

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ (ЧАСТЬ III)

Е. С. Крутиков, А. Н. Вострикова, С. Н. Крутиков

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

Гепаторенальный синдром — распространённое и серьёзное осложнение у пациентов с циррозом печени, приводящее к прогрессированию основного заболевания и высокой смертности. Ведение пациентов с гепаторенальным синдромом требует систематического подхода. Несмотря на то, что фармакологические методы лечения продемонстрировали положительное влияние на снижение смертности, идеальным вариантом лечения этого синдрома является трансплантация печени с трансплантацией почек. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации фармакологических и немедикаментозных подходов к лечению гепаторенального синдрома. Проведён анализ обзоров литературы, клинических исследований, экспериментальных исследований, клинических рекомендаций из баз данных PubMed / MedLine и eLIBRARY по семи ключевым словам, соответствующим теме обзора.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, лечение, обзор литературы

Для цитирования: Е.С. Крутиков, А.Н. Вострикова, С.Н. Крутиков Гепаторенальный синдром: современные представления о лечении (часть III). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

Контактное лицо: Сергей Николаевич Крутиков, krutikov05@yandex.ru

HEPATORENAL SYNDROME: NEW INSIGHTS ABOUT TREATMENT (PART III)

E. S. Krutikov, A. N. Vostrikova, S. N. Krutikov

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

Hepatorenal syndrome is a common and serious complication in cirrhotic patients, leading to significant morbidity and mortality. Although pharmacological treatments have shown mortality benefit, the ideal hepatorenal syndrome treatment option is liver transplantation with or without simultaneous kidney transplantation. Further research is required to optimize pharmacologic and nonpharmacologic approaches to treatment. An analysis of literature reviews, clinical studies, experimental research, clinical recommendations from PubMed / Medline and ELIBRARY databases was carried out for 7 keywords according to the review topic.

Keywords: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, diagnosis, treatment, literature review

For citation: Krutikov E. S., Vostrikova A. N., Krutikov S. N. Hepatorenal syndrome: new insights about treatment (part III). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

Corresponding author: Sergey N. Krutikov, krutikov05@yandex.ru

Введение

Гепаторенальный синдром (ГРС) является лишь частью широкого спектра поражений почек у больных с терминальной стадией цирроза печени (ЦП). При прогрессирующем циррозе портальная гипертензия характеризуется глубокими гемодинамическими расстройствами, которые в свою очередь ведут к выраженной перифе-

рической вазодилатации. Это приводит к активации как ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы и к интенсивной почечной вазоконстрикции, которая затем играет главную роль в патогенезе гепаторенального синдрома, а именно острого почечного повреждения (ГРС-ОПП) [1–3]. Развитие портальной гипертензии способствует расширению периферических сосудов, увеличивая

бактериальную транслокацию из кишечника, что также связано с повышенным образованием оксида азота и простагландинов. Эти мощные вазодилататоры вызывают депонирование крови и снижают эффективную циркуляцию крови и системный объём крови. Первоначально эти эффекты компенсируются гипердинамическим кровообращением с увеличением сердечного выброса, возникающего в результате увеличения ударного объёма и частоты сердечных сокращений, но по мере прогрессирования тяжести основного заболевания печени сердечный выброс снижается и не увеличивается в достаточной степени, чтобы компенсировать степень вазодилатации [4, 5].

Кроме того, само прогрессирующее заболевание печени или его основные причины, а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение и артериальная гипертензия, могут непосредственно вызывать паренхиматозные поражения почек (желчнокислая нефропатия, ишемическое повреждение канальцев, диабетическая/гипертоническая нефропатия, вирусный гепатит, В- и С-ассоциированный гломерулонефрит и др.). Этот вид поражения почек в совокупности описывается как гепаторенальный синдром — неострое почечное повреждение (ГРС-НОПП). Также накопленные данные подчеркивают роль системного воспаления как важного общего фактора в патогенезе декомпенсированного ЦП, острой на хроническую печёночную недостаточности и почечной дисфункции [6–12].

ГРС-ОПП оказывает серьёзное влияние на прогноз больных ЦП. Несмотря на неблагоприятный прогноз, ГРС-ОПП считается функциональной причиной почечной недостаточности, обычно не связанной с наличием гистологических изменений в паренхиме почек и является потенциально обратимым осложнением у больных ЦП. ГРС-ОПП — диагноз исключения, и лечение должно быть назначено сразу, если есть подозрение на это расстройство [6, 13].

В целом терапия ГРС представляет собой сложное взаимодействие поддерживающей, фармакологической, а также радикальной терапии в виде трансплантации печени или комплекса печень-почки в сочетании с лечением, направленным на потенциальные триггеры печёночной недостаточности [14, 15].

Современные методы лечения ГРС

Первоначальное лечение ГРС-ОПП должно быть направлено на раннее распознавание и коррекцию потенциальных триггерных собы-

тий, а также на предотвращение дальнейшего ухудшения гемодинамики [14, 16, 17]. Это включает в себя тщательный обзор всех лекарств, включая безрецептурные средства и нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты), которые необходимо отменить. Применение препаратов, которые могут вызвать или усугубить артериальную гипотензию (вазодилататоров или неселективных бета-блокаторов), тщательно оценивают [18, 19]. У пациентов с истощением объёма циркулирующей крови отменяют терапию диуретиками и/или лактулозой, а объём плазмы следует увеличить за счёт 20% альбумина человека, кристаллоидных растворов или переливания крови у больных с анемией из-за желудочно-кишечной кровопотери с поддержанием гемоглобина на уровне 70–90 г/л. С целью улучшения функции почек больным ЦП с напряжённым асцитом рекомендован лечебный лапароцентез с последующей инфузией 20% раствора человеческого альбумина [20, 21].

Гипонатриемия, высокая активность ренина плазмы, наличие асцита являются предикторами развития ГРС-ОПП. А острые гемодинамические нарушения у пациентов с ЦП, связанные с развитием инфекционного процесса (спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, бактериемия) и/или парацетезом с удалением большого количества асцитической жидкости (более 4–5 л) без назначения внутривенной инфузии альбумина, являются частой причиной ускорения развития ГРС-ОПП [22].

Сочетание спонтанного бактериального перитонита и ГРС-ОПП являются предикторами неблагоприятного исхода, однако своевременное назначение внутривенных трансфузий альбумина с антибактериальной терапией позволяет снизить процент летальных исходов у данной категории пациентов [23].

Назначение раствора альбумина при других инфекционных осложнениях у больных ЦП может улучшить показатели гемодинамики и замедлить процесс развития ГРС, однако не может предотвратить развитие ГРС полностью и снизить летальность [24, 25].

Длительное еженедельное введение альбумина пациентам с декомпенсированным ЦП и асцитом было оценено в большом открытом рандомизированном исследовании ANSWER Study Investigators. По сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ЦП, пациенты, получавшие инфузии альбумина в течение 18 месяцев, имели меньший процент развития ГРС и летального исхода [26].

Трансфузии альбумина — обязательное условие возмещения удалённой асцитической жид-

кости при выполнении объёмного парацентеза пациентам с напряжённым асцитом. В противном случае у них развиваются гемодинамические нарушения с угрозой для их жизни либо новые осложнения, такие как энцефалопатия, нарушение функции почек и т.д.

Раствор альбумина обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и способствует устранению эндотелиальной дисфункции. Более того, человеческий альбумин, обладая иммуномодулирующим эффектом, способен связывать и инактивировать эндотоксины, уменьшая их патологическое действие на гемодинамику и почечную функцию [27]. Также изучается вопрос о влиянии альбумина на предотвращение развития инфекционных процессов у больных ЦП [28].

Антибиотикопрофилактика у пациентов с ЦП с высоким риском развития спонтанного бактериального перитонита (низкий уровень белка асцитической жидкости <1,5 мг/дл) и признаками печёночной и/или почечной недостаточности (билирубин >3 мг/дл, сывороточный натрий <130 ммоль/л, и/или сывороточный креатинин <1,2 мг/дл) не только предотвращает развитие спонтанного бактериального перитонита, но и значительно снижает риск развития ГРС-ОПП и показатель смертности в данной группе пациентов [29].

Первоначальной целью лечения ГРС-ОПП является нормализация гемодинамики. Задачи консервативного лечения — повышение объёма циркулирующей крови и уменьшение патологической вазодилатации [30].

Консервативное лечение ГРС-ОПП в настоящее время основано на вазоконстрикторах и альбумине. Терлипрессин, норадреналин или мидодрин (в комбинации с октреотидом) являются сосудосуживающими препаратами, рекомендованными для лечения ГРС [31].

Эти препараты действуют, вызывая вазоконстрикцию значительно расширенного сосудистого русла внутренних органов, что приводит к увеличению системного сосудистого возврата и увеличению среднего артериального давления, что в свою очередь подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую нервную систему и улучшает почечную перфузию.

Лечение ГРС-ОПП начинается с введения 20–25% раствора альбумина в дозе 1 г/кг/день внутривенно в течение двух дней и отмены диуретиков. Это необходимо не только для исключения преренальной азотемии, но и для увеличения объёма плазмы в условиях сниженного объёма циркулирующей крови. Также это способствует повышению артериального давления и увеличению сердечного выброса [32].

Среди существующих системных вазоконстрикторов предпочтение отдается терлипрессину (синтетическому аналогу вазопрессина). Результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализа показали эффективность и безопасность терлипрессина в лечении ГРС, особенно при применении с альбумином и улучшение функции почек наблюдалось у 40–50% пациентов с ГРС-ОПП. У пациентов с ГРС-ОПП также отмечается положительная динамика [30, 33–35].

Систематические обзоры подтвердили роль терлипрессина в лечении ГРС и даже в снижении смертности. Наконец, недавно опубликованное исследование REVERSE самой большой выборки пациентов с ЦП и ГРС-ОПП показало, что пациенты, принимавшие терлипрессин в сочетании с альбумином, имели значительно большее снижение уровня креатинина, чем пациенты с использованием плацебо в сочетании с альбумином ($P < 0,001$). Изменение уровня креатинина было достоверно связано с выживаемостью ($P < 0,001$) [36].

Взаимосвязь терлипрессина и альбумина также оценивалась в контексте связанного с сепсисом ГРС-ОПП, при котором это привело к восстановлению функции почек в 67% случаев [37]. Более того, в другом исследовании было показано, что у 67% пациентов с ГРС-ОПП, ассоциированным с инфекцией, которые не получали раннего лечения от ГРС, функция почек не восстановилась, несмотря на использование антибиотиков [38].

Поскольку терлипрессин является дорогостоящим препаратом и недоступен во многих странах, изучается возможность применения норадреналина с целью лечения ГРС. Считается, что норадреналин может корректировать низкое системное сосудистое сопротивление, типичное для ГРС. В одном из проспективных исследований по оценке норадреналина в лечении ГРС он использовался в дополнение к альбумину, и большинство пациентов достигли уровня креатинина в сыворотке <1,5 мг / дл (78%), а также значительное увеличение ($p < 0,05$) клиренса креатинина (от $21 \pm 4,1$ до $67,7 \pm 12,1$ мл/мин.), диуреза (от $583 \pm 41,1$ до 1163 ± 105 мл/день), систолического артериального давления (от $79,2 \pm 2,94$ до $93,9 \pm 2,34$ мм рт. ст.) [38].

Эффективность терлипрессина и норадреналина для лечения ГРС-ОПП сравнивалась во многих рандомизированных контролируемых исследованиях [38–40]. В одном из таких были обследованы 60 пациентов с ЦП с ГРС-ОПП, которые получали норадреналин (группа А, $n = 30$) или терлипрессин (группа В, $n = 30$) с альбумином в рандомизированном контролируемом исследовании в специализированном центре.

Регресс ГРС-ОПП был достигнут у 16 (53%) пациентов в группе А и 17 (57%) в группе В. Между двумя группами было статистически незначимое различие в снижении уровня креатинина в сыворотке и увеличении диуреза ($p > 0,05$). Таким образом, различий в результатах лечения пациентов с ГРС-ОПП, получавших норадреналин или терлипессин выявлено не было [39].

В некоторых систематических обзорах также сравнивали терлипессин и норадреналин для лечения ГРС-ОПП, и нет никаких доказательств превосходства одного над другим в отношении реверсии ГРС или выживаемости [41, 42]. Учитывая отсутствие доказательств значительных различий в эффективности этих препаратов, тот факт, что терлипессин дороже норадреналина и что норадреналин требует применения в условиях интенсивной терапии, тогда как терлипессин можно использовать в обычных палатах, требовалась экономическая оценка. В недавнем исследовании эта оценка была проведена с учётом всех прямых медицинских затрат, связанных с различными стратегиями лечения. Исследование показало, что стратегия лечения с использованием терлипессина была более экономичной, чем стратегия с использованием норадреналина, как в частных, так и в государственных системах здравоохранения [41]. Однако терлипессин может вызывать органный и периферическую ишемию и является противопоказанным пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов. О серьёзных осложнениях сообщается в 10–12% случаев [34, 35, 43].

Имеются сведения о том, что применение противовирусной терапии может быть эффективно в отношении гломерулонефрита, связанного с вирусным гепатитом, у некоторых пациентов с признаками почечной недостаточности [44].

Было показано, что пентоксифиллин снижает риск развития почечной недостаточности у больных алкогольным гепатитом в краткосрочной перспективе, но этот эффект уже не проявляется через 6 месяцев [45].

Одним из эффективных методов лечения ГРС является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС/TIPS). ТИПС/TIPS нормализует давление в системе воротной вены, что способствует постепенному уменьшению образования асцитической жидкости [46]. Исследования показывают, что выживаемость пациентов с ГРС в течение года после ТИПС/TIPS составляет 20% [47, 48].

Наложение ТИПС/TIPS рекомендуется как вариант лечения ГРС-НОПП у пациентов с резистентным асцитом, которые нуждаются в про-

ведении объёмных парацентезов. Это улучшает течение резистентного асцита, функцию почек, но не влияет на продолжительность жизни. Однако и у пациентов с ГРС-ОПП ТИПС/TIPS может улучшить функцию почек и продолжительность жизни.

Существуют данные о применении ТИПС/TIPS в качестве терапии первой линии у пациентов с ГРС-ОПП. Однако ТИПС/TIPS не рекомендуется накладывать больным с тяжелой печёночной недостаточностью, что проявляется гипербилирубинемией более 85 мкмоль/л, с международным нормализованным отношением более 2, балльной оценкой по Child-Pugh более 11, имеющейся печёночной энцефалопатией или тяжёлой сердечно-легочной недостаточностью [46, 47].

В систематическом обзоре 2018 г. были проанализированы девять публикаций со 128 пациентами преимущественно ТИПС/TIPS при ГРС. Суммарная краткосрочная и годовая выживаемость составила 72% и 47% при ГРС-ОПП и 86% и 64% — при ГРС-НОПП. Суммарная частота печёночной энцефалопатии после ТИПС/TIPS составляла 49%. Совокупная частота улучшения функции почек после ТИПС/TIPS составила 93% при ГРС-ОПП и 83% — при ГРС в целом. После процедуры креатинин, азот мочевины крови, натрий в сыворотке, экскреция натрия и объём мочи значительно улучшились при незначительном повышении уровня билирубина в сыворотке [49].

Однако применение ТИПС/TIPS у пациентов с ГРС-ОПП остается спорным вопросом, так как большинство этих пациентов при поступлении находятся в стадии декомпенсации по основному заболеванию.

Ретроспективное когортное исследование пациентов с ЦП и ГРС, проведённое в 2002 г., показало, что ТИПС/TIPS является относительно безопасным, промежуточным терапевтическим вариантом для пациентов, которые подверглись ТИПС/TIPS по сравнению с пациентами, получавшими диализ [50].

Молекулярно адсорбирующая рециркуляторная система (МАРС/MARS) или альбуминовый диализ представляет собой экстракорпоральный метод помощи печени для селективного удаления связанных с альбумином веществ. Препарат подвергается рециркуляции в замкнутом контуре, включающем гемофильтр и колонки с анионовым и угольным сорбентами, которые позволяют удалять как водорастворимые, так и связанные альбумином субстанции. С 1993 г. более 400 пациентов прошли лечение в 53 центрах в Европе, США и Азии. В первом рандомизированном клиническом исследовании метода МАРС/MARS у пациентов с ГРС-ОПП при уровне билирубина свыше 15 мг/дл было отмечено зна-

чительное увеличение выживаемости в группе. Наблюдалось снижение уровня билирубина, креатинина и смертности после применения MAPC/MARS по сравнению со стандартной процедурой гемофильтрации [51, 52]. Предполагают, что эта система позволяет удалять из циркулирующей крови вазоактивные вещества, что улучшает системную гемодинамику и почечную перфузию.

Активные методы детоксикации в форме диализа применяют только при реальной возможности в ближайшей перспективе выполнить трансплантацию печени. Диализ у этих пациентов чрезвычайно труден вследствие гемодинамической нестабильности, выраженной коагулопатии и высокого риска развития сепсиса. Обычно осуществляют продлённую гемодиализацию. Эффективность диализа в лечении ГРС не была доказана [53, 54].

Рекомендуется изолированная трансплантация печени пациентам с ГРС-ОПП не позднее 4 недель и пациентам с ГРС-НОПП не позднее 3 месяцев от манифестации процесса или трансплантация комплекса «печень-почки» пациентам, у которых риск невосстановления функции почек очень высок [15, 52].

Известны критерии оценки эффективности лечения ГРС. ГРС считается излеченным (полный ответ на лечение), если уровень сывороточного креатинина становится ниже 133 мкмоль/л. Неполное излечение (частичный ответ) расценивается при превышении этого значения креатинина (133 мкмоль/л) после лечения, но при этом он составляет не более 50% от начального уровня. Отсутствие эффекта от терапии диагностируется, если уровень сывороточного креатинина выше 133 мкмоль/л и более 50% от начального значения [56].

Ответ на лечение ГРС характеризуется снижением уровня креатинина в сыворотке и увеличением объёма мочи, натрия в сыворотке и среднего артериального давления. Среднее время ответа на лечение составляет 14 дней [34]. Прединдикторы ответа включают уровень билирубина до лечения <10 мг/дл и повышение среднего артериального давления ≥ 5 мм рт. ст. на третий день терапии [57, 58]. После прекращения лечения ГРС рецидивирует в 20% случаев, хотя

повторное лечение обычно эффективно [43].

Прогноз без своевременного патогенетического лечения неблагоприятен. Без применения вазопрессоров летальность при ГРС-ОПП составляет 80–90% в течение 2 недель и 3-месячная выживаемость — в 10% случаев при проведении медикаментозной терапии. Продолжительность жизни при ГРС-НОПП без трансплантации печени — 6–12 месяцев, при трансплантации 5-летнего срока жизни достигают 60% больных [15, 52, 59].

Заключение

В последние годы было проведено большое количество исследований, посвящённых патофизиологии, клиническому течению, диагностике и методам лечения ГРС. Стандартизированные диагностические критерии были разработаны и внедрены во всём мире, что позволило обеспечить единообразную и последовательную диагностику этого заболевания. Однако до сих пор не существует надёжного диагностического маркера для ГРС. Дальнейшие исследования должны включать разработку точного диагностического теста для ГРС. Это важно для более ранней диагностики и, следовательно, более эффективного лечения, что значительно повысит выживаемость. Существует несколько вариантов лечения, но в настоящее время только трансплантация печени улучшает прогноз заболевания и продолжительность жизни пациентов. Разработка новых диагностических тестов и стандартов лечения ГРС должна помочь лучше понять его сложную патофизиологию, прояснить его клиническое влияние на прогноз выживаемости пациентов с ЦП и привести к разработке новых стратегий лечения для таких пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14903-3
2. El-Naggar MM, Khalil EA, El-Daker MAM, Salama MF. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 12):1533-1538. doi: 10.1099/jmm.0.2008/001867-0
3. Solà C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Sci Rep*. 2016;6:32341. doi: 10.1038/srep32341
4. 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

5. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(2):334-9. doi: 10.1002/hep.510290203
6. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):33. PMID: 30213943
7. Lange CM. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome - A target for novel treatment strategies? *Liver Int*. 2019;39(7):1199-1201. doi: 10.1111/liv.14057
8. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):352-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.011
9. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé 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
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
11. 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
12. Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартемьянова Л.А. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):49-55. eLIBRARY ID:44229771
13. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):593-603. doi: 10.1111/apt.13912
14. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874
15. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3684-3703. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3684
16. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):415-422. doi: 10.3350/cmh.2016.0056
17. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016;62(3):253-66. PMID: 27096702
18. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.005
19. Mandorfer M, Reiberger T. Beta blockers and cirrhosis, 2016. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):3-10. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.013
20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Erratum in: *J Hepatol*. 2018;69(5):1207. PMID: 29653741
21. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.26338
22. Wong F, Jepsen P, Watson H, Vilstrup H. Un-precipitated acute kidney injury is uncommon among stable patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int*. 2018;38(10):1785-1792. doi: 10.1111/liv.13738
23. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):123-30.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.007
24. Fernández J, Angeli P, Trebicka J, Merli M, Gustot T, Alessandria C, et al. Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):963-973.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.055
25. Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos ÂZ. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2071-2076. doi: 10.1111/jgh.14791
26. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
27. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):65-73. eLIBRARY ID:21692096
28. China L, Skene SS, Bennett K, Shabir Z, Hamilton R, Bevan S, et al. ATTIRE: Albumin To prevent Infection in chronic liver failure: study protocol for an interventional randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023754. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023754
29. Kamal F, Khan MA, Khan Z, Cholankeril G, Hammad TA, Lee WM, et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(10):1109-1117. doi: 10.1097/MEG.0000000000000940
30. Сливка Н.А. Сравнительная оценка эффективности вазопрессоров при гепаторенальном синдроме. *Universum: медицина и фармакология*. 2019;6(61):4-7. eLIBRARY ID:39168357
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018

32. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):78-85. doi: 10.1111/apt.14366
33. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Лечение декомпенсированного цирроза печени. Часть II. Гепаторенальный синдром. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. *Consilium Medicum.* 2019;1:36-41. doi: 10.26442/26583739.2019.1.190295
34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004
35. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279-90. doi: 10.1056/NEJMra0809139. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(4):389. PMID: 19776409
36. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1579-1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026
37. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol.* 2014;60(5):955-61. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.032. Erratum in: *J Hepatol.* 2014;61(2):456. PMID: 24447876
38. Gupta K, Rani P, Rohatgi A, Verma M, Handa S, Dalal K, et al. Noradrenaline for reverting hepatorenal syndrome: a prospective, observational, single-center study. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:317-324. doi: 10.2147/CEG.S153858
39. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):424-429. doi: 10.1007/s12664-018-0876-3
40. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011532. doi: 10.1002/14651858.CD011532.pub2
41. Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107466. doi: 10.1371/journal.pone.0107466
42. Mattos ÂZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):345-51. doi: 10.1097/MEG.0000000000000537
43. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8. doi: 10.1136/gut.2006.107789
44. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014;146(1):138-146.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.031
45. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(10):1033-41. doi: 10.1001/jama.2013.276300
46. Busk TM, Bendtsen F, Henriksen JH, Fuglsang S, Clemmesen JO, Larsen FS, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(12):1353-1359. doi: 10.1016/j.dld.2017.06.011
47. Ascha M, Abuqayyas S, Hanounah I, Alkukhun L, Sands M, Dweik RA, et al. Predictors of mortality after transjugular portosystemic shunt. *World J Hepatol.* 2016;8(11):520-9. doi: 10.4254/wjh.v8.i11.520
48. Lang M, Lang AL, Tsui BQ, Wang W, Erly BK, Shen B, et al. Renal-function change after transjugular intra-hepatic portosystemic shunt placement and its relationship with survival: a single-center experience. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020;9(4):306-312. doi: 10.1093/gastro/goaa081
49. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(4):323-330. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.123
50. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1839-47. doi: 10.1053/gast.2002.37073
51. Gilg S, Sparrelid E, Saraste L, Nowak G, Wahlin S, Strömberg C, et al. The molecular adsorbent recirculating system in posthepatectomy liver failure: Results from a prospective phase I study. *Hepatol Commun.* 2018;2(4):445-454. doi: 10.1002/hep4.1167
52. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaidas T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: impact of pre-transplant renal insufficiency. *Liver Transpl.* 2008;14(5):665-71. doi: 10.1002/lt.21367
53. Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8(2):83-100. doi: 10.1177/1756283X14564673
54. Wadei HM. Patients with Hepatorenal Syndrome Should Be Dialyzed? CON. *Kidney360.* 2020;2(3):410-412. doi: 10.34067/KID.0006872020
55. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):162-177.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):988. PMID: 28602971; PMCID: PMC5831376
56. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687
57. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol.* 2011;55(2):315-21. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.020

58. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-26. doi: 10.1002/hep.23283
59. Бакулин И.Г., Варламовичева А.А. Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром: что общего в диагностике и лечении? *Терапевтический архив*. 2015;87(4):77-83. doi: 10.17116/terarkh201587477-83

Информация об авторах

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Институт «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 Институт «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.

Крутиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-1354-095X; e-mail: krutikov05@yandex.ru.

Information about authors

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

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

Segey N. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Medicine No. 2 of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-1354-095X; e-mail: krutikov05@yandex.ru.

Получено / Received: 19.09.2022

Принято к печати / Accepted: 19.10.2022