

УДК 616.36-06:616.61]-092

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.6>

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

**Марущак Марія Іванівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
декан факультету іноземних студентів  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0001-6754-0026

**Мялюк Оксана Петрівна,**  
кандидат біологічних наук,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-5090-6607

**Чижишин Борис Зіновійович,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін  
та лабораторної діагностики  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0003-0168-2632

**Антонишин Ірина Володимирівна,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0002-1252-9177

**Ліснянська Наталія Василівна,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри патологічної фізіології  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»  
ORCID: 0000-0002-0366-2574

*Метою нашого дослідження було проаналізувати патогенетичні особливості гепаторенального синдрому – особливої форми функціональної ниркової недостатності, за якої нирка гістологічно незмінена, а лише знижується нирковий кровотік. Патофізіологія ГРС характеризується зниженим системним судинним опором унаслідок вазодилатації спланхнічної артерії, яка виникає вторинно щодо портальної гіпертензії та є ключовою ознакою прогресуючого цирозу печінки. Також патофізіологічною ознакою ГРС є вазоконстрикція ниркового кровообігу. Виразене звуження ниркових судин у пацієнтів із ГРС, скоріше за все, може бути наслідком кількох чинників і може включати зміни в системній гемодинаміці, активацію багатьох вазоконстрикторних факторів і пригнічення судинорозширювальних факторів, які впливають на нирковий кровообіг. Нещодавні дослідження показали, що системний запальний процес може призводити до збільшення вивільнення медіаторів запалення, а отже, може відігравати певну роль у дисфункції кровообігу та нирок, що спостерігається при ГРС. Таким чином, тепер визнано, що ГРС включає не тільки дисфункцію кровообігу, а й системне запалення. Синдром системної запальної відповіді спостерігається майже у половині пацієнтів із ГРС незалежно від наявності інфекції. Бактеріальна транслокація є основним механізмом, за допомогою якого портальна гіпертензія індукує дисфункцію кровообігу, характерну для ГРС, і є основним механізмом, що бере участь у патогенезі спонтанного бактеріального перитоніту та інших інфекцій у пацієнтів із цирозом. Тому ознаки, які можуть розвинутися навіть за відсутності дисфункції кровообігу і, отже, ниркової гіперперфузії, доводять, що патофізіологія ГРС може відхилитися від сталої, традиційно прийнятої протягом більше 20 років.*

**Ключові слова:** гепаторенальний синдром, цироз печінки, спланхнічна вазодилатація, функціональна ниркова недостатність.

**Mariya Marushchak, Oksana Mialiuk, Borys Chyzhshyn, Iryna Antonyshyn, Nataliya Lisnyanska.**

### **Pathogenetic features of the hepatorenal syndrome**

*The purpose of our study was to analyze the pathogenetic features of hepatorenal syndrome – a special form of functional renal failure in which the kidney is histologically unchanged, but renal blood flow is reduced. The pathophysiology of HRS is characterized by reduced systemic vascular resistance due to vasodilatation of the splanchnic artery, which occurs secondary to portal hypertension and is a key feature of progressive liver cirrhosis. Also, vasoconstriction of the renal blood circulation is a pathophysiological sign of HRS. Marked renal vasoconstriction in patients with HRS is likely the result of several factors and may include changes in systemic hemodynamics, activation of multiple vasoconstrictor factors, and inhibition of vasodilator factors that affect renal blood flow. Recent studies have shown that systemic inflammation may lead to increased release of inflammatory mediators and thus may play a role in the circulatory and renal dysfunction seen in HRS. Thus, it is now recognized that HRS involves not only circulatory dysfunction but also systemic inflammation. Systemic inflammatory response syndrome is observed in almost half of patients with HRS, regardless of the presence of infection. Bacterial translocation is the primary mechanism by which portal hypertension induces the circulatory dysfunction characteristic of HRS and is the primary mechanism involved in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis and other infections in cirrhotic patients. Therefore, signs that can develop even in the absence of circulatory dysfunction and, therefore, renal hypoperfusion, prove that the pathophysiology of HRS can deviate from the stable one traditionally accepted for more than 20 years.*

**Key words:** hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, splanchnic vasodilatation, functional renal failure.

**Вступ.** Гепаторенальний синдром (ГРС) – особлива форма функціональної ниркової недостатності, за якої нирка гістологічно незмінена, а лише знижується нирковий кровотік. У нирках переважають фізіологічні компенсаторні механізми, які призводять до зниження швидкості клубочкової фільтрації [1]. ГРС – ниркова недостатність, яка виникає виключно при захворюванні печінки, і саме цим дана патологія відрізняється від інших захворювань нирок, пов'язаних із печінковою недостатністю (преренальна азотемія та гострий тубулярний некроз) [2]. Це важке ускладнення прогресуючої хвороби печінки, прогноз несприятливий, термін життя загалом вимірюється від тижнів до декількох місяців. Групою ризику вважають пацієнтів із цирозом та асцитом. Чіткі біомаркери встановлення діагнозу ГРС відсутні, тому використовують комбінацію клінічних і лабораторних критеріїв [3]. Щодо досліджень патогенетичних особливостей ГРС, то вони є незначними, і більшість обмежено труднощами у визначенні діагнозу та зміною концептуального розуміння патофізіології та визначення ГРС.

**Мета дослідження.** Проаналізувати патогенетичні особливості гепаторенального синдрому.

**Матеріали та методи.** Дослідження ґрунтувалося на опрацюванні наукових матеріалів відповідної тематики. Нами було знайдено в наукометричних базах близько 400 назв. Після ліквідації дублікатів і документів, до яких не було доступу, перевірки назви та анотації, а також детального аналізу повних статей 39 наукових робіт відповідали критеріям включення та були розглянуті.

**Результати.** Нас зацікавило кілька механізмів, які пояснюють розвиток ГРС у пацієнтів із прогресуючим цирозом печінки та портальною гіпертензією:

1. Спланхнічна вазодилатація: класичною та традиційною гіпотезою розвитку ГРС є функціональне зниження функції нирок, спричинене серйозною системною вазодилатацією та подальшою вазоконстрикцією нирок. Важка портальна гіпертензія та напруга зсуву портальних кровеносних судин змушують ендотелій виробляти декілька вазодилаторів місцевої дії, таких як оксид азоту і простаноїди [4]. Ці вазодилатори діють локально на спланхнічну васкулатуру, викликаючи інтенсивну вазодилатацію. Своєю чергою, подальше зниження ефективного середнього артеріального тиску призводить до активації реїн-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи (СНС), збільшення серцевого викиду і частоти серцевих скорочень, щоб компенсувати цей гемодинамічний компроміс [4]. Прогресування захворювання печінки призводить до більшої спланхнічної вазодилатації та подальшого ниркового звуження судин і функціонального порушення. Альдостерон спричиняє затримку натрію та води, що збільшує рівень асцитичної рідини [5].

2. Серцева дисфункція: циротична кардіоміопатія може уражати до 50% пацієнтів [6]. Вона характеризується аномальною реакцією як на фізіологічний, так і на патологічний стрес, при цьому пацієнти мають відносно низький серцевий викид для ступеня системної вазодилатації. Низький серцевий викид у пацієнтів із цирозом печінки та рефрактерним асцитом є предиктором ГРС. Повідомлялося, що бета-блокатори, призначені пацієнтам з асцитом, спричиняють подальше прогресування ГРС [7; 8], скоріше за все, через їх гіпотензивний ефект.

3. Недостатність надниркових залоз: повідомляється, що недостатність надниркових залоз

уражає приблизно 25% пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки [9]. Вона спричиняє подальший шкідливий вплив на серце, пригнічуючи бета-адренергічні рецептори та модулюючи вплив катехоламінів на скорочення міокарда та реакцію судин [10]. Ці ефекти посилюють гемодинамічні порушення.

4. Запалення: системне запалення є ключовим чинником, який призводить до ГРС у пацієнтів із пізньою стадією цирозу печінки, особливо в поєднанні з асцитом [11].

Патофізіологія ГРС характеризується зниженим системним судинним опором унаслідок вазодилатації спланхнічної артерії, яка виникає вторинно щодо портальної гіпертензії та є ключовою ознакою прогресуючого цирозу печінки. Однак нещодавні дослідження показали, що системний запальний процес може призводити до збільшення вивільнення медіаторів запалення, а отже, може відігравати певну роль у дисфункції кровообігу та нирок, що спостерігається при ГРС [12; 13]. Таким чином, тепер визнано, що ГРС включає не лише дисфункцію кровообігу, а й системне запалення.

Термінальна стадія захворювання печінки, яка веде до цирозу, призводить до підвищення внутрішньопечінкового судинного опору, що згодом викликає спланхнічну вазодилатацію, спричинену збільшенням виробництва вазодилаторів, включаючи оксид азоту, простагландини, монооксид вуглецю та ендоканабіноїди. Спланхнічна вазодилатація згодом призводить до зниження судинного опору та зменшення ефективного об'єму артеріальної крові (ЕАВВ). Хоча серце здатне компенсувати це зниження ЕАВВ на ранніх стадіях цирозу шляхом збільшення серцевого викиду, але подальший розвиток циротичної кардіоміопатії, загострення портальної гіпертензії та спланхнічної вазодилатації призводять до ефективної артеріальної гіповолемії та артеріальної гіпотензії [14]. Це згодом активує різні чинники вазоконстрикції, які включають РААС [15], СНС [16] і неосмотичну секрецію аргініну-вазопресину. Хоча ці вазоконстрикторні чинники сприяють підтримці артеріального тиску в гранично допустимих межах, їх активація має шкідливий вплив на функцію нирок, що призводить до ниркової вазоконстрикції, порушення виведення води і подальшого зниження функції нирок. Нирки також здатні компенсувати такі зміни на ранніх стадіях завдяки судинорозширювальному ефекту ниркових простагландинів (простагландинів E2 і I2) на аферентні ниркові артеріоли. Це підтримує

клубочковий тиск, незважаючи на зниження ниркового кровотоку. Прогресування захворювань печінки та одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів пригнічують синтез простагландинів, порушують цей баланс і, отже, спричиняють ГРС. Діастолічна дисфункція може спостерігатися у 60% пацієнтів із цирозом; однак зв'язок між діастолічною та циркуляторною дисфункціями або розвитком ГРС не був доведений [17]. Тим не менше зниження серцевого викиду у пацієнтів із циротичною кардіоміопатією пов'язане з розвитком гіпоперфузії нирок і ГРС. Активність реніну плазми та серцевий викид були незалежними предикторами ГРС. Ускладнення виникали на тлі значного зниження середнього артеріального тиску, серцевого викиду та тиску в легенях, а також підвищення активності реніну плазми, концентрації норадреналіну та градієнта печінкового венозного тиску. В іншому дослідженні пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом (СБП) на момент установлення діагнозу та після зникнення інфекції ті, у кого розвинувся ГРС, мали значно нижчий серцевий викид на момент діагностики СБП порівняно з тими, у кого СБП не розвинувся, що свідчить про зв'язок між ГРС і зниженим серцевим викидом [18].

Патофізіологічною ознакою ГРС є вазоконстрикція ниркового кровообігу [19]. Виражене звуження ниркових судин у пацієнтів із ГРС було продемонстровано в низці досліджень [19]. Це явище, скоріше за все, може бути наслідком кількох чинників і може включати зміни в системній гемодинаміці, активацію багатьох вазоконстрикторних факторів і пригнічення судинорозширювальних факторів, які впливають на нирковий кровообіг. Двома основними вазоконстрикторними системами, які є важливими у цьому патофізіологічному процесі, є РААС і СНС. У кількох дослідженнях пацієнтів із цирозом печінки було показано, що активність РААС, за оцінкою активності реніну плазми, зростає від компенсованого до декомпенсованого цирозу. Пікова активність спостерігалася у пацієнтів із ГРС, при цьому було показано, що вона обернено корелює з функцією нирок [14; 15]. Окрім того, у пацієнтів із ГРС, пов'язаною з інфекцією, пацієнти з більш високою активністю РААС мали значно нижчу ймовірність реверсії даного синдрому, ніж у пацієнтів із нижчою активністю РААС [20]. Рівень норадреналіну в плазмі, що відображає активність СНС, вищий у пацієнтів із ГРС, аніж у пацієнтів з асцитом і незміненою функцією нирок, при цьому він зворотно корелює з ШКФ [16]. Однак ураховуючи,

що і РААС, і СНС є двома судинозвужувальними системами, які підвищують артеріальний тиск і протидіють спланхнічній вазодилатації, дослідження не змогли оцінити, чи призводить блокада цих РААС і СНС до покращення результатів у пацієнтів із цирозом печінки. Окрім вищезгаданих вазоконстрикторних систем, інші чинники, які потенційно можуть впливати на вазоконстрикцію нирок при ГРС, включають ендотелін, цистеїніллейкотрієни та простагландини [21].

Згідно з новою теорією про розвиток декомпенсації та органної недостатності у пацієнтів із цирозом, тепер визнано, що ГРС включає не лише дисфункцію кровообігу, а й системне запалення. Синдром системної запальної відповіді спостерігається майже у половини пацієнтів із ГРС незалежно від наявності інфекції [22]. Бактеріальна транслокація є основним механізмом, за допомогою якого портална гіпертензія індукує дисфункцію кровообігу, характерну для ГРС, і є основним механізмом, що бере участь у патогенезі СБП та інших інфекцій у пацієнтів із цирозом [23]. Бактеріальна транслокація призводить до активації моноцитів за допомогою молекулярних структур, пов'язаних із патогеном (РАМР), таких як ендотоксини та бактеріальна ДНК. Активація моноцитів зумовлює вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF $\alpha$ ), інтерлейкін 6 (IL6) та інтерлейкін 1 бета (IL1 $\beta$ ) [24]. Ці цитокіни були пов'язані з порушенням функції нирок. Окрім того, плазмові концентрації прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 6, фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), білка адгезії судинних клітин 1 та інтерлейкіну 8, концентрації білка 1 моноцитарного хемоаттрактанта в сечі збільшуються у пацієнтів із ГРС порівняно з пацієнтами з декомпенсованим цирозом печінки без ГРС [25]. Запалення при цирозі печінки керується двома групами молекул, це молекулярні структури, пов'язані з патогеном (РАМР), і молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP). РАМР представляють бактеріальні продукти, такі як ліпополісахарид, флагелін і нігерицин, які є результатом транслокації кишкових бактерій або бактеріальної інфекції, тоді як DAMP – внутрішньоклітинні компоненти, що вивільняються з ушкоджених гепатоцитів, включаючи білок В1 групи високої мобільності, білок теплового шоку, аденозинтрифосфат, подвійну ланцюгову геномну ДНК та ін. За відсутності явної бактеріальної інфекції як РАМР, так і DAMP можуть викликати запалення та вивільнення прозапальних цитокінів через активацію toll-подібних рецепторів (TLR).

Системна прозапальна відповідь, своєю чергою, може призвести до збільшення продукції вазодилаторів (таких як оксид азоту) і, як наслідок, подальшого зниження системного судинного опору та EABV. Окрім системного ефекту, DAMP і РАМР можуть брати безпосередню участь у забезпеченні функції нирок. Пацієнти із цирозом печінки та нирковою дисфункцією демонструють підвищену експресію рецепторів TLR4 і каспази-3 у канальцевих ниркових клітинах [26]. Було показано, що дезактивація кишечника зменшує ниркову експресію TLR4 і запобігає нирковій дисфункції та пошкодженню канальців на тваринних моделях цирозу печінки, що свідчить про те, що підвищена експресія TLR4 у нирках може бути результатом впливу РАМР [27]. Експресія TLR4 та інших рецепторів розпізнавання також може збільшуватися в результаті ниркової ішемії унаслідок зниження ниркового кровотоку при ГРС [28; 29]. Проте необхідні подальші дослідження для з'ясування точних механізмів, за допомогою яких системне запалення призводить до ГРС.

При цирозі печінки зниження ниркового кровотоку також частково пов'язане з надмірним або недостатнім виробництвом оксиду азоту (NO) [30; 31]. Надмірне виробництво NO призводить до спланхнічної вазодилатації, зниження активації EABV, РААС і СНС, а також ниркової вазоконстрикції. Однак недостатнє вивільнення NO також може спричинити зниження ниркового кровотоку. Частково це може бути пов'язано зі збільшенням виробництва диметиларгінінів, таких як симетричний (SDMA) і асиметричний диметиларгінін (ADMA). Рівні ADMA підвищуються за прогресування захворювання печінки, тому синтез NO з NO-синтази (NOS) пригнічується і, отже, порушується нирковий кровотік [30–33]. SDMA, ізомер ADMA, також підвищується в умовах зниження функції печінки та нирок. Високі концентрації SDMA також зменшують виробництво NO, що призводить до зниження ниркового кровотоку. Низка досліджень указує на те, що SDMA може бути потенційним маркером ГРС [30].

Відносна недостатність надниркових залоз (ННЗ) спостерігається у 24–47% пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки та асцитом і може відігравати певну роль у розвитку ГРС [30; 31; 34]. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією надниркових залоз у пацієнтів із ННЗ артеріальний тиск нижчий, виявляють вищі концентрації реніну та норадреналіну в сироватці крові, а також вищий ризик сепсису та корот-

кочасної смертності [31–33; 35]. Механізми, що призводять до розвитку ГРС, залишаються нез'ясованими, проте розвиток даного синдрому пов'язаний із виснаженням субстратів для синтезу кортизолу та порушенням гіпоталамо-гіпофізарної осі циркулюючими PAMP та прозапальними цитокінами [36].

Холемічна нефропатія часто реєструється у пацієнтів із цирозом печінки та високими концентраціями білірубину в сироватці крові, і вважається, що вона спричинена утворенням інтратубулярних зліпків жовчних кислот, що зумовлюють обструкцію, і прямою токсичністю жовчних кислот для клітин каналців. Гістопатологічні дослідження показали наявність інтратубулярних зліпків жовчних кислот у 18–75% пацієнтів із ГРС [37; 38]. Рівні білірубину та уробіліногену в сечі підвищені у більшості пацієнтів, що може бути критерієм діагнозу [37]. Холемічна нефропатія може бути наявною у більшості пацієнтів із жовтяницею та ГРС і, можливо, впливає на результати лікування.

Таким чином, взаємодія запалення та мікросудинної дисфункції характеризує та посилює

сигнал, який PAMP та DAMP надсилають на епітеліальні клітини проксимальних каналців. Розпізнавання цього сигналу та його подальше поширення на всі інші епітеліальні клітини проксимальних каналців спричиняють опосередковане мітохондріями метаболічне порушення та клітинну дисфункцію. Збільшення доставки хлориду натрію до macula densa викликає подальшу внутрішньониркову активацію РААС і, таким чином, знижує швидкість клубочкової фільтрації. Своєю чергою, холестаза, який може бути присутнім при ГРС, може ще більше порушити функцію нирок шляхом посилення запалення та/або макросудинної дисфункції, або шляхом сприяння прямому пошкодженню каналців, пов'язаному із солями жовчних кислот [38; 39].

**Висновки.** Як результат, усі ці ознаки, які можуть розвинутиися навіть за відсутності дисфункції кровообігу і, отже, ниркової гіперперфузії, доводять, що патофізіологія ГРС може відхилитися від сталої, традиційно прийнятої протягом більше 20 років, що потребує подальшого дослідження.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. 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). P. 397–417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004
2. Allegretti A.S., Ortiz G., Wenger J., et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: a prospective cohort study. *Int J Nephrol.* 2015. P. 108139. doi:10.1155/2015/108139
3. Low G., Alexander G.J., Lomas D.J. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology research and practice.* 2015. P. 207012. <https://doi.org/10.1155/2015/207012>
4. Ginès P., Schrier R.W. Renal failure in cirrhosis. *The New England journal of medicine.* 2009. № 361 (13). P. 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809139>
5. Solà E., Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *J Hepatol.* 2011. № 53 (6). P. 1135–1145.
6. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H., Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010. № 59 (1). P. 105–110.
7. Sersté T., Melot C., Francoz C., et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010. № 52 (3). P. 1017–1022.
8. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P., et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2014. № 146(7).
9. Acevedo J., Fernández J., Prado V., et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology.* 2013. № 58 (5). P. 1757–1765.
10. Theocharidou E., Krag A., Bendtsen F., Møller S., Burroughs A. K. Cardiac dysfunction in cirrhosis – does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int.* 2012. № 32 (9). P. 1327–1332.
11. Weichselbaum L., Gustot T. The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2016. № 36 (2). P. 174–180.
12. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014. № 61. P. 1385–1396.
13. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015. № 63. P. 1272–1284.
14. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005. № 42. P. 439–447.
15. Bernardi M., Trevisani F., Gasbarrini A., Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis.* 1994. № 14. P. 23–34.

16. Henriksen J.H., Møller S., Ring-Larsen H., Christensen N.J. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 1998. № 29. P. 328–341.
17. Nazar A., Guevara M., Sitges M., et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013. № 58. P. 51–57.
18. Ruiz-del-Arbol L., Urman J., Fernández J., et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003. № 38. P. 1210–1218.
19. Chan-Young Jung, Jai Won Chang. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023. № 29. P. 891–908.
20. Barreto R., Fagundes C., Guevara M., et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*. 2014. № 59. P. 1505–1513.
21. Elia C., Graupera I., Barreto R., et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal antiinflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *J Hepatol*. 2015. № 63. P. 593–600.
22. Thabut D., Massard J., Gangloff A., et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007. № 46. P. 1872–1882. doi:10.1002/hep.21920
23. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014. № 60. P. 197–209.
24. 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. *Journal of hepatology*. 2019. № 71 (4). P. 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
25. Solé C., Solà E., Huelin P., et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int*. 2019. № 39. P. 1246–1255. doi:10.1111/liv.14037
26. Shah N., Mohamed F.E., Jover-Cobos M., et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int*. 2013. № 33. P. 398–409. doi:10.1111/liv.12047
27. Shah N., Dhar D., El Zahraa Mohammed F., et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol*. 2012. № 56. P. 1047–1053. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.024
28. Rivolta R., Maggi A., Cazzaniga M., et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998. № 28. P. 1235–1240. doi:10.1002/hep.510280510
29. Mindikoglu A.L., Dowling T.C., Wong-You-Cheong J.J., 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. P. 543–552.
30. Singh R.R., Walia R., Sachdeva N., Bhalla A., Singh A., Singh V. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). *Dig Liver Dis*. 2018. № 50. P. 1232–1237. doi:10.1016/j.dld.2018.05.011
31. Piano S., Favaretto E., Tonon M., et al. Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. № 18. P. 1188–1196.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.09.035
32. Acevedo J., Fernández J., Prado V., et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013. № 58. P. 1757–1765. doi:10.1002/hep.26535
33. Kim G., Huh J.H., Lee K.J., Kim M.Y., Shim K.Y., Baik S.K. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017. № 62. P. 1067–1079. doi:10.1007/s10620-017-4471-80
34. Jang J.Y., Kim T.Y., Sohn J.H., et al. Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease: its prevalence and effects on long-term mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. № 40. P. 819–826. doi:10.1111/apt.12891
35. Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C., et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006. № 43. P. 673–681. doi:10.1002/hep.21101
36. Bornstein S.R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N. Engl. J. Med*. 2009. № 360. P. 2328–2339. doi:10.1056/NEJMra0804635
37. Bräsen J.H., Mederacke Y.S., Schmitz J., et al. Cholemic Nephropathy Causes Acute Kidney Injury and Is Accompanied by Loss of Aquaporin 2 in Collecting Ducts. *Hepatology*. 2019. № 69. P. 2107–2019. doi:10.1002/hep.30499
38. van Slambrouck C.M., Salem F., Meehan S.M., Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013. № 84. P. 192–197. doi:10.1038/ki.2013.78.
39. Fickett P., Kronen E., Pollheimer M.J., et al. Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-ductligated mice. *Hepatology*. 2013. № 58. P. 2056–2069.

## REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (2010). EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 53(3), 397–417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
2. Allegretti, A.S., Ortiz, G., Wenger, J., Deferio, J.J., Wibecan, J., Kalim, S., Tamez, H., Chung, R.T., Karumanchi, S.A., & Thadhani, R.I. (2015). Prognosis of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *International journal of nephrology*, 2015, 108139. <https://doi.org/10.1155/2015/108139>
3. Low, G., Alexander, G.J., & Lomas, D.J. (2015). Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology research and practice*, 2015, 207012. <https://doi.org/10.1155/2015/207012>

4. Ginès, P., & Schrier, R.W. (2009). Renal failure in cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 361(13), 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809139>
5. Solà, E., & Ginès, P. (2010). Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *Journal of hepatology*, 53(6), 1135–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.001>
6. Krag, A., Bendtsen, F., Henriksen, J.H., & Møller, S. (2010). Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 59(1), 105–110. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.180570>
7. Sersté, T., Melot, C., Francoz, C., Durand, F., Rautou, P.E., Valla, D., Moreau, R., & Lebrech, D. (2010). Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(3), 1017–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.23775>
8. Mandorfer, M., Bota, S., Schwabl, P., Bucsiacs, T., Pfisterer, N., Kruzik, M., Hagmann, M., Blacky, A., Ferlitsch, A., Sieghart, W., Trauner, M., Peck-Radosavljevic, M., & Reiberger, T. (2014). Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 146(7), 1680–90.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.005>
9. Acevedo, J., Fernández, J., Prado, V., Silva, A., Castro, M., Pavesi, M., Roca, D., Jimenez, W., Ginès, P., & Arroyo, V. (2013). Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(5), 1757–1765. <https://doi.org/10.1002/hep.26535>
10. Theocharidou, E., Krag, A., Bendtsen, F., Møller, S., & Burroughs, A.K. (2012). Cardiac dysfunction in cirrhosis – does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(9), 1327–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02751.x>
11. Weichselbaum, L., & Gustot, T. (2016). The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Seminars in liver disease*, 36(2), 174–180. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583194>
12. Albillos, A., Lario, M., & Álvarez-Mon, M. (2014). Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of hepatology*, 61(6), 1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
13. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., & Arroyo, V. (2015). Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*, 63(5), 1272–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>
14. Ruiz-del-Arbol, L., Monescillo, A., Arocena, C., Valer, P., Ginès, P., Moreira, V., Milicua, J.M., Jiménez, W., & Arroyo, V. (2005). Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(2), 439–447. <https://doi.org/10.1002/hep.20766>
15. Bernardi, M., Trevisani, F., Gasbarrini, A., & Gasbarrini, G. (1994). Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Seminars in liver disease*, 14(1), 23–34. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007295>
16. Henriksen, J. H., Møller, S., Ring-Larsen, H., & Christensen, N.J. (1998). The sympathetic nervous system in liver disease. *Journal of hepatology*, 29(2), 328–341. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(98\)80022-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80022-6)
17. Nazar, A., Guevara, M., Sitges, M., Terra, C., Solà, E., Guigou, C., Arroyo, V., & Ginès, P. (2013). LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of hepatology*, 58(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.027>
18. Ruiz-del-Arbol, L., Urman, J., Fernández, J., González, M., Navasa, M., Monescillo, A., Albillos, A., Jiménez, W., & Arroyo, V. (2003). Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 38(5), 1210–1218. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50447>
19. Jung, C.Y., & Chang, J.W. (2023). Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clinical and molecular hepatology*, 29(4), 891–908. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0024>
20. Barreto, R., Fagundes, C., Guevara, M., Solà, E., Pereira, G., Rodríguez, E., Graupera, I., Martín-Llahí, M., Ariza, X., Cárdenas, A., Fernández, J., Rodés, J., Arroyo, V., & Ginès, P. (2014). Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 59(4), 1505–1513. <https://doi.org/10.1002/hep.26687>
21. Elia, C., Graupera, I., Barreto, R., Solà, E., Moreira, R., Huelin, P., Ariza, X., Solé, C., Pose, E., Baiges, A., Fabrellas, N., Poch, E., Fernández, J., Arroyo, V., & Ginès, P. (2015). Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *Journal of hepatology*, 63(3), 593–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.004>
22. Thabut, D., Massard, J., Gangloff, A., Carbonell, N., Francoz, C., Nguyen-Khac, E., Duhamel, C., Lebrech, D., Poynard, T., & Moreau, R. (2007). Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(6), 1872–1882. <https://doi.org/10.1002/hep.21920>
23. Wiest, R., Lawson, M., & Geuking, M. (2014). Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology*, 60(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.044>
24. Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M.K., & Parikh, C.R. (2019). News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of hepatology*, 71(4), 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
25. Solé, C., Solà, E., Huelin, P., Carol, M., Moreira, R., Cereijo, U., Mas, J.M., Graupera, I., Pose, E., Napoleone, L., dePrada, G., Juanola, A., Fabrellas, N., Torres, F., Morales-Ruiz, M., Farrés, J., Jiménez, W., & Ginès, P. (2019). Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(7), 1246–1255. <https://doi.org/10.1111/liv.14037>

26. Shah, N., Mohamed, F.E., Jover-Cobos, M., Macnaughtan, J., Davies, N., Moreau, R., Paradis, V., Moore, K., Mookerjee, R., & Jalan, R. (2013). Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33(3), 398–409. <https://doi.org/10.1111/liv.12047>
27. Shah, N., Dhar, D., El Zahraa Mohammed, F., Habtesion, A., Davies, N.A., Jover-Cobos, M., Macnaughtan, J., Sharma, V., Olde Damink, S.W.M., Mookerjee, R.P., & Jalan, R. (2012). Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *Journal of hepatology*, 56(5), 1047–1053. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.024>
28. Rivolta, R., Maggi, A., Cazzaniga, M., Castagnone, D., Panzeri, A., Solenghi, D., Lorenzano, E., di Palo, F.Q., & Salerno, F. (1998). Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 28(5), 1235–1240. <https://doi.org/10.1002/hep.510280510>
29. Mindikoglu, A.L., Dowling, T.C., Wong-You-Cheong, J.J., Christenson, R.H., Magder, L.S., Hutson, W.R., Seliger, S.L., & Weir, M.R. (2014). A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *American journal of nephrology*, 39(6), 543–552. <https://doi.org/10.1159/000363584>
30. Singh, R.R., Walia, R., Sachdeva, N., Bhalla, A., Singh, A., & Singh, V. (2018). Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 50(11), 1232–1237. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.011>
31. Piano, S., Favaretto, E., Tonon, M., Antonelli, G., Brocca, A., Sticca, A., Mareso, S., Gringeri, E., Scaroni, C., Plebani, M., Russo, F.P., Burra, P., Cillo, U., & Angeli, P. (2020). Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(5), 1188–1196.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.035>
32. Acevedo, J., Fernández, J., Prado, V., Silva, A., Castro, M., Pavesi, M., Roca, D., Jimenez, W., Ginès, P., & Arroyo, V. (2013). Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(5), 1757–1765. <https://doi.org/10.1002/hep.26535>
33. Kim, G., Huh, J.H., Lee, K.J., Kim, M.Y., Shim, K.Y., & Baik, S.K. (2017). Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*, 62(4), 1067–1079. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4471-8>
34. Jang, J.Y., Kim, T.Y., Sohn, J.H., Lee, T.H., Jeong, S.W., Park, E.J., Lee, S.H., Kim, S.G., Kim, Y.S., Kim, H.S., & Kim, B.S. (2014). Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease: its prevalence and effects on long-term mortality. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(7), 819–826. <https://doi.org/10.1111/apt.12891>
35. Tsai, M.H., Peng, Y.S., Chen, Y.C., Liu, N.J., Ho, Y.P., Fang, J.T., Lien, J.M., Yang, C., Chen, P.C., & Wu, C.S. (2006). Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43(4), 673–681. <https://doi.org/10.1002/hep.21101>
36. Bornstein S.R. (2009). Predisposing factors for adrenal insufficiency. *The New England journal of medicine*, 360(22), 2328–2339. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804635>
37. Bräsen, J.H., Mederacke, Y.S., Schmitz, J., Diahovets, K., Khalifa, A., Hartleben, B., Person, F., Wiech, T., Steenbergen, E., Großhennig, A., Manns, M.P., Schmitt, R., & Mederacke, I. (2019). Cholemic Nephropathy Causes Acute Kidney Injury and Is Accompanied by Loss of Aquaporin 2 in Collecting Ducts. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 69(5), 2107–2119. <https://doi.org/10.1002/hep.30499>
38. van Slambrouck, C.M., Salem, F., Meehan, S.M., Chang, A. (2013). Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*, 84,192–7. doi:10.1038/ki.2013.78.
39. Fickert, P., Krones, E., Pollheimer, M.J., Thueringer, A., Moustafa, T., Silbert, D., Halilbasic, E., Yang, M., Jaeschke, H., Stokman, G., Wells, R.G., Eller, K., Rosenkranz, A.R., Eggertsen, G., Wagner, C.A., Langner, C., Denk, H., & Trauner, M. (2013). Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-duct-ligated mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(6), 2056–2069. <https://doi.org/10.1002/hep.26599>