

ЗАВИСИМОСТЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНЕМИИ И ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕСТАЗОВ

М.Д.Кашаева, А.В.Прошин, Л.Г.Прошина, К.В.Гаврилова, Д.А.Швецов, М.А.Сиваев

DEPENDENCE OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND LIVER ON THE LEVEL OF BILIRUBINEMIA AND ALKALINE PHOSPHATASE IN THE SURGICAL TREATMENT OF CHOLESTASIS

M.D.Kashaeva, A.V.Proshin, L.G.Proshina, K.V.Gavrilova, D.A.Shvetsov, M.A.Sivaev

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого

Изучено морфофункциональное состояние почек и печени у 119 пациентов с хроническими холестатическими гепатитами. Пациентам проводилась предоперационная комплексная консервативная терапия. При наличии холецистолитиаза у 62 больных выполнена видеолaparоскопическая холецистэктомия, дополнительно по показаниям производили селективную ваготомию печени, электрокоагуляцию печени с лапароскопической экстраперитонеальной гепатофренопексией, при сохранении билирубинемии на уровне 60–70 мкмоль/л накладывали лимфовенозный анастомоз 48 пациентам. Функциональное состояние печени оценивалось по результатам биохимических исследований крови. Для исследования функций почек определяли общий анализ мочи, проводили пробу Реберга—Тареева. Выявлено, что между функциональными показателями почек, печени и уровнем содержания билирубина имеется четко выраженная зависимость. Хирургическое лечение с предоперационной подготовкой способствует улучшению нарушенных функций печени и почек, но при хронических гепатитах умеренной и высокой активности не устраняет полностью электролитный дисбаланс.

Ключевые слова: хронические холестатические гепатиты, уровень билирубинемии и щелочной фосфатазы, морфофункциональное состояние почек и печени

Для цитирования: Кашаева М.Д., Прошин А.В., Прошина Л.Г., Гаврилова К.В., Швецов Д.А., Сиваев М.А. Зависимость морфофункционального состояния почек и печени от уровня билирубинемии и щелочной фосфатазы при хирургическом лечении холестазов // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.36-41. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).36-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).36-41).

The morphofunctional state of the kidneys and liver in patients with chronic cholestatic hepatitis has been studied. The patients underwent preoperative complex conservative therapy. In the presence of cholecystolithiasis, 62 patients underwent video-laparoscopic cholecystectomy. Moreover, for medical reasons, selective liver vagotomy, electrocoagulation of the liver with laparoscopic extraperitoneal hepatophrenopexy, while maintaining bilirubinemia at the level of 60–70 $\mu\text{mol/l}$, lymphovenous anastomosis was indicated in 48 patients. The functional state of the liver was assessed according to the results of biochemical blood tests. To study the functions of the patient, a simple urine test and Reberg—Tareev test were performed. It was revealed that there is a clear relationship between the functional indicators of the bilirubin level. Surgical treatment with preoperative preparation helps to improve the function of the liver and kidneys, but in chronic hepatitis of moderate to high activity it does not fully eliminates the electrolyte imbalance.

Keywords: chronic cholestatic hepatitis, level of bilirubinemia and alkaline phosphatase, morphological and functional state of the kidneys and liver

For citation: Kashaeva M.D., Proshin A.V., Proshina L.G., Gavrilova K.V., Shvetsov D.A., Sivaev M.A. Dependence of the morphofunctional state of the kidneys and liver on the level of bilirubinemia and alkaline phosphatase in the surgical treatment of cholestasis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.36-41. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).36-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).36-41).

Введение

Печень и почки — важнейшие органы экскреции, функционально дополняющие и компенсирующие друг друга. Они объединены общим лимфообращением и иннервацией. Участвуя в процессах обмена биологически активных веществ, включая гормоны, печень оказывает регулирующее влияние на многие функции почек, в том числе фильтрационную и резорбционную [1,2].

При гипербилирубинемии выявлено многофакторное воздействие тяжело пораженной печени на

функцию почек в связи с эндотоксикозом, расстройствами гемодинамики, а также непосредственным прямым воздействием билирубина на почечную ткань, вызывающим тяжелое местное токсическое повреждение. Ведущими факторами, влияющими на суточный диурез, являются щелочная фосфатаза как причина интоксикации и натрий плазмы, что способствует выделению в межклеточное пространство воды с развитием отека тканей [3,4].

Механическая желтуха с резким повышением билирубина и декомпрессивная операция ведут к развитию почечной недостаточности, а в ряде случаев —

к необратимой картине гепаторенального синдрома. Механизм повреждения почек при холестазах в значительной степени обусловлен токсическим действием выделяемого через гломерулярную мембрану конъюгированного билирубина. Неконъюгированный билирубин, будучи тесно связанным с альбумином плазмы, практически не фильтруется, а скапливается в большом количестве в интерстиции, что, нарушая функцию канальцев и интерстиция, обуславливает деструкцию сосочковой зоны [4,5].

О влиянии гипербилирубинемии и уровня щелочной фосфатазы на функцию почек говорит тот факт, что летальность в группе больных острой почечной недостаточностью на фоне желтухи составляет 57%, тогда как без нее — 42%. Частота смертельных исходов соотносится с уровнем гипербилирубинемии. Так, при содержании билирубина в сыворотке свыше 342 мкмоль/л летальность составила 85%, а ниже 171 мкмоль/л — 33% [5,6]. В связи с изложенными данными изучение данного вопроса является актуальным.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 119 пациентов, находившихся в НОКБ и ЦГКБ Великого Новгорода по поводу хронических холестатических гепатитов.

Больных в возрасте до 20 лет было 12 (10%), 21-39 лет — 25 (21%), 40-59 лет — 51 (43%), 60 лет и старше — 31 (26%).

Больных с хроническим гепатитом низкой активности было 42 (35%), умеренной активности — 39 (33%), высокой — 38 (32%).

Всем больным проводились разносторонние клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Функциональное состояние печени оценивалось по результатам биохимических исследований крови. Для исследования функций почек определяли общий анализ мочи, проводили пробу Реберга—Тареева.

Клинико-инструментальные данные обрабатывались классическими для медико-биологических работ способами с применением критериев параметрической и непараметрической статистики. Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи компьютерной программы StatSoft Statistica

Пациентам проводилась предоперационная комплексная консервативная терапия, которая включала в себя мембранотропную, антиоксидантную, дезагрегантную, детоксикационную, белковозаместительную терапию, введение полиэлектролитных растворов, поляризующих глюкозо-инсулино-калиевых смесей, гепатотропную, иммуностимулирующую и витаминотерапию.

При хронических гепатитах низкой активности ввиду отсутствия значимых морфофункциональных изменений в печени при УЗИ основным показанием к хирургическому лечению было наличие холецистолитиаза, который был выявлен у 62 (52%) больных из 119. Им была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). У 18 из них при осмотре малого сальника обнаружили утолщение нервных стволов вегетативного печеночного сплетения. Им дополнительно к ЛХЭ произвели селективную ваготомию печени (СВП) по И.А.Ташеву.

При хронических гепатитах умеренной активности оперированы 20 из 39 больных. Всем выполнена электрокоагуляция печени по Усову с лапароскопической экстраперитонеальной гепатофренопексией по Андрееву с целью улучшения транспеченочного кровотока, лимфотока и стимуляции гепаторегенераторных процессов, дополненной у 11 пациентов ЛХЭ ввиду наличия холецистолитиаза, а у 17 еще и СВП.

При хроническом активном гепатите на фоне холестаза развивается лимфатическая и портолимфатическая гипертензия, ввиду чего при сохранении билирубинемии на уровне 60–70 мкмоль/л показано наложение лимфовенозного анастомоза (ЛВА). Данное оперативное вмешательство выполнено 48 пациентам с хроническим активным гепатитом.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с хроническими гепатитами низкой активности было выявлено умеренное снижение диуреза без нарушения функции почек. При хронических гепатитах умеренной активности выявлялось как снижение диуреза, так и умеренное снижение клубочковой фильтрации, и колебание в пределах субнормальных величин канальцевой реабсорбции. У поступивших с хроническим активным гепатитом наряду с выраженным снижением диуреза была снижена функциональная способность почек в целом (табл. 1).

Таблица 1

Состояние функциональной способности почек при хронических гепатитах различной степени активности ($M \pm m$; $M \div m$); проба Реберга

Показатели	Хронические гепатиты			Норма
	низкой активности	умеренной активности	высокой активности	
Суточный диурез (мл)	1100,0±18,6 980,0÷1250,0	1001,0±18,6 900,0÷1150,0	967,0±24,7 800,0÷1200,0	1500,0÷2000,0
Минутный диурез (мл/мин)	0,76±0,01 0,68÷0,84	0,69±0,01 0,625÷0,80	0,67±0,02 0,58÷0,83	1,04÷1,38
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	89,5±2,2 77,9÷113,8	79,4±1,9 74,0÷83,3	68,8±1,8 50,0÷79,8	79,2÷222,0
Канальцевая реабсорбция (%)	98,90±0,01 98,5÷99,0	98,70±0,06 98,0÷99,0	97,90±0,12 97,0÷99,0	98,5÷99,0

Таблица 2

Электролитный баланс у больных с билиарной окклюзией ($M \pm m$, $M \div M$)

Активность хронических гепатитов	Калий-натриевый баланс (ммоль/л)					
	В плазме		Внутри клеток		В моче	
	Калий	Натрий	Калий	Натрий	Калий	Натрий
Низкая	4,68 $\pm$ 0,15 3,4 $\div$ 5,8	137,8 $\pm$ 1,7 119,0 $\div$ 156,5	76,2 $\pm$ 0,8 69,0 $\div$ 92,8	18,0 $\pm$ 0,5 13,6 $\div$ 22,8	62,0 $\pm$ 0,3 50,8 $\div$ 65,6	88,0 $\pm$ 3,5 52,0 $\div$ 118,0
Умеренная	4,52 $\pm$ 0,12 3,0 $\div$ 5,0	133,6 $\pm$ 4,7 110,0 $\div$ 198,0	73,1 $\pm$ 1,3 69,0 $\div$ 90,6	20,8 $\pm$ 0,5 13,6 $\div$ 42,6	69,9 $\pm$ 4,4 50,5 $\div$ 110,0	85,2 $\pm$ 3,9 38,0 $\div$ 118,0
Высокая	3,62 $\pm$ 0,18 2,9 $\div$ 4,8	130,0 $\pm$ 3,2 100 $\div$ 189	76,0 $\pm$ 0,6 69 $\div$ 83	29,9 $\pm$ 1,3 16,0 $\div$ 48,8	98,5 $\pm$ 2,5 80 $\div$ 110	69,5 $\pm$ 3,5 38 $\div$ 89
Норма	4,0 $\div$ 5,3	130,0 $\div$ 150,0	80,0 $\div$ 95,0	16,0 $\div$ 22,0	30,0 $\div$ 60,0	100,0 $\div$ 170,0

У больных с хроническими гепатитами калий-натриевый баланс находится в прямой зависимости от активности патологического процесса в печени. При хроническом гепатите низкой активности содержание внеклеточных электролитов существенно не изменено. При хроническом гепатите умеренной активности отмечается умеренный внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс, умеренный калийурез с задержкой натрия почками в пределах 64%. При хроническом гепатите умеренной активности у 50% больных отмечается гипокалиемия и гипонатриемия во внеклеточном пространстве. Внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс составляет 65%, или в 2,6 раза выше, чем у больных с хроническим гепатитом низкой активности. При хроническом активном гепатите внеклеточная гипокалиемия и гипонатриемия отмечается у 65%. Внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс составляет 90%. Значительные потери калия с мочой, задержка натрия (табл.2)

Хирургическая коррекция хронических гепатитов низкой и умеренной активности практически у всех пациентов привела к улучшению показателей гомеостаза, но и при этом динамика показателей билирубинемии, АЛТ и АСТ в исследуемых группах была неодинаковой. Анализ исходных данных и результатов лечения, полученных перед выпиской из стационара, показал (табл.3), что у больных с хроническим гепатитом низкой активности показатели билирубина, трансаминаз, ЩФ полностью нормализовались, но сохранилась умеренная диспротеинемия.

Если при хроническом гепатите низкой активности было умеренное снижение диуреза без нарушения функции почек, то при хроническом гепатите умеренной активности выявилось как снижение диуреза, так и умеренное снижение клубочковой фильтрации и колебание в пределах нормальных величин канальцевой реабсорбции.

Таблица 3

Изменения показателей гомеостаза до и после хирургического вмешательства при низкой и умеренной степени активности хронических гепатитов

Показатели			Степень активности хронических гепатитов				
			Низкая		Умеренная		
			Исх.	Выпис.	Исх.	Выпис.	
Билирубин (мкмоль/л)	Общий	M ± m	21,8 ± 0,8	13,3 ± 1,1	22,9 ± 0,4	15,8 ± 0,6	
		M÷M	28,8÷10,5	17,5÷5,0	45,0÷10,0	85,0÷7,5	
	Прямой	M ± m	11,3 ± 0,7	—	18,5 ± 0,3	—	
		M÷M	12,8÷7,0	—	30,0÷8,0	—	
Транс- аминазы	АЛТ	M ± m	0,46 ± 0,04	0,31 ± 0,05	0,90 ± 0,05	0,49 ± 0,02	
		M÷M	0,22÷0,64	0,04÷0,59	0,14÷1,80	0,04÷1,44	
	АСТ	M ± m	0,29 ± 0,03	0,31 ± 0,06	0,91 ± 0,03	0,34 ± 0,04	
		M÷M	0,14÷0,50	0,04÷0,80	0,07÷1,80	0,07÷1,10	
ЩФ Ед/л		M ± m	136,6 ± 33,6	53,1 ± 3,7	192,5 ± 11,2	66,7 ± 1,2	
		M÷M	85,3÷189,2	40,1÷60,0	80,0÷280,0	55,0÷75,0	
Белки плазмы крови	Общий г/л		M ± m	69,4 ± 3,3	69,0 ± 3,1	68,5 ± 1,8	68,0 ± 0,9
			M÷M	63,5÷75,8	63,5÷76,2	58,0÷88,2	61,0÷77,0
	Фракции	Альбумины %	M ± m	42,2 ± 3,1	47,9 ± 2,7	43,5 ± 0,9	50,2 ± 0,2
			M÷M	38,2÷47,6	40,0÷52,2	38,0÷48,0	49,0÷52,1
		Глобулины %	M ± m	25,7 ± 2,6	22,6 ± 3,1	24,5 ± 0,3	21,5 ± 0,2
			M÷M	22,2÷30,8	18,3÷27,2	21,8÷27,8	19,0÷24,4
	К а/г		M ± m	0,73 ± 0,11	0,92 ± 0,11	0,77 ± 0,02	1,01 ± 0,01
			M÷M	0,74÷0,91	0,66÷1,09	0,61÷0,92	0,96÷1,09

Примечание: $M \div M$ – ИКР – интерквартильный размах.

Таблица 4

Функции почек до и после хирургического лечения низкой и умеренной степени активности хронических гепатитов перед выпиской ($M \pm m$; $M \div M$); проба Реберга

Длительность желтухи	Степень активности ХГ			
	До операции		После операции	
	Низкая	Умеренная	Низкая	Умеренная
Суточный диурез (мл)	1276,7 $\pm$ 30,7 1000,0 $\div$ 1500,0	1190,7 $\pm$ 50,6 1000,0 $\div$ 1300,0	1619,0 $\pm$ 13,5 1480,0 $\div$ 1700,0	1300,0 $\pm$ 16,3 1220,0 $\div$ 1400,0
Минутный диурез (мл/мин)	0,88 $\pm$ 0,02 0,69 $\div$ 1,09	0,83 $\pm$ 0,01 0,69 $\div$ 0,90	1,12 $\pm$ 0,03 1,03 $\div$ 1,18	0,90 $\pm$ 0,07 0,85 $\div$ 0,97
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	100,9 $\pm$ 3,1 78,2 $\div$ 128,8	88,6 $\pm$ 2,3 77,0 $\div$ 115,6	135,8 $\pm$ 3,4 100,0 $\div$ 156,2	118,6 $\pm$ 4,3 101,6 $\div$ 171,7
Канальцевая реабсорбция (%)	99,0	98,90 $\pm$ 0,03 98,5 $\div$ 99,0	99,0	99,0

Примечание: * — различие между показателями по группам достоверно $p < 0,01-0,001$.

После консервативной терапии при хронических гепатитах низкой активности суточный диурез хотя и снижен, но не уменьшился в сравнении с исходным, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция находились в пределах оптимальных величин.

При хронических гепатитах умеренной активности не отмечалось дальнейшего снижения диуреза, клубочковая фильтрация находилась на нижней границе нормы, канальцевая реабсорбция колебалась в пределах нормальных величин от 98,5% до 99% (табл.3).

Таким образом, проведенная консервативная терапия привела к значительному улучшению функций почек, что способствовало лучшей переносимости операций на фоне улучшения функций печени.

Консервативная предоперационная подготовка при хронических гепатитах сниженной и умеренной активности позволила стабилизировать или улучшить показатели калий-натриевого баланса. Полная нормализация функции почек к моменту выписки после хирургического вмешательства происходит у больных с хроническими гепатитами низкой активности (табл.4).

При хроническом гепатите умеренной активности, хотя суточный диурез остался умеренно сниженным, у 70% больных он находился в пределах 1220–1340 мл, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция восстановились.

После хирургического лечения перед выпиской у больных с хроническим гепатитом низкой активности отмечено полное восстановление калий-натриевого баланса во всех средах.

У пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности гипокалиемия и гипонатриемия снизились с 50% до 18%, или в 2,8 раза. Менее выражено изменился внутриклеточный баланс. Он снизился с 90% до 60%. В то же время калийурез и задержка Na уменьшилась с 65% до 46%.

Проведенная больным с хроническим активным гепатитом операция по наложению лимфовенозного анастомоза через 4–5 недель способствовало улучшению функций печени и почек (рис.1).

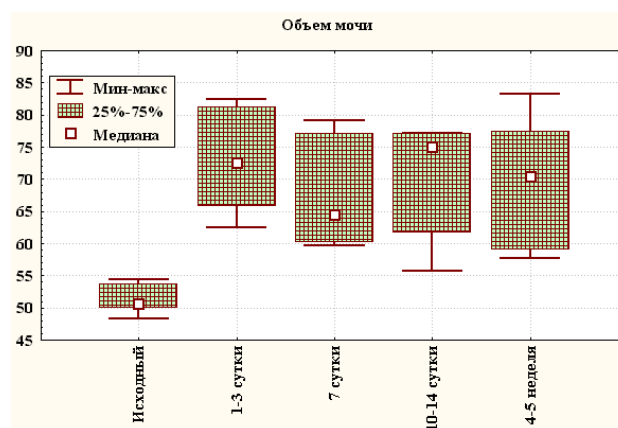


Рис.1. Характеристика динамики объема выделяемой мочи у больных с хроническим активным гепатитом после операции ЛВА

При рассмотрении функциональных параметров почек (рис. 2) выявлено, что увеличение объема выделяемой мочи произошло уже на 1-3 сутки как за счет увеличения канальцевой реабсорбции, так и за счет клубочковой фильтрации. Максимальных величин увеличения клубочковой фильтрации достигнуто на 10-14 сутки за счет верхней квантили. Увеличение клубочковой реабсорбции достигнуто до определенной верхней границы и уже не менялось на всем периоде наблюдения. Улучшение клубочковой реабсорбции происходило за счет уплотнения зоны коридора Гаусса путем увеличения нижней квантили при стабилизации верхней границы. Максимальные показатели достигнуты в период наблюдения 4-5 месяцев.

По мере улучшения функциональных параметров почек произошло параллельное снижение обеих фракций билирубина (рис.3). Однако динамика изменения билирубина имеет свои особенности. Так, по сравнению с исходными параметрами на 1-3 день после операции произошло резкое увеличение как верхней, так и нижней квантили. При этом произошло перемещение медианы в зону верхней квантили. На 7 сутки наблюдения произошло резкое па-

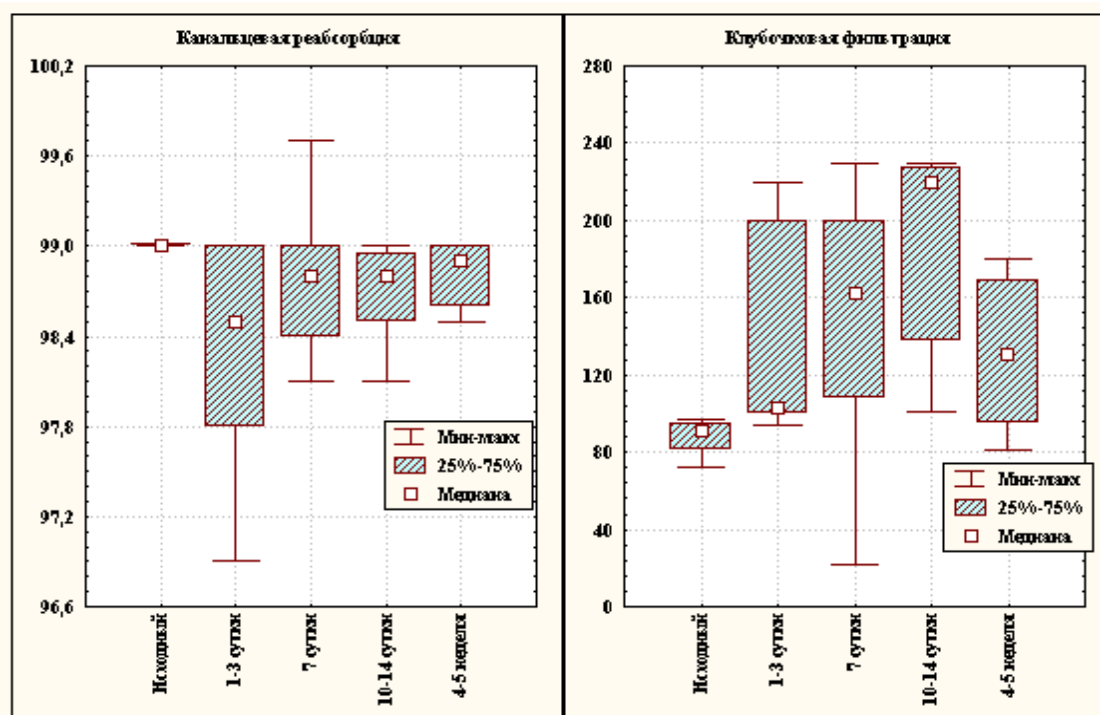


Рис.2. Характеристика динамики функциональных показателей почек после операции ЛВА у больных с хроническим активным гепатитом

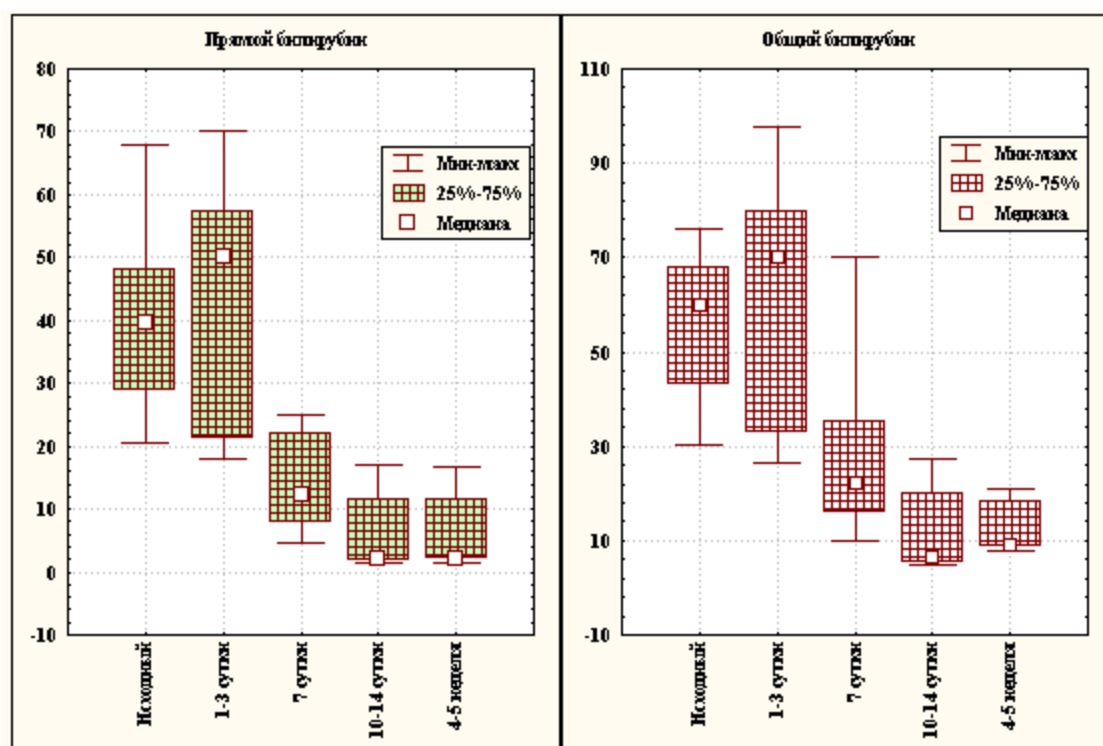


Рис.3. Характеристика динамики отдельных фракций билирубина у больных с хроническим активным гепатитом после операции ЛВА

дение уровня билирубина с тенденцией перемещения медианы в зону нижней квантили. Начиная с 10 суток, произошло окончательное совмещение медианы и нижней квантили, что указывает на сформировавшийся тип статистического распределения. Таким образом, доказано, что в результате операции ЛВА можно достигнуть значительного стабильного снижения уровня билирубина. Проведенный корреляционно-регрессионный анализ выявил, что между

функциональными показателями почек и уровнем содержания билирубина имеется четко выраженная зависимость.

Выводы

При хронических гепатитах низкой активности основными факторами, влияющими на суточный диурез и функцию почек являются повышение щелочной фосфатазы и в меньшей степени умеренно

повышенные билирубин, сорбционная способность эритроцитов, азотемия. После хирургического лечения с предоперационной подготовкой у этих больных полностью нормализуется суточный диурез, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция.

При хронических гепатитах умеренной и высокой активности важнейшими факторами интоксикации являются: билирубин и щелочная фосфатаза как показатели эндогенной интоксикации, задержка натрия плазмы и повышенное выделение калия с мочой, находящиеся в прямой взаимозависимости с канальцевой реабсорбцией, нарушение микроциркуляции вследствие повышения содержания фибриногена и агрегационной способности эритроцитов и их сорбционной способности, что ухудшает и фильтрационную способность почек. Хирургическое лечение с предоперационной подготовкой способствует улучшению нарушенных функции печени и почек, но не устраняет полностью электролитный дисбаланс.

1. Брюховец Т.Г., Пуликов А.С., Левкович Л.Г. Реакция функциональной гломерулярной системы на воздействие токсичных веществ // Актуальные проблемы морфологии: Сб. научн. тр. Красноярск, 2003. С.21-22.
2. Бурневич Э.З., Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Гепаторенальный синдром. Обзор литературы // Терапевт. архив. 2009. №6. С.76-80.
3. Кизюкевич Л.С. Структурно-метаболическая реакция начальных отделов нефронов на устранение желчной гипертензии у животных с экспериментальным холестазом // Морфологические ведомости. 2004. №1-2. С.13-15.

4. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A. et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat // Clin. Sci. Colch. 2003. Vol.98. P.611-617.
5. Ortiz M.C., Manriquez M.C., Nath K.A. et al. Vitamin E prevents renal dysfunction induced by experimental chronic bile duct ligation // Kidney International. 2009. V.64. P.950-961.
6. Porst M., Hartner A., Krause H. et al. Inducible nitric oxide synthase and glomerular hemodynamics in rats with liver cirrhosis // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol.281. P.293-299.

References

1. Bryukhovets T.G., Pulikov A.S., Levkovich L.G. Reaktsiya funktsional'noy glomerulyarnoy sistemy na vozdeystvie toksichnykh veshchestv [Functional glomerular system response to toxic substances]. Coll. of papers 'Topical issues of morphology'. Krasnoyarsk, 2003, pp.21-22.
2. Burnevich E.Z., Namestnikov E.V., Lopatkina T.N. Gepatorenal'nyy sindrom. Obzor literatury [Hepatorenal syndrome. Literature review]. Terapevt. arkhiv., 2009, no.6, p.76-80.
3. Kizyukevich L.S. Structural and metabolic reaction of the initial sections of the nephrons to the elimination of biliary hypertension in animals with experimental cholestasis. Morphological statements, 2004, no. 1-2, pp.13-15.
4. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A., et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat. Clin. Sci. Colch., 2003, vol.98(5), pp.611-617.
5. Ortiz M.C., Manriquez M.C., Nath K.A., et al. Vitamin E prevents renal dysfunction induced by experimental chronic bile duct ligation. Kidney International, 2009, vol.64, pp.950-961.
6. Porst M., Hartner A., Krause H., et al. Inducible nitric oxide synthase and glomerular hemodynamics in rats with liver cirrhosis. Am. J. Physiol. Renal. Physiol, 2008, vol. 281, pp. 293-299.