поражение (или злокачественное), > 4 – фульминантный гепатит [2].

Повышенный уровень γ -глутамилтранспептидазы является маркером хронического злоупотребления алкоголем, также этот фермент в сыворотке крови повышается при синдроме холестаза и цитолизе.

Из-за снижения белково-синтетической функции печени падает уровень протромбина.

Также обнаруживаются все изменения, характерные для цирроза печени, если таковой являлся фоновым заболеванием.

Инструментальная диагностика

Основной задачей является дифференциальный диагноз с механической желтухой. Для этого необходимо провести ультразвуковое исследование и убедиться при ОАГ в отсутствии расширения внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков. При ультразвуковом исследовании определяется также увеличение печени и возрастание скорости кровотока в печеночной артерии.

При исходном стеатогепатите паренхима печени диффузно повышенной эхогенности. Если ОАГ развился на фоне цирроза печени, определяются его признаки, зависящие от стадии процесса: уменьшение правой доли, увеличение квадратной и левой долей, бугристая поверхность и узлы регенерации, увеличение селезенки, расширение портальных сосудов и отсутствие уменьшения диаметра верхней брыжеечной и селезеночной вен на выдохе, наличие порто-венозных коллатералей, замедление портального кровотока, асцит и гипоальбуминемический отек стенки желчного пузыря.

Больным показано эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которое нередко выявляет эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, портальную гастропатию или варикозное расширение вен пищевода.

Лечение

Лечение ОАГ является многоплановым и направлено на патогенетические механизмы развития процесса, а также на профилактику осложнений как текущего, так и фонового поражения печени. Разумеется, требуется полное исключение приема алкоголя. При легких формах ОАГ требуется только симптоматическое лечение.

Полноценное питание

Пациент должен обязательно получать полноценное питание с энергетической ценностью пищи более 2000 ккал в сутки (30 ккал/кг), достаточным содержанием витаминов и количеством белка 1-1.5 г на кг массы тела. При анорексии применяется энтеральное зондовое и/или парентеральное питание [13].

Глюкокортикоиды

ГКС обеспечивают многоплановое воздействия на патогенез ОАГ. Отношение к ГКС при лечении ОАГ остается неоднозначным. Еще в 1998 г. Американская Коллегия Гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) рекомендовала применять ГКС в случае тяжелых ОАГ при ДФ_M более 32 [14]. Доза ГКС следующая: 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона внутрь в течение 4 нед, в последующем дозу снижают на 5 мг каждые 5 дней. Особенно показаны ГКС при энцефалопатии, при поступлении в стационар в первые дни заболевания. При легких формах ОАГ польза от ГКС не отмечена. Отсутствие снижения уровня билирубина к 7-му дню лечения ГКС является показанием для отмены ГКС [3].

Противопоказаниями для назначения ГКС являются желудочно-кишечные кровотечения, сепсис и другие острые воспалительные заболевания, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром, вирусный гепатит, острый панкреатит [3, 15]. Подчеркивается необходимость исключения какого-либо септического состояния и подтверждение ОАГ вплоть для чрескожной трансьюгуральной биопсии печени перед назначением ГКС. Следует учитывать, что у отдельных пациентов с алкогольными поражениями печени скрыто протекает туберкулез, который может прогрессировать после назначения ГКС. В одном из последних обзоров показано отсутствие повышения выживаемости в целом при ОАГ в случае применения ГКС, однако в подгруппе с ДФ_M более 32, особенно с энцефалопатией, выживаемость была достоверно выше [4]. Прежде всего, это касается ближайшей выживаемости, которая увеличивается почти на 30% [5].

В то же время отдаленная выживаемость, начиная с 6 месяцев, не повышается при использовании ГКС или ГКС в комбинации с антиоксидантами [16].

Ингибиторы цитокинов

Использование при ОАГ пентоксифиллина основано на обнаруженному его свойстве ингибировать TNF- α . Западноевропейскими и американскими авторами рекомендуется прием 400 мг пентоксифиллина внутрь 3 раза в день в течение 4 нед. Такое лечение снижает смертность в течение месяца на 25%, а гепаторенальный синдром возникает только в 8% случаев в отличие от 35% без лечения [5].

В российском исследовании О.И.Тарасова с соавторами получила хороший результат при лечении ОАГ введением пентоксифиллина в дозе 400-600 мг внутривенно в течение 10-14 дней [17].

Инфузионная терапия и витамины

Отечественные врачи традиционно применяют инфузии 5%-10% раствора глюкозы и других жидкостей с витамином С и витаминами группы В. Используют также 10% раствор альбумина и свежезамороженную плазму [18].

Ингибиторы протонной помпы

При обнаружении во время эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатерстной кишки эрозивно-язвенного поражения, портальной гастропатии или варикозного расширения вен пищевода необходимо назначить ингибиторы протонной помпы (ИПП), например омепразол (или эзомепразол – нексам) 20-40 мг/сут. В случае терапии ГКС или при наличии факторов риска ИПП следует применять профилактически в стандартной дозе.

Антибактериальные препараты

Следует использовать профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра – цефалоспоринов II-III поколений, амоксициллина/клавуланата, триметоприма/сульфометоксазола и других. Для подавления кишечной инфекции используют фторхинолоны и метронидазол [12]. Особенно актуальна профилактика антибиотиками при лечении ГКС, однако в ближайшем периоде смерть от инфекционных причин обычно не наступает. В промежуточном периоде (1-3 мес) после полного курса лечения ГКС инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных ОАГ [5].

S-адеметионин

Продемонстрирован эффект S-аденозил-1-метионина в эксперименте и в клинике [3]. Препарат улучшает функцию гепатоцитов, повышает уровень глютатиона в печени и в кишечном отходе, повышает выживаемость при алкогольных циррозах. Кроме того, адеметионин (Гептрап) облегчает течение абстинентного синдрома. Поэтому представляется целесообразным назначение гептрапа парентерально внутривенно по 5-10 мл/сут (400-800 мг/сут, т.е. 1-2 флакона) до 2-3 нед с последующим переходом на прием внутрь 800-1600 мг (2-4 табл.) в течение 2-4 нед. Препарат не следует назначать при азотемии и в первые 6 мес беременности и в период лактации.

Прочие методы лечения

Альбуминовый диализ при использовании молекулярной абсорбционной рециркулирующей системы (MARS) может быть использован при лечении ОАГ.

Эффекты колхицина, пропилтиоурацила, пенициламина, амлодипина, витамина Е не доказаны или отсутствуют и поэтому в настоящее время эти препараты не используются при лечении ОАГ [3].

Делаются попытки применения инфликсимаба и других ингибиторов цитокинов, однако определенные результаты пока не получены.

Лечение и профилактика осложнений цирроза печени

При фоновом циррозе печени следует обязательно предпринять меры по предупреждению прогрессирования портосистемной энцефалопатии: лактулоза (Дюфалак) по 20-40 мл внутрь до появления мягкого стула, L-орнитин и L-аспартат 9-20 г/сут, метронидазол 0,25 г внутрь 3 раза в день. При асците не следует стремиться к его форсированной ликвидации, учитывая, что максимальная реабсорбция асцитической жидкости не превышает 500-700 мл/сут. Основой лечения является низкосолевая диета, спиронолактон (100-400 мг/сут), обычно в сочетании с фуросемидом (40-160 мг/сут). Дозу мочегонных при необходимости ступенчато повышают с максимумом до указанной. Излишне интенсивная днуретическая терапия может привести к водно-электролитным нарушениям и гепаторенальному синдрому [18]. Для

профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода используют неселективные β -блокаторы (пропранолол 80-160 мг/сут) и/или нитраты (изосорбит-5-мононитрат). Гепатопротекторы и метаболические препараты используются, хотя с позиций доказательной медицины эффект большинства этих препаратов сомнителен.

Заключение

В настоящее время повсеместно острый алкогольный гепатит является актуальной проблемой. Патогенез заболевания обусловлен оксидативным стрессом, резким выбросом цитокинов и последующейнейтрофильной инфильтрацией печени. Клинические проявления зависят от тяжести процесса. Существует ряд индексов для оценки степени тяжести острого алкогольного гепатита. Лечение заболевания многоплановое. При лечении следует использовать пентоксифиллин, при тяжелом течении целесообразно назначение глюкокортикоидов.

Литература

1. Острые отравления этанолом и его сурогатами. Под ред. Ю.Ю.Бониенко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 224 с.
2. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. – 906 p.
3. Ceccanti M., Attili A., Balducci G. et al. Acute Alcoholic Hepatitis // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol.40. – P.833–41.
4. Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E. et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.27. – P.1167–78.
5. Maher J.J. Treatment of alcoholic hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol.17. – P.48–55.
6. Morris J.M., Forrest E.H. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol.17. – P.759–62.
7. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine MS et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // Gastroenterology. – 1978. – Vol.75. – P.193–9.
8. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis // BMC Gastroenterol. – 2002. – Vol.2. – P.2.
9. Rincon D., Lo Iacono O., Ripoll C. et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol.25. – P.841–8.
10. Forrest E.H., Evans C.D.J., Stewart S. et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score // Gut. – 2005. – Vol.54. – P.1174–9.
11. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P.1348–1354.
12. Dominguez M., Rincon D., Abraldes J.G. et al. A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.103. – P.2747–56.
13. Ивашин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клинич. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – Vol.5. – P.8–13.
14. McCullough A.J., O'Connor J.F.B. Alcoholic Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.93. – P.2022–36.
15. Haber P. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol.18. – P.1332–44.
16. Stewart S. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis // J. Hepatol. – 2007. – Vol.47. – P.277–83.
17. Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Пентоксифиллин в лечении острого алкогольного гепатита тяжелого течения // Клинич. фармакол. терапия. – 2008. – № 1. – С. 16–20.
18. Пиманов, С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома // Consilium medicum. – 2008. – №8. – С.67–72.