

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- α – опухоленекротизирующий фактор α , 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 «головы 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

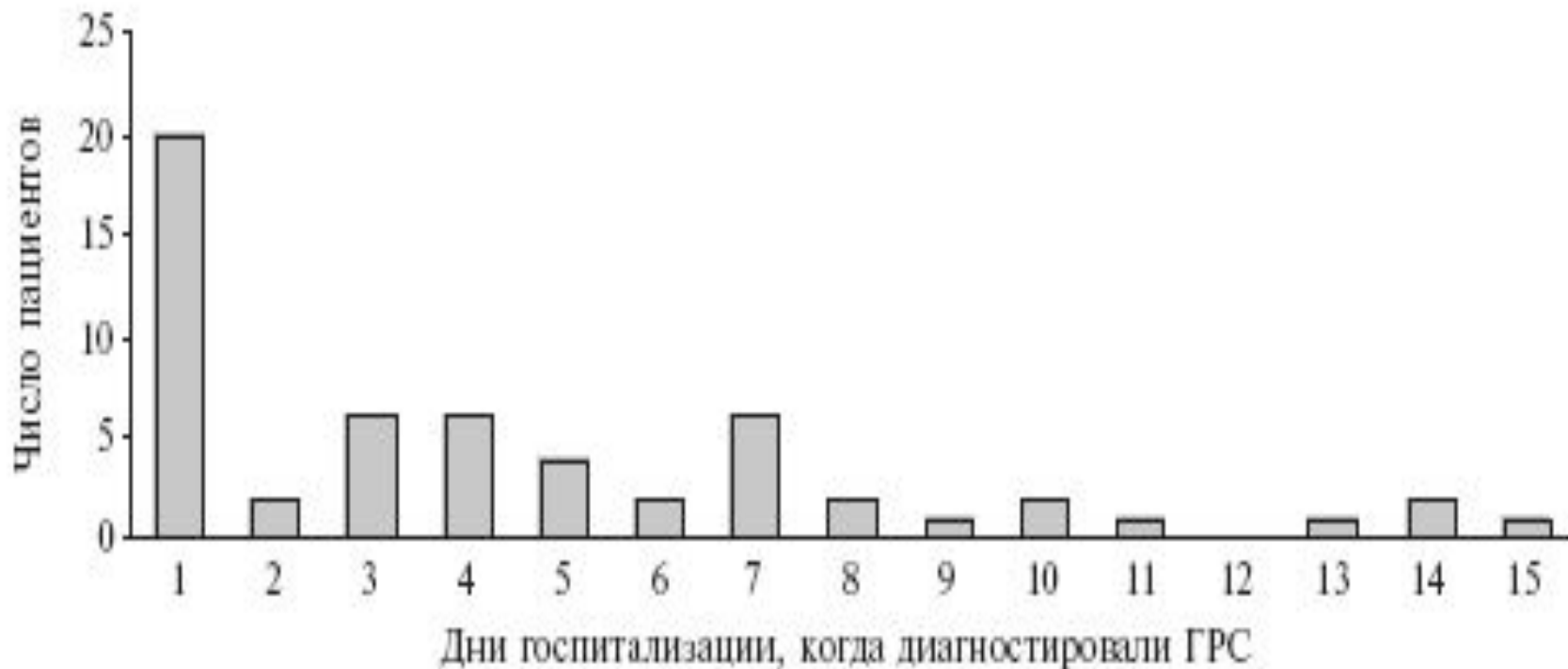


Рис. 1. Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от скорости развития ГРС

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

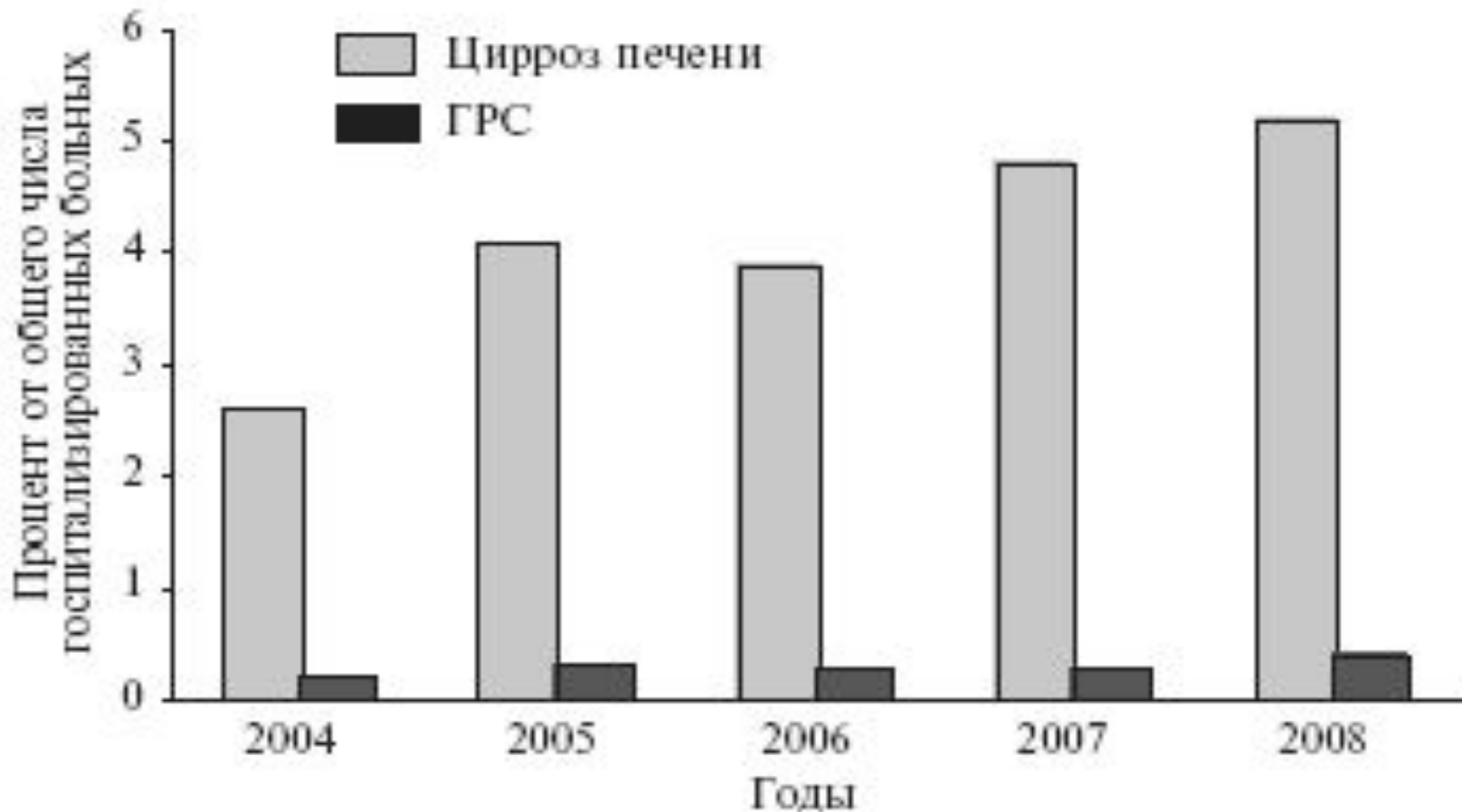


Рис. 2. Доля пациентов с циррозом печени и ГРС от общего числа больных, госпитализированных в ГКБ №64 г. Москвы в 2004-2008 гг.

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 урогенитального 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 терлипессина 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 терлипессина, полученный в рамках этой работы, согласуется с положительной оценкой эффекта препарата по обобщенным результатам всех центров (112 больных). Так, двухнедельная выживаемость в группе терлипессина 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 плазмозамещающие 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.

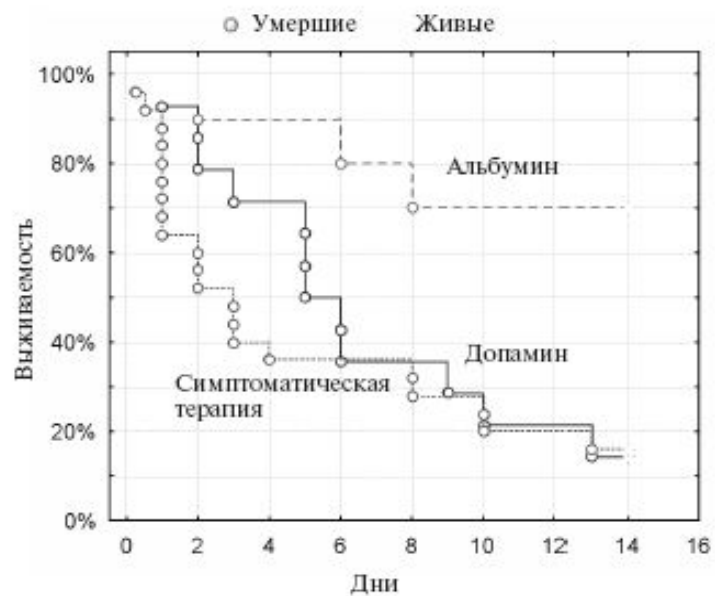


Рис. 3. Двухнедельная выживаемость больных с ГРС в зависимости от лечения ($p=0,005$). Метод Каплана-Мейера

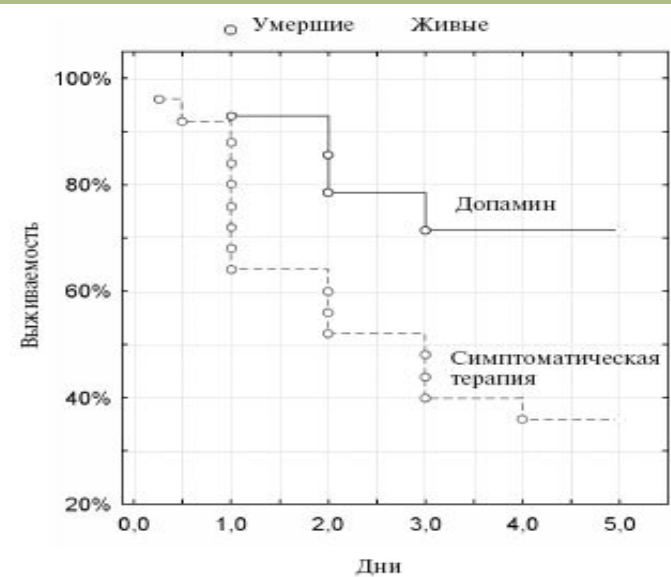


Рис. 4. Пятидневная выживаемость больных с ГРС в зависимости от лечения. Метод Каплана-Мейера

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 - Гепта-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 терлипрессина, 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 парацентезом.
- Самым эффективным методом лечения ГРС типа 1 является трансплантация печени: 5-летняя выживаемость в этом случае составляет 60%.