

УДК616.36+616.61]-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

## Предикторы развития гепаторенального синдрома

© Е. А. Козич, Е. Л. Красавцев

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить предикторы развития гепаторенального синдрома (ГРС) у пациентов с циррозом печени.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации 79 пациентов с диагнозом «Цирроз печени». Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализ крови. В общем анализе крови исследовано количество эритроцитов и лейкоцитов. В биохимическом анализе крови определено содержание АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л), общего билирубина (мкмоль/л), прямого билирубина (мкмоль/л), непрямого билирубина (мкмоль/л), щелочной фосфатазы (Е/л), альбумина (г/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), холестерина (ммоль/л). У всех пациентов определялись маркеры вирусных гепатитов.

**Результаты.** Определены предикторы развития гепаторенального синдрома: увеличение количества лейкоцитов, общего и непрямого билирубина, мочевины и уменьшение количества эритроцитов и альбумина. Наиболее специфичными предикторами были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

**Заключение.** Полученные наиболее значимые предикторы развития помогут в диагностике развития гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гепаторенальный синдром, предикторы, ROC-анализ.

**Вклад авторов.** Козич Е.А., Красавцев Е.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных, статистическая обработка; Козич Е.А.: обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Красавцев Е.Л.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Козич ЕА, Красавцев ЕЛ. Предикторы развития гепаторенального синдрома. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):69–73. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

## Predictors of the development of hepatorenal syndrome

© Elena A. Kozich, Evgene L. Krasavtsev

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To identify the predictors of the development of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis.

**Materials and methods.** We analyzed the medical records of 79 patients diagnosed with liver cirrhosis. The laboratory research included general and biochemical blood tests. The general blood test measured erythrocyte and leukocyte counts. The biochemical blood test measured the content of ALT (U/L), AST (E/L), total bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), direct bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), indirect bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), alkaline phosphatase (U/L), albumin (g/L), urea (mmol/L), creatinine (mmol/L), cholesterol (mmol/L). Viral hepatitis markers were determined for all the patients.

**Results.** The predictors of the development of hepatorenal syndrome were identified: increased leukocyte count, increased total and indirect bilirubin levels, urea level and decreased erythrocyte count and albumin level. The most specific predictors were the amount of indirect bilirubin (98 %) and the content of albumin in the serum (89.8 %), and the most sensitive predictors were AST (96.7 %) and the content of red blood cells and creatinine (73.3 %).

**Conclusion.** The most significant predictors of the development obtained will contribute to the diagnosis of the development of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, predictors, ROC-analysis.

**Author contributions.** Kozich E.A., Krasavtsev E.L.: research concept and design, collecting material, statistical data processing; Kozich E.A.: discussing data, reviewing publications on the topic of the article, editing, approving the manuscript for publication; Krasavtsev E.L.: checking critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Kozich EA, Krasavtsev EL. Predictors of the development of hepatorenal syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):69–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

## Введение

Гепаторенальный синдром является функциональной формой почечной недостаточности, вызванной в первую очередь дисфункцией системы кровообращения, но в последнее время было выявлено, что важную роль играют системное воспаление и цирротическая кардиомиопатия [1].

В 2007 г. Международный клуб асцитов (ICA) классифицировал ГРС на 1-й и 2-й типы (HRS-1 и HRS-2). HRS-1 характеризуется быстрым ухудшением функции почек, которое часто возникает из-за провоцирующего события, в то время как HRS-2 представляет собой умеренную и стабильную или медленно прогрессирующую почечную дисфункцию. Клинически HRS-1 характеризуется острым повреждением почек, в то время как HRS-2 в основном характеризуется рефрактерным асцитом [2]. Наиболее частым триггером для развития HRS-1 является бактериальная инфекция, в основном спонтанный бактериальный перитонит, а также парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости без адекватного введения альбумина [3,4].

У ГРС нет конкретных клинических данных. Его физикальные данные в целом отражают лежащее в основе прогрессирующее заболевание печени, острое повреждение почек и имеющиеся нарушения кровообращения. В клинике преобладают соответственно: асцит, желтуха, признаки печеночной недостаточности и энцефалопатии, желудочно-кишечные кровотечения. Также одним из важных показателей является снижение диуреза <500 мл [5,6,7].

Последние диагностические критерии были опубликованы в 2015 г. Диагностические критерии ГРС следующие [8,9,10]:

1. Диагностика цирроза и наличие асцита.
2. Диагностика острого повреждения почек (ОПП).

3. Нет ответа после 2 дней подряд отмены диуретика и увеличения объема плазмы альбумином (1 г/кг).

4. Отсутствие шока.

5. Не использовались в настоящее время или недавно нефротоксические препараты.

6. Отсутствуют макроскопические доказательства структурного повреждения почек, определяемого как:

- отсутствие протеинурии (> 500 мг/сут);
- отсутствие микрогематурии (> 50 эритроцитов в поле зрения с большим увеличением);
- нормальные результаты ультразвукового исследования почек.

Трансплантация печени — лучший вариант лечения для пациентов без противопоказаний к процедуре, но это не всегда возможно из-за малой продолжительности жизни. Методы лечения, внедренные в течение последних лет, такие как применение сосудосуживающих препаратов (аналоги вазопрессина,  $\alpha$ -адренергические агонисты) или трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт, эффективны для улучшения функции почек. Тем не менее трансплантация печени должна проводиться подходящим пациентам даже после улучшения функции почек, поскольку исход ГРС неблагоприятен. Однако недавние результаты показывают, что риск развития ГРС на фоне спонтанного бактериального перитонита может быть снижен путем введения альбумина вместе с антибактериальной терапией, а риск ГРС, возникающего при тяжелом алкогольном гепатите, может быть снижен путем введения пентоксифиллина [8].

## Цель исследования

Определить предикторы развития гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени.

## Материалы и методы

Материалом для исследования явились данные анализа медицинской документации пациентов, который включал изучение карт стационарных пациентов, а также посмертные эпикризы умерших пациентов. Использовались данные 79 пациентов с диагнозом «Цирроз печени», находившихся на лечении в 4-м отделении УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» в период с 2015 по 2020 г.

Пациенты были распределены на 2 группы.

Первую группу составили 30 пациентов с диагнозом «Гепаторенальный синдром» (умершие пациенты). Ни у одного из пациентов не был указан тип гепаторенального синдрома. Из них мужчин — 16 (53,3 %), женщин — 14 (46,7 %), средний возраст пациентов составил  $52,3 \pm 11,6$  года.

Во вторую группу вошли 49 пациентов с диагнозом «Цирроз печени» без гепаторенального синдрома в качестве осложнения основного заболевания, но с имевшимися отклонениями в биохимическом анализе крови — увеличенных показателях мочевины и креатинина, которые могут указывать на нарушение функции почек у пациента. Из них мужчин — 28 (57,1 %), женщин — 21 (42,9 %), средний возраст пациентов составил  $53,7 \pm 13,5$  года.

Таким образом, группы не различались по полу и возрасту.

Наиболее часто во всех группах встречался цирроз печени смешанной этиологии: вирусный С+ токсико-метаболический (56,7 % пациентов 1-й группы и 51 % пациентов 2-й группы). По классификации Чайлд — Пью наблюдались классы тяжести В и С. У пациентов с ГРС в 93,3 % случаев отмечался класс тяжести С.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 12, ROC-анализ — с использованием SPSS Statistics. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Параметрические данные представлены в тексте в формате ( $M \pm SD$ ), где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение. Непараметрические данные представлены в формате  $Me [Q_1, Q_2]$ , где  $Me$  — медиана,

$Q_1$  — нижний выборочный квартиль,  $Q_2$  — верхний выборочный квартиль.

## Результаты и обсуждение

Среди осложнений цирроза печени асцит в 1-й группе выявлен у всех пациентов (100 %), во 2-й группе — у 39 человек (79,6 %). Варикозное расширение вен пищевода и желудка выявлено у всех пациентов 1-й группы и у 65,3 % пациентов 2-й группы. Для пациентов с ГРС развитие печеночно-клеточной недостаточности 3-й степени характерно значительно чаще — 50 %, а у пациентов 2-й группы без ГРС — у 16,3 %. Для пациентов с ГРС характерно развитие печеночной энцефалопатии 3-й степени — 46,7 %, а для пациентов без него — печеночной энцефалопатии 1-й степени (4 %).

У пациентов с ГРС наблюдались такие жалобы, как боль в животе (у пациентов без ГРС — дискомфорт или боль в правом подреберье) — 23,3 %, желтушность кожи и слизистых оболочек — 50 %. У всех пациентов 1-й группы отмечалось снижение диуреза или анурия — 100 %. Также отмечались жалобы на слабость, бессонницу или сонливость, тремор рук, головную боль или головокружение.

В общем анализе крови у пациентов с ГРС отмечено уменьшение количества эритроцитов —  $2,9 \pm 0,7 \times 10^{12}/\text{л}$  и увеличение количества лейкоцитов —  $11,0 (8,2; 17,1) \times 10^9 / \text{л}$  по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

В биохимическом анализе крови у пациентов с ГРС отмечено увеличение количества печеночных ферментов: АЛТ — 88,2 (50,0; 166,6) Ед/л, АСТ — 168,2 (90,0; 234,3) Ед/л, билирубина — 134,2 (55,7; 283,8) мкмоль/л и его фракций, щелочной фосфатазы — 324,7 (228,0; 420,9) Ед/л, а также снижение количества альбумина (25,9 (20,4; 29,0) г/л) по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Для прогнозирования развития ГРС были выбраны наиболее значимые предикторы развития: эритроциты, лейкоциты, АЛТ, АСТ, общий билирубин, непрямой билирубин, альбумин и мочевины, креатинин.

Для каждого из потенциальных предикторов было определено пороговое значение с помощью построения ROC-кривых. Для определения клинической значимости теста для прогнозирования развития HRS использовали площадь под кривой (AUC) (таблица 1).

Таблица 1. Предикторы развития гепаторенального синдрома с полученными значениями специфичности, чувствительности, площадью под кривой (AUC)

Table 1. Predictors of the development of hepatorenal syndrome with the obtained values of specificity, sensitivity, area under the curve (AUC)

Предикторы	Порог отсечения	Специфичность, %	Чувствительность, %	AUC
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л	3,3	67,3	73,3	0,71
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	10,1	75,5	66,7	0,69
АЛТ, Ед/л	64,8	59,2	70	0,66
АСТ, Ед/л	71,9	44,9	96,7	0,71
Общий билирубин, мкмоль/л	116,9	79,6	60,0	0,71
Непрямой билирубин, мкмоль/л	104,2	98	50	0,72
Альбумин, г/л	25,4	89,8	63,3	0,76
Мочевина, ммоль/л	14,3	73,5	70	0,68
Креатинин, мкмоль/л	183,3	73,5	73,3	0,65

Наиболее специфичными для прогнозирования развития ГРС были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

### Заключение

У пациентов с ГРС чаще, чем у пациентов с циррозом печени без него (16,3 и 4 %) развивается печеночно-клеточная недостаточность 3-й степени (50 %) и печеночная энцефалопатия 3-й степени (46,7 %). В биохимическом анализе — увеличение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), билирубина и

его фракций, щелочной фосфатазы, а также снижение альбумина и холестерина по сравнению с пациентами 2-й группы. Наиболее значимыми предикторами развития ГРС являются: увеличение количества лейкоцитов, общего и непрямого билирубина, мочевины и уменьшение количества эритроцитов и альбумина. При определении пороговых значений с использованием построения ROC-кривых для каждого из предикторов наиболее специфичными были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

### Список литературы

- Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 28;18(36):4978-4984. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i36.4978>
- 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 Oct;71(4):811-822. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Nov 27;15:1383-1391. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328>
- Francesco S, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-1318. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>
- Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017 Feb 28;9(6):293-299. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
- Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:207012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/207012>
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):229-236. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7)
- Gines P, Guevara M. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1819-1827. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14903-3)
- Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017 Feb 28;9(6):293-299. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
- Mindikoglu AL, Weir MR. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):345-354. DOI: <https://doi.org/10.1159/000355540>

## References

1. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 28;18(36):4978-4984.  
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i36.4978>
2. 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 Oct;71(4):811-822.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
3. Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Nov 27;15:1383-1391.  
DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328>
4. Francesco S, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1310-1318.  
DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>
5. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017 Feb 28;9(6):293-299.  
DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
6. Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:207012.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/207012>
7. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993 Jul; 105(1):229-236.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7)
8. Gines P, Guevara M. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003 Nov 29;362(9398):1819-1827.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14903-3)
9. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017 Feb 28;9(6):293-299.  
DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
10. Mindikoglu AL, Weir MR. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):345-354.  
DOI: <https://doi.org/10.1159/000355540>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Козич Елена Александровна**, магистр, ассистент кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2075-7671>

e-mail: [elenakozich2@gmail.com](mailto:elenakozich2@gmail.com)

**Красавцев Евгений Львович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7952-9385>

e-mail: [e\\_krasavtsev@mail.ru](mailto:e_krasavtsev@mail.ru)

**Elena A. Kozich**, Master, Assistant Lecturer at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2075-7671>

e-mail: [elenakozich2@gmail.com](mailto:elenakozich2@gmail.com)

**Evgene L. Krasavtsev**, DMedSc, Head of the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7952-9385>

e-mail: [e\\_krasavtsev@mail.ru](mailto:e_krasavtsev@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Красавцев Евгений Львович**

e-mail: [e\\_krasavtsev@mail.ru](mailto:e_krasavtsev@mail.ru)

**Evgene L. Krasavtsev**

e-mail: [e\\_krasavtsev@mail.ru](mailto:e_krasavtsev@mail.ru)

Received / Поступила в редакцию 07.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 22.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021