

© Коллектив авторов, 2021  
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

## ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ (ЧАСТЬ I)

**Е.С. Крутиков, А.Н. Вострикова, М.С. Крутикова**

*Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия*

Проведён анализ обзоров литературы, клинических исследований, экспериментальных исследований, клинических рекомендаций из баз данных PubMed / MedLine и eLIBRARY по ключевым словам «цирроз печени» и «гепаторенальный синдром». В соответствии с современными исследованиями представления о патофизиологии гепаторенального синдрома были пересмотрены в последние годы, отойдя от предположения, что развитие данной патологии связано только с почечной гипоперфузией вследствие развития периферической системной артериальной вазодилатации. На сегодняшний день изучается влияние сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной систем, системы коагуляции, гематологических изменений, дисфункции эндотелия, приема лекарственных препаратов и других факторов на развитие почечной дисфункции.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гепаторенальный синдром, патогенез, обзор литературы

**Для цитирования:** Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С. Гепаторенальный синдром – современные представления о патогенезе (часть I). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4): 16-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

**Контактное лицо:** Марина Сергеевна Крутикова, marina\_ua\_22@mail.ru

## HEPATORENAL SYNDROME: NEW INSIGHTS ABOUT PATHOGENESIS (PART I)

**E. S. Krutikov, A.N. Vostrikova, M.S. Krutikova**

*S.I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

An analysis of literature reviews, clinical studies, experimental research, clinical recommendations from PubMed / Medline and ELIBRARY databases on keywords for “liver cirrhosis” and “hepatorenal syndrome” was carried out. In accordance with modern studies, the idea of the pathophysiology of hepatorenal syndrome was revised in recent years, departing from the assumption that the development of this pathology is associated only with renal hypoperfusion due to the development of peripheral systemic arterial vasodilation. Today, the effect of cardiovascular, immune, endocrine systems, coagulation systems, hematological changes, endothelial dysfunction, reception of drugs and other factors for the development of renal dysfunction is studied.

**Keywords:** liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, pathogenesis, literature review

**For citation:** Krutikov E. S., Vostrikova A.N., Krutikova M.S. Hepatorenal syndrome – new insights about pathogenesis (part I). *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(4):16-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

**Corresponding author:** Marina S. Krutikova, marina\_ua\_22@mail.ru

Прогрессирование цирроза печени (ЦП) характеризуется развитием множества осложнений с поражением других органов и систем. Наибольшее внимание клиницистов и исследователей при заболеваниях печени привлекает гепаторенальный синдром (ГРС) [1,2].

Но кроме ГРС, при ЦП рассматриваются и другие виды патологии почек, такие как острое почечное повреждение (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП) или неострое почечное повреждение (нОПП) и ОПП, осложнившее ХБП.

ОПП при ЦП может протекать как постренальное почечное повреждение, которое встречается у менее 1% пациентов (мочекаменная болезнь у больных ЦП), как ренальное почечное повреждение, которое встречается в 30% случаев (острый тубулярный некроз). Наиболее часто у 70% пациентов развивается преренальное почечное повреждение – ГРС I типа или ГРС-ОПП (функциональное повреждение почек на фоне гиповолемии и гиперактивности эндогенных вазоактивных систем).

Хроническая болезнь почек (ХБП) при ЦП обусловлена целым рядом причин. Сюда относятся гломерулярные заболевания (IgA-нефропатия при алкогольном ЦП, мембранопротролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия и криоглобулинемический гломерулонефрит при смешанной криоглобулинемии при хронических вирусных гепатитах С и В); тубулоинтерстициальные и обменные заболевания (хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, сахарный диабет, подагра, ожирение); наследственные заболевания (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек). Одним из вариантов хронической болезни почек является ГРС II типа или ГРС-НОПП, который ассоциирован с одной или несколькими вышеуказанными причинами.

ОПП, осложнившее течение ХБП при ЦП представляет собой сочетание вышеуказанных патологических состояний, которые могут встречаться у таких пациентов, и связано оно не с патологией печени, а с наличием в анамнезе какой-либо патологией почек.

ГРС I типа (ГРС-ОПП) характеризуется быстрым снижением почечной функции, потенциально обратимой, повышением уровня креатинина в сыворотке до значения, в два раза превышающего исходный уровень, > 2,5 мг/дл и снижением на 50% 24-часового клиренса креатинина до уровня ниже 20 мл/мин. менее, чем за две недели. Прогноз ГРС I типа без трансплантации печени неблагоприятный: отмечается смертность 95,0% пациентов вследствие быстрого ухудшения функции почек в течение нескольких недель.

ГРС II типа (ГРС-НОПП) характеризуется почечной дисфункцией, прогрессирующей более 12-ти недель, при которой мочевины и сывороточный креатинин повышаются умеренно, при этом скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при отсутствии других потенциальных причин болезней почек и ассоциируется с рефрактерным асцитом, что представляет собой основную клиническую проблему. Пациенты с ГРС-НОПП имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ГРС-ОПП. ГРС-НОПП может трансформироваться в ГРС-ОПП [1–6].

Основной гипотезой развития ГРС последние 20 лет считалась выраженная периферическая системная вазодилатация, которая приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

РААС в данном случае чрезвычайно активна и поддерживает почки в состоянии вазоконстрикции. Снижение печеночной деградации ренина может быть важным фактором при ЦП, но активация системы ренин-ангиотензина вследствие первичной недостаточности почек и/или уменьшение эффективного объема плаз-

мы и сердечного выброса всё-таки считается более важным фактором [5,7]. В свою очередь под влиянием вазоконстрикторов, таких как эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub>, фактор фон Виллебранда, простагландин F<sub>2α</sub> и другие, происходит спазм внутрипеченочных сосудов [8, 9]. Проведённые исследования показывают, что изменения внутрипеченочного кровотока коррелируют с уровнем ренина в плазме крови. Вследствие активации РААС и симпатической нервной системы усиливается реабсорбция натрия и воды в дистальных канальцах нефрона, что усугубляет асцит и отеки в сочетании с нарушением синтеза альбумина в печени, в результате формируя порочный круг, и, как следствие, развивается азотемия и повышение уровня сывороточного креатинина [9].

Доказано, что и печёночная недостаточность и присоединение почечной дисфункции увеличивает восприимчивость больных ЦП к инфекции и тяжесть инфекционного процесса из-за изменений хемотаксиса нейтрофилов, окислительного метаболизма, фагоцитарной активности лейкоцитов, дегрануляции нейтрофилов, дисфункции фагоцитоза и апоптоза [10, 11].

В соответствии с современными исследованиями представления о патофизиологии ГРС были пересмотрены в последние годы, отойдя от предположения, что развитие данной патологии связано только с почечной гипоперфузией вследствие развития периферической артериальной вазодилатации.

Важное значение в развитии ГРС придать надпочечниковой недостаточности. У ряда пациентов с ЦП и бактериальной инфекцией отмечается снижение функции надпочечников, которое часто приводит к формированию ГРС. Одним из возможных механизмов развития надпочечниковой недостаточности при ГРС является региональная вазоконстрикция и цитокины, которые угнетают синтез кортизола корой надпочечников [12,13].

Пациенты с ЦП более склонны к развитию инфекционных осложнений, чем общая популяция. Причины этого многообразны и включают дефекты в барьерах, повышение проницаемости стенки кишечника для макромолекул и бактерий, синдром избыточного бактериального роста, бактериальную транслокацию, наличие дисфункции ретикуло-эндотелиальной системы, снижение количества и функционального состояния клеток Купфера, нарушение механизмов фагоцитоза микроорганизмов. Известно, что почечная дисфункция развивается у 30–40% пациентов с инфекционными осложнениями, несмотря на антибиотикотерапию и разрешение инфекции [13].

Бактериальная инфекция приводит к развитию синдрома системного воспалительного

ответа (ССВО), который способствует развитию гипотензии, почечной дисфункции, энцефалопатии и коагулопатии [14]. Бактерии и бактериальные продукты активируют иммунные механизмы, приводя к повреждению тканей и полиорганной недостаточности, включая синтез цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-1, которые инициируют и запускают воспалительный ответ, гемодинамические нарушения и изменения коагуляционной системы [15]. Уровень эндотоксинов повышен у пациентов с ЦП и имеет прямую зависимость от прогрессирования печеночной и почечной дисфункции [16]. Эти продукты стимулируют освобождение оксида азота (NO) и воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12) [15, 17]. NO является критическим медиатором при ССВО, его уровень увеличивается с ухудшением печеночной функции. Метаболиты NO играют роль в формировании реактивных форм кислорода и приводят к развитию клеточных некрозов и тормозят агрегацию тромбоцитов [17]. NO приводит к развитию рефрактерной гипотензии путем опосредованного влияния на гладкую мускулатуру и эндотелиальные клетки, что обуславливает повышение проницаемости капилляров для белковых макромолекул и системную гиперкоагуляцию с увеличением частоты тромботических осложнений [18, 19].

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, простагландин E2) неспособны уравновесить эффекты провоспалительных медиаторов, что приводит к развитию выраженной реакции на бактериальную инфекцию [20, 21].

Системный провоспалительный ответ в свою очередь может приводить к увеличению артериальной продукции вазодилататоров (например, оксид азота) и, следовательно, дополнительно происходит снижение системного сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови [13].

Кроме инфекционных осложнений при ЦП наблюдаются и расстройства коагуляции. У пациентов с ЦП происходит снижение синтеза факторов V, VII, X и протромбина, дефицит витамина K, наблюдаются количественные и качественные дефекты тромбоцитов. Расстройства коагуляции чаще встречаются у больных циррозом с ССВО [18], что может быть обусловлено более тяжелой печеночной дисфункцией. Кроме того, освобождение цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) при воспалительном ответе приводит к нарушению функции тромбоцитов, увеличивает фибринолиз, потребление факторов свертывающей системы крови и продукцию эндогенных веществ подобных гепарину [18, 19]. Наряду со снижением концентрации прокоагулянтных факторов, как правило, снижен и уровень эндогенных антикоа-

гулянтов (антитромбин, протеины C и S), всё это в совокупности поддерживает гемостатический баланс [19]. Однако сбалансированность системы гемостаза у пациентов с ЦП достаточно неустойчива и может быть нарушена под влиянием различных повреждающих факторов. При этом существует риск развития как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Выраженность ГРС связана с апоптозом гепатоцитов, определяемым индексом апоптоза. Это отношение расщепленного каспазой кератин плазмы 18 (сK18; биомаркер апоптоза) к кератину 18 (K18; индикатор общей гибели клеток) [22], что подтверждает влияние системного воспаления и апоптоза на развитие ГРС. В крупном когортном исследовании показано, что у больных ЦП при возникновении острой печеночной недостаточности уровни провоспалительных цитокинов становились существенно выше, чем у пациентов с ЦП без неё. При этом выраженность почечной дисфункции была связана с увеличением маркеров воспаления (IL-6 и IL-8), но не с концентрацией ренина или копептина в плазме крови [23], что является свидетельством связи развития ГРС-ОПП с системным воспалением, а не с гемодинамической дисфункцией ОПП, как считали ранее. Кроме того, всё больше данных, демонстрирующих сходство природы воспаления при ГРС-ОПП с ОПП, развивающимся на фоне хронических системных заболеваний, в частности волчаночного нефрита [24].

В 2020 г. были опубликованы результаты обследования, где было установлено, что у пациентов с ЦП и ГРС диагностируется вторичная анемия средней и тяжелой степени в 72% случаев [25].

Анемия вызывает циркуляторную гипоксию ткани и приводит к ишемии. Ишемия почек – наиболее частая причина ГРС. Гипоксия и/или ишемия почечной ткани могут вызвать начальное повреждение канальцев [26].

Уменьшение количества циркулирующих эритроцитов и уровня гемоглобина у больных с ЦП связано с многими причинами [27–34]. Среди них геморрагический синдром на фоне развития портальной гипертензии и снижении синтетической функции печени; синдром гиперспленизма; недостаточное поступление железа, фолиевой кислоты, витамина B12; повышение продукции провоспалительных цитокинов, способных прямо или опосредованно изменять метаболизм железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию эритропоэтина и снижать продолжительность жизни эритроцитов [29]; уменьшение продукции эритроцитов в костном мозге вследствие снижения секреции почками достаточного количества эритропоэтина и нарушением клеточного цикла развития эритробластов; рибавирин-индуцированная



анемия на фоне проведения противовирусной терапии; прямой миелотоксический эффект гепатотропных вирусов и вызванные ими иммунологические нарушения [29–31]; нарушение синтеза гепсидина при хронических заболеваниях печени [35].

Другими предрасполагающими факторами ГРС у 10% пациентов при ЦП является интенсивное применение диуретических препаратов, приводящих к уменьшению объёма циркулирующей крови, использование аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих образование простагландинов и ухудшающих экскрецию ионов натрия [36].

Влияние ЦП на деятельность сердечно-сосудистой системы изучено недостаточно, существует много нерешенных вопросов. Цирротическая кардиомиопатия определяет специфическую форму сердечной дисфункции, характеризующуюся сниженной сократительной реакцией на стрессовые стимулы и измененной диастолической релаксацией с электрофизиологическими аномалиями при отсутствии известного сердечного заболевания [37].

В настоящее время течение ЦП характеризуется полиорганностью поражения, которая связана с развитием портальной гипертензии. Развитие портальной гипертензии, портосистемных шунтов и бактериальной транслокации, приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) и формированию эндотелиальной дисфункции [38]. При этом снижается системное сосудистое сопротивление из-за гиперпродукции оксида азота, аденозина брадикинина и других вазодилататоров [39].

С другой стороны, портальная гипертензия и периферическая вазодилатация активируют симпатическую нервную систему, антидиуретический гормон, РААС, которые влияют на функцию сердца за счёт увеличения постнагрузки и конечного диастолического давления в левом желудочке [40]. Уменьшение сердечного выброса и повышение давления в правом предсердии приводят к развитию гипоксии почечной ткани и венозному застою и снижению скорости клубочковой фильтрации [41]. Соответственно, сердечная дисфункция при ЦП ухудшает функцию почек при ГРС через связь печень – сердце – почки.

Влияние гипербилирубинемии на функциональное состояние почек изучается давно. Известно, что желчные кислоты обладают нефротоксическими свойствами [42].

Высокая концентрация сывороточного билирубина способствует обструкции канальцев почек желчными слепками. Гистопатологические исследования показывают, что внутриканальцевые цилиндры желчной кислоты выявляются у более 50% пациентов с ГРС-ОПП [41, 42].

Ещё одним интересным моментом является потенциальный провоспалительный эффект солей желчных путей и их роль в устойчивости к терлипессину при лечении ГРС. С другой стороны, существует множество доказательств того, что билирубин является антиоксидантом и защищает почки, способствуя уменьшению канальцевого апоптоза и тубулоинтерстициального воспаления, хотя этот факт ещё не подтвержден клиническими данными [43].

ОПП в контексте заболевания печени в основном описывается как гемодинамическое явление, но немногочисленные данные в медицинской литературе проливают свет на обструктивную роль билирубина в основном в дистальных канальцах. Пациенты с высоким уровнем билирубина и ГРС-ОПП имеют низкий терапевтический ответ на введение вазоконстрикторов из-за повышения сосудистого сопротивления в междолевых артериях [36]. Имеются данные о том, что у больных с хроническими заболеваниями печени с гипербилирубинемией развивается нарушение почечной гемодинамики за счёт повышения сосудистого сопротивления в междолевых артериях. Вклад холемической нефропатии в прогрессирование ГРС продолжает исследоваться [43].

Повышенное внутрибрюшное давление (> 12 мм рт. ст.) – недооцененная причина ОПП, что может сыграть роль в развитии ГРС у пациентов с рефрактерным асцитом. В 2008 г. проведено проспективное неконтролируемое исследование, в котором проводилась оценка краткосрочных эффектов парацентеза у пациентов с ГРС: после снижения внутрибрюшного давления происходит значительное улучшение клиренса креатинина [44].

Тщательный мониторинг параметров системной гемодинамики с восполнением плазмы для предотвращения развития постпарацентезной дисфункции кровообращения имеет первостепенное значение [36].

Гепаторенальный рефлекс активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочевых факторов [45, 46]. Между почками и печенью имеется связь, предполагающая наличие осморецепторов, хеморецепторов и барорецепторов в печени, которые напрямую влияют на функцию почек через сложные нейронные цепи. Эта гипотеза была подтверждена несколькими экспериментальными исследованиями путём изменения осмолярности портальной крови и/или химического состава, а также изменения в портальном давлении. Одно исследование на животных показало, что активация внутрипеченочных аденозиновых рецепторов в ответ на снижение кровотока в воротной вене приводит к задержке натрия и воды в почках – аналогично, при ГРС [36].

Таким образом, ГРС является частым и опасным осложнением, которое характеризуется снижением ЦП почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Изучение его патогенетических механизмов является актуальной задачей. Проведённые исследования доказывают, что не только периферическая системная вазодилатация приводит к почечной дисфункции. В этом процессе играют важную роль состояние сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной систем, системы коагуляции, гемато-

логических изменений, приём лекарственных препаратов, обменные процессы, повышение внутрибрюшного давления, гепаторенальный рефлекс. Но, несмотря на успехи в изучении развития ГРС, многие вопросы пока остаются неизученными.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tujios S.R., Hyman L.S., Vazquez M.A., Larson A.M., Seremba E., Sanders C.M., et al. Acute Liver Failure Study Group. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:352–359. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.011.
2. Huelin P., Piano S., Sola E., Stanco M., Sole C., Moreira R., et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute on chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):438–445. e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
3. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *JHepatol*. 2019; 71(4):811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
4. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени. Эффективная фармакотерапия. 2020;1(16):58–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61
5. Нагимуллин Р.Р., Устимов Д.Ю., Давыдова В.Р., Шипулин Ф.А. Диагностические критерии гепаторенального синдрома и современные методы терапии (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2017;4(2):6–11. DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-6–11
6. Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартымянова Л.А. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. Проблемы Здоровья и Экологии. 2020;65(3):49–55. eLIBRARY ID: 44229771
7. Mindikoglu A. L., Pappas S.C. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):162–177. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
8. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;7(3):443–459. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443
9. Русин В.И., Сирчак Е.С., Крч К.Л., Чобей С.М., Великоклад Л.Ю. Изменения уровней вазоактивных веществ в сыворотке крови у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом. Медицинский алфавит. 2016;12(275):31–33. eLIBRARY ID: 26716945
10. Карзакова Л.М., Иванова А.Л., Кудряшов С.И., Соколова Е.В., Луткова Т.С. Иммунные механизмы развития гепаторенального синдрома при циррозе печени. *ActaMedicaEurasica*. 2020;3:7–19. DOI: 10.47026/2413-4864-2020-3-7-19
11. Soliman A.R., Ahmed R.M., Abdalla A., Soliman M., Saeed M. Impact of Enterobacteriaceae bacteremia on survival in patients with hepatorenal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:1311–1319. DOI: 10.4103/1319-2442.248293
12. Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):1067–1079. DOI: 10.1007/s10620-017-4471-8
13. Bunchorntavakul C., Chamroonkul N., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016;8(6):307–321. DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.307.
14. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42. DOI: 10.1055/s-2008-1040319
15. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1944–53. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.024
16. Крутикова М.С., Наумова Н.В., Крутиков С.Н., Кацев А.М., Чернуха С.Н. Эндогенная интоксикация при изменении функционального состояния почек у больных циррозом печени. Таврический медико-биологический вестник. 2019;1(22):59–64. eLIBRARY ID: 38539088
17. Woźnica E.A., Inglot M., Ryszard K., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):547–551. DOI: 10.17219/acem/68363
18. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Cordoba J., et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437,1437.e1–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042
19. Plessier A., Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23(6):440–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2003.00870.x
20. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А., Антонова Э.Р., Корнилова В.А. Цитокиновый статус больных циррозом печени вирусной этиологии. Международный научно-исследовательский журнал. 2015;3(34)IV:95–97. eLIBRARY ID: 23237747
21. Wu Y., Wang M., ZhuY., Lin S. Serum interleukin – 6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhosis patients: A meta – analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):5127–5132. DOI: 10.1097/MD.00000000000005127
22. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018;67:989–1002. DOI: 10.1002/hep.29581
23. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–64. DOI: 10.1002/hep.28740
24. Solé C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int*. 2019;39(7):1246–1255. DOI: 10.1111/liv.14037
25. Bizid S, Yacoub H, Mohamed G, Ben Slimane B, Boughoula K,

- Ben Abdallah H, et al. Does Anemia Have a Potential Effect on Type 2 Hepatorenal Syndrome? Can J Gastroenterol Hepatol. 2020;2020:1134744. DOI: 10.1155/2020/1134744
26. Güngör G, Akyıldız M, Keskin M, Solak Y, Gaipov A, Bıyık M, et al. Is there any potential or additive effect of anemia on hepatorenal syndrome? Turk J Gastroenterol. 2016;27(3):273-8. doi: 10.5152/tjg.2016.16029
  27. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, Schwabl P, Bucsecs TA, Paternostro R, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. Liver Int. 2020;40(1):194-204. DOI: 10.1111/liv.14229
  28. Yuldasheva N.E., Karabaeva F.U., Tozhiddinov Kh.S., Abdurakhmanov Sh.A. Pathogenesis, diagnostics and treatment of anemia in viral hepatitis and liver cirrhosis. New day in Medicine. 2021;1(33):358-362. eLIBRARY ID: 46298810
  29. Шамсутдинова М. И., Рахманова У. У., Абидов Ф. О. Аспекты клинико-лабораторных данных заболеваний печени при гемолитической анемии. Вопросы науки и образования. 2018;23:130-132. eLIBRARY ID: 36292977
  30. Халифа И., Альпидовский В.К. Анемия при циррозах печени. Вестник РУДН. 2000;1:120-121. eLIBRARY ID: 9924736
  31. Сафонова М.В., Козлова И.В., Новосельцев А.Г. Анемия при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский медицинский журнал. 2011;6(92): 883-887. eLIBRARY ID: 17261531
  32. Богомолов П.О., Мацеевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченко М.Ю., и др. Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1В). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;4(27):41-51. eLIBRARY ID: 30075868
  33. Деженкова А.В., Сысоева Е.П., Соловьева Т.И., Лукина Е.А. Характеристика метаболизма железа у больных с тромбозами портальной системы. Гематология и трансфузиология. 2016;1-51(61):15. eLIBRARY ID: 26068570
  34. Лихота О.С., Цикуниб А.Д. Особенности метаболизма и маркеры биохимических нарушений в печени при гепатитах. Наука: комплексные проблемы. 2017;1(9):4-11. eLIBRARY ID: 29214360
  35. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Абасова А.С. Роль гепсидина в обмене железа в организме человека (краткий обзор современной литературы). Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017;3 (24):60-63. eLIBRARY ID: 30518839
  36. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P.S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ. 2020; 370: m2687. DOI: 10.1136/bmj.m2687.
  37. Møller S., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2018;69(4):958-960. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.006
  38. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abalde JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. Hepatology. 2010;52(6):2044-52. doi: 10.1002/hep.23918
  39. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – current status and future directions. J Hepatol. 2014;61:912-924 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.047
  40. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol. 2013;58(1):51-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.027
  41. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut. 2010;59(1):105-10. DOI: 10.1136/gut.2009.180570
  42. Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, Fickert P. Cholemic Nephropathy - Historical notes and novel perspectives. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1356-1366. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.08.028
  43. Кашаева М.Д., Артюшин Б.С., Шевцов Д.А. Особенности почечной гемодинамики при гипербилирубинемии. Вестник Новгородского государственного университета. 2017;8(106):46-49. eLIBRARY ID: 32610948
  44. Umgelter A, Reindl W, Wagner K, Franzen M, Stock K, Schmid RM, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. Crit Care. 2008;12(1):R4. DOI: 10.1186/cc6765
  45. Arroyo V. A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis. J Hepatology. 2013;58(5): 850-852. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.037
  46. Ohashi N, Tsuji N, Naito Y, Iwakura T, Isobe S, Ono M, et al. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. Hepatol Res. 2013;43(11):1156-62. DOI: 10.1111/hepr.12068

### Информация об авторах

**Крутиков Евгений Сергеевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5754-4418; e-mail: nephrostar@yandex.ru.

**Вострикова Александра Николаевна**, студент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5100-1535; e-mail: ip4ne@mail.ru.

**Крутикова Марина Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0001-6200-8524; e-mail: marina\_ua\_22@mail.ru.

### Information about the authors

**Evgeniy S. Krutikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Propedeutics of Internal Medicine, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5754-4418; e-mail: nephrostar@yandex.ru.

**Aleksandra N. Vostrikova**, student, Chair of Internal Medicine No. 1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5100-1535; e-mail: ip4ne@mail.ru.

**Marina S. Krutikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Internal Medicine No. 1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0001-6200-8524; e-mail: marina\_ua\_22@mail.ru.

Получено / Received: 17.08.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021