

УДК 616.36-06:616.61-008.64]-036.22

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.6>**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ: СУЧАСНІ ДАНІ****Марущак Марія Іванівна,**доктор медичних наук,
професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0001-6754-0026**Кірічек Ніна Олександрівна,**асистент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0009-0000-3105-1829**Заєць Тетяна Анатоліївна,**кандидат медичних наук,
доцент кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0001-9357-3366**Ліснянська Наталія Василівна,**кандидат медичних наук,
доцент кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-0366-2574

Гепаторенальний синдром є унікальною формою функціональної ниркової недостатності внаслідок зниження ниркового кровотоку, що зазвичай виникає в нирках, які гістологічно не змінені. Дослідження щодо предикторів розвитку гепаторенального синдрому (ГРС) є нечисельними, більшість досліджень обмежені труднощами у встановленні діагнозу та зміною концептуального розуміння патофізіології та визначення ГРС. Тому мета цього дослідження – проаналізувати сучасні дані щодо поширеності та етіології ГРС. Було опрацьовано наукові публікації за останні роки, які доступні в Інтернеті. Встановлено, що ГРС, як правило, діагностується у разі помітного зниження швидкості клубочкової фільтрації і за відсутності встановлених ознак внутрішніх захворювань нирок, таких як гематурія, протеїнурія або ультразвукові дані зміни нирок. Накопичення доказів і досягнення в галузі нефрології спонукали Міжнародну асоціацію асцитом пере класифікувати HRS-1 (швидко прогресуючу форму ГРС, що характеризується цирозом печінки з асцитом) як тип ГРС гострого ураження нирок (HRS-AKI) у 2015 році, а HRS-2 (повільно прогресуючу форму ГРС, яка зазвичай асоціюється з рефрактерним асцитом) як HRS-NAKI (хронічне ураження нирок) у 2019 р. Поширеність ГРС (з використанням переглянутих діагностичних критеріїв) у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом коливається від 13,0% до 45,8%. Більшість пацієнтів із ГРС мають вік близько 60 років. У гендерному аспекті переважають чоловіки, зокрема низка досліджень показала, що ГРС діагностується у понад 70% осіб чоловічої статі. Згідно з об'єднаним аналізом, цироз печінки, асоційований з алкоголем, був основним етіологічним чинником у 57% випадків ГРС. Науково доведено, що цироз печінки веде до портальної гіпертензії, яка зумовлює низку серйозних ускладнень, включаючи кровотечу з варикозно розширених вен шлунка, а також ГРС. ГРС може виникати спонтанно або може бути викликаний провокуючим фактором у > 70% випадків ГРС. Найбільш поширеним провокуючим фактором є спонтанний бактеріальний перитоніт. Отже, ГРС має значну поширеність серед пацієнтів з цирозом печінки та асцитом та асоціюється з певними немодифікованими факторами (вік, стать).

Ключові слова: печінка, нирки, гепаторенальний синдром, цироз печінки, поширеність, етіологія.

Mariya Marushchak, Nina Kirichek, Tetiana Zaets, Natalia Lisnyanska. Epidemiology of hepatorenal syndrome: current data

Hepatorenal syndrome is a unique form of functional renal failure due to decreased renal blood flow that usually occurs in kidneys that are histologically intact. Research on predictors of hepatorenal syndrome (HRS) is scarce, and most studies are limited by difficulties in establishing the diagnosis and changing conceptual understanding of the pathophysiology

and definition of HRS. Therefore, the purpose of this study was to analyze the current data on the prevalence and etiology of HRS. Scientific publications of recent years, which are available on the Internet, were observed. It has been established that HRS is usually diagnosed with a marked decrease in glomerular filtration rate and in the absence of established signs of internal kidney diseases, such as hematuria, proteinuria, or ultrasound findings of kidney changes. Accumulating evidence and advances in nephrology led the International Ascites Association to reclassify HRS-1 (a rapidly progressive form of HRS characterized by liver cirrhosis with ascites) as HRS acute kidney injury (HRS-AKI) in 2015, and HRS-2 (slowly progressive a form of HRS commonly associated with refractory ascites) as HRS-NAKI (chronic kidney injury) in 2019. The prevalence of HRS (using the revised diagnostic criteria) in patients with cirrhosis and ascites ranges from 13.0% to 45.8%. Most patients with HRS are about 60 years old. In terms of gender, men predominate, in particular, a number of studies have shown that HRS is diagnosed in more than 70% of men. According to a pooled analysis, alcohol-associated liver cirrhosis was the main etiological factor in 57% of cases of HRS. It has been scientifically proven that cirrhosis of the liver leads to portal hypertension, which causes a number of serious complications, including bleeding from varicose veins of the stomach and, as well as HRS. HRS can occur spontaneously or can be caused by a precipitating factor in > 70% of cases of HRS. The most common provoking factor is spontaneous bacterial peritonitis. Therefore, HRS has a significant prevalence among patients with liver cirrhosis and ascites, and is associated with certain unmodified factors (age, sex).

Key words: liver, kidneys, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, prevalence, etiology.

Вступ. Гепаторенальний синдром (ГРС) – це гемодинамічно опосередковане, швидко прогресуюче зниження функції нирок без видимого ураження паренхіми [1]. ГРС є серйозним ускладненням цирозу печінки, який пов'язаний з високою захворюваністю та смертністю. Гепаторенальний синдром є унікальною формою функціональної ниркової недостатності, що зазвичай виникає в нирках, які гістологічно не змінені. Він характеризується функціональними змінами кровообігу в нирках, де переважають фізіологічні компенсаторні механізми, що веде до зниження швидкості клубочкової фільтрації [1]. ГРС – єдина відома ниркова недостатність, спричинена виключно захворюванням печінки, що відрізняє її від інших захворювань нирок, пов'язаних з печінковою недостатністю, таких як преренальна азотемія та гострий тубулярний некроз [2]. Відновлення адекватного ниркового кровотоку призводить до покращення функції нирок і досягається за допомогою трансплантації печінки або судинозвужувальних препаратів. Це важке ускладнення прогресуючої хвороби печінки, яке є характерним для пацієнтів із цирозом печінки та асцитом. Прогноз несприятливий, виживаність зазвичай вимірюється від тижнів до місяців. Через відсутність встановлених біомаркерів діагноз ГРС ґрунтується на комбінації клінічних і лабораторних критеріїв [3]. Дослідження щодо предикторів розвитку ГРС є нечисельними, і більшість досліджень обмежені труднощами у встановленні діагнозу та зміною концептуального розуміння патофізіології та визначення ГРС.

Мета цього дослідження – проаналізувати сучасні дані щодо поширеності та етіології гепаторенального синдрому.

Матеріали і методи. У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останні роки, які

доступні в Інтернеті, ключовими словами були: «гепаторенальний синдром», «цироз печінки», «спонтанний бактеріальний перитоніт».

Результати та їх обговорення. У дослідженні 1993 року, до введення критеріїв Міжнародного клубу-асоціації асциту, Gines та співавт. повідомили, що частота ГРС становить 18% через 1 рік і 39% через 5 років у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом [4]. У дослідженні 2010 року з використанням переглянутих діагностичних критеріїв Montoliu та співавт. оцінили частоту функціональної ниркової недостатності у 263 пацієнтів з цирозом печінки з асцитом [5]. Автори виявили, що у 49% пацієнтів розвинулася функціональна ниркова недостатність під час спостереження (середній період спостереження становив 41 місяць), річна частота ГРС становила 7,6%.

Донедавна ГРС класифікували на 2 основні типи: важка і швидко прогресуюча форма ГРС (раніше називалася ГРС типу 1 [HRS-1]), що характеризується цирозом печінки з асцитом, і більш легка, повільно прогресуюча форма ГРС (раніше називалася HRS типу 2 [HRS-2]), який зазвичай асоціюється з рефрактерним асцитом [6]. Накопичення доказів і досягнення в галузі нефрології спонукали Міжнародну асоціацію асциту перекласифікувати HRS-1 як тип ГРС гострого ураження нирок (HRS-AKI) у 2015 році, а HRS-2 як тип ГРС хронічного ураження нирок (HRS-NAKI) у 2019 році [7–9]. Нова класифікація показала, що ГРС розвивається у 27–53% пацієнтів із цирозом печінки, які госпіталізовані, а також було доведено, що внутрішньолікарняна смертність і смертність після трансплантації печінки прямо корелюють із тяжкістю ГРС [10].

Поширеність ГРС (з використанням переглянутих діагностичних критеріїв) у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом коливалася від 13%

до 45,8%. Salerno та співавт. провели проспективне дослідження госпіталізованих 253 пацієнтів із цирозом та нирковою недостатністю [11]. Поширеність ГРС становила 45,8% ($n = 116$). Проспективне дослідження Martin-Llahi та співавт. 562 пацієнтів із цирозом печінки та нирковою недостатністю, госпіталізованих до одного закладу, показало поширеність ГРС 13% [12]. Проспективне дослідження Thabut та співавт. 100 французьких пацієнтів із цирозом печінки та порушенням функції нирок виявили поширеність ГРС 27% [13]. Ретроспективні дослідження показують, що ГРС діагностується у 17% пацієнтів з цирозом печінки, які госпіталізовані з асцитом, і в $> 50\%$ пацієнтів, які помирають від термінальної стадії печінкової недостатності [14]. ГРС підвищує ризик смертності, оскільки 2–31% госпіталізованих хворих на цироз печінки з ГРС не виживають після госпіталізації [15; 16]. Показники смертності через один і 12 місяців у цих пацієнтів становлять 58% і 63% відповідно [17]. Навіть ті, хто виживає після госпіталізації, більш схильні до ускладнення цирозу, включаючи асцит і печінкову енцефалопатію [17].

Більшість пацієнтів із ГРС мають вік понад 60 років [11; 12]. Зведений аналіз Garcia-Tsao та співавт. 14 досліджень показав, що середній вік 509 пацієнтів із ГРС становив 54 роки [18]. У гендерному аспекті переважають чоловіки, зокрема низка досліджень показала, що ГРС діагностується у понад 70% осіб чоловічої статі [11; 12; 18].

Salerno та співавт. визначили етіологію цирозу як алкогольний та інші типи [11]. Згідно з об'єднаним аналізом, проведеним Garcia-Tsao та співавт., цироз печінки, асоційований з алкоголем, був основним етіологічним чинником у 57% випадків ГРС (інтерквартильний діапазон 40–78%) [18]. ГРС розвивається на тлі прогресуючої хвороби печінки, про що свідчить високий середній бал печінкової недостатності за Чайлд-П'ю [18]. Цироз є найпоширенішим основним захворюванням печінки, але інші причини, такі як фульмінантна печінкова недостатність і важкий гострий алкогольний гепатит, зумовлюють ГРС [19]. Повідомлялося, що частота ГРС у разі фульмінантної печінкової недостатності та важкого гострого алкогольного гепатиту досягає 55% і 30% відповідно [20; 21]. ГРС може виникати спонтанно або може зумовлюватися провокуючим фактором у $> 70\%$ випадків ГРС [22]. Найбільш поширеним провокуючим фактором є спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП). СБП відноситься до інфікування асцитичної рідини (зазвичай

чай кишковими грамнегативними бактеріями) за відсутності специфічного внутрішньочеревного джерела сепсису. СБП має тісний хронологічний і патологічний зв'язок із ГРС, де він зазвичай передує його початку. Follo та співавт. [23] виявили, що СБП пришвидшує розвиток ГРС у 28% випадків, незважаючи на відповідне лікування та усунення інфекції. Порушення функції нирок було тимчасовим у 32% пацієнтів, стабільним у 40% і прогресуючим у 28% хворих [22; 24]. Другим найпоширенішим провокуючим фактором ГРС є парацентез великого об'єму (LVP), який посилює гіпердинамічну циркуляцію у разі цирозу, що призводить до прогресуючої системної вазодилатації та недостатнього наповнення артерій [25]. Cardenas та співавт. виявили, що порушення функції нирок виникало у 11% із 175 пацієнтів з цирозом печінки, у яких була шлунково-кишкова кровотеча [26]. У цих пацієнтів етіологією був гострий тубулярний некроз, а не ГРС. Шлунково-кишкова кровотеча може спричинити системну запальну реакцію, пов'язану з активацією прозапальних цитокінів, які стимулюють оксид азоту та інші судинорозширювальні речовини. Крім того, шлунково-кишкова кровотеча підвищує сприйнятливості до інфекції, вадове коло, яке може призвести до подальшого вивільнення цитокінів і повторної кровотечі. Деякі ліки, такі як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), можуть пришвидшити ГРС у людей із граничною функцією нирок. Ниркова вазоконстрикція спочатку врівноважується підвищеним виробленням нирками судинорозширювальних простагландинів (наприклад, ниркового простагландину E2 і простагліну). НПЗП можуть пригнічувати синтез ниркових простагландинів і таким чином посилювати ниркову вазоконстрикцію. Зменшення внутрішньосудинного об'єму через необачне застосування діуретиків також розглядається як потенційний тригер ГРС, однак доказів на підтримку цього бракує [19]. Обструкція жовчовивідних шляхів може спровокувати ГРС через дію жовчних кислот і оксидативного стресу від пошкодження тканин, спричиненого вільними радикалами. Жовчні кислоти можуть змінювати ниркову фільтрацію та реабсорбцію електролітів і води, блокуючи натрій-водневий транспортний білок [27]. Оксидативний стрес сприяє утворенню різноманітних судинозвужуючих речовин, включаючи ендотелін-1, цистеїніллейкотрієни та F2-ізопростани [27].

Науково доведено, що цироз печінки веде до портальної гіпертензії, яка зумовлює низку сер-

йозних ускладнень, включаючи кровотечу з варикозно розширених вен шлунка та стравоходу, та ГРС. Варикоз стравоходу наявний у 30–70% пацієнтів із цирозом печінки на момент встановлення діагнозу та має тенденцію до лінійного збільшення розмірів [6; 28]. Приблизно у 4–30% пацієнтів із малими варикозними розширеннями вен щороку розвиваються великі варикозні розширення вен, і вони мають високий ризик кровотечі [28]. Варикозне розширення вен шлунка трапляється рідше, ніж варикозне розширення вен стравоходу, яке діагностують у 5–33% пацієнтів з портальною гіпертензією [28]. Приєднання кровотечі, як правило, зумовлює летальний результат приблизно у 45% [29]. Крім того, у значній частині пацієнтів із варикозним розширенням вен шлунка після спонтанного гемостазу повторюється кровотеча [30]. Гостра кровотеча з варикозно-розширених вен може бути смертельною та залишається серйозною проблемою для охорони здоров'я. На початку 1980-х років внутрішньолікарняна смертність після варикозної кровотечі становила близько 40% [31], проте останніми роками госпітальна смертність стабільно зни-

жується до 10–20% завдяки новим знанням про патофізіологію гострої варикозної кровотечі та вдосконаленню терапевтичних підходів [32–33]. Хоча смертність внаслідок кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу зменшилася, таке ускладнення все ще має значне клінічне значення. Ризик повторної кровотечі, яка, швидше за все, виникне протягом 6 тижнів після первинного епізоду, залишається високим [34]. У загальнонаціональному британському дослідженні смертність пацієнтів з ГРС, які страждали від повторної кровотечі, була більш ніж у п'ять разів (39% проти 7%) вищою проти тих пацієнтів, які не мали повторної кровотечі [34]. Отже, ГРС, як правило, діагностується у разі помітного зниження швидкості клубочкової фільтрації і за відсутності встановлених ознак внутрішніх захворювань нирок, таких як гематурія, протеїнурія або ультразвукові дані зміни нирок.

Висновки. Гепаторенальний синдром має значну поширеність серед пацієнтів з цирозом печінки та асцитом та асоціюється з певними немодифікованими факторами (вік, стать), які потребують подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Buccheri S., Da B.L. Hepatorenal Syndrome: Definitions, Diagnosis, and Management. *Clinics in liver disease*. 2022. № 26(2). P. 181–201. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.002>.
2. Solà E., Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010. № 53(6). P. 1135–1145.
3. 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.
4. 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.
5. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P., et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014. № 146(7).
6. 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
7. 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.
8. Weichselbaum L., Gustot T. The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2016. № 36(2). P. 174–180.
9. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 № 61. P. 1385–1396.
10. 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.
11. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005. № 42. P. 439–447.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Chan-Young Jung and Jai Won Chang. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023. № 29. P. 891–908.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014. № 60. P. 197–209.
21. 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>.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Bornstein S.R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N. Engl. J Med*. 2009. № 360. P. 2328–2339. DOI: 10.1056/NEJMra0804635.
33. 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. 2107–2119. DOI: 10.1002/hep.30499.
34. 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 (published Online First: 2013/03/15). *Kidney Int*. 2013. № 84. P. 192–197. DOI: 10.1038/ki.2013.78.

REFERENCES

1. Buccheri, S., & Da, B.L. (2022). Hepatorenal Syndrome: Definitions, Diagnosis, and Management. *Clinics in liver disease*, 26(2), 181–201. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.002>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Mandorfer, M., Bota, S., Schwabl, P., Bucsics, T., Pfisterer, N., Kruzik, M., Hagmann, M., Blacky, A., Ferlitsch, A., Sieghart, W., Trauner, M., Peck-Radosavljevic, M., & Reiberger, T. (2014). Nonselective β 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>.
6. 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>.
7. 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>.

8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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).
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. Thabut, D., Massard, J., Gangloff, A., Carbonell, N., Francoz, C., Nguyen-Khac, E., Duhamel, C., Lebrec, 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.

28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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*, 84:192–197. DOI: 10.1038/ki.2013.78.