
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

ВІСНИК
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (99)
(квітень - червень)

Одеса 2023

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.06.2023 р.. Підписано до друку 26.06.2023 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005

О. Б. Квасницька, А. І. Гоженко*

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ: ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ

Буковинський державний медичний університет,
*ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України

Authors Information:

Gozhenko A.I. - <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Summary. Kvasnytska O. B., Gozhenko A. I. **HEPATORENAL SYNDROME: STUDY HISTORY, FEATURES OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS.** - Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; *Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa; e-mail: olgakvasnytska370@gmail.com. Hepatorenal syndrome (HRS) is a functional renal failure that often occurs in patients with cirrhosis and ascites. HRS develops as a consequence of a severe reduction of effective circulating volume due to both an extreme splanchnic arterial vasodilatation and a reduction of cardiac output. There are 2 different types of HRS. Type 1 HRS, which is often precipitated by a bacterial infection, especially spontaneous bacterial peritonitis, is characterized by a rapidly progressive impairment of renal function and has an unfavorable prognosis. Type 2 HRS is characterized by a stable or slowly progressive renal failure so that its main clinical consequence is not acute renal failure but refractory ascites and its impact on prognosis is less negative.

Key words: cirrhosis, renal failure, acute renal injury, hepatorenal syndrome, etiology and pathogenesis

Реферат. Квасницька О. Б., Гоженко А. І. **ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ: ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ.** Гепаторенальний синдром - функціональна ниркова недостатність, що часто виникає у хворих з цирозом печінки та асцитом. Цей синдром розвивається як наслідок серйозного зниження ефективного обсягу циркулюючої крові через надмірну дилатацію внутрішніх артерій, так і зниження серцевого викиду. Існує 2 різні типи гепаторенального синдрому. ГРС типу 1, який часто провокується бактеріальною інфекцією, особливо спонтанним бактеріальним перитонітом, характеризується швидко прогресуючим порушенням ниркової функції і має несприятливий прогноз. ГРС типу 2 характеризується стабільною або повільно прогресуючою нирковою недостатністю, тому її основним клінічним наслідком є не гостра ниркова недостатність, а рефрактерний асцит, і її вплив на прогноз менш негативний.

Ключові слова: цироз печінки, ниркова недостатність, гепаторенальний синдром, етіологія, патогенез

Історичний нарис. Вперше порушення функції нирок при хронічних захворюваннях печінки були описані наприкінці XIX століття Т.Frerichs, який спостерігав олігурію без протеїнурії у хворих на цироз печінки (ЦП) з асцитом. А.Flint звернув увагу на те, що ниркова недостатність у цих хворих розвивається при відсутності гістологічних змін в нирках, і вперше вказав на її функціональний характер [1]. У 1911р. Р.Clairmont та F.Steinthal вперше доповіли про ураження нирок з летальними наслідками, яке розвинулось після операції на жовчних протоках з приводу механічної жовтяниці.

А у 1932 р. ця патологія нирок була описана F.C. Helwig та співавторами як синдром «печінка-нирки» [2].

Сам термін «гепаторенальний синдром» (ГРС) був запропонований в 1916 р. P.Merklen, але тільки в 1937р. W.Nonnenbruch дав йому визначення як «поєднання анатомічно встановленого захворювання печінки зі значним обмеженням функції нирок при незначних або повній відсутності морфологічних змін в них» [3]. Детальню клінічну картину порушення функції нирок у хворих на декомпенсований ЦП у 50-х роках ХХ століття описали в своїх працях R. Hecker, S. Scherlock, S. Parper, які також вказали на поганий прогноз відносно життя у даної категорії пацієнтів [4, 5, 6]. Функціональний характер ниркової недостатності був підтверджений повним відновленням функції нирок після їх трансплантації та після трансплантації печінки [7]. Дослідження наукової групи M.Epstein у 1960-1970 рр. продемонстрували, що ниркова недостатність при ЦП з асцитом обумовлена спазмом судин системи ниркової артерії. Це стало основою подальших досліджень до пошуку вазоактивних субстанцій, які викликають ниркову гіперперфузію [8].

Перше, наближене до сучасного, трактування ГРС, як чітко описаного клінічного стану, датується 1978 р., коли на конференції в Італії було дано його визначення та вказані діагностичні критерії [9]. В подальшому вони неодноразово змінювались та доповнювались.

Визначення. Досить тривалий час термін ГРС трактували досить широко, що було пов'язане з відсутністю чіткого його визначення та жорстких діагностичних критеріїв.

На конференції присвяченій ГРС, яка була організована Міжнародною організацією по вивченню асциту (1996), було запропоновано наступне визначення даного синдрому, з урахуванням основних патогенетичних механізмів його розвитку, що базується на порушенні ниркової та системної гемодинаміки: «ГРС - це стан, який розвивається у хворих з хронічними захворюваннями печінки при наявності портальної гіпертензії та прогресуючої печінкової недостатності і характеризується порушенням функції нирок, артеріальної гемодинаміки та змінами активності ендогенних вазоактивних систем. В нирках спостерігається вазоконстрикція ниркових судин зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), тоді як в екстрауренальній циркуляції переважає артеріальна вазодилатація, в результаті чого виникає системне зниження судинної резистентності та артеріальна гіпотензія» [10]. Не дивлячись на те, що ГРС має місце переважно при декомпенсації ЦП з асцитом, він може розвинути і при інших хронічних захворюваннях печінки, асоційованих з важкою печінковою недостатністю, таких як алкогольний гепатит або при гострій печінковій недостатності.

Нині під ГРС розуміють функціональну прогресуючу, але зворотню, гостру ниркову недостатність (ГНН), яка виникає при важких захворюваннях печінки (гострих або хронічних) з печінковою недостатністю та портальною гіпертензією, коли виключені інші причини, які сприяють пошкодженню нирок (прийом нефротоксичних препаратів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні захворювання нирок та інш.). При цьому морфологічні зміни в нирках відсутні [11, 12].

Етіологія та епідеміологія. ГРС формується, як правило, на фоні ЦП з асцитом, але в деяких випадках може розвинути і при гострій печінковій недостатності без циротичної перебудови тканини печінки (наприклад, при атаці гострого алкогольного гепатиту у хворих з алкогольною жировою дистрофією печінки) [10]. ГРС переважає у чоловіків та осіб старше 40 років. ГРС часте ускладнення у пацієнтів з ЦП: в середньому 10% хворих з асцитом має клінічні ознаки ГРС. При декомпенсації ЦП ГРС виявляється у 18% хворих на 1-му році спостереження, при подальшому 5 річному спостереженні - у 40% [12]. Приблизно у 30% хворих на ЦП при наявності спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) також виникає ГРС. При гострій печінковій недостатності без попередньої патології печінки ГРС виникає майже у половини хворих [12, 13].

Хвороби печінки, при яких часто розвивається ГРС [11, 12, 13]: ЦП, особливо алкогольний, при наявності асциту та діуретичної терапії, печінкової енцефалопатії, стравохідно-шлунково-кишкової кровотечі; фюльмінантна печінкова недостатність; гострі вірусні гепатити; гепатоцелюлярна карцинома; метастатичні ураження печінки; гемігепатектомія; гостра жирова дистрофія печінки при вагітності

Патогенез. Патологічною основою ГРС є зворотня ниркова вазоконстрикція на

фоні м'якої системної вазодилатації. Причина ниркової вазоконстрикції повністю ще невідома, але припускають підвищення активності вазоконстрикторних та зниження дії вазодилатуючих факторів як в системній, так і в нирковій циркуляції [14, 15].

Реалізація даного патогенетичного механізму здійснюється через (рис. 1): зміни системної гемодинаміки; активацію функції симпатичної нервової системи; підвищення синтезу системних та ниркових вазоактивних медіаторів.

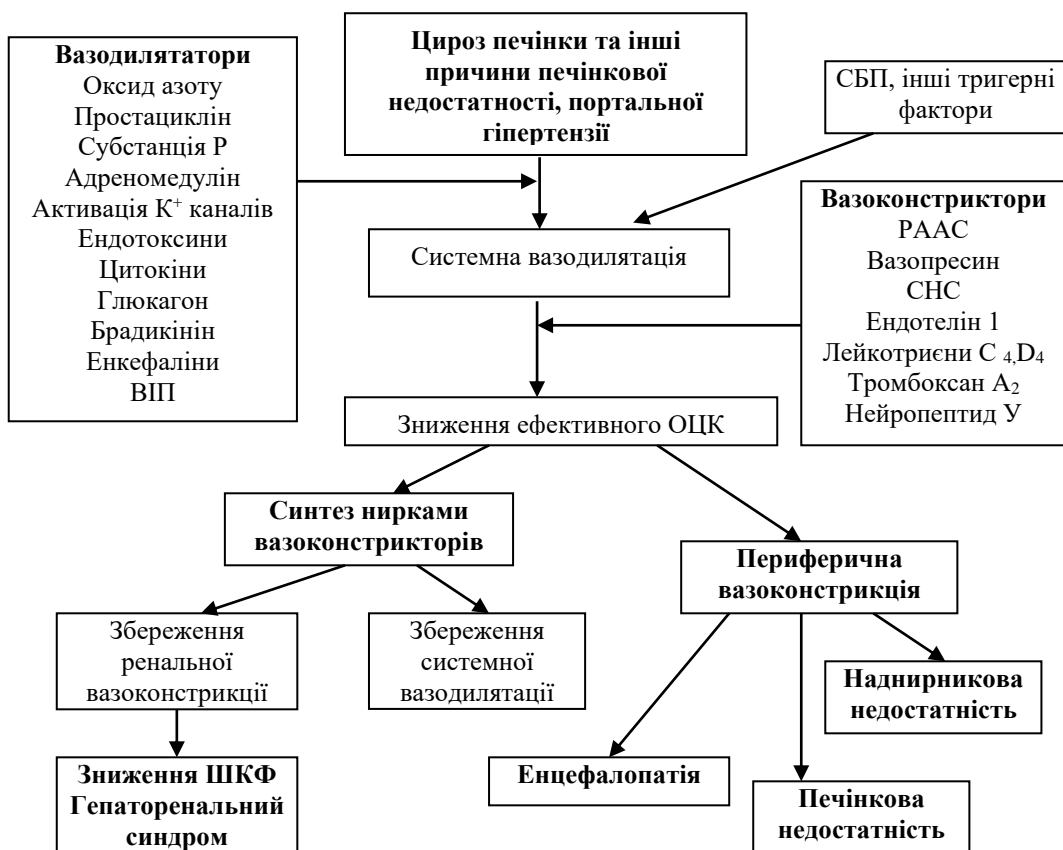


Рис. 1. Патогенез розвитку гепаторенального синдрому

Примітка: TNF- α – туморнекротизуючий фактор α ; ВІП - вазоінтестинальний пептид; РААС- ренін-ангіотензинодостеронова система; СНС - симпатична нервова система; СБП- спонтанний бактеріальний перитоніт.

Найбільш адекватно пояснює зв'язок між змінами ниркової перфузії, активацією вазоконстрикторних механізмів та наявністю виражених порушень системної гемодинаміки теорія периферичної артеріальної вазодилатації [12, 14, 16]. Згідно з вказаною теорією ниркова гіпоперфузія виникає вторинно у відповідь на вазодилатацію в судинах органів черевної порожнини, яка в свою чергу обумовлена наявністю синусоїдальної портальної гіпертензії. Судинний тонус знижується внаслідок підвищення синтезу вазодилататорів (NO, простацикліну, глюкагону, ендотоксинів, прозапальних цитокінів, субстанції Р) [12,16,17]. Це призводить до зниження артеріального тиску (АТ) з компенсаторним збільшенням серцевого викиду та до вираженої барорецепторообумовленої активації вазоконстрикторних систем (в першу чергу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи), що призводить до спазму гілок ниркових артерій, артерій верхніх та нижніх кінцівок, судин головного мозку, шкіри, затримці натрію та води в організмі [13, 17, 18].

Наступним за значенням вазоконстрикторним механізмом є неосмолярно зумовлене

підвищення рівня антидіуретичного гормону, або вазопресину. Вазопресин викликає вазоконстрикцію через V1-рецептори судин, а збільшення каналцевої реабсорбції води – через V2-рецептори. Останнє сприяє розвитку гіпонатріємії розведення та утворенню концентрованої сечі з високою осмолярністю. Необхідно відмітити, що вазопресин більшою мірою викликає мезентеріальний вазоспазм, ніж нирковий [12, 14].

Крім того, через барорецептори активується симпатична нервова система, що викликає вазоконстрикцію аферентних артеріол та призводить до зниження ШКФ, збільшенню реабсорбції в каналцях натрію та води [13, 15, 19].

На ранніх етапах розвитку портальної гіпертензії ниркова перфузія підтримується на нормальному або субнормальному рівнях за рахунок підвищеного синтезу ниркових вазодилаторів, які превалюють над активованими вазоконстрикторними системами. При цьому тільки на ранніх стадіях захворювання нирки забезпечують адекватну регуляцію ниркової гемодинаміки за рахунок синтезу власних вазодилаторів (простагландинів, NO) [12, 20]. Показано, що при компенсованому ЦП значно знижений нирковий плазмоток (більше ніж на 50%), дещо знижена ШКФ, відмічається гіпоперфузія кори нирок внаслідок кортикально-медулярного шунтування крові [17].

При подальшому прогресуванні ЦП або при наявності важких ускладнень (при СБП, вираженій печінковій недостатності) розвивається стійка вазоконстрикція в нирках (спазм еферентних артеріол клубочків), так як включається механізм «вадного кола» - коли дефіцит кровопостачання викликає ще більший викид вазоконстрикторів і вазоконстрикція стає незворотною. Так, ішемія нирок призводить до збільшення синтезу реніну, ендотеліну-1, лейкотриєнів C₄ та D₄, тромбоксана A₂ та інші, які є потужними нирковими вазоконстрикторами і призводять до скорочення мезангіальних клітин [12, 13, 21]. У таких випадках вазоконстрикція стає незворотною. В результаті цього за механізмом преренальної гострої ниркової недостатності формується ГРС, основними симптомами якого є зниження ШКФ, азотемія та підвищення рівня сироваткового креатиніну. Унаслідок місцевого продукції великої кількості вазодилаторів в мезентеріальних судинах їх вазоконстрикція не настає.

Останніми роками з'явилися дослідження, що вказують на розвиток надниркової недостатності у пацієнтів з ГРС, яка вносить вагомий внесок в розвиток дисциркуляторних порушень. Це може відбуватись як внаслідок регіонарної вазоконстрикції, так і в результаті прямого пригнічення цитокінами синтезу кортизола наднирниками [22].

Таким чином, при ГРС розвивається поліорганна недостатність, яка характеризується гострим порушенням функції серцево-судинної системи, нирок, печінки, наднирників, головного мозку та інш (рис. 1).

Зменшення ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і, перш за все, артеріального русла при декомпенсованому ЦП є основною умовою розвитку ГРС, який, тим не менш, спостерігається лише у частини хворих. Це протиріччя пояснює теорія «двох ударів» (рис. 2), згідно якій гемодинамічні порушення (зменшення ефективного ОЦК) є «першим ударом», а ГРС розвивається тільки при дії інших додаткових факторів (триггерів)- «другий удар» [21].



Рис. 2. Патогенез ГРС (теорія «двох ударів») (F.Wong, L.Blendis, 2001 в модифікації)

Спровокувати розвиток ГРС можуть: інфекція сечових, жовчовивідних шляхів, кишечника (у 50% хворих); спонтанний бактеріальний перитоніт (біля 1/3 хворих з СБП мають ознаки порушення функції нирок при відсутності шока та лікування нефротоксичними препаратами) [17, 19, 22]; видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну (7%); швидкий розвиток печінкової недостатності, яка виникає внаслідок гострої шлунково-кишкової кровотечі (36%) та парацентезу; хірургічні втручання; холестази; прийом алкоголю; інтенсивна діуретична терапія; електролітний дисбаланс; порушення трофологічного статусу; прийом нефротоксичних препаратів.

Предиктори розвитку ГРС (фактори, наявність яких асоціюється з його розвитком) [18, 22]:

- напружений та резистентний до лікування асцит (розвивається у кожного п'ятого пацієнта)
- швидкий рецидив асциту після парацентезу
- низька чутливість до діуретичної терапії
- зниження вмісту натрію в сечі при його малому об'ємі
- підвищення рівня сироваткового креатиніну, азоту, сечовини при осмолярності крові нижче ніж сечі
- прогресуюче зниження ШКФ
- гіпонатріємія (< 133 ммоль/л)
- систолічна артеріальна гіпотензія (АТ < 80 мм.рт.ст)
- високий рівень реніну плазми крові (> 3,5 нг/мл)
- відсутність гепатомегалії
- загроза розвитку ГРС значуща, якщо рівень сироваткового білірубіну складає більше 68 мкмоль/л, а сироваткового креатиніну – більше 88 мкмоль/л.

Класифікація ГРС

За механізмом розвитку, перебігом та прогнозом виділяють два типи ГРС [13, 15, 21]. ГРС I типа перебігає зі швидкою декомпенсацією, рівень сироваткового креатиніну за звичай збільшується в 2 рази та перевищує 2,5 мг/дл (225 мкмоль/л) або зменшується ШКФ на 50% від початкової до рівня менше 20 мл/хв. Не зважаючи на виражене зниження ШКФ (в середньому до 10 мл/хв), рівень креатиніну нижче, ніж у пацієнтів з ГНН іншого походження [12, 20, 22]. Виражена гіперкаліємія зустрічається рідко, за виключенням ситуацій з призначенням антагоністів альдостерону. ГРС I типу часто зустрічається при ЦП алкогольної етіології з гострим алкогольним гепатитом, при фульмінантній печінковій недостатності, а також при декомпенсації ЦП іншої етіології. В половині випадків I тип ГРС виникає спонтанно, в 15-30% на фоні СБП, в 10-15% після виконання об'ємного парацентезу без подальшого введення альбуміну, а також після епізоду шлунково-кишкової кровотечі та оперативного втручання. Ризик розвитку ГРС I типу внаслідок бактеріальної інфекції вище у хворих на ЦП, у яких раніше був діагностований ГРС II типу. Без лікування або трансплантації печінки летальність серед хворих на ГРС I типу протягом 2 тижнів досягає 80%.

ГРС II типу розвивається у пацієнтів з декомпенсацією захворювання печінки і тісно пов'язаний з резистентним асцитом. Характеризується повільним перебігом, меншими проявами ниркової недостатності (креатинін сироватки не перевищує 1,5-2,5 мг/дл). Прогноз дещо кращий, ніж у пацієнтів з ГРС I типу, але гірше, ніж в загальній популяції хворих ЦП з асцитом [18, 22].

Література

1. Arroyo V, Bataller R. Historical notes on ascites in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, editors. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Blackwell Science; 1999, p 3-13.
2. Helwig F, Schutz C. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies. Surg Gynecol Obstet. 1932;55:570-80.
3. Nunnenbruch W. Das hepatorenal Syndrom. Verh Dtsch Inn Med. 1939;51:341-58.
4. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet. 1956;271(6953):1221-5. doi: [10.1016/s0140-6736\(56\)90149-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)90149-0)

5. Sherlock S, Shaldon S. The Aetiology and Management of Ascites in Patients with Hepatic Cirrhosis: A review. *Gut*. 1963;4(2):95-105. doi: [10.1136/gut.4.2.95](https://doi.org/10.1136/gut.4.2.95)
6. Papper S. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M, editor. *The Kidney in Liver Disease*. New York: Elsevier Biomedical; 1978, p. 91-112.
7. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of Cadaver Kidneys From Patients with Hepatorenal Syndrome. Evidence for the Functional Nature of Renal Failure in Advanced Renal Disease. *N Engl J Med*. 1969;280(25):1367-71. doi: [10.1056/nejm196906192802501](https://doi.org/10.1056/nejm196906192802501)
8. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med*. 1970;49(2):175-85. doi: [10.1016/s0002-9343\(70\)80073-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(70)80073-0)
9. Earley LE. Presentation of diagnostic criteria of the hepatorenal syndrome. In: Bartoli E, Chiandussi L, editors. *Hepatorenal Syndrome*. Padova: Piccin Medical Books; 1979, p. 495-504.
10. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164-76. doi: [10.1002/hep.510230122](https://doi.org/10.1002/hep.510230122)
11. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut*. 2001;49(5):729-37. doi: [10.1136/gut.49.5.729](https://doi.org/10.1136/gut.49.5.729)
12. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27. doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14903-3)
13. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):460-7. doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40952.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40952.x)
14. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-47. doi: [10.1002/hep.20766](https://doi.org/10.1002/hep.20766)
15. Moller S, Henriksen J. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier R, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2005, p. 137-155.
16. Angeli P, Fernández-Varo G, Libera VD, Fasolato S, Galioto A, Arroyo V, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of systemic and splanchnic vasodilation in cirrhotic rats before and after the onset of ascites. *Liver Int*. 2005;25(2):429-37. doi: [10.1111/j.1478-3231.2005.01092.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01092.x)
17. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38(5):1210-8. doi: [10.1053/jhep.2003.50447](https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50447)
18. Paolo A, Filippo M. Optimal management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Hepat Med*. 2010;2:87-98. doi: [10.2147/hmer.s6918](https://doi.org/10.2147/hmer.s6918)
19. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis*. 1994;14(1):35-43. doi: [10.1055/s-2007-1007296](https://doi.org/10.1055/s-2007-1007296)
20. Квасницька О.Б. Метаболізм оксиду азоту та екскреторна функція нирок у хворих на цироз печінки залежно від стадії захворювання. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;2(52):98-102. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1319044> [*Kvasnytska O.B. Metabolizm oksydu azotu ta ekskretorna funktsiia nyrok u khvorykh na tsyroz pechinky zalezho vid stadii zakhvoriuvannia /Metabolism of nitric oxide and excretoral function of kidneys in patients with cirrhosis depending from disease stage/ Actual problems of transport medicine. 2018;2:98-102. (in Ukrainian). DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1319044>*]
21. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology*. 2001;34(6):1242-51. doi: [10.1053/jhep.2001.29200](https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29200)
22. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43(4):673-81. doi: [10.1002/hep.21101](https://doi.org/10.1002/hep.21101)

Робота надійшла в редакцію 28.04.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Квасницька О. Б., Гоженко А. І.
**ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ:
ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ
ЕТИОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ**189

Kvasnytska O. B., Gozhenko A. I.
**HEPATORENAL SYNDROME: STUDY
HISTORY, FEATURES OF ETIOLOGY
AND PATHOGENESIS**189

Кириченко А., Ханюкова І.
Легеца К., Мороз О.
**СОЦІАЛЬНИЙ ЗАХИСТ НАСЕЛЕННЯ
УКРАЇНИ У ПЕРІОД ВІЙСЬКОВОГО
СТАНУ: МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД ТА
УКРАЇНСЬКЕ ЗАКОНОДАВСТВО**
..... 195

Kyrychenko A., Khanyukova I.
Legeza K., Moroz O.
**SOCIAL PROTECTION OF THE
POPULATION OF UKRAINE DURING
THE PERIOD OF MARITAL STATUS:
INTERNATIONAL EXPERIENCE AND
UKRAINIAN LEGISLATION** 195

ІСТОРІЯ

HISTORY

ДО СТОЛІТТЯ «ЛІКАРНІ МОРЯКІВ»
..... 203

**TO THE CENTURY OF THE
"SEAFARERS' HOSPITAL"**203

**МАТЕРІАЛИ ІІ
МЕЖДИСЦИПЛІНАРНОЇ НАУКОВО-
ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З
МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЧИТАННЯ ІМ. ПРОФЕСОРА
ОЛЕКСАНДРА ЗЕЛІНСЬКОГО»**

**MATERIALS OF THE
ІІ INTERDISCIPLINARY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL CONFERENCE WITH
INTERNATIONAL PARTICIPATION
"PROFESSOR OLEKSANDR
ZELINSKY'S READINGS"**

..... 208

.....208

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH» - 2023.- Vol. 74. – N 1**

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH» - 2023.- Vol. 74. – N 1**

.....233

.....233

НЕКРОЛОГ

NECROLOGY

.....237

.....237

ІНФОРМАЦІЯ

INFORMATION

.....239

.....239