



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.09

Guideline updates for definition, diagnosis and management of hepatorenal syndrome

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M. Guideline updates for definition, diagnosis and management of hepatorenal syndrome. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):62-70. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.09

Abstract. *Hepatorenal syndrome (HRS) is a unique form of acute kidney injury (AKI) developing in patients with end-stage liver disease. AKI is a frequent complication in advanced cirrhosis patients which is associated with increased hospital admissions and decreased survival. The definition of AKI in cirrhosis has been recently modified and the new diagnostic criteria are based on small changes in serum creatinine with respect to previous values, occurring within a short period of time.*

Systemic circulatory dysfunction and marked kidney vasoconstriction play a key role in the development of HRS. The modification of the AKI definition has also led to a change in the diagnostic criteria of HRS. The new diagnostic criteria are based on AKI stages and there is no need to reach a specific serum creatinine threshold. The use of the new HRS definition may lead to an earlier identification of renal impairment and better prognostic stratification. According to these new criteria, treatment with vasoconstrictors and albumin for the management of HRS will be started at lower serum creatinine values, with expected higher response rates. There are consistent data showing that some urine biomarkers, particularly NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), may be useful in daily clinical practice for the differential diagnosis of the cause of AKI in cirrhosis. Various HRS treatment regimens are available worldwide and all are designed to increase the mean arterial pressure by increasing the central blood volume and decreasing splanchnic vasodilation, and to serve as bridge to liver transplantation.

Key words: *hepatorenal syndrome, acute kidney injury, stage, vasopressors, albumin, transplantation.*

Conflict of interest statement: The author declared no competing interest.

© M. Kolesnyk, 2020.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua

Article history:

Received March 11, 2020

Received in revised form
March 18, 2020

Accepted March 20, 2020



© Колесник М.О., 2020

УДК 616.61:616.36]:008.6-071-085

М. Колесник

Оновлені рекомендації щодо визначення, діагностики та лікування гепаторенального синдрому

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

Резюме. Гепаторенальний синдром (ГРС) є особливою формою гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з термінальною стадією хвороб печінки. ГПН є частим ускладненням у хворих на цироз печінки та асоціюється зі збільшенням частоти госпіталізацій та зменшує виживання пацієнтів. Критерії ГПН у хворих на цироз створені недавно. Модифікація критеріїв визначення ГПН у таких пацієнтів змінили і діагностичні критерії ГРС. Вони базуються на характеристиках стадій ГПН, їх використання дозволяє раніше ідентифікувати зниження функції нирок та раніше розпочати лікування з використанням вазоконстрикторів та альбуміну. Отримані позитивні результати щодо використання NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) для диференційної діагностики причин ГПН у хворих на цироз. Запропоновані режими лікування дозволяють підвищити середній артеріальний тиск через підвищення центрального венозного тиску, знизити вазоделятацію, таким чином, забезпечивши міст для трансплантації печінки.

Ключові слова: гепаторенальний синдром, гостре пошкодження нирок.

Гепаторенальний синдром (ГРС) є найтяжчим фенотипом гострого пошкодження нирок (ГПН) та спричиняє найвищий рівень смертності у пацієнтів із цирозом печінки [1]. ГПН у таких хворих розвивається унаслідок портальної гіпертензії поєднаної з декомпенсованим цирозом та асцитом; медіана виживання становить від 2 тижнів до 6 місяців, залежно від стадії ГПН [1].

Визначення, діагноз та класифікація. Протягом тривалого часу ГРС визначали як «функціональну ниркову недостатність, спричинену інтра-ренальною вазоконстрикцією, яка спостерігається у пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки, або у хворих з гострим алкогольним пошкодженням печінки або алкогольним гепатитом» [2]. Раніше вважали, що у патогенезі ГРС ключову роль відіграє вазоконстрикція у незмінній нирці; морфологічно – нирка була інтактна [2]. Згідно з новою парадигмою – патогенез ГРС включає як гемодинамічні, так і запальні зміни. Відсутність протеїнуриї та/або гематурії не є ознакою ГРС [1]. Дослідження з визначенням біомаркерів пошкодження нирок продемонстрували, що у пацієнтів з ГРС-ГПН може мати місце тубулярне пошкодження. Зрештою, ГРС може спостерігатися у пацієнтів з попередньо існуючою хворобою нирок (ХХН) [1].

Визначення типу ГРС (тип 1 або тип 2) базується на встановленні часового періоду підвищення концентрації креатиніну [3]:

- **тип 1 ГРС** – визначався як підвищення концентрації креатиніну крові щонайменше вдвічі (що свідчить про зменшення кліренсу креатиніну на 50%) до рівня, який перевищує 221 мкмоль/л протягом періоду тривалістю менше 2 тижнів. На момент встановлення діагнозу, як правило, у таких пацієнтів діурез менше ніж 400–500 мл/доб;
- **тип 2 ГРС** – визначався як підвищення концентрації креатиніну крові менше < 221 мкмоль/л протягом періоду тривалістю більше 2 тижнів. Головною клінічною ознакою ГРС 2 типу є резистентний до діуретичної терапії асцид.

Згідно нещодавньому перегляду класифікації, тип 1 ГРС відповідає ГРС – ГПН. Відповідно, тип 2 ГРС – це ГРС-ГХН або ГРС-ХХН (табл. 1) [4-6].

ГХН, гостра хвороба нирок; ГПН, гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації, sCr – концентрація креатиніну сироватки крові

Патофізіологія ГРС. Згідно останніх даних декомпенсований цироз індукує не тільки артеріальну вазодилатацію внутрішніх органів та зменшення серцевого викиду, а й системне запалення [7]. Вазодилатація судин внутрішніх органів, як наслідок портальної гіпертензії, призводить до зменшення ефективного об'єму циркулюючої крові та стимулює активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що у свою чергу призводить до констрикції артеріальних судин нирок та до розвитку ГПН [8].

Колесник Микола Олексійович

director@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

Порівняння попередньої та нової класифікацій ГРС [5]

Попередня класифікація	Нова класифікація	Критерії
ГРС 1 типу	ГРС-ГПН	а) абсолютне підвищення $sCr \geq 26,5$ мкмоль протягом 48 годин, або б) діурез $\leq 0,5$ мл/кг протягом ≥ 6 годин або в) підвищення $sCr \geq 50\%$ від останнього амбулаторного ініціального вимірювання sCr протягом останнього тижня
ГРС 2 типу	ГРС-ГХН	ШКФ < 60 мл/хв на $1,73$ м ² протягом < 3 місяців, або зниження ШКФ $\geq 35\%$ протягом < 3 місяців, або підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом < 3 місяців
	ГРС-ХХН	ШКФ < 60 мл/хв на $1,73$ м ² протягом ≥ 3 місяців

Порушення мікроциркуляції та запалення сукупно призводять до посилення сигналу, який генерують PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) та DAMPs (damage-associated molecular patterns) на епітеліальних клітинах тубулярних каналців [9]. Розпізнавання цього сигналу призводить до того, що інші епітеліальні клітини тубулярних каналців беруть участь у мітохондріально-медіованому метаболічному пригніченні та репріоритизації клітинних функцій на користь процесів виживання. Цей процес включає підвищення абсорбції натрію та хлоридів та збільшення їх доставки до macula densa, що в свою чергу є триггером подальшої активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Зрештою, тяжкий холестаз також може погіршити функцію нирок шляхом поглиблення запальних процесів та/або макроциркуляторної дисфункції, або шляхом поглиблення прямого пошкодження клітин каналців солями жовчних кислот [9].

Гепаторенальне ГПН (порівняно із гемодинамічним ГПН) має інший цитокіновий профіль, характеризується значно вищими рівнями інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- α , VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule -1), інтенсивність цієї запальної відповіді є предиктором ризику персистенції ГПН [3].

Таким чином, патофізіологія ГПН, зокрема ГРС-ГПН, у пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки є складнішою, ніж раніше вважалося. Це підтверджує концепцію, що ГРС-ГПН не є чисто функціональним за своєю природою. Патогенез ГРС представлений на рис. 1.



Рис. 1. Патогенез ГРС [10].

Загалом ГПН у пацієнтів можна встановлювати за

- критеріями RIFLE, які базуються на визначенні трьох стадій ГПН (ризик, пошкодження та недостатність) [4];
- критеріями AKIN, які виділяють I, II та III стадії ГПН [11];
- критеріями KDIGO, які також виділяють III стадії ГПН [12].

Кожна з цих класифікацій ГПН – KDIGO, RIFLE та AKIN – є якісними предикторами смертності [4].

ГПН за визначенням KDIGO (2012) [12] є клінічним синдромом, який проявляється підвищенням концентрації креатиніну сироватки на $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 ммоль/л) протягом 48 год, або

$\geq 1,5$ -кратним підвищенням протягом останніх 7 днів, або діурезом $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 год (табл. 2). Вихідним рівнем креатиніну вважається рівень креатиніну протягом 3 місяців до моменту госпіталізації, якщо немає таких відомостей – про рівень креатиніну за останні 7 днів [12].

Таблиця 2

Класифікація ГПН KDIGO

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л або у 1,5 – 1,9 разів від вихідного	Діурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6-12 год.
II	Збільшення у 2 – 2,9 рази від вихідного	Діурез $< 0,5$ мл/кг/год 12 і більше годин
III	Збільшення у ≥ 3 рази від вихідного <i>або</i> концентрація креатиніну $\geq 353,6$ мкмоль/л, <i>або</i> початок діалітичної ниркової замісної терапії, або зниження ШКФ менше 35 мл/хв./1,73 м ² (у пацієнтів молодших 18 років)	Діурез $< 0,3$ мл/кг/год 24 і більше годин або анурія протягом 12 годин і більше

EASL Clinical Practice Guidelines (EASL CPGs) [13] є першими рекомендаціями щодо лікування декомпенсованого цирозу печінки. У цих рекомендаціях експертами описані основні підходи до лікування усіх ускладнень цирозу печінки, включаючи ГРС, які раніше не фігурували у European Association for the Study of the Liver guidelines.

- У пацієнтів із захворюваннями печінки слід враховувати навіть незначне підвищення рівня креатиніну в крові, оскільки це може бути наслідком значного зниження ШКФ.
- Першим кроком діагностичного процесу має бути встановлення, основи ГРС – ХХН, ГХН, ГПН або має місце overlap між цими станами (див. табл. 1).
- ХХН це ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м² з або без ознак ураження ниркової паренхіми (протеїнурія/гематурія/УЗД ознаки) тривалістю більше 3 місяців.
- Необхідно встановити причину та стадію ХХН відповідно ШКФ. Слід підкреслити, що у пацієнтів із цирозом печінки будь-яка формула визначення ШКФ дещо підвищує її величину.

У пацієнтів із цирозом печінки діагноз ГПН має базуватися на адаптованих критеріях KDIGO, або на підвищенні рівня креатиніну на $> 26,5$ мкмоль від вихідного протягом 48 годин, або на $\geq 50\%$ підвищенні від вихідного рівня протягом менше ніж протягом 3 місяців.

Стадійність ГПН у структурі ГРС має базуватися на адаптованій класифікації KDIGO, яка виділяє у першій стадії ГПН 1А та 1В стадії, залежно від рівня креатиніну відповідно $< 0,132$ мкмоль або $\geq 0,132$ мкмоль [14].

У 2015 році Міжнародний Клуб Асцити (International Club of Ascites – ICA) запропонував новий консенсус щодо діагностики та лікування ГПН у пацієнтів із цирозом печінки.

Критерії ГРС-ГПН ICA [4]:

1. Діагноз цирозу печінки та асцити
2. Діагноз ГПН згідно ICA-АКІ критеріям
3. Відсутність відповіді на відміну діуретиків та збільшення об'єму циркулюючої плазми
4. Відсутність шоку
5. Відсутність застосування нефротоксичних лікарських засобів (НПЗП і т.п.)
6. Відсутність лабораторних ознак пошкодження паренхіми нирок (протеїнурія > 500 мг/добу; мікрогематурія > 50 еритроцитів у п/з); та УЗД змін.

Базуючись на нових критеріях ICA-АКІ, були створені діагностичні критерії ГРС-ГПН у хворих на цироз печінки (табл. 3) [3, 4-6]. Також консенсус уперше запропонував визначення стадійності ГПН для пацієнтів із цирозом печінки (табл. 4) [3, 4-6].

Таблиця 3

Діагностичні критерії ГРС-ГПН у хворих на цироз печінки

Визначення	Функціональні критерії	Структурні критерії
ГПН	Підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом 7 днів, або підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль протягом 48 годин	Критеріїв немає
ГХН	ШКФ < 60 мл/хв на $1,73$ м ² протягом < 3 місяців, або зниження ШКФ $\geq 35\%$ протягом < 3 місяців, або підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом < 3 місяців	Пошкодження нирок протягом < 3 місяців
ХХН	ШКФ < 60 мл/хв на $1,73$ м ² протягом ≥ 3 місяців	Пошкодження нирок протягом ≥ 3 місяців

ГХН, гостра хвороба нирок; ГПН, гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації

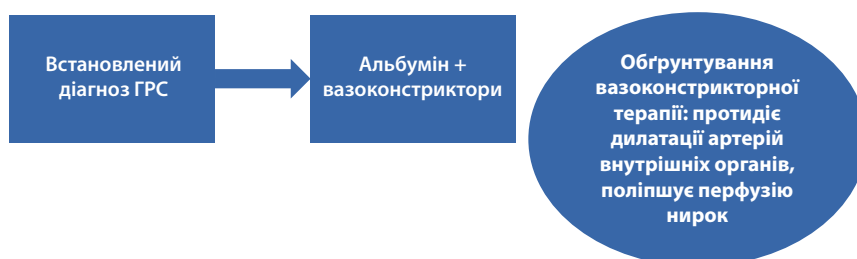
Таблиця 3

Стадійність ГПН у хворих на цироз печінки за критеріям ICA-AKI [8]

Стадія 1. Підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л або підвищення рівня креатиніну \geq ніж у 1,5-2 рази від вихідного.
Стадія 2. Підвищення рівня креатиніну $>$ ніж у 2 – 3 рази від вихідного.
Стадія 3. Підвищення рівня креатиніну $>$ у 3 рази від вихідного або підвищення рівня креатиніну $\geq 353,6$ мкмоль/л, або початок замісної ниркової терапії. Важливо підкреслити, що у хворих на цироз печінки може бути не тільки ГРС-ГПН, а й преренальна, ренальна та постренальна ГПН [8].

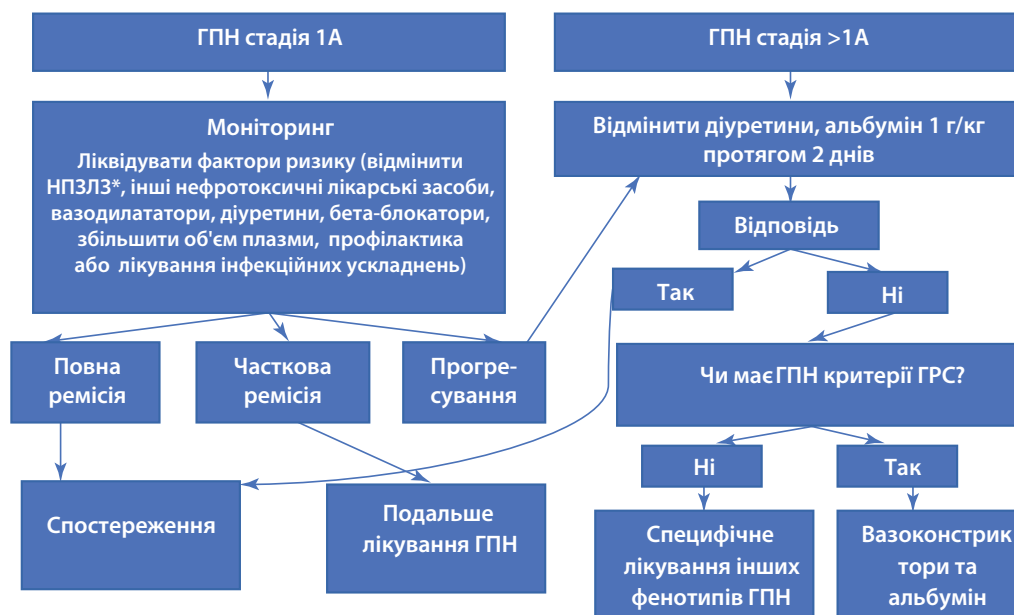
Оскільки біопсія нирок проводиться у хворих на ГПН нечасто, у повсякденну клінічну практику слід впровадити визначення біомаркерів – наприклад, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) сечі для диференційної діагностики між гострим тубулярним некрозом та ГРС.

Медикаментозна терапія. Як тільки встановлено діагноз ГРС-ГПН, пацієнтам мають бути призначені вазоконстриктори та інфузії альбуміну (рис. 2, 3).



Лікування ГРС	Мішені	Механізми дії
Норепінефрин, норадреналін	Агоніст $\alpha 1$ та $\alpha 2$ адренергічних рецепторів Агоніст $\beta 1$ адренергічних рецепторів	Системна вазоконстрикція Підвищення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду
Мідодрин	Агоніст $\alpha 1$ адренергічних рецепторів	Системна вазоконстрикція
Октреотид	Аналог соматостатину	Системна вазоконстрикція
Терліпрессин	Аналог вазопресину	Системна вазоконстрикція

Рис. 2. Рекомендації EASL (2018) з лікування ГРС [4].



*НПЗЛЗ – нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Рис. 3. Лікування залежно від стадії за ГПН [4].

Оцінка безпосередніх результатів лікування: повна ремісія – рівень креатиніну $\leq 26,5$ мкмоль/л від вихідного рівня; часткова ремісія – зменшення стадії ГПН (наприклад перехід III у II або останньої у I стадію). У випадках повторного загострення ГРС-ГПН після відміни лікування має бути призначений повторний курс терапії [13, 15].

У хворих на ГПН з резистентним асцитом після терапевтичного парацентезу необхідно виконати інфузію альбуміну, навіть якщо був забраний невеликий об'єм асцитичної рідини. Об'єм заміщення визначається рівнем протеїнемії/альбумінемії та стадії ГПН-ГРС.

Cavallin M et al. (2015) порівнювали ефективність терліпресину versus поєданого застосування мідодрину і октреотиду з альбуміном [16]. У цьому проспективному мультицентровому дослідженні автори рандомізували 48 дорослих пацієнтів із типом 1 ГРС або 2 типом ГРС (для лікування терліпресином або мідодрином та октреотидом. Пацієнтів включали у дослідження за умов наявності критеріїв ГРС та після інфузії альбуміну 1г/кг на добу протягом 48 годин. Терліпресин застосовувався у вигляді довенної інфузії в дозі 3 мг/добу кожні 48 годин, доза підвищувалася, якщо рівень креатині-

ну зменшувався менше ніж на 25% (максимальна доза 12 мг/доб) + альбумін 1 г/кг довенно у перший день, потім 20-40 г/доб довенно. Мідодрин в другій групі застосовували перорально в дозі 7,5 мг кожні 8 годин до 12,5 мг кожні 8 годин + октреотид у дозі 100 мкг кожні 8 годин до 200 мкг кожні 8 годин. Дози мідодрину та октреотиду підвищували кожні 8 годин, якщо зниження креатиніну було меншим ніж 25%. Альбумін 1 г/кг довенно у перший день, потім 20-40 г/доб довенно. Повна ремісія в групі терліпресину спостерігалася у 56% хворих, у групі мідодрину з октреотидом – у 15% пацієнтів. Часткова ремісія у групі терліпресину спостерігалася у 5% хворих, у групі мідодрину з октреотидом – у 24% пацієнтів [16].

Srivastava et al. (2015) [17] описали порівняльне рандомізоване відкрите дослідження лікування 40 пацієнтів з ГРС типу 1 та 40 пацієнтів із ГРС типу 2 терліпресином або допаміном із фуросемідом тривлістю 5 діб. Терліпресин застосовували довенно у дозі 0,5 мг кожні 6 годин з альбуміном 20 г/доб довенно. Допамін застосовували у вигляді довенної інфузії 2 мкг/кг/хв з фуросемідом 0,01 мг/кг/доб та альбуміном 20 г/доб довенно; різниці у виживанні пацієнтів не встановлено (табл. 4).

Таблиця 4

Результати терапії ГРС [17]

	Терліпресин			Допамін + фуросемід		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Тип 1 ГРС						
Креатинін (мг/дл)	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1,8	0,43	4.1±1,5	3,7 ± 2,2	0,19
Діурез (мл/доб)	278 ± 136	765 ± 699	< 0,01	220 ± 134	706 ± 595	< 0,01

Продовження таблиці 4

	Терліпресин			Допамін + фуросемід		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Тип 2 ГРС						
Креатинін (мг/дл)	1,9 ± 0,4	1,6 ± 0,6	< 0,01	2,0 ± 0,3	1,5 ± 0,7	< 0,01
Діурез (мл/доб)	269 ± 132	1248 ± 922	< 0,001	276 ± 127	1140 ± 627	< 0,001

Доцільність поєднаного застосування терліпресину з альбуміном була продемонстрована ще у двох дослідженнях [18, 19], частота повної або часткової ремісії становила 64 – 76%, або 46 – 56% відповідно. Два мета-аналізи свідчать, що терапія терліпресином з альбуміном покращує не тільки функцію нирок, а й виживання пацієнтів [7, 20]. Терліпресин з альбуміном значно ефективніші, ніж терліпресин як монотерапія, оскільки альбумін, підвищуючи об'єм циркулюючої крові, протидіє зниженню серцевого викиду, викликаного ГРС та застосуванням терліпресину [21]. Окрім того, позитивний вплив мають антиоксидантні та антизапальні властивості альбуміну [22]. Альбумін застосовують у дозі 20–40 г/доб до досягнення повної ремісії (рівня креатиніну нижче 0,132 мкмоль) чи максимум 14 днів, або до часткової ремісії (зниження рівня креатиніну $\geq 50\%$ для значень вищих за 0,132 мкмоль).

Терліпресин у вигляді довготривалої довенної інфузії забезпечує більш стабільний ефект щодо зниження рівня портальної гіпертензії, ніж внутрішньовенні болюси [19]. Найчастішими побічними ефектами терліпресину є діарея, біль у животі, циркуляторне перевантаження, кардіоваскулярні ішемічні ускладнення, які виникають у 45–46% пацієнтів, особливо якщо він застосовується болюсно [19]. Частота відміни терліпре-

сину унаслідок побічної дії складає 20%. Частота загострення ГРС після відміни лікування складає 20%. Нордреналін у вигляді довготривалої внутрішньовенної інфузії в дозі 0,5–3 мг/год, також підвищував артеріальний тиск, зворотність гострої ниркової недостатності та виживання протягом одного місяця [10].

Найбільш значущі фактори, які зменшують відповідь на вазоконстриктори: рівень креатиніну, інтенсивність запального процесу, ступінь холестазу [23]. Той факт, що чим вища креатинемія тим менша ефективність терліпресину з альбуміном, свідчить про доцільність застосування критеріїв KDIGO для діагностики ГПН у пацієнтів із ГРС та є основою алгоритму лікування таких хворих (рис.3). Нещодавно також було продемонстровано, що за однакового рівня креатиніну частота позитивного ефекту лікування зворотно пропорційна кількості уражених органів [23].

Rodriquez E. et al. (2015) [24] оцінили ефективність застосування терліпресину довенно в дозі 1 мг щочотири години із підвищенням дози кожні 3 доби, якщо креатинін знижується більше ніж на 25% з альбуміном 1 г/кг маси тіла, потім 20-40 г довенно на добу у 56 пацієнтів із 2 типом ГРС протягом максимум 15 діб. Позитивні результати лікування спостерігалася у 19 із 31 пацієнта (61%) (табл. 5) [24].

Таблиця 5

Результати лікування терліпресином та альбуміном пацієнтів з ГРС 2 типу [24]

	До лікування	Після лікування	Величина P
sCr, мг/дл	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	< 0,001
ШКФ, мл/хв	31 ± 6	62 ± 17	< 0,001
Na сироватки крові, мЕкв/л	126 ± 6	132 ± 7	0,002
Об'єм сечі, мл/доб	0,831 ± 307	1042 ± 510	0,16
MELD	22 ± 4	19 ± 5	0,002

Клінічні рекомендації EASL щодо лікування ГРС [13]

- Пацієнти із ГРС-ГПН стадії >1A мають лікуватися вазоконстрикторами та альбуміном.
- Терліпресин та альбумін є терапією першої лінії для лікування ГРС-ГПН. Терліпресин застосовується довенно-болюсно 1 мг кожні 4-6 годин або довенної довготривалої інфузії в ініціальній дозі

2 мг/добу. У разі відсутності ефекту лікування (зниження рівня креатиніну <25% від пікового рівня) протягом 2 днів доза терліпресину має бути збільшена поступово до максимуму 12 мг/доб.

- 20% альбумін має застосовуватися в дозі 20–40 г/доб. Моніторинг рідинного балансу повинен запобігти циркуляторному перевантаженню. В ідеалі, крім рутинного моніторин-

гу пацієнтів із ГРС – ГПН, слід застосовувати серійні вимірювання центрального венозного тиску для запобігання циркуляторного перевантаження, оптимізації рідинного балансу та вибору дози альбуміну.

- Альтернативою терліпресину може бути норадреналін, однак, доказова база його застосування є недостатньою.
- На відміну від терліпресину, застосування норадреналіну вимагає центрального венозного контуру та переводу пацієнта у відділення інтенсивної терапії; за відсутності терліпресину та норадреналіну можливе використання мідрини та октреотиду, але їх ефективність є значно нижчою.
- Критерії ефективності лікування:
 - повна ремісія – повернення рівня креатиніну до меж $\leq 26,5$ мкмоль/л від вихідного рівня;
 - часткова ремісія – зниження рівня креатиніну до $\geq 26,5$ мкмоль/л вище вихідного рівня; погіршення – прогресування хвороби.
- Побічні реакції терліпресину та норадреналіну включають ішемічні та кардіоваскулярні

ускладнення, тому до початку лікування у пацієнта слід визначити наявність відповідних факторів ризику. Тривалість лікування пацієнтів з ГРС - ГПН може бути різною залежно від типу та ступеню тяжкості ГРС, але не більше 2 тижнів.

- У випадках загострення ГРС-ГПН після відміни терапії курс лікування слід продовжити.
- Застосування терліпресину з альбуміном також є ефективним у лікуванні ГРС без ознак ГПН (ГРС другого типу). Однак, у такому разі загострення після відміни терапії є передбачуваним, але дані щодо впливу такого лікування на довготривале виживання неоднозначні.

Таким чином, нове визначення ГРС призвело до більш ранньої діагностики порушення функції нирок та більш точного прогнозування перебігу ГРС. Відповідно до нових критеріїв діагностики ГРС, лікування вазоконстрикторами та альбуміном слід розпочинати за наявності його І А стадії, що значно покращує безпосередні результати лікування.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література (References):

1. Xiong J, Pu L, Xiong H, Xiang P, Zhang M, Liu J, Li A. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(12):1590-1596. doi: 10.1080/00365521.2018.1545423.
2. Ye X, Liu X, Song D, Zhang X, Zhu B, Wei L, Pei X, Wu J, Lou T, Zhao W. Estimating glomerular filtration rate by serum creatinine or/and cystatin C equations: An analysis of multi-centre Chinese subjects. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(5):372-8. doi: 10.1111/nep.12636.
3. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int.* 2018;38(11):1891-1901. doi:10.1111/liv.13893.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, et al; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015 Apr;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
5. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-822. doi:10.1016/j.jhep.2019.07.002
6. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(4):415-422. doi:10.3350/cmh.2016.0056.
7. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;2(2):94-102. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
8. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(3):195-204. doi:10.14218/JCTH.2015.00015.
9. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11. doi:10.1016/j.seminephrol.2015.01.002.
10. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1293-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.012.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713.

12. *Stevens PE, Levin A*; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
13. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in *J Hepatol.* 2018;69(5):1207]. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
14. *Cholongitas E, Ioannidou M, Goulis I, Chalevas P, Ntogramatzis F, Athanasiadou Z, et al.* Comparison of creatinine and cystatin formulae with 51 Chromium-ethylenediaminetetraacetic acid glomerular filtration rate in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):191-198. doi: 10.1111/jgh.13446.
15. *Glass L, Sharma P.* Evidence-Based Therapeutic Options for Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;150(4):1031-1033. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.050.
16. *Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, et al*; Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology.* 2015;62(2):567-74. doi: 10.1002/hep.27709.
17. *Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK.* Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(4):276-85. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.003.
18. *Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC*; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1579-1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026.
19. *Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016;63(3):983-92. doi: 10.1002/hep.28396.
20. *Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A.* Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005162. doi:10.1002/14651858.CD005162.pub3
21. *Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8. doi: 10.1053/jhep.2002.35819.
22. *Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R.* Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58(5):1836-1846. doi:10.1002/hep.26338
23. *Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A, Solà E, Gerbes A, Bernardi M, Alessandria C, et al*; EASL CLIF Consortium, European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif). Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11):1792-1800.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.035.
24. *Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al.* Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1347-54. doi: 10.1002/lt.24210.