



Intensive Care Med
<https://doi.org/10.1007/s00134-024-07438-z>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Hepatorenal syndrome in the intensive care unit



Mitra K. Nadim¹ , Lui G. Forni^{2,3} , Marlies Ostermann^{4*}  and on behalf of the ADQI 29/ICA Expert Panel

Гепаторенальный синдром в отделении интенсивной терапии.

Перевод В.С. Гороховского



Гепаторенальный синдром в отделении интенсивной терапии.

Mitra K. Nadim, Lui G. Forni , Marlies Ostermann от имени экспертной группы ADQI 29/ICA

Пациенты с циррозом печени склонны к развитию острого повреждения почек (ОПП), осложнения, которое возникает у 50% госпитализированных пациентов (80% в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)), и связано с повышенной смертностью и прогрессированием заболевания до хронической болезни почек (ХБП), несмотря на восстановление функции почек [1–4]. Сообщаемая эпидемиология ОПП демонстрирует значительные различия из-за неоднородности тяжести заболевания, клинических условий, этиологии ОПП и различий в определениях. Систематический обзор и метаанализ 18 474 пациентов с циррозом печени из 30 исследований показали, что совокупная частота ОПП составляет 29% (95% доверительный интервал 28–30%) с шестикратным увеличением госпитальной смертности среди пациентов с ОПП [4]. Смертность оставалась значительно высокой на 30-й и 90-й дни и даже через год наблюдения. Факторы риска ОПП включают ХБП, сепсис, спонтанный бактериальный перитонит (СБП) и наличие асцита.

Диагностические критерии ОПП и гепаторенального синдрома

Гепаторенальный синдром (ГРС) описывает специфический фенотип почечной дисфункции, наблюдаемый у пациентов с клинически значимым асцитом и циррозом печени, который также может возникать на фоне канальцевого повреждения, протеинурии и/или пре-существующей ХБП. Это результат снижения почечной перфузии за счет гемодинамических изменений в артериальном кровообращении в сочетании с портальной гипертензией, гиперактивностью эндогенной вазоактивной системы и системным воспалением, которое сохраняется, несмотря на адекватную инфузионную терапию (рис. 1) [рис. 5].

За последнее десятилетие диагностические критерии ОПП и ГРС претерпели несколько пересмотров [6, 7]. В 2023 году было создано совместное заседание Инициативы по качеству острых заболеваний (ADQI) и Международного



клуба асцитов (ICA) для уточнения определения дисфункции почек у пациентов с циррозом печени, изучения потенциальной роли биомаркеров и обзора новых терапевтических возможностей профилактики и лечения ОПП. Экспертная группа рекомендовала согласовать определение ОПП у пациентов с циррозом печени с критериями ОПП и острой болезни почек (ОПП) классификации KDIGO [8]. Включение критериев диуреза для ОПП считалось важным, поскольку диурез является чувствительным маркером ОПП, что связано с худшими исходами у пациентов с циррозом печени [1]. Самое последнее значение сывороточного креатинина (SCr), полученное за предыдущие 3 месяца, следует использовать в качестве эталонного значения SCr для диагностики и определения стадии ОПП. В отсутствие каких-либо предыдущих значений SCr комиссия ADQI/ICA рекомендовала использовать в качестве эталона более низкое значение SCr при поступлении или SCr, рассчитанное обратно на основе расчетной скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/1,73 м². Эта рекомендация также соответствует KDIGO [1].

Эксперты ADQI/ICA также предложили изменить диагностические критерии ГРС-ОПП и рекомендовали рассматривать ГРС-ОПП у пациентов с циррозом печени, асцитом и ОПП, у которых статус внутрисосудистого объема считается адекватным, если нет убедительных доказательств для альтернативного объяснения ОПП, такого как сепсис или нефротоксическое воздействие. Внутрисосудистый объем необходимо оценивать у всех пациентов с ОПП стандартными методами [9]. Рутинное внутривенное введение альбумина в течение 48 часов как необходимое условие для диагностики ГРС-ОПП не рекомендуется. Временной интервал для оценки ответа на объемную реанимацию (при наличии показаний) должен находиться в пределах 24 ч, чтобы избежать перегрузки жидкостью и обеспечить своевременное начало вазоконстрикторной терапии при ГРС-ОПП. ГРС-ОПП может сосуществовать с другими причинами ОПП и/или с ранее существовавшей ХБП, поэтому лечение сосудосуживающими средствами следует начинать, если считается, что ГРС-ОПП является основной причиной ОПП. Предварительный диагноз ГРС-ОПП должен быть поставлен на основании наилучших имеющихся данных и исключен позднее, по мере поступления дополнительной информации.

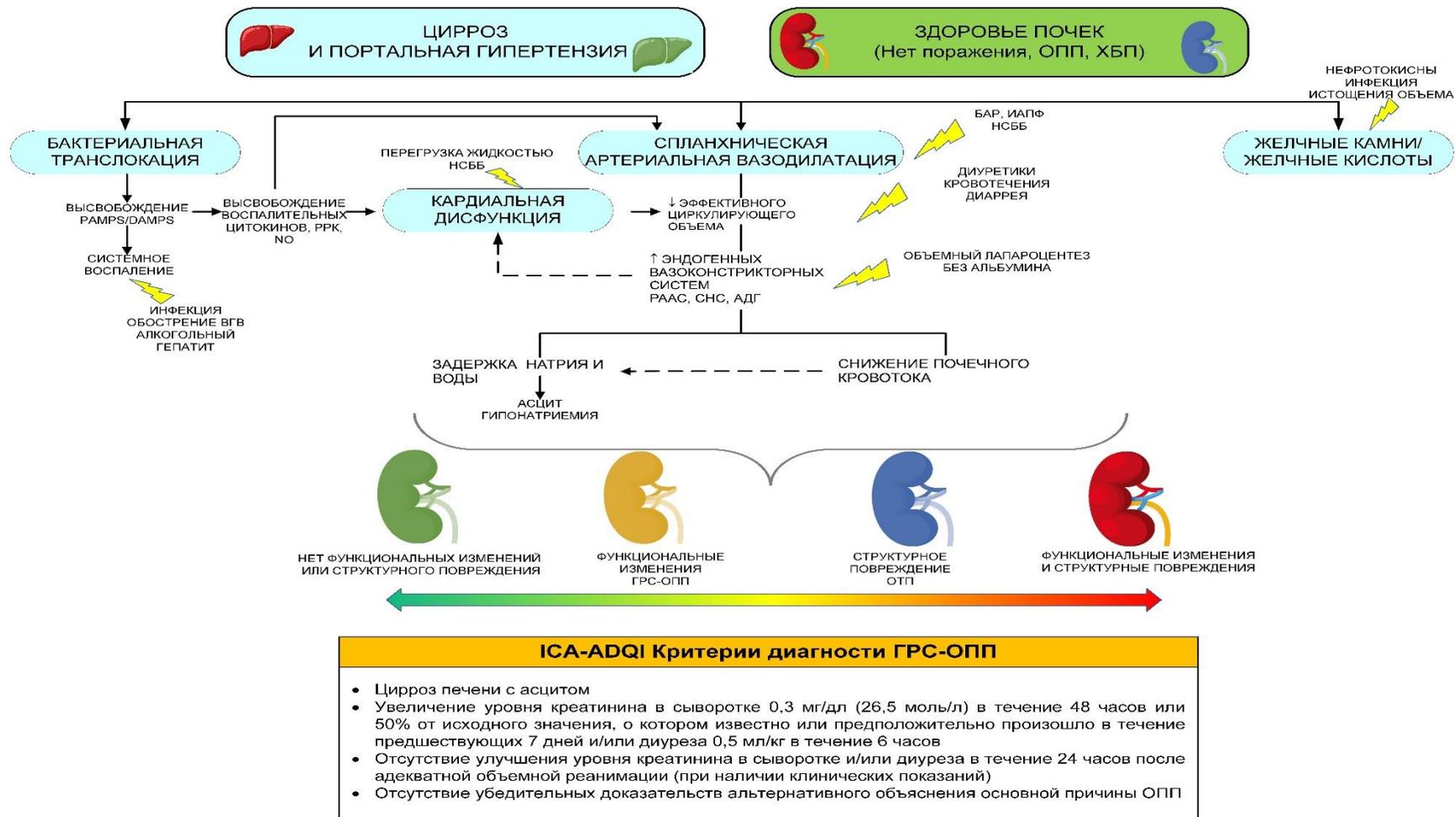


Рисунок 1. Современные представления о патофизиологии ОПП при циррозе печени и новые диагностические критерии. Множественные одновременные механизмы могут способствовать развитию различных фенотипов ОПП у пациентов с циррозом печени. Фоновая предрасположенность к повреждению почек варьируется у разных людей в зависимости от немодифицируемых и модифицируемых факторов и включает сердечно-сосудистые заболевания, связанные с печенью, почками, сопутствующие заболевания и внешние факторы. Клиническое состояние печени, почек и сердца, помимо сопутствующих провоцирующих событий и воздействий (желтые стрелки), может привести к различным клиническим фенотипам ОПП. Различные фенотипы ОПП включают наличие функциональных изменений, структурных повреждений или того и другого. Стрелка показывает прогресс (красный), регресс или восстановление (зеленый) между различными фенотипами. Пациенты, соответствующие критериям ГРС, считаются имеющими ГРС-ОПП или ГРС-ХБП в зависимости от времени и продолжительности почечной дисфункции. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента ИАПФ, антидиуретический гормон АДГ, острое повреждение почек, ОПП, острая болезнь почек, БРА, блокатор рецепторов ангиотензина, ОТП, острое тубулярное повреждение, ХБП, хроническая болезнь почек, молекулы молекулярного паттерна, связанные с повреждением DAMPs, СКФ клубочков скорость фильтрации, гепаторенальный синдром HRS, лапароцентез большого объема LVP, NKD без заболеваний почек, NO оксид азота, неселективный бета-блокатор NSBB, молекулы молекулярного паттерна, ассоциированные с патогенами PAMPs, ренин-ангиотензин-альдостероновая система РААС, активные формы кислорода ROS, Креатинин сыворотки SCr, симпатическая нервная система СНС. Опубликовано Инициативой качества острых заболеваний 29, www. АДКИ. org, в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)



До недавнего времени ГРС классифицировали как тип 1 или тип 2 в зависимости от траектории снижения функции почек, при этом тип 1 определялся как быстрое снижение функции почек в течение < 2 недель до порогового значения $SCr \geq 2,5$ мг/дл (221 мкмоль/л), а тип 2 характеризовался более медленным и хроническим снижением. Эти две классификации в настоящее время заменены на ГРС-ОПП, ГРС-ХБП в зависимости от времени и продолжительности почечной дисфункции [8, 10].

Специфическое лечение ГРС–ОПП

У пациентов с циррозом печени с ОПП крайне важно оценить объемный статус, используя сочетание физикального осмотра, визуализирующих исследований, а также статических и динамических измерений (при наличии) [9, 11, 12]. Роль альбумина в профилактике ОПП, в частности, ГРС-ОПП, была продемонстрирована у пациентов с СБП и у пациентов, перенесших парацентез большого объема (> 5 л). Однако при принятии решения о дозе и продолжительности введения альбумина следует учитывать гемодинамический и объемный статус пациентов [8, 9].

Своевременное назначение висцеральных вазоконстрикторов (терлипрессин в качестве препарата первой линии) при ГРС-ОПП в сочетании с 20–25% альбумином (20 г/день) может обратить вспять ОПП и служить мостом к трансплантации печени. Терлипрессин, вводимый в виде непрерывной внутривенной (ВВ) инфузии, имеет преимущество более низкой кумулятивной суточной дозы с аналогичной наблюдаемой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с внутривенным болюсным лечением [13]. Мета-анализы и систематические обзоры показали, что норадреналин оказывает сравнимое с терлипрессином действие в отношении купирования ГРС-ОПП, за исключением одного исследования у пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью (ОПП), которое показало, что терлипрессин превосходил норадреналин [14, 15]. Однако в большинстве учреждений инфузия норадреналина требует наличия центрального доступа и госпитализации в отделение интенсивной терапии [15]. Основные противопоказания к терлипрессину включают коронарную,



мезентериальную и периферическую ишемию и обострение хронической печеночной недостаточности (ACLF) 3 степени. Если терлипрессин недоступен или противопоказан, экспертная группа ADQI/ICA рекомендует лечение норадреналином. В исследовании, сравнивающем терлипрессин и норадреналин, наблюдалось больше нежелательных явлений в группе терлипрессина, чем в группе норадреналина, однако частота нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, была сходной [14]. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния объема во время лечения ГРС-ОПП терлипрессинем с коррекцией дозы альбумина или временной приостановкой приема альбумина вместе с назначением диуретиков в зависимости от состояния объема. Дозу терлипрессина можно повышать каждые 24 часа, если SCr не снижается на 25%. Терлипрессин следует отменить, если (а) уровень SCr возвращается в пределах 0,3 мг/дл от исходного уровня, (б) развивается тяжелая побочная реакция, (в) функция почек не улучшается через 48 часов при приеме максимально переносимых доз, (г) заместительная почечная терапия (ЗПТ) показана, или (е) максимум через 14 дней терапии.

Точные сроки начала ЗПТ у пациентов с циррозом печени не установлены и должны подбираться индивидуально с учетом динамики здоровья почек и печени, при этом ее следует начинать до развития явных осложнений [11]. Возможность трансплантации печени должна учитываться в процессе принятия решения о том, когда и вообще следует ли начинать ЗПТ у пациентов с ГРС-ОПП, поскольку выживаемость без трансплантации после начала ЗПТ чрезвычайно низка. Если трансплантация печени невозможна, необходимо обсудить с пациентом и/или лицами, осуществляющими уход, цели терапии и долгосрочный прогноз.

Роль биомаркеров в фенотипировании ОПП

Экспертная группа ADQI/ICA предложила дополнительно использовать функциональные (например, SCr, цистатин С) и связанные с повреждением почечные биомаркеры (например, альбуминурию, липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой мочи (uNGAL)] для помощи в своевременном выявлении, точной дифференциальной диагностике этиологии и потенциальной идентификации отдельных пациентов, подходящих для



конкретных терапевтических вмешательств. Однако точные диагностические критерии ОПП, определяемые только обнаружением маркеров повреждения при отсутствии обнаруживаемого повышения SCr (т. е. субклинического ОПП), пока неизвестны. Было продемонстрировано, что значение unNGAL ~ 220–250 мкг/г позволяет дифференцировать пациентов с острым повреждением канальцев от других фенотипов ОПП, таких как ГРС-ОПП [16]. Будут ли эти уровни unNGAL отличаться от новых диагностических критериев HRS-ОПП, предложенных ADQI/ICA, еще предстоит определить.

Список литературы:

1. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, Kellum JA (2017) Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 66(5):1592–1600
2. Patidar KR, Belcher JM, Regner KR, St Hillien SA, Simonetto DA, Asrani SK, Neyra JA, Sharma P, Velez JCQ, Wadei H et al (2023) Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. *J Hepatol* 79:1408–1417
3. Wang PL, Silver SA, Djerboua M, Thanabalasingam S, Zarnke S, Flemming JA (2022) Recovery from dialysis-treated acute kidney injury in patients with cirrhosis: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 80(1):55–64.e51
4. Tariq R, Hadi Y, Chahal K, Reddy S, Salameh H, Singal AK (2020) Incidence, mortality and predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 8(2):135–142
5. Nadim MK, Garcia-Tsao G (2023) Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 388(8):733–745
6. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, Tolwani A, Bellomo R, Genyk YS, Workgroup A (2012) Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 16(1):R23
7. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S et al (2015) Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 62(4):968–974
8. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, Allegretti AS, Neyra JA, Olson JC, Piano S et al (2024) Acute kidney injury in patients with cirrhosis: acute disease quality initiative (ADQI) and international Club of ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.031>
9. Durand F, Kellum JA, Nadim MK (2023) Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 79:240–246
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR (2019) News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 71(4):811–822
11. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, Bajaj JS, Davenport A, Jalan R, Angeli P et al (2016) Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 64(3):717–735
12. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, Hernandez G, Messina A, Myatra SN, Ostermann M et al (2022) How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med* 48(10):1482–1494
13. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S et al (2016) Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 63(3):983–992
14. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, Jain P, Sarin SK (2020) Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology* 71(2):600–610
15. Pitre T, Kiflen M, Helmezi W, Dionne JC, Rewa O, Bagshaw SM, Needham-Nethercott N, Alhazzani W, Zeraatkar D, Rochweg B (2022) The comparative effectiveness of vasoactive treatments for hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Med* 50(10):1419–1429
16. Asrani SK, Shankar N, da Graca B, Nadim MK, Cardenas A (2022) Role of novel kidney biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Liver Transpl* 28(3):466–482