

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

## ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: КРИТЕРИИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ (ЧАСТЬ II)

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

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

Гепаторенальный синдром — развитие почечной недостаточности у больных циррозом печени характеризуется снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Гепаторенальный синдром диагностируется, когда функция почек снижена, но отсутствуют признаки хронического заболевания почек. В отличие от других причин повреждения почек гепаторенальный синдром возникает в результате функциональных изменений в почечной циркуляции и потенциально обратим. Проведен 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, диагностика, обзор литературы.

**Для цитирования:** Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С. Гепаторенальный синдром: критерии и проблемы диагностики (часть II). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):20-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

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

## HEPATORENAL SYNDROME: CRITERIA AND PROBLEMS OF DIAGNOSIS (PART II)

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

S. I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Hepatorenal syndrome, the extreme manifestation of renal impairment in patients with cirrhosis, is characterized by reduction in renal blood flow and glomerular filtration rate. Hepatorenal syndrome is diagnosed when kidney function is reduced but evidence of intrinsic kidney disease is absent. Unlike other causes of kidney injury, hepatorenal syndrome results from functional changes in the renal circulation and is potentially reversible. 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., Krutikova M.S. Hepatorenal syndrome: criteria and problems of diagnosis (part II). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):20-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

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

### Введение

Цирроз печени (ЦП) в стадии декомпенсации характеризуется системным поражением с развитием полиорганной недостаточности. Развитие почечной дисфункции при ЦП наблюдается в 20–70% случаев и, по данным литературы, чаще проявляется в виде гепаторенального синдрома (ГРС). ГРС — одно

из серьёзных осложнений декомпенсированного ЦП, которое связано с повышенной смертностью. Причины ГРС многообразны, из-за чего его диагностика значительно затруднена, а с учётом и мультисистемности поражения при ЦП иногда даже не указывается в заключительном диагнозе. Выявление и лечение обратимых причин заболеваний почек может значительно улучшить прогноз у больных ЦП [1,2].

### Классификация и диагностические критерии ГРС

Цель В 2015 г. Международный клуб асцита обновил определение ГРС, который подразделяется на две формы в зависимости от скорости прогрессирования почечной дисфункции. Первая форма ГРС представляет собой острое почечное повреждение (ГРС-ОПП), тогда как вторая форма ГРС представляет собой неострое почечное повреждение (ГРС-нОПП), которая в свою очередь имеет два вида: ГРС-острая болезнь почек (ГРС-ОБП) и ГРС- хроническая болезнь почек (ГРС-ХБП)

В 2019 г. группа американских и итальянских учёных опубликовали следующие обновлённые диагностические критерии для ГРС-ОПП [3]:

- наличие ЦП, острой печёночной недостаточности или острая-на-хроническую печёночной недостаточности;

- повышение уровня сывороточного креатинина более 0,3 мг/дл в течение 48 часов или на более, чем 50% от исходного уровня, согласно данным консенсуса международного клуба асцита и/или суточный диурез менее 0,5 мл/кг более 6 часов (для оценки этого параметра требуется мочевого катетер);

- отсутствие полного или частичного ответа после минимум двухдневного приёма диуретических препаратов и трансфузии альбумина, рекомендованной дозы 1 г/кг в день при максимальной дозе 100 г/день;

- отсутствие шока;
- отсутствие в анамнезе недавнего и длительного приема нефротоксических препаратов;

- отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, отсутствие протеинурии (суточная более 500 мг/день), отсутствие гематурии (более 50 эритроцитов в поле зрения), нормальные данные ультразвукового исследования почек, отсутствие маркеров повреждения в моче (этот критерий не будет включен в случаях, известных ранее существовавших структурных хронических заболеваний почек);

- предположение о наличии почечной вазоконстрикции с фракционной экскрецией Na (ФЭ Na) <0,2% (при допустимом уровне <0,1%).

Для ГРС-ОБП характерно следующее:

- скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение менее трёх месяцев в отсутствие других потенциальных причин заболеваний почек;

- повышение сывороточного креатинина более, чем на 50% от исходного значения (с использованием как базового значения последнего имеющегося уровня сывороточного креатинина на амбулаторном этапе в течение предыдущих трёх месяцев).

Для ГРС-ХБП характерна скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение более трёх месяцев в отсутствие других потенциальных причин заболеваний почек [4].

### Трудности диагностики ГРС

У ГРС нет конкретных клинических проявлений. ГРС-ОПП характеризуется более быстрым прогрессированием почечной дисфункции, чем ГРС-нОПП. Острая олигурия обычно присутствует при ГРС-ОПП, в то время как диурез при ГРС-нОПП снижается постепенно. Развивается нарушение кровообращения по гипердинамическому типу, происходит снижение системного сосудистого сопротивления. Клинически это проявляется низким систолическим артериальным давлением, низким давлением в яремной вене, тахикардией, нитевидным пульсом и высоким пульсовым давлением. Другие лабораторные данные, которые свидетельствуют о ГРС [5,6] — это повышенная активность ренина и норадреналина в плазме, гипонатриемия, гиперкалиемия, повышенный уровень мочевины в крови, снижение осмолярности плазмы, повышение осмолярности мочи и снижение экскреции натрия с мочой. Биохимические показатели, отражающие тяжесть заболевания печени, включают гипербилирубинемия, гипоальбуминемия и пролонгированное протромбиновое время. Однако пациенты, соответствующие этим критериям, могут также иметь тубулопатии. Так, острый тубулярный некроз (ОТН) не может быть полностью исключен.

Важный этап диагностики ГРС — исключение других причин почечной дисфункции, которые могут явиться причиной почечной недостаточности, и диагностика которых зависит от результатов микроскопии мочевого осадка и экскреции натрия с мочой. ОПП, вызванное экстраренальной патологией, купируется восполнением объема циркулирующей крови, что не дает эффекта при ГРС [7,8].

Первая линия доказательств основана на исследованиях, в которых анализируются биопсии почек у пациентов с ЦП и почечной дисфункцией, которые демонстрируют несоответствие между гистологическими данными почек и клинической картиной у таких больных. Отсутствие значительной протеинурии и гематурии не исключало наличия почечной недостаточности [9].

Сывороточный креатинин является легко измеряемым и широкодоступным маркером экскреторной функции почек, но он имеет ограничения при оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ЦП.

При ЦП есть ряд состояний, которые способствуют ложно заниженным концентрациям креатинина в сыворотке крови даже при наличии умеренной или тяжелой почечной недостаточности и часто приводят к тому, что расчёты, основанные

на креатинине, завышают истинную СКФ. Такие состояния включают снижение продукции креатинина, вторичное по отношению к снижению синтеза креатина в печени из-за развития печёночной недостаточности, повышенную канальцевую секрецию креатинина и снижение массы скелетных мышц. Также ряд причин снижения сывороточного креатинина связаны с зависимостью синтеза креатинина в печени от возраста, пола, этнической принадлежности. К тому же содержание его уменьшается при нарушении белкового обмена. Существенный разброс уровня креатинина крови может наблюдаться при желтухе и гемолизе эритроцитов из-за взаимодействия последнего с билирубином: чем выше билирубин, тем существенней погрешность (у пациентов с желтухой отмечается ложно низкий уровень креатинина). Изменения концентрации креатинина могут наблюдаться в зависимости от величины асцита и количества удалённой асцитической жидкости при парацентезе [10–15].

Из-за нарушения функции печени на поздних стадиях цирроза исходная выработка креатинина ниже у пациентов с ЦП по сравнению с нецирротической популяцией, поэтому уравнения на основе сывороточного креатинина (MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), как правило, даёт завышенную оценку СКФ при ЦП [10–13]. Тем не менее, благодаря своей широкой применимости, формула MDRD была рекомендована для оценки СКФ у пациентов с циррозом до тех пор, пока в клинической практике не появятся лучшие альтернативы [14].

Предполагается, что оценка СКФ с использованием цистатина С, негликозилированного низкомолекулярного белка цистатинового суперсемейства ингибиторов цистеиновых протеаз, является лучшим предиктором функции почек, чем уравнения на основе сывороточного креатинина. В отличие от сывороточного креатинина, цистатин С не зависит от возраста, мышечной массы, наличия высокого билирубина или злокачественных новообразований [16]. Несколько исследований показали, что уравнения, сочетающие сывороточный креатинин и цистатин С, предсказывают клубочковую фильтрацию более точно, чем те, которые используют только сывороточный креатинин или цистатин С (то есть уравнение CKD-EPI [17,18].

Исследование маркера почечного повреждения цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения функции почек. Однако данные, полученные за последние годы, свидетельствуют о том, что повышение уровня цистатина С наблюдается и при ГРС, и при ОТН [19]. На измерение цистатина С влияют такие факторы, как низкий уровень сывороточного альбумина, повышенное количество лейкоцитов при исходном наличии ХБП, артериальной гипертензии,

инфекциях, анемии, гипоксии, и повышенный уровень С-реактивного белка. Эти аномалии часто присутствуют при ЦП и таким образом могут снижать надёжность основанных на цистатине С уравнений для определения СКФ [20]. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции цистатина С с мочой от уровня протеинурии [21, 22]. Последний факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с ЦП и нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП.

Преренальная азотемия представляет собой ведущую причину острого почечного повреждения у больных ЦП (до 70% случаев), которая развивается из-за частого и длительного применения антибиотиков, диуретических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, объёмных парацентезов без трансфузий альбумина, желудочно-кишечных кровотечений и потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт (вторичная лактулозо-индуцированная диарея, рвота) [23,24]. Соответственно, было показано, что неселективные бета-блокаторы также могут вызывать ГРС-ОПП из-за их воздействия на системный кровоток [25].

Отсутствие диуретического ответа на проведение инфузионной терапии является общим критерием для ГРС и ОТН, что снижает ценность этого диагностического критерия. Подтверждает диагноз ГРС положительный ответ на введение вазоконстрикторов с раствором альбумина. Это предположение основано на рандомизированном исследовании, показывающем, что альбумин в сочетании с терлипрессином эффективнее восполняет ОЦК, чем введение только лишь альбумина [26-29].

Традиционно считается, что альбумин улучшает функцию кровообращения при ЦП за счёт увеличения объёма крови и увеличения сердечного выброса. Более того, недавние исследования показали, что введение альбумина пациентам с ЦП и ГРС вызывает сужение артериальных сосудов и повышение артериального давления, вероятно, связанное со способностью альбумина связывать вазодилататоры и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30].

Наиболее чувствительным и специфичным показателем по сравнению с другими «мочевыми индексами» является ФЭНа, измеряемая при отсутствии указаний на применение у пациента петлевых диуретиков. В случаях преренального ОПП ФЭНа составляет значения менее 1 %, что означает высокую степень реабсорбции воды (99 %). При ОТН ФЭНа превышает 1–2 %. Важно заметить, что при двух патологических состояниях данный показатель не даёт перекрещивающейся зоны.

В более поздних исследованиях было установлено, что до 10% больных с неолигурическими

формами ОТН имеют показатель ФЭНа менее 1%, что затрудняет дифференциальную диагностику с преренальным ОПП. У больных с преренальным ОПП, обусловленным гиповолемией вследствие рвоты, диареи или эвакуации желудочного содержимого через назогастральный зонд (экстраренальные потери иона водорода) развивается компенсаторная бикарбонатурия, из-за которой снижается реабсорбция натрия и значения ФЭНа оказываются выше 1–2 % [31].

Наличие зернистых цилиндров в осадке мочи и осмолярность мочи, равная осмолярности плазмы, свидетельствуют о наличии ОТН. Протеинурия и микрогематурия требуют дальнейшего исследования, исключая ренальные причины ОПП [32]. Таким образом, показатели анализа мочи нельзя считать основными критериями диагностики ГРС.

Кроме ОТН чаще всего приходится дифференцировать ГРС с такими патологиями почек, как алкогольная нефропатия, лекарственная нефротоксичность (например, аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и противовирусная терапия), почечная недостаточность вследствие применения радиоcontrastных препаратов, обструктивная уропатия.

Пациенты, отвечающие на объемную заместительную терапию, могут рассматриваться как имеющие преренальное ОПП. Пациенты, которые не реагируют на объемную заместительную терапию, должны быть обследованы на предмет этиологии ОПП, включая ГРС, внутривисочечное (например, ОТН, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и постренальное (например, непроходимость мочевыводящих путей) ОПП [32–34]. Следует провести УЗИ почек, чтобы оценить структурные изменения почек и исключить обструкцию мочевыводящих путей. Повышенные почечные резистивные индексы в прикорневых, мозговых и корковых областях при дуплексной доплерографии и исчезновение отличий между междолевыми и кортикальными резистивными индексами могут быть индикатором снижения почечного кровотока и возможности развития ГРС-ОПП или ГРС-нОПП в зависимости от того, как быстро развивается нарушение функции почек [35–37].

ГРС может накладываться на преренальную азотемию или ХБП [37]. Точно так же ГРС может прогрессировать до ОТН при развитии почечной недостаточности. У пациентов с ЦП могут одновременно возникать два или более типа ОПП, что затрудняет дифференциацию. Эти особенности следует учитывать при оценке ГРС у пациентов с ЦП. Хотя недавно было идентифицировано несколько новых маркеров ОПП в крови и моче, не существует конкретных биомаркеров для диагностики ГРС, наложенных на другие этиологии ОПП (например, преренальную азотемию, ОТН).

В последние годы сообщалось о нескольких маркерах ОПП в моче, которые использовались в попытке определить этиологию ОПП у пациентов с ЦП. Fagundes и соавт. сообщили, что уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (NGAL), были значительно повышены у пациентов с ЦП и ОТН по сравнению с пациентами с преренальной азотемией и ГРС. Основным ограничением мочевого NGAL является то, что он увеличивается у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и могут давать ложноположительные результаты [38]. Belcher и соавт. [39] провели многоцентровое проспективное исследование у пациентов с циррозом и ОПП и показали, что панель биомаркеров ОПП в моче, включая NGAL, интерлейкин-18 (IL-18), молекулу повреждения почек-1 (KIM-1), белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) и альбумин, помогает дифференцировать пациентов с ОТН от пациентов с преренальным ОПП или ГРС. Несмотря на диагностическую ценность этой панели, клиницисты часто сталкиваются с более сложной задачей дифференцирования преренального ОПП и ГРС.

При острых воспалительных процессах в печени повышается уровень  $\alpha$ -глобулинов в 1,5–2 раза. При хронических гепатитах, протекающих с выраженными аутоиммунными процессами, содержание  $\gamma$ -глобулинов в крови существенно увеличивается (до 30 %) [40]. В следствие криоглобулинемии может развиваться почечная недостаточность, что также следует дифференцировать с ГРС.

Диагноз ГРС выставляется значительно чаще, чем данная патология встречается на самом деле, только в 7% случаев клинический диагноз подтверждается патологоанатомическим [41].

Это подтверждают сложность прижизненной дифференцировки структурного поражения почек (ОТН) и функционального (ГРС). Исследования показали, что гистологические изменения в почках при ГРС являются минимально выраженными, что свидетельствует о функциональном характере данного заболевания [42].

Среди неинвазивных маркеров ГРС самым показательным является доплерографический индекс сосудистого сопротивления в почечных артериях, который тесно коррелирует с гистологическими изменениями в почках, что подтверждено данными исследования Вирстюк Н.Г., Сливка Н.А. (2017). При доплерографии изучали показатели печеночного и почечного кровотока. Результаты показали, что при прогрессировании алкогольного цирроза печеночный и почечный кровоток претерпевает параллельные изменения, поэтому доплерография почечных артерий может быть рекомендована как составная часть комплексного наблюдения таких пациентов, особенно при прогнозировании краткосрочной смертности

и стратификации тяжести состояния [43].

Также необходимо учитывать, что ГРС в 30% случаев развивается на фоне спонтанного бактериального перитонита и других инфекций. В связи с этим необходимо проводить комплекс мероприятий, направленных на диагностику инфекционных осложнений при ЦП [3].

### Заключение

Важность диагностики ГРС при ЦП связана с высоким процентом летальности данной категории пациентов. ГРС у больных ЦП расценивается как функциональная почечная недостаточность и является диагнозом исключения. Предлагаемые

диагностические лабораторные тесты для ГРС доступны, но неспецифичны. Морфологические изменения почек позволяют уточнить характер поражения, но не всегда возможно выполнить биопсию почек у больных ЦП, в связи с декомпенсацией функции печени и высоким риском развития инфекционных осложнений. Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск чувствительных и специфичных методов неинвазивной диагностики ГРС у больных ЦП.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scarpellini E., Luigiano C., Svegliati-Baroni G., Dumitrascu D., Larussa T., Santori V., et al. Liver Cirrhosis Complications Management at the Emergency Department. *Rev Recent. Clin Trials*. 2020;15(4):331-338. DOI: 10.2174/1574887115666200603160816
2. 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
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. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
4. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P.S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020;370:m2687. DOI: 10.1136/bmj.m2687
5. Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M., Restuccia T., Jimenez W., Arroyo V., et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1282-1289. DOI: 10.1002/hep.20687
6. Bucsic T., Kronen E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):127-137. DOI: 10.1093/gastro/gox009
7. Tujios S.R., Hynan 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
8. Mindikoglu A. L. New Developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16(2): 162-177. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
9. Trawalé J.M., Paradis V., Rautou P.E., Francoz C., Escolano S., Sallée M., et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int*. 2010;30:725-732. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02182.x
10. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:269-278. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50035
11. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52:605-613. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.025
12. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit*. 1983;5:161-168. DOI: 10.1097/00007691-198306000-00002
13. Francoz C., Prie D., Abdelrazek W. Moreau R., Mandot A., Belghiti J., et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transplant*. 2010;16:1169-77. DOI: 10.1002/lt.22128
14. Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A., Wong F., Davis C., Pannu N., et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2012;16:R23. DOI: 10.1186/cc11188
15. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354:2473-2483. DOI: 10.1056/NEJMra054415
16. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis—difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:969-978. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03443.x
17. Kronen E., Fickert P., Zitta S., Neunherz S., Artinger K., Reibnegger G. et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol*. 2015;16:1-10. DOI: 10.1186/s12882-015-0188-0
18. Mindikoglu A.L., Dowling T.C., Weir M.R., Seliger S.L., Christenson R.H., Magder L.S. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology*. 2014;59:1532-1542. DOI: 10.1002/hep.26556
19. 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
20. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T. Li L., Beck G.J., Joffe M.M., et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60. DOI: 10.1038/ki.2008.638
21. Al-Hazmi SF., Gad H.G.M., Alamoudi A.A., Eldakhkhny B.M., Binmahfooz S.K., Alhozali A.M. Evaluation of early biomarkers of renal dysfunction in diabetic patients. *Saudi Med J*. 2020;41(7):690-697. DOI: 10.15537/smj.2020.7.25168.
22. Rao X., Wan M., Qiu C., Jiang C. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014; 8(3): 887-892. DOI: 10.3892/etm.2014.1815
23. Singal Russ K.B., Stevens T.M., Singal A.K. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-04. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00015
24. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*.

- 2011;140(2):488. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.043
25. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P., Bucsis T., Pfisterer N., Kruzik M., et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1680–90.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005
  26. Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F., Frederick R.T., Lake J.R., O’Leary J.G., 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;150:1579–1589. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026
  27. Cavallin M., Kamath P.S., Merli M., Fasolato S., Toniutto P., Salerno F., et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62:567–574. DOI: 10.1002/hep.27709
  28. Cavallin M., Piano S., Romano A., Fasolato S., Frigo A.C., Benetti G., et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63:983–992. DOI: 10.1002/hep.28396
  29. Piano S., Schmidt H.H., Ariza X., Amoros A., Romano A., Solà E., et al. Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):e54. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.108
  30. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):65–73.
  31. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш.\* от имени рабочей группы. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
  32. Angeli P., Gines P., Wong F., Bernardi M., Boyer T.D., Gerbes A., et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029
  33. Nadim M.K., Durand F., Kellum J.A., Levitsky J., O’Leary J.G., Karvellas C.J., et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.019
  34. O’Leary J.G., Levitsky J., Wong F., Nadim M. K., Charlton M., Kim W. R. Protecting the kidney in liver transplant candidates Practice Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2516–2531. DOI: 10.1111/ajt.13790
  35. Mindikoglu A.L., Dowling T.C., Wong-You-Cheong J.J., Christenson R.H., Magder L. S., Hutson W. R., et al. A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol*. 2014;39:543–552. DOI: 10.1159/000363584
  36. Rivolta R., Maggi A., Cazzaniga M., Castagnone D., Panzeri A., Solenghi D., et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998;28:1235–1240. DOI: 10.1002/hep.510280510
  37. Mindikoglu A.L., Weir M.R. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol*. 2013;38:345–354. DOI: 10.1159/000355540
  38. Fagundes C., Pepin M.N., Guevara M., Barreto R., Casals G., Solà E., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57:267–273. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.015
  39. Belcher J.M., Sanyal A.J., Peixoto A.J., Perazella M.A., Lim J., Thiessen-Philbrook H., et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60:622–632. DOI: 10.1002/hep.26980
  40. Лихота О.С., Цикуниб А.Д. Особенности метаболизма и маркеры биохимических нарушений в печени при гепатитах. *Наука: комплексные проблемы*. – 2017;1(9):4–11.
  41. 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.
  42. Сливка Н.А., Вирстюк Н.Г., Давыденко И.С., Мартынюк Г.А., Бевз Т.И., Гайдуков В.А. Гистологические изменения почек при гепаторенальном синдроме на фоне алкогольного цирроза печени. *Клиническая и экспериментальная патология*. 2018;4(66):71–75. DOI: 10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.191
  43. Вирстюк Н.Г., Сливка Н.А. Диагностическая ценность доплерографического исследования при гепаторенальном синдроме. *Гастроэнтерология*. 2017;1(51):8–15. DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97866

### Информация об авторах

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

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

**Крутикова Марина Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0001-6200-8524; 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 of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5754-4418; nephrostar@yandex.ru

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

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

Получено / Received: 01.02.2022

Принято к печати / Accepted: 08.02.2022