

# Гепаторенальный синдром

- **Гепаторенальный синдром** - это форма почечной недостаточности, которая развивается у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени (острая и хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени с портальной гипертензией) и в отсутствии почечной патологии (хронические заболевания почек, обструкция мочевыводящих путей, прием нефротоксических препаратов).

# Определение

- **Гепаторенальный синдром** — патологическое состояние, иногда проявляющееся при тяжёлых поражениях печени с синдромом портальной гипертензии, связанное со снижением клубочковой фильтрации и проявляющееся вторичным нарушением функции почек вплоть до тяжёлой почечной недостаточности.
- При этом признаков органического поражения почек на биопсии обычно не находят.
- Могут обнаруживаться повреждения эпителия канальцев почек, отложение фибрина в клубочках и капиллярах почек, тромбозы мелких сосудов почек.

## Эпидемиология гепаторенального синдрома

- В США частота развития гепаторенального синдрома составляет 10% среди всех госпитализированных пациентов с циррозом печени и асцитом .
- При циррозе печени и асците, ежегодный риск возникновения гепаторенального синдрома составляет 8-20%; через 5 лет этот показатель повышается до 40%.
- Если у больного циррозом печени диагностируется портальная гипертензия , у 20% их них гепаторенальный синдром может развиваться в течение первого года; у 40% - через 5 лет.
- Гепаторенальный синдром возникает с одинаковой частотой у мужчин и у женщин.
- Гепаторенальный синдром, как правило развивается у пациентов в возрасте 40-80 лет.

# Эпидемиология гепаторенального синдрома

- Гепаторенальный синдром чаще всего является осложнением заболеваний печени, протекающих с выраженными нарушениями функции печени.
- У детей основной причиной гепаторенального синдрома является печеночная недостаточность вследствие острого вирусного гепатита - в 50% случаев.
- Также у детей причинами гепаторенального синдрома могут быть: хронические заболевания печени вследствие атрезии желчных путей; болезнь Вильсона, злокачественные новообразования, аутоиммунный гепатит, прием парацетамола.
- У взрослых пациентов с циррозом печени, портальной гипертензией и асцитом к развитию гепаторенального синдрома могут приводить следующие явления:
  - Спонтанный бактериальный перитонит (в 20-25% случаев).
  - Удаление большого количества жидкости при парацентезе (без введения альбумина) - в 15% случаев.
  - Желудочно-кишечные кровотечения из варикозно-расширенных вен - в 10% случаев.

## Что провоцирует Гепаторенальный синдром:

- Гепаторенальный синдром развивается :
- при остром и хроническом гепатите
- циррозе печени
- заболевании желчных путей
- при профессиональных интоксикациях и острых отравлениях
- после операций на сердце с искусственным кровообращением
- после операций на желчных путях
- при остром панкреатите
- вирусном гепатите
- при сепсисе
- инфекциях
- ожогах
- гемолитической реакции
- лекарственных поражениях
- циркуляторных расстройствах и др.

## Диагностические критерии ГРС (по V.Arroyo и соавт., 1996, модификация L.Dagher, K.Moore, 2001)

- **Большие критерии:**
- 1. Хроническое или острое заболевание печени с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.
- 2. Низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ): сывороточный креатинин более 133 мкмоль/л или клубочковая фильтрация по эндогенному креатинину менее 40 мл/мин в течение суток при отсутствии диуретической терапии.
- 3. Отсутствие шока, бактериальной инфекции, потери жидкости (включая желудочно-кишечное кровотечение) или нефротоксической терапии.
- 4. Нет стойкого улучшения почечной функции (снижение сывороточного креатинина до 0,125 ммоль/л и менее или возрастания клубочковой фильтрации до 40 мл/мин или более) вслед за прекращением диуретической терапии и внутривенным введением 1,5 л жидкости.
- 5. Протеинурия менее 500 мг/сут и отсутствие признаков обструкции мочевыводящих путей или заболеваний почек по данным ультразвукового исследования.

## Дополнительные критерии:

1. Суточный диурез менее 500 мл.
2. Содержание натрия в моче менее 10 ммоль/л.
3. Осмоляльность мочи выше, чем плазмы.
4. Содержание натрия в сыворотке менее 130 ммоль/л.



# **В 2005 г. в Сан-Франциско были утверждены новые диагностические критерии ГРС, предложенные специальной группой, входящей в состав Международного клуба асцита**

- **Критерии диагностики ГРС (F.Salerno, 2007)**

1. Цирроз печени с асцитом.
2. Уровень сывороточного креатинина более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).
3. Отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (до <133 мкмоль/л) спустя 2 дня, как минимум, после отмены диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови альбумином в дозе 1 г/кг, максимально 100 г/сут.
4. Отсутствие шока.
5. Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксических лекарств.
6. Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией более 500 мг/сут, микрогематурией до 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменением почек при УЗИ.

## Классификация гепаторенального синдрома

- Выделяют 2 типа гепаторенального синдрома. Гепаторенальный синдром I типа.
- Возникает у пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным циррозом печени.
- Может диагностироваться у 20—25 % больных спонтанным бактериальным перитонитом;
- у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (в 10 % случаев);
- при удалении большого количества жидкости при парацентезе (без введения альбумина) — в 15 % случаев.

- При гепаторенальном синдроме I типа почечная недостаточность развивается в течение 2 недель.

Диагностируется гепаторенальный синдром I типа:

- если уровень сывороточного креатинина становится выше 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л);
- увеличиваются показатели остаточного азота в сыворотке крови и снижается скорость клубочковой фильтрации на 50% от исходной, до суточного уровня менее 20 мл/мин.
- Могут обнаруживаться гипонатриемия и другие электролитные нарушения.
- Прогноз неблагоприятный: без лечения смерть наступает в течение 10—14 дней.

**ГРС 2-го типа** - аналогичное повышение в течение нескольких недель или месяцев.

Выживаемость при ГРС 1-го типа ниже и составляет всего 20% в течение двух недель .

Есть мнения о том, что данная классификация отражает стадии одного процесса

Показатели выживаемости пациентов **ГРС 2-го типа** составляют 3—6 месяцев.

# Патогенез гепаторенального синдрома

- Снижение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции сосудов почек и вазодилатации сосудов органов брюшной полости.
- Факторами, которые могут приводить к указанным изменениям сосудистого тонуса, являются:
  - гемодинамические нарушения
  - системная вазодилатация
  - активация механизмов вазоконстрикции.
    - **Гемодинамические нарушения.**
- Почки являются важным органом регуляции гемодинамики. Доля системного кровотока, приходящегося на почки, составляет около 25%.
- У пациентов с гепаторенальным синдромом выявляются следующие гемодинамические нарушения:
  - увеличение сердечного выброса,
  - снижение АД, изменения системного сосудистого сопротивления (снижается резистентность периферических сосудов;
  - повышается резистентность почечных сосудов).

## Системная вазодилатация.

- Вазодилатация сосудов органов брюшной полости у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией обусловлена воздействием различных факторов.
- Сосудистый тонус снижается вследствие повышения содержания вазодилататоров (NO, простаглицлина, глюкагона) и уменьшения проницаемости калиевых каналов.
- Глюкагон, содержание которого повышен при циррозе печени, угнетает чувствительность мезентериальных артериол к катехоламинам и ангиотензину-II, что приводит к вазодилатации.
- На ранних стадиях портальной гипертензии вазодилатация сосудов органов брюшной полости вызывает снижение объема циркулирующей крови и активацию эндогенных вазоконстрикторных механизмов. Это препятствует почечной вазоконстрикции.
- По мере прогрессирования патологического процесса в печени (например, при спонтанном бактериальном перитоните, выраженной печеночной недостаточности) и при дальнейшем повышении кровотока в сосудах органов брюшной полости, системный кровоток продолжает снижаться. Эндогенные вазоконстрикторные механизмы истощаются, наступает стойкая и необратимая вазоконстрикция сосудов почек.

# Вазоконстрикция сосудов почек

- Механизмы вазоконстрикции:
  - Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Артериальная гипотензия приводит к активации РААС, которая наблюдается у большинства пациентов с циррозом печени и асцитом. Ангиотензин-II вызывает спазм артериол клубочков. Поэтому при снижении почечного кровотока, клубочковая фильтрация сохраняется.
  - Активация симпатической нервной системы.
- При активации симпатической нервной системы возникает вазоконстрикция афферентных артериол, увеличивается реабсорбция натрия, снижается клубочковая фильтрация.
  - Повышение содержания вазопрессина.
- Вазопрессин приводит к вазоконстрикции мезентериальных и почечных сосудов.
  - Простагландины.
- При циррозе печени синтез простагландинов повышается вторично, в ответ на усиление продукции вазоконстрикторов.
  - Эндотелин-1.
- Эндотелин-1 является мощным почечным вазоконстриктором. При гепаторенальном синдроме его содержание повышено.
  - Аденозин.
- Повышение содержания аденозина обнаруживается у пациентов, у которых активирована РААС. В этих случаях аденозин действует аналогично ангиотензину II, вызывая вазоконстрикцию сосудов почек.
  - Лейкотриены.
- Лейкотриен E4 оказывает влияние на сосуды почек, аналогично аденозину. Кроме того, при гепаторенальном синдроме возрастает продукция лейкотриенов C4 и D4 лейкоцитами, что приводит к уменьшению объема мезангиальных клеток.
  - Тромбоксан A2.
- Вырабатывается в ответ на ишемию почек. Способствует уменьшению объема мезангиальных клеток.

# Схема развития гепаторенального синдрома



Обозначения: NO – оксид азота, ANP – предсердный натрийуретический пептид, BNP – мозговой натрийуретический пептид, CNP – натрийуретический пептид С-типа, CGRP – кальцитонин генозависимый пептид, TNF- $\alpha$  – опухоленекротизирующий фактор  $\alpha$ , ВИП – ваоинтестинальный пептид, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатическая нервная система.



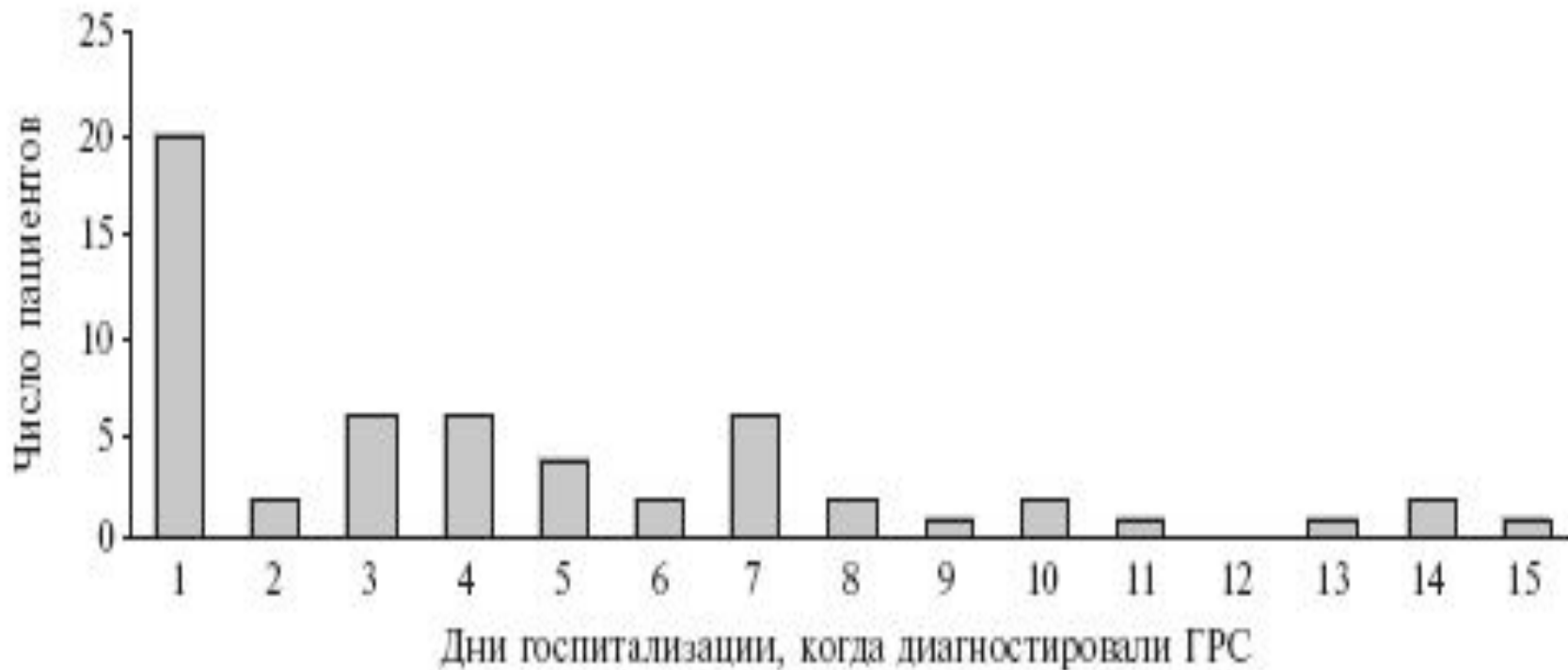
# Дифференциальная диагностика ГРС и других причин почечной недостаточности при заболеваниях печени

Показатель	Гепаторенальный синдром	Преренальная ОПН	Острый канальцевый некроз	Первичная хроническая патология почек
Натрий мочи	<10	<10 ммоль/л	>20 ммоль/л	>30 ммоль/л
Креатинин плазма/моча	>30	>20	<15	<20
Протеинурия	<500 мг/день	–	<500 мг/день	>500 мг/день
Мочевой осадок	Без патологии или небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров	Нормальный или нет мочи	Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно незначительное увеличение эритроцитов и лейкоцитов	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов
Причины и провоцирующие факторы	Заболевания печени, рефрактерный асцит, желудочно-кишечное кровотечение, спонтанный бактериальный перитонит	Уменьшение эффективного ОЦК	Снижение эффективного ОЦК, нефротоксические вещества, сепсис	Зависит от варианта заболевания
Эффект увеличения ОЦК	Нет эффекта	Улучшение	Следует поддерживать нормоволемию	Следует поддерживать нормоволемию

## Клиника гепаторенального синдрома

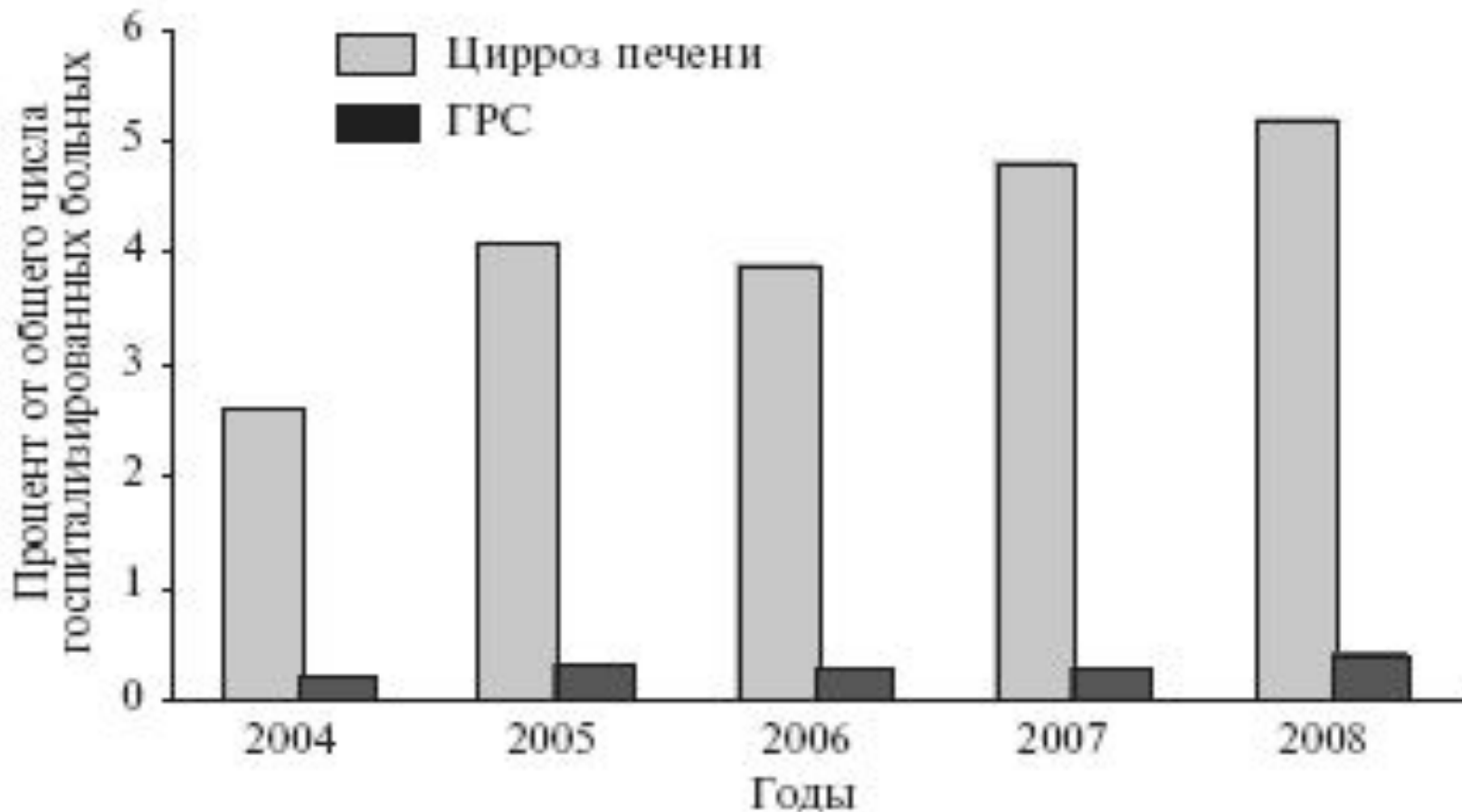
- асцит, желтуха
- признаки печеночной недостаточности и энцефалопатии
- возникают желудочно-кишечные кровотечения
  - Пациентов беспокоят слабость, повышенная утомляемость, дисгевзия (извращение вкуса).
  - Объем суточной мочи может не превышать 500 мл/сут.
  - При осмотре пациентов с гепаторенальным синдромом можно выявить: деформацию пальцев рук и ног по типу «барабанных палочек», ногтей - по типу «часовых стекол»; пальмарную эритему, иктеричность склер, «сосудистые» звездочки, ксантелазмы.
  - При наличии асцита на передней поверхности брюшной стенки обнаруживается расширение поверхностных вен в виде «головой медузы». Могут возникать быть пупочные грыжи. Наблюдаются периферические отеки.
  - Печень и селезенка увеличены.
  - У мужчин выявляется гинекомастия.

Выбор 14-дневного срока как критерия типа ГРС отчасти и был обусловлен существующими в Западной Европе стандартами времени подбора донорского органа



**Рис. 1. Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от скорости развития ГРС**

Т.С.Поликарпова, Н.В.Мазурчик, П.П.Огурцов, И.В.Гармаш, Ж.Д.Кобалава, В.С.Моисеев – 2009г.



**Рис. 2. Доля пациентов с циррозом печени и ГРС от общего числа больных, госпитализированных в ГКБ №64 г. Москвы в 2004-2008 гг.**

Т.С.Поликарпова, Н.В.Мазурчик, П.П.Огурцов, И.В.Гармаш, Ж.Д.Кобалава, В.С.Моисеев – 2009г.

- Некоторые заболевания протекают с одновременным поражением печени и почек: саркоидоз, амилоидоз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, неалкогольный стеатогепатит при сахарном диабете с диабетической нефропатией, поликистоз печени, шок, сепсис и недостаточность кровообращения.

Возможно развитие интерстициального нефрита вследствие применения лекарственных препаратов. Поражение почек наблюдается у больных патологией печени после приема ряда препаратов, в частности аминогликозидов. Сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и НПВС вызывает падение АД, снижение клубочковой фильтрации и развитие преренальной гемодинамической почечной недостаточности

- При диагностике ГРС необходимо последовательно исключить следующую патологию:
- преренальную почечную недостаточность, развивающуюся при потере жидкости;
- гемодинамический и септический шок, приведший к острому канальцевому некрозу;
- прием нефротоксических препаратов;
- хронические заболевания почек и обструкцию мочевыводящих путей.

ГРС диагностируется, если все другие причины почечной недостаточности исключены, а также проведено лечение гиповолемии и сепсиса.

- В то же время возможно сочетание ГРС с другой патологией почек, которая не обуславливает в данный момент тяжесть состояния.

- Лечение гепаторенального синдрома
- Целью лечения является коррекция гемодинамических нарушений, а именно достижение системной вазоконстрикции и почечной вазодилатации.
  - Диетотерапия
- В пищевом рационе пациентов ограничивается количество соли (до 2 г). При появлении признаков печеночной энцефалопатии следует уменьшить содержание белка в диете.
- Подробнее: Лечебное питание при асците, Лечебное питание при циррозе печени .
- Медикаментозные методы лечения
  - Агонисты вазопрессина.
- Терлипрессин (Реместил) применяется в/в по 0,5-2 мг каждые 4 часа.
  - Симпатомиметики.
- Допамин применяется в/в по 2-3 мкг/кг/мин.

- Аналоги соматостатина.
  - Октреотид (Сандостатин , Октреотид р-р д/ин.) применяется в/в по 25-50 мкг/ч или п/к по 250 мкг в течение 3 мес. Оказывает системное вазоконстрикторное действие.
- Антиоксиданты.
- Ацетилцистеин применяется при передозировке парацетамола по 150 мг/кг в/в, в течение 2 ч, а затем по 100 мг/кг в течение 5 дней.
  - Антибактериальная терапия.
- Назначается, если гепаторенальный синдром возник на фоне спонтанного бактериального перитонита. Подробнее: Лечение спонтанного бактериального перитонита.
  - Коррекция гиповолемии.
- Вводится альбумин ( Альбумин р-р д/ин.) по 20-60 г/сут, в/в. Позволяет предотвратить гиповолемию.



## Гемодиализ

- У пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации проведение гемодиализа сопряжено с высоким риском развития осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, гипотония и шок).
- Хирургическое лечение
  - Трансплантация печени
- Эффективным методом лечения гепаторенального синдрома является трансплантация печени. Показатели 3-летней выживаемости составляют 60%.
  - Шунтирующие операции
- Можно проводить трансюгулярное портосистемное и перитонеовенозное шунтирование. После шунтирующих операций выживаемость пациентов составляет 2-4 месяца.

- Как только распознан ГРС, следует отменить диуретики или уменьшить их дозу.
- В связи с гипонатриемией разведения обычно ограничиваются введением (внутрь и парентерально в сумме) 1000 мл жидкости в сутки.
- В то же время сразу при выявлении заболевания следует ввести 1,5 л жидкости (лучше всего – раствор альбумина) для исключения субклинической гиповолемии, если она возможна.
- При олигоанурии объем вводимой жидкости составляет 500–1000 мл/сут.
- Калийсберегающие диуретики могут вызывать гиперкалиемию.

- Профилактика гепаторенального синдрома
- Профилактика гепаторенального синдрома сводится к предупреждению возникновения инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени .
- С этой целью назначается антибактериальная терапия больным, перенесшим эпизоды желудочно-кишечных кровотечений; пациентам со спонтанным бактериальным перитонитом .
- В ходе парацентеза больным с асцитом на каждый литр удаленной асцитической жидкости следует вводить в/в 6-8 г альбумина.
- У больных с асцитом очень важно соблюдать осторожность при проведении диуретической терапии .
- У больных с заболеваниями печени необходимо избегать применения нефротоксичных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды , диуретики , ингибиторы АПФ, дипиридамол ).

- Прогноз при гепаторенальном синдроме
- При циррозе печени и асците, ежегодный риск возникновения гепаторенального синдрома составляет 8-20%; через 5 лет этот показатель повышается до 40%.
- Если у больного циррозом печени диагностируется портальная гипертензия, у 20% их них гепаторенальный синдром может развиваться в течение года; у 40% - через 5 лет.
- Без лечения смерть больных с синдромом I типа наступает в течение 10-14 дней; с синдромом II типа - через 3-6 месяцев.
- После шунтирующих операций выживаемость пациентов составляет 2-4 месяца.
- Показатели 3-летней выживаемости после трансплантации печени составляют 60%.

- **Заключение**

ГРС предопределяет неблагоприятный прогноз у больных печеночной недостаточностью.

- Основным патофизиологическим механизмом ГРС является снижение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции сосудов почек при вазодилатации сосудов органов брюшной полости.
- Консервативное лечение заключается во введении массивных доз альбумина и вазоконстрикторов (терлипрессина).
- Существенное увеличение продолжительности жизни у больных ГРС обеспечивает только трансплантация печени.



- Одним из механизмов недостаточного диуреза и почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени является снижение онкотического давления крови вследствие гипоальбуминемии. На протяжении многих десятилетий в клинической практике используется альбуминотерапия, имеющая, однако, и своих противников. Вокруг применения альбумина возникают интенсивные споры среди клиницистов и фармакологов. Прежде всего, они вызваны дороговизной препарата. Препарат альбумина поддерживает онкотическое давление крови, повышает АД и объем циркулирующей крови (ОЦК), повышает резервы белкового питания тканей и органов. В единичных работах встречаются упоминания о применении альбумина при ГРС. Однако, в основном, в литературе приводятся описания назначения комбинации альбумина с вазопрессорными средствами для лечения ГРС.

- Одним из таких вазоконстрикторов является терлипрессин - длительно действующий синтетический аналог гормона лизин-вазопрессина. Препарат стимулирует U1a вазопрессиновые рецепторы внутренних органов, оказывая сосудосуживающее и антигипотензивное действие. Вводится внутривенно болюсно каждые 6 часов в дозе 1-2 мг/кг. Терлипрессин первоначально применяли для терапии кровотечений из ва-рикозно-расширенных вен пищевода. В сочетании же с альбумином в последние годы терлипрессин используют для лечения пациентов с ГРС.
- В России терли-прессин зарегистрирован для терапии кровотечений (маточных, из желудочно-кишечного и уrogenитального трактов) под торговым названием Реместип (Ferring-Leciva, Чехия), однако он отсутствует в аптечной сети.



- При сравнении эффективности альбумина в комбинации с терлипрессином и монотерапии терлипрессином было показано, что комбинированная терапия вызывает более выраженное улучшение гемодинамики и функции печени. В большинстве исследований применение альбумина сопровождалось увеличением выживаемости больных ГРС. Только в одном исследовании не было выявлено различий 3-месячной выживаемости между группами больных. В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании применение альбумина в сочетании с терлипрессином также привело к увеличению выживаемости, при этом альбумин имел существенное преимущество перед другими плазмозамещающими растворами .

- В 2005 году на симпозиуме Международного клуба асцита в Сан-Франциско, посвященном проблемам ГРС, были утверждены рекомендации по комбинированной терапии терлипрессином и альбумином в качестве первой линии терапии ГРС. Терлипрессин более эффективен в комбинации с возмещающим ОЦК альбумином. Эта комбинация улучшает почечную функцию и эффективно увеличивает выживаемость пациентов, а, следовательно, служит ценным "мостиком" к возможной трансплантации печени. Рекомендованная доза альбумина составляет 1 г/кг (но не более 100 г) в первый день, затем 20-40 г/сут до повышения уровня альбумина сыворотки до 45 г/л.

- В недавних исследованиях было показано, что комбинированная инфузия альбумина и терлипрессина нормализует почечную функцию у 34-44% пациентов с ГРС. Также были подтверждены данные о том, что улучшение почечной функции связано с существенным увеличением выживаемости этих пациентов. Мы принимали участие в международном многоцентровом исследовании A.Sanyal и соавт.. Собственный опыт применения терлипрессина, полученный в рамках этой работы, согласуется с положительной оценкой эффекта препарата по обобщенным результатам всех центров (112 больных). Так, двухнедельная выживаемость в группе терлипрессина и альбумина составила 75%, а в группе плацебо и альбумина - 50%. Лишь относительно малое число наблюдений в рамках одного центра (8 больных) не позволило подтвердить эффект препарата статистически ( $p > 0,2$ ).

- А. Umgelter и соавт. изучили плазмоземещающие эффекты однократного введения 200 мл 20% альбумина после лечебного парацентеза больным с циррозом печени, напряженным асцитом и ГРС, а также двукратного введения 200 мл 20% альбумина больным с ГРС. Исследователи пришли к выводу, что альбумин значительно улучшает гемодинамические параметры и улучшает функцию почек у этих пациентов.

- Доказана эффективность альбумина и при других случаях почечной недостаточности на фоне декомпенсированного заболевания печени. Во-первых, P.Sort и другие авторы продемонстрировали положительный эффект альбумина при спонтанном бактериальном перитоните с целью увеличения ОЦК и предотвращения ГРС. В настоящее время изучается эффективность альбумина в профилактике почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени и бактериальной инфекцией, не связанной со спонтанным бактериальным перитонитом. Во-вторых, показанием к назначению альбумина при циррозе печени является профилактика коллапса в результате вазодилатации и снижения эффективного объема циркулирующей плазмы после лечебного парацентеза, а, следовательно, профилактика почечной недостаточности, в 20% случаев возникающей после данного вмешательства.

- Мы наблюдали 10 пациентов с ГРС, проходивших лечение на клинической базе кафедры факультетской терапии и получавших симптоматическую терапию по поводу алкогольного цирроза печени, включавшую строгую абстиненцию, диету №5 с ограничением соли и жидкости, а также общего содержания белка при наличии выраженной энцефалопатии 3-4 степени, с калорийностью 2100-2500 ккал. Для профилактики вторичной инфекции, а также подавления кишечной микрофлоры пациенты получали **ципрофлоксацин**. После развития ГРС диуретики, а также лактулоза и Гепта-Мерц (L-орнитин аспартат), применявшиеся для уменьшения энцефалопатии, были отменены. При наличии гипотонии обычно назначаемый с целью уменьшения портальной гипертензии пропранолол отменяли. Пациентам с хроническим панкреатитом назначали ферментную терапию. Индивидуально решали вопрос о трансплантации печени, однако ни одному больному трансплантация печени произведена не была. Кроме того, все пациенты получали альбумин в дозе 1 г/кг в первый день, затем по потребности, в среднем, 20 г/сут. Средняя длительность альбуминотерапии составила  $10,2 \pm 2,3$  (медиана 10) дней. Препарат отменяли после увеличения уровня альбумина сыворотки до 34 г/л. Хотя по экономическим причинам целевой уровень альбумина (45 г/л) достигнут не был, двухнедельная выживаемость пациентов составила 70% (7 пациентов), госпитальная выживаемость - 60% (6 пациентов). Двое пациентов, перенесших ГРС на фоне алкогольного цирроза печени, живы более 3-х лет, полностью прекратили прием алкоголя, в поддерживающей терапии не нуждаются. После завершения курса терапии альбумином мы наблюдали снижение уровня креатинина сыворотки с  $280,1 \pm 68,24$  до  $191,6 \pm 79,45$  мкмоль/л ( $p=0,01$ ) и повышение СКФ с  $44,1 \pm 7,19$  до  $80,54 \pm 16,04$  мл/мин ( $p=0,02$ ).

- Контрольную группой составили 24 пациента, которым в силу различных причин не удалось назначить альбумин в адекватной дозе (20-40 г на курс стационарного лечения). До начала лечения уровни креатинина сыворотки и СКФ в обеих группах были сопоставимы ( $p=0,14$  и  $p=0,09$ , соответственно). После лечения уровень креатинина сыворотки в контрольной группе составил  $286,56 \pm 25,84$  (медиана 293) мкмоль/л, СКФ  $-32,24 \pm 4,03$  (медиана 27) мл/мин. Эти показатели достоверно отличались от таковых в экспериментальной группе ( $p=0,003$  и  $p=0,004$ , соответственно; критерий Манна-Уитни). Таким образом, альбумин в дозе 1 г/кг в первый день терапии, затем по потребности эффективно улучшает почечную функцию и повышает выживаемость пациентов с ГРС.

- Другим патофизиологически обоснованным препаратом выбора при терапии пациентов с ГРС могли бы считаться биогенные амины, особенно при невозможности применения терлипрессина.
- Норадrenalин оказывает сходное с терлипрессином действие при ГРС в сочетании с альбумином .
- Допамин обладает вазо-прессорными свойствами, усиливает почечный кровоток и фильтрацию, ингибирует синтез альдостерона, повышение уровня которого отмечается у пациентов с ГРС.
- Исторически допамин был первым препаратом, использованным для лечения ГРС. Имеется очень мало сообщений о купировании ГРС после инфузий допамина. В немногочисленных исследованиях продемонстрирован лишь незначительный эффект этого препарата. Тем не менее, допамин все еще используется в клинической практике у пациентов с ГРС .



- D.Barnardo и соавт. показали, что низкие дозы допа-мина увеличивают почечный кровоток, но не улучшают функцию почек у пациентов с циррозом печени. Позднее W.Bennett и соавт. изучили почечный кровоток с помощью ангиографии с ксеноном у 7 пациентов с циррозом печени и ГРС и 5 пациентов с циррозом печени без ГРС. В обеих группах почечный кровоток был снижен, особенно при ГРС. У больных ГРС внутривенная инфузия допамина в почечной дозе в течение 24 часов улучшила ангиографические показатели кровотока в коре почек. Увеличения диуреза и СКФ не наблюдали.

- А. Hadengue и соавт. оценивали влияние допамина на системную и региональную гемодинамику, почечный кровоток и натрийурез у 12 пациентов с алкогольным циррозом печени и асцитом. С этой целью были катетеризированы печеночные, почечные вены и вена azygos и начата внутривенная инфузия допамина в дозе 0,05 мкг/кг/мин в первый час с увеличением дозы до 0,1 мкг/кг/мин в течение следующего часа. Спустя 120 минут АД нормализовалось. Почечный кровоток, количество выделяемой мочи и натрийурез не изменились. Печеночный венозный градиент давления и кровоток в системе вены azygos увеличились на 21%. Кроме того, при введении допамина отмечалось увеличение концентрации норадреналина и ренина плазмы. Портальное давление также увеличилось, вероятно, из-за увеличения брыжеечного кровотока. Эти результаты заставили ученых усомниться в пользе применения допамина у больных с циррозом печени и асцитом.

- Y. Vasq и соавт. наблюдали 9 пациентов с циррозом печени, получавших допамин в дозе 1,5 мкг/кг/мин. Допамин значительно увеличил почечный кровоток на 31%, но СКФ не изменилась. При применении допамина в низкой дозе у больных с резистентным асцитом и ГРС и без него также отмечено улучшение некоторых почечных показателей.

S. Lin и соавт. наблюдали 5 пациентов с циррозом печени и рефрактерным асцитом без ГРС. Допамин вводили в дозе 2 мкг/кг/мин в течение суток. Эффективный почечный кровоток и СКФ измеряли до и после введения допамина. Авторы выявили незначительное увеличение диуреза и натрийуреза, а также существенное увеличение почечного кровотока, хотя уровни креатинина, мочевины сыворотки крови, СКФ, АД, частота сердечных сокращений, уровни натрия и альдостерона сыворотки не изменились. Выборки ряда упомянутых исследований были небольшими и неоднородными.

- В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у 328 пациентов с почечной недостаточностью, развившейся на фоне цирроза печени, R. Bellomo и соавт. при лечении допамином в низкой дозе не выявили ни снижения уровня креатинина, ни увеличения диуреза. Авторы отметили, что вопрос о целесообразности назначения допамина остается спорным. Тем не менее, в литературе описаны случаи купирования ГРС при использовании допамина в сочетании с вазоконст-рикторами, хотя это может быть связано с эффектами последних.

- Некоторые авторы сообщают, что в 5% случаев после введения "почечных" доз допамина (2-4 мкг/кг/мин) у пациентов с ГРС, особенно при выраженной артериальной гипотонии, увеличивается диурез за счет натрий-уретического эффекта. Вводить допамин рекомендуется в течение 12-24 часов под контролем диуреза. Если количество мочи не увеличивается, следует прекратить лечение. В ряде сообщений отмечено, что допа-мин в дозе 1-5 мкг/кг/мин усиливает почечный кровоток, улучшает клубочковую фильтрацию и увеличивает диурез. Однако после отмены препарата олигурия, как правило, возобновляется. Влияние допамина на выживаемость больных с ГРС не доказано.

- Мы наблюдали 14 пациентов с ГРС на фоне алкогольного или алкогольно-вирусного цирроза печени, получавших комплексную терапию, включающую допамин в почечной дозе в среднем  $4,09 \pm 0,43$  (медиана 3,3) мкг/кг/мин в течение  $4,36 \pm 0,91$  (медиана 3,5) дней. При купировании почечной недостаточности или отсутствии диуреза в течение 12 часов препарат отменяли. Двухнедельная и госпитальная выживаемость составила 14% (2 человека), средняя продолжительность жизни  $-24,64 \pm 13,84$  (медиана 5,5) дней. После завершения введения допамина ни уровень креатинина сыворотки (до назначения допамина  $307 \pm 29,5$  [медиана 287,5], после  $-321,29 \pm 41,66$  [медиана 285] мкмоль/л), ни СКФ (до назначения допамина  $32,01 \pm 3,3$  [медиана 29,79], после  $-33,74 \pm 4,15$  [медиана 27,67] мл/мин) достоверно не изменились ( $p=0,68$  и  $p=0,64$ , соответственно).  
Методом выбора лечения больных с ГРС является трансплантация печени, однако далеко не все пациенты до нее доживают. Кроме того, у пациентов с ГРС, перенесших трансплантацию печени, наблюдаются большое число осложнений и высокая госпитальная летальность. Тем не менее, трансплантация печени - единственный эффективный метод терапии ГРС, так как ее проведение способствует полному восстановлению функции почек. По европейским стандартам подборку донора пациентам с ГРС 1 типа осуществляют в течение 2-х недель, следовательно, увеличение двухнедельной выживаемости - основная задача консервативного лечения таких пациентов.

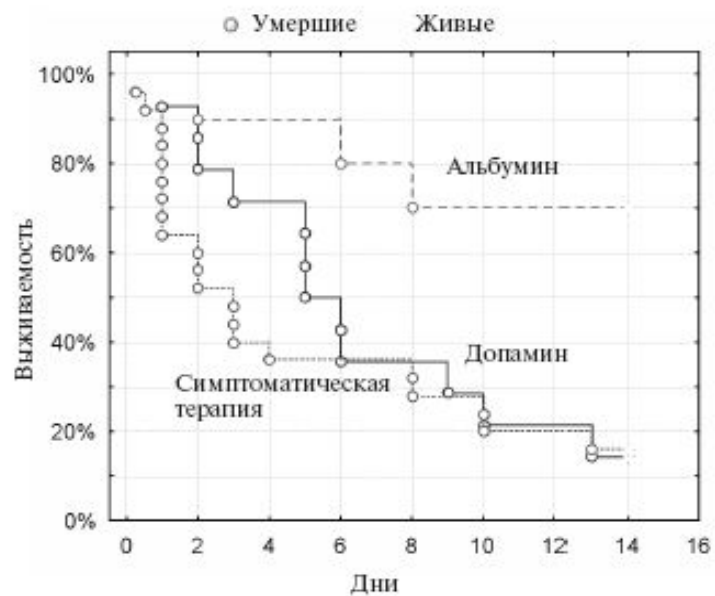


Рис. 3. Двухнедельная выживаемость больных с ГРС в зависимости от лечения ( $p=0,005$ ). Метод Каплана-Мейера

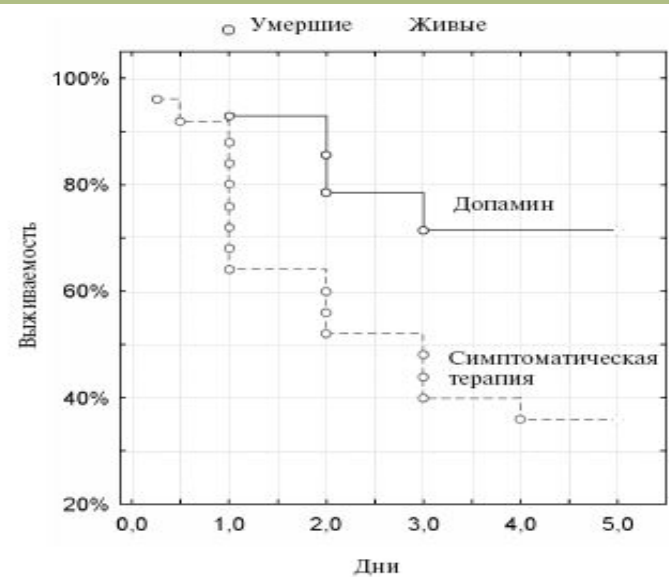


Рис. 4. Пятидневная выживаемость больных с ГРС в зависимости от лечения. Метод Каплана-Мейера

Т.С.Поликарпова, Н.В.Мазурчик, П.П.Огурцов, И.В.Гармаш, Ж.Д. Кобалава, В.С.Моисеев – 2009г.

- Мы оценили двухнедельную выживаемость при различных методах ведения больных с ГРС, применявшихся на разных этапах. На рис. 3 видно, что выживаемость пациентов, получавших допамин и симптоматическую терапию, различается лишь в течение короткого срока. Первоначальное улучшение выживаемости больных при введении допамина утрачивается к концу первой недели лечения. При изучении 5-дневной выживаемости пациентов, получавших допамин и симптоматическую терапию (рис. 4), выявлено достоверное ее различие между группами ( $p=0,028$ ). Таким образом, допамин может улучшить выживаемость пациентов с ГРС только в течение очень короткого срока. Его применение может быть целесообразным у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, с целью продления сроков подбора доноров.



- Подводя итог изложенному выше, можно отметить, что терапия ГРС представляет большие трудности и часто оказывается малоэффективной. Многие препараты необходимо отменять, чтобы не ухудшить состояние пациента. Так, отмена диуретиков, использовавшихся для лечения отечного синдрома, и пропранолола, который применяют для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, с одной стороны, предупреждает дальнейшее прогрессирование ГРС, а с другой стороны, повышает риск кровотечений и развития напряженного асцита. **Лактулоза, которую назначают пациентам с циррозом печени для коррекции энцефалопатии, может спровоцировать гиповолемическое состояние и усугубить течение ГРС.** Другой препарат для терапии печеночной энцефалопатии - Гепа-Мерц - мешает адекватному мониторингованию уровня креатинина сыворотки за счет ускорения процесса метаболизма аммиака и также противопоказан пациентам с ГРС.

- Альбуминотерапия является перспективным подходом к лечению ГРС. Наиболее убедительным подтверждением ее эффективности у пациентов с ГРС является повышение двухнедельной выживаемости до 70%. Оценка экономической эффективности препаратов не входила в наши задачи. Очевидно, что альбумин - относительно дорогостоящий препарат для длительного регулярного применения.

Несмотря на неоднозначные мнения по поводу применения допамина [31,32,36,38,46], при гипотонии и олигоанурии он является препаратом выбора у пациентов с ГРС, особенно в условиях отмены диуретиков. Повышение краткосрочной выживаемости может иметь значение, когда речь идет о трансплантации печени.

- Таким образом, ключевое значение в терапии ГРС имеют нормализация гемодинамических нарушений: восполнение ОЦК альбумином в сочетании с применением терлипессина, уменьшающего периферическую вазодилатацию. Эффективность других вазопрессорных препаратов (допамина, мидодрина), за исключением норадреналина, на разных этапах применявшихся для лечения ГРС, убедительно не доказана. Обсуждается возможность применения паллиативных хирургических методов - трансъюгулярного портосистемного шунтирования, которое вызывало увеличение продолжительности жизни, но усугубляло энцефалопатию. Методы экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, альбуминовый диализ, малопоточная ультрафильтрация и др.) в большинстве случаев противопоказаны больным с декомпенсированным циррозом печени и неэффективны. "Золотым стандартом" для увеличения долгосрочной выживаемости пациентов с ГРС является трансплантация печени. Эффективная консервативная терапия ГРС способна существенно изменить краткосрочный прогноз и в отдельных случаях, особенно у пациентов с острым алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени, достигнуть клинической ремиссии заболевания.

- L.Dagher и K.Moore из Лондонского гепатологического центра указывают, что дорогостоящее лечение вазоконстрикторами и альбумином имеет смысл у больных ГРС только при наличии реальных шансов на восстановление функции печени (например, при остром алкогольном гепатите с острой печеночной недостаточностью), или если предполагается пересадка печени и больного нужно поддержать до этого момента. В противном случае авторы рассматривают введение вазоконстрикторов как удлинение процесса умирания и рекомендуют паллиативное лечение [4]. При острой печеночной недостаточности, развившейся без предшествующей патологии печени, такая точка зрения неприемлема.

Считается перспективным, но пока не изученным лечение антагонистами эндотелина и NO-ингибиторами. В качестве ренальных вазодилататоров пытаются использовать простагландин A1 и E, а также фентоламин.

- При остром алкогольном гепатите целесообразно введение ингибитора фактора некроза опухоли пентоксифиллина (400 мг 3 раза в день, 28 дней, обычно прием осуществляется внутрь). При этом частота развития ГРС уменьшалась более чем в 4 раза, а смертность – примерно в 2 раза [16].

Терминальная гипонатриемия развивается за счет разведения крови (гипергидратация), передозировки диуретических препаратов и перераспределения натрия с накоплением его внутри клеток. **При этом нельзя применять внутривенное введение гипертонического раствора хлорида натрия, поскольку это может привести к развитию отека легких и гибели больного [1].**

**Усугубление сочетания азотемии, гипонатриемии и гипотонии следует расценивать как предвестник летального исхода.**

- Самым эффективным методом лечения ГРС типа 1 является трансплантация печени. Больным без трансплантации печени положительный эффект, заключающийся в удлинении продолжительности жизни, дает трансъюгулярное портосистемное шунтирование. Делаются попытки использования экстракорпорального альбуминового диализа молекулярной абсорбентной рециркулирующей системой (MARS) при ГРС типа 1 [17]. Рекомендации по гемодиализу противоречивы. При повышении сывороточного креатинина более 400 мкмоль/л в ряде центров проводят гемодиализ или, что предпочтительнее, непрерывную артериовенозную или вено-венозную гемофильтрацию для устранения перегрузки жидкостью, азотемии, ацидоза, гиперкалиемии, гиперфосфатемии и гипермагниемии. При отсутствии перспектив пересадки печени у больных декомпенсированным циррозом традиционный диализ обычно не проводится из-за коагулопатии, гемодинамической нестабильности и риска развития сепсиса. Гемодиализ не увеличивает продолжительность жизни, часто приводит к развитию опасных осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, гипотония и шок) [1].

- **Профилактика**

Профилактика ГРС предусматривает предупреждение инфекции у больных циррозом печени. После кровотечения из варикозных вен инфекционные осложнения (чаще пневмония) появляются у половины больных, поэтому им следует назначать антибиотики профилактически. Кроме того, следует учитывать, что нередко ГРС развивается при спонтанном бактериальном перитоните, что требует его своевременного лечения. Еще один провоцирующий фактор – удаление большого количества асцитической жидкости при парацентезе. В последнем случае на каждый литр удаленной асцитической жидкости следует вводить внутривенно 6–8 г альбумина. Еще одна опасность – чрезмерное бесконтрольное введение диуретиков для лечения асцита. Как правило, такая ситуация наблюдается в реанимационных отделениях, где стереотип действий реаниматолога предполагает парентеральное введение массивных доз лазикса, что в данном случае недопустимо. При лечении асцита у больных циррозом печени предпочтителен пероральный путь введения, дозировка составляет 100 мг спиронолактона (верошпирон) + 40 мг фуросемида, доза увеличивается с сохранением указанной пропорции до 400 мг спиронолактона + 160 мг фуросемида. Если диурез под действием мочегонных у больного, не имеющего периферических отеков, увеличивается более чем на 700–1000 мл, идет потеря внутрисосудистой жидкости, что может спровоцировать ГРС [9]. После отмены диуретиков почечная недостаточность у больных ГРС уменьшается. Следует избегать применения нефротоксичных препаратов: аминогликозидов, рентгеноконтрастных препаратов и НПВС, так как они могут вызвать развитие почечной недостаточности.

- В качестве профилактики развития ГРС при появлении инфекционных осложнений у больных печеночной недостаточностью изучалось внутривенное введение больших доз альбумина (1,5 г/кг при диагностике инфекции и затем в течение 48 ч 1 г/кг) вместе с введением антибиотиков. Введение альбумина позволило в 3,3 раза уменьшить частоту развития ГРС [12]. При остром алкогольном гепатите продемонстрирован положительный эффект пентоксифиллина.

При II типе ГРС диуретики (фуросемид с верошпироном) используют, если они вызывают достаточный натрийурез (>30 ммоль/сут). Снижают прием хлорида натрия. При гипонатриемии уменьшают введение жидкости. Осуществляют парацентез с введением альбумина. За рубежом больным широко применяется трансплантация печени, перед которой используют вазоконстрикторы и/или трансъюгулярное портосистемное шунтирование [5].



- **Прогноз**

Эффективность консервативного лечения ГРС низкая, летальность без использования вазоконстрикторов (терлипрессина) близка к 100%.

- До применения системных вазоконстрикторов средняя продолжительность жизни при ГРС типа 1 составляла 1–1,7 нед, II типа – 6–12 мес. Только 10% больных ГРС типом 1 жили более 10 нед.
- Удовлетворительный эффект терапии альбумином с терлипрессинном имеет место у 60–75% больных ГРС типом 1 при классе тяжести А и В по Чайлд-Пью на 7–14-й день лечения. Аналогичное лечение при типе 2 обычно обеспечивает выживаемость в большинстве случаев. Нередко при типе 2 лечение комбинируют с парацетезом.
- Самым эффективным методом лечения ГРС типа 1 является трансплантация печени: 5-летняя выживаемость в этом случае составляет 60%.