

## ТРУДНОСТИ И НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

*Т.С. Поликарпова, О.И. Тарасова, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов*

ФГБУ «Российский университет дружбы народов», 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

*Диагноз гепаторенального синдрома (ГРС) у пациента с декомпенсированным циррозом печени является диагнозом исключения. Истинная функциональная почечная недостаточность не всегда представляется очевидной. Дифференциальная диагностика ГРС, несмотря на наличие новых диагностических критериев, весьма обширна. Предотвратить развитие ГРС возможно при правильном ведении пациента с выраженной портальной гипертензией, печеночной недостаточностью и тщательном мониторинге. Эффективная консервативная терапия ГРС позволяет существенно изменить краткосрочный прогноз и в отдельных случаях достичь клинической ремиссии заболевания. Препаратом выбора для лечения больных с ГРС является терлипрессин. В большинстве случаев терапия ГРС направлена на повышение внутригоспитальной выживаемости с целью дальнейшего направления пациента с ГРС на трансплантацию печени.*

*Ключевые слова:* декомпенсированный цирроз печени; гепаторенальный синдром; терлипрессин; почечная недостаточность.

### CHALLENGES AND ADVANCES IN DIAGNOSTICS, PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME

*T.S. Polikarpova, O.I. Tarasova, N.V. Mazurchik, P.P. Ogurtsov*

People's Friendship University of Russia, Moscow

*Hepatorenal syndrome (HRS) is an exclusion diagnosis in patients with decompensated liver cirrhosis. True hepatic functional insufficiency is sometimes unobvious. Differential diagnostics of HRS encounters difficulty despite new diagnostic criteria. HRS can be prevented by the correct treatment of portal hypertension and hepatic insufficiency under careful monitoring. Effective conservative therapy may significantly change the short-term prognosis and facilitate remission in selected patients. Terlipressin is the agent of choice for HRS therapy aimed at the promotion of intrahospital survival for the subsequent referral of the patient to liver transplantation.*

*Key words:* decompensated liver cirrhosis; hepatorenal syndrome; terlipressin; renal insufficiency hepatorenal syndrome.

В настоящее время в России, как и во всем мире, показатель заболеваемости циррозом печени неуклонно растет [1]. Летальность при циррозе печени везде, в том числе в развитых странах, высока; так, в США это заболевание является восьмой причиной смерти [2]. Более половины больных циррозом печени умирают в результате прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности, которая в ряде случаев обусловлена развитием гепаторенального синдрома (ГРС), являющегося крайним проявлением портальной гипертензии. Ретроспективные исследования показывают, что ГРС имеется примерно у 50% больных, умирающих от печеночной недостаточности [3]. Средняя продолжительность жизни больных с ГРС — около 2 нед [4—6]. Консервативная терапия продлевает жизнь на несколько лет всего у 5—10% пациентов. Большие надежды возлагают на вазопрессор терлипрессин, улучшающий почечную гемодинамику и повышающий внутригоспитальную выживаемость. Спонтанное выздоровление необходимо рассматривать как исключение и предполагать возможность ложного диагноза [7]. Как правило, только трансплантация печени обеспечивает хороший долгосрочный результат. Сведения об используемых методах терапии ГРС крайне противоречивы. Рекомендации высокого уровня доказательности по лечению больных с ГРС в большинстве случаев отсутствуют [8]. Большое количество публикаций, посвященных ГРС, свидетельствует

об актуальности проблем диагностики, дифференциальной диагностики и терапии этого тяжелого осложнения цирроза печени.

Необходимо помнить, что основной задачей клинициста, помимо симптоматической терапии печеночных синдромов, является диагностика цирроза печени и воздействие на его этиологию [8]. Причинами развития «циррогенных» заболеваний печени чаще всего являются вирусы гепатитов (В, С и В+D) и алкоголя, реже — лекарства, аутоиммунные нарушения (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), генетические болезни (гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина), нарушение липидного и углеводного обмена. Отсутствие указанных заболеваний ставит под сомнение диагноз цирроза печени.

Основным механизмом развития ГРС у больного циррозом печени в исходе любого из перечисленных выше заболеваний является уменьшение кровотока в почечных клубочках вследствие констрикции сосудов почек при дилатации сосудов органов брюшной полости [9, 10]. Результатом печеночной недостаточности является гипоальбуминемия, результатом повышения давления в воротной вене — периферическая вазодилатация, данные патологические изменения обуславливают уменьшение эффективного объема циркулирующей крови (ОЦК) и артериальную гипотензию. Авторегуляция

кровотока в корковом веществе почек успешно осуществляется при сохранении артериального давления (АД) не ниже 70—75 мм рт.ст. [11]. В ответ на артериальную гипотензию через барорецепторы включается защитный механизм активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — одной из основных вазоконстрикторных систем организма. На ранних стадиях заболевания почки обеспечивают адекватную регуляцию гемодинамики за счет выработки собственных вазодилататоров, однако в конечном итоге развивается стойкая констрикция сосудов почек, порочный круг, когда дефицит кровоснабжения вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов [12, 13]. Таким образом, у пациента с печеночной недостаточностью и выраженной портальной гипертензией наступает функциональная почечная недостаточность.

Асцит любой этиологии может сопровождаться развитием почечной недостаточности, однако в этом случае почечная недостаточность имеет другой генез (ренальная, постренальная), чем при ГРС. При этих заболеваниях также могут появиться симптомы, приводящие к ошибочному диагнозу печеночной недостаточности (например, гипоальбуминемия и энцефалопатия при нефротическом синдроме, онкологических и инфекционных заболеваниях, коагулопатия при острых панкреатитах, снижение уровня холинэстеразы при кардиальном фиброзе печени). Таким образом, диагноз ГРС не всегда представляется очевидным.

В настоящее время под ГРС понимают осложнение тяжелого заболевания печени с асцитом в виде появления и резкого нарастания почечной недостаточности, причем другие причины быстро прогрессирующей почечной недостаточности (прием нефротоксических препаратов, обструкция мочевыводящих путей, уменьшение объема циркулирующей крови и др.) отсутствуют. Таким образом, ГРС является диагнозом исключения.

*Диагностические критерии ГРС по F. Salerno и соавт. [14]*

1. Цирроз печени с асцитом.
2. Уровень креатинина в сыворотке крови более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).
3. Отсутствие нормализации уровня креатинина (менее 133 мкмоль/л) как минимум через 2 дня после отмены диуретиков и восполнения ОЦК альбумином из расчета 1 г/кг (максимально в дозе 100 г/сут).
4. Отсутствие шока.
5. Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксических лекарств.
6. Отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией (более 500 мг/сут), микрогематурией (до 50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменением почек, выявляемым при ультразвуковом исследовании.

Таким образом, при дифференциальной диагностике ГРС у пациента с асцитом необходимо:

- уточнить этиологию асцита;
- при патологии печени (синдром цитолиза, синдром холестаза, синдром печеночной недостаточности) с целью оптимального подбора терапии установить этиологический фактор поражения печени;
- исключить все другие возможные причины возникновения быстро прогрессирующей почечной недостаточности, используя диагностические критерии ГРС.

По данным литературы, ГРС выявляется у каждого пятого пациента с декомпенсированным циррозом печени [15], но более поздние исследования показывают, что ГРС встречается гораздо реже [16]. Так, M. Martin-Llahi и соавт. [16] считают, что лишь у небольшой части больных циррозом печени с повышением уровня креатинина наблюдается истинный ГРС. В это исследование вошли 463 пациента с циррозом печени, имеющие печеночно-почечную недостаточность; из них только 13% имели

ГРС. Почечная недостаточность из-за острого канальцевого некроза в результате бактериальной инфекции (доля таких пациентов составила 33%) не была расценена как ГРС [16]. В других же исследованиях больные с бактериальной инфекцией включены в анализ как пациенты с ГРС; в связи с этим наблюдается большая неоднородность данных, получаемых при анализе этого заболевания.

Например, во многих более ранних исследованиях не учитывалась необходимость восполнения ОЦК альбумином [14] и больные, имеющие преренальную почечную недостаточность, были причислены к группе пациентов с ГРС. Необходимо добавить, что преренальная почечная недостаточность имеет место у большинства больных циррозом печени, получающих избыточную терапию мочегонными препаратами. Более поздние исследования показали, что преренальная почечная недостаточность быстро разрешается при восполнении ОЦК. Некоторые исследователи рекомендуют агрессивно использовать эту тактику и повышать центральное венозное давление до 30 мм вод. ст., используя инфузии альбумина [17].

Считают, что морфологические изменения в почечных клубочках и канальцах при ГРС минимальны и неспецифичны [15], поэтому почечную недостаточность расценивают как сугубо функциональную. Долгое время считали, что почки у пациентов с ГРС абсолютно интактны, однако большинство пациентов с циррозом печени — это люди среднего и пожилого возраста. У многих из них могут иметься такие сопутствующие заболевания, как мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь, латентные иммунные повреждения почек (в случае цирроза печени в исходе хронических вирусных гепатитов) и др. Таким образом, ГРС может развиваться и на фоне патологии мочевыделительной системы [12, 18], а значит, в почках будут иметься микро- и макроскопические признаки другого заболевания. В связи с этим последний пересмотр критериев диагностики ГРС [14] допускает наличие протеинурии (до 500 мг/сут) и микрогематурии (до 50 эритроцитов в поле зрения).

Кроме того, адекватная оценка изменений мочевого осадка возможна только при исследовании показателей в динамике и при комплексном обследовании мочеполовой системы. Общее состояние пациентов с тяжелым декомпенсированным заболеванием печени крайне тяжелое, правильный сбор мочи для анализа затруднен, стерильность нарушена, ввиду чего, например, лейкоцитурия может иметь неинфекционную этиологию, а эритроцитурия может быть следствием травматичной катетеризации.

Таким образом, не всегда возможна точная диагностика ГРС, например при стойком мочевом синдроме у пациентов с циррозом печени. Конечно, у части таких пациентов возможно выполнение биопсии почки, но диагностическая польза при этом инвазивном вмешательстве должна превышать и без того большие риски осложнений у пациентов с коагулопатией и благоприятным фоном для развития инфекции асцитической жидкости [8]. Выходом из этой ситуации было бы наличие тестов, которые могли помочь в дифференциальной диагностике ГРС, что позволило бы избежать биопсии почки и ее осложнений.

Такие новые биомаркеры поражения нефронов и канальцев почки существуют [19], работы по использованию их у пациентов с ГРС ведутся. Уровень раннего маркера острого поражения канальцев почек липокаина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов, по данным E. Verna и соавт. [19], составил 20 нг/мл у здоровых добровольцев, 20 нг/мл при преренальной острой почечной недостаточности, 50 нг/мл при хронической болез-

ни почек, 105 нг/мл при ГРС и 325 нг/мл при остром канальцевом некрозе. Это исследование подтвердило, что в канальцах почки при ГРС могут наблюдаться изменения. Тест по исследованию липокаина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов, у больных с ГРС превосходил все другие изучаемые мочевые тесты [20] и рекомендован Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) как биомаркер, который может помочь в установлении диагноза ГРС [8].

Выделяют факторы риска развития ГРС [10]. Среди клинических факторов риска частые рецидивы асцита, уменьшение диуреза на фоне достаточной инфузионной терапии, тенденция к кахексии, наличие варикозно расширенных вен пищевода, артериальной гипотензии, отсутствие гепатомегалии, наличие острого алкогольного гепатита, спонтанного бактериального перитонита. К лабораторным факторам риска относятся гипонатриемия, повышение концентрации калия, ренина, нордреналина в плазме крови, снижение скорости клубочковой фильтрации до 40 мл/мин и менее [21].

Заподозрить развивающийся ГРС у больного циррозом печени можно на основании повышения уровня креатинина в сыворотке крови и в итоге развитие и резкое прогрессирование почечной недостаточности (олигурия, электролитные нарушения, снижение скорости клубочковой фильтрации).

Профилактика ГРС заключается в своевременной и адекватной терапии цирроза печени (правильный подбор диуретиков — спиронолактона и фуросемида [8], терапия печеночной энцефалопатии, назначение анаприлина пациентам с варикозно расширенными венами пищевода и т. д.) и тщательном наблюдении за пациентами, имеющими факторы риска развития ГРС. При необходимости проводится терапия, направленная на устранение этих факторов.

В терапии отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени используется комбинация спиронолактона и фуросемида. Такое сочетание диуретиков предотвращает развитие гипокалиемии, однако усугубляет гипонатриемию, которая в свою очередь является фактором риска развития ГРС. Следовательно, при тяжелом асците применение диуретиков может быть ограничено из-за прогрессирования почечной недостаточности. В перспективе препаратами выбора в терапии асцита у больных циррозом печени могут быть аквареттики — антагонисты рецепторов вазопрессина (ваптаны) [22, 23]. Наиболее изученным препаратом этой группы является пероральный пептидный антагонист V2-рецепторов вазопрессина толваптан, разрешенный к применению Федеральным агентством по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2009 г. Действие его на дистальные отделы нефрона вызывает выведение свободной от электролитов мочи (акварезис). Так, селективная блокада V2-рецепторов способствует увеличению диуреза без сопутствующей негативной активации ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, артериальной гипотензии, гипонатриемии и стимуляции жажды. Таким образом, применение акваретиков может предотвратить развитие ГРС в условиях гипонатриемии у пациентов с циррозом печени.

У пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом P. Sort и соавт. [24] продемонстрировали положительный эффект применения альбумина с целью увеличения ОЦК и предотвращения развития ГРС. В группе больных, получавших альбумин в дозе 1,5 г/кг, а через 48 ч — 1 г/кг вместе с цефотаксимом, ГРС развился у 10% пациентов против 33% в группе, получавшей один цефотаксим. Кроме того, внутригоспитальная летальность (10% против 29%) и 3-месячная летальность (22% против 41%) были ниже у пациентов, получающих альбумин [24].

Во многих исследованиях влияющий на почечную гемодинамику пентоксифиллин предотвращал развитие ГРС. Так, в рандомизированном исследовании пентоксифиллин превосходил плацебо в профилактике ГРС у пациентов с циррозом печени, асцитом и растущим уровнем креатинина. У многих из этих пациентов асцит был рефрактерным [25].

Пентоксифиллин также уменьшает риск развития ГРС и повышает выживаемость у пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом. С учетом ведущего патогенетического механизма развития острого алкогольного гепатита обсуждается целесообразность применения пентоксифиллина как ингибитора цитокинового каскада воспаления. Первое рандомизированное исследование пентоксифиллина было проведено в 1992—1997 гг. в США. Это исследование продемонстрировало повышение 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом (50% в группе плацебо против 91,7% в группе пентоксифиллина) в результате снижения риска развития ГРС (35% в группе плацебо против 8% в группе пентоксифиллина). В связи с этим снизилась внутрибольничная смертность (46% против 24% соответственно) [26].

Лекарственные препараты, применяемые в терапии ГРС, часто малоэффективны [8], поэтому в случае выявления ГРС необходимо следовать инструкциям.

1. Информировать пациента и его родных о неблагоприятном прогнозе.

2. В большинстве случаев приходится отменять лактулозу и гепа-мерц (L-орнитина аспартат), применяющиеся с целью коррекции печеночной энцефалопатии, а также анаприлин, использующийся для снижения портальной гипертензии, и диуретики [27], так как эти препараты утяжеляют течение ГРС.

3. Назначить внутривенно капельно альбумин из расчета 1 г/кг (но не более 100 г) в первый день терапии, затем по потребности до подъема уровня сывороточного альбумина до нормальных значений [9]. Инфузии альбумина при ГРС используются как в качестве монотерапии [27, 28], так и в сочетании с вазопрессорами [29—31].

4. Назначить препарат, оказывающий вазопрессорное действие: аналог вазопрессина (орнипрессин, терлипрессин) либо октреотид, либо мидодрин.

5. Решить вопрос о трансплантации печени.

В Европе и США [8, 9] в последние годы самым широко обсуждаемым препаратом для терапии ГРС является терлипрессин. Препарат стимулирует V1a-рецепторы вазопрессина во внутренних органах, оказывая сосудосуживающее и антигипотензивное действие. Терлипрессин оказывает легкое гипертензивное действие и снижает давление в портальной системе воротной вены. Побочные эффекты терлипрессина являются общими для препаратов этого класса (бледность, повышение АД, ишемия миокарда, уменьшение кровотока в кишечнике, матке и поджелудочной железе, сужение периферических сосудов).

В 2005 г. на симпозиуме Международного клуба асцита в Сан-Франциско, посвященном проблемам ГРС, утверждены рекомендации по терапии терлипрессинном [9]. Комбинированная терапия терлипрессинном в дозе 1—2 мг внутривенно болюсно каждые 6 ч в течение 14 дней и альбумином в указанной выше дозе используется в качестве первой линии терапии ГРС. Эта комбинация улучшает почечную функцию, эффективно повышая краткосрочную выживаемость пациентов, а следовательно, служит ценным «мостиком» к возможной трансплантации печени [9, 32, 33].

Терлипрессин позволяет добиться увеличения диуреза, снижения уровня креатинина в сыворотке крови и повышения АД у 40—60% пациентов [14, 34], в связи с чем Европейская ассоциация по изучению болезней пе-

**Сравнение эффективности альбумина с таковой комбинации терлипрессина и альбумина у пациентов с ГРС: результаты двух контролируемых исследований [29]**

Показатель	Исследование М. Martin-Llahi и соавт. [31] (Испания, n = 45)		Исследование А. Sanyal и соавт. [33] (США, n = 112)	
	терлипрессин + альбумин (3 мес)	альбумин	терлипрессин + альбумин (6 мес)	плацебо + альбумин
Уровень креатинина в сыворотке крови, %	43,5*	8,7	34**	13
Выживаемость, %	Трехмесячная, 27	19	Шестимесячная, 13	9

Примечание. \* —  $p < 0,025$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

чени присвоила этому вазоконстриктору уровень эффективности А1 (высокоэффективный препарат с большой доказательной базой) [35].

Два мультицентровых рандомизированных контролируемых клинических исследования, проведенные в США и Европе, в которых сравнивали эффективность инфузии альбумина с таковой комбинации терлипрессина и альбумина, подтвердили эффективность терлипрессина в восстановлении почечной функции у пациентов с ГРС. В этих исследованиях также было показано влияние терлипрессина на увеличение продолжительности жизни пациентов с ГРС [31, 33] (см. таблицу).

Обзор литературы, освещающей наиболее значимые рандомизированные контролируемые клинические исследования, показал, что терлипрессин в комбинации с альбумином повышает 15-дневную выживаемость у пациентов с ГРС [36]. Эти исследования подчеркивают значение использования терлипрессина и альбумина для продления жизни больного с целью последующей пересадки печени. Благодаря такой терапии повышаются шансы на выполнение трансплантации печени у больных с ГРС [34], в результате чего выживаемость пациентов с ГРС должна возрастать [37].

В рутинной практике большинство пациентов не доживают до трансплантации печени [34], тем не менее терапия терлипрессином является хорошим шансом на регресс почечной, а затем и печеночной недостаточности у ряда пациентов (например, у пациентов с острым алкогольным гепатитом, при котором выраженность печеночной недостаточности и портальной гипертензии связана в большей мере с острым воспалительным процессом, чем с замещением функционирующей печеночной паренхимы фиброзной тканью).

Еще один метаанализ восьми исследований, в который было включено 320 пациентов, также показал, что в 50% случаев терлипрессин эффективен и способствует регрессу ГРС [38]. S. Sarin и P. Sharma [39] сообщили, что предиктором ответа на лечение терлипрессином является раннее его введение, когда уровень креатинина в сыворотке крови еще не повысился более 440 мкмоль/л, а также повышение АД во время терапии. Если же уровень креатинина к 4-му дню терапии не снижается, то лечение необходимо прекратить как неэффективное.

В России терлипрессин применяется для терапии кровотечений (магочных, из желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта). Исследовано его применение в терапии ГРС в рамках мультицентровых клинических исследований [33]; препарат доступен в аптечной сети.

Кроме изучения терлипрессина, проведено большое количество исследований, посвященных использованию других вазоконстрикторов при ГРС. Препаратом выбора может быть повышающий краткосрочную выживаемость допамин, вводимый в дозе 2—5 мкг/кг за 1 мин через инфузomat под контролем АД [40].

Исследователи из Европы и США обсуждали воз-

можность комбинированной терапии альбумином в сочетании с такими вазопрессорами, как мидодрин и октреотид [29, 41]. В исследовании P. Angeli и соавт. [29] 5 пациентов получали альбумин в дозе 10—20 г/сут внутривенно в течение 20 дней в комбинации с октреотидом (целевая доза 200 мкг подкожно 3 раза в сутки) и мидодрином (с титрованием дозы до максимальной 12,5 мг перорально 3 раза в сутки). Повышение доз вазопрессоров продолжалось до достижения повышения АД в среднем на 15 мм рт. ст. Выживаемость пациентов при проведении подобной терапии, превышала таковую у 8 пациентов, получавших допамин и альбумин. Исследователи указали, что эта комбинация лекарственных средств может быть назначена даже в амбулаторных условиях [29].

Другое ретроспективное исследование с участием 60 пациентов, получавших комбинированную терапию мидодрином, октреотидом и альбумином, показало, что летальность в случае комбинированной терапии меньше, чем при лечении одним альбумином (43% против 71%;  $p < 0,05$ ) [41].

Американская ассоциация по изучению болезней печени считает возможным использование инфузий альбумина и вазоактивных веществ, таких как октреотид и мидодрин, у пациентов с ГРС, так как эти препараты доказали некоторую эффективность и относительную безопасность (класс доказательности IIa) в нерандомизированных исследованиях с малой выборкой пациентов (уровень доказательности B) [8].

Два других исследования, одно из которых было двойным слепым контролируемым и рандомизированным, демонстрируют, что октреотид без мидодрина в терапии ГРС малоэффективен. Авторы предположили, что, возможно, требуется добавление к терапии мидодрина [42, 43].

В некоторых исследованиях изучалась эффективность применения норадреналина. В случае такой терапии пациент должен находиться в отделении реанимации ввиду большого количества побочных эффектов, чаще всего ишемического характера [44, 45].

Таким образом, самым изученным эффективным вазопрессором для терапии ГРС остается терлипрессин. Все остальные указанные выше исследования демонстрируют большую разнородность и малые выборки пациентов, неодинаковый дизайн, суррогатные конечные точки, разный подход к диагностике ГРС. Возможно, в ближайшем будущем критерии диагностики ГРС будут пересмотрены, например будет уточнена возможность наличия инфекционных заболеваний, острого канальцевого некроза и другой патологии при ГРС. Очевидно, тогда результаты терапии ГРС вазопрессорами будут значительно лучше.

Кроме того, необходимо исследовать эффективность раннего назначения терлипрессина и других вазопрессоров у больных с выраженной портальной гипертензией и прогрессирующим повышением уровня креатинина в

сыворотке крови до верхней границы нормы. Вероятно, эти препараты могут дать значительный положительный эффект — повысить долгосрочную выживаемость в том случае, если ресурсы организма еще не истощены.

Пока же золотым стандартом для повышения долгосрочной выживаемости пациентов с ГРС остается трансплантация печени. Обсуждается также применение паллиативных хирургических методов, например трансъюгулярного внутривеночного портосистемного шунтирования, показавшего увеличение продолжительности жизни, но усугубляющего энцефалопатию.

Малоэффективен такой метод лечения, как гемодиализ [27]. Некоторые исследователи отмечают, что несмотря на отсутствие данных, свидетельствующих об увеличении продолжительности жизни при применении гемодиализа, этот метод может быть полезен перед трансплантацией печени в связи со стабилизацией электролитного баланса и незначительным снижением уровня креатинина в сыворотке крови после указанной процедуры [46]. Другие методы экстракорпоральной детоксикации (альбуминовый диализ, малопоточная ультрафильтрация и пр.), в большинстве случаев противопоказанные больным с декомпенсированным циррозом печени, неэффективны.

#### Сведения об авторах:

*Российский университет дружбы народов, Москва*

*Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики*

Поликарпова Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Тарасова Ольга Ивановна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Мазурчик Наталья Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Огурцов Павел Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: pogurtsov@yandex.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П.** и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996—2005 гг.): распространенность и исходы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007; 2: 19—27.
2. **Asrani S.K., Kamath P.S., Pedersen R.** et al. Liver related mortality in the US is underestimated. Hepatology. 2010; 52: 408A.
3. **Arroyo V., Gines P., Jimenez V.** et al. Renal dysfunction in cirrhosis. In: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N. et al., editors. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1999: 733—61.
4. **Gines P., Cardenas A., Arroyo V.** et al. Management of cirrhosis and ascites. New Engl. J. Med. 2004; 350: 1646—54.
5. **Moreau R., Lebrech D.** Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology. 2003; 37: 233—43.
6. **Wong F., Blendis L.** New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. Hepatology. 2001; 34: 1242—51.
7. **Mathurin P.** Le syndrome hepato-renal. 23e Journees Nationales de Formation Continue en Hepato-gastro-enterologie. 2005; Avr 2—3; Paris, France.
8. **Runyon B.A.** Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. AASLD practice guideline. Hepatology. 2013; 1—27.
9. **Пиманов С.И.** Новая концепция гепаторенального синдрома. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2008; 8: 67—72.
10. **Шерлок Ш., Дули Дж.** Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Изд. дом Гэотар-Мед, 2002.
11. **Gines P., Guevara M., Arroyo V.** et al. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362: 1819—27.
12. **Пиманов С.И.** Гепаторенальный синдром. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2005; 1: 21—5.
13. **Arroyo V., Fernandez J., Gines P.** Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. Semin. Liver Dis. 2008; 28: 81—95.
14. **Salerno F., Gerbes A., Gines P.** et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. Gut. 2007; 56: 1310—8.
15. **Gines A., Escorsell A., Gines P.** et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology. 1993; 105: 229—36.
16. **Martin-Llahi M., Guevara M., Torre A.** et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2011; 140: 88—96.
17. **Peron J.-M., Bureau C., Gonzalez L.** et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 2702—7.
18. **Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой.** М.: Медицина; 2000.
19. **Verna E.C., Brown R.S., Farraud E.** et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. Dig. Dis. Sci: published online May 6 2012.
20. **Fagundes C., Pepin M.-N., Guevara M.** et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J. Hepatol. 2012; 57: 267—73.
21. **Bataller R., Sort P.** Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, clinical features and management. Kidney Int. 1998; 53 (Suppl. 66): 47—53.
22. **Wong F., Blei A.T., Blendis L.M.** et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2003; 37: 182—91.
23. **Schrier R.W., Gross P., Gheorghide M.** et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2099—112.
24. **Sort P., Navasa M., Arroyo V.** et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 403—9.
25. **Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C.** et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. Eur. J. Gastro. Hep. 2011; 23: 210—7.
26. **Akriviadis E., Botla R., Briggs W.** et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2000; 119: 1637—48.
27. **Sanyal A.J.** Hepatorenal syndrome. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 17: 248—52.

28. **Lewis R., Roberts M.D., Patrick S.** et al. Ascites and Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Mayo. Clin. Proc.* 1996; 71: 874—81.
29. **Angeli P., Volpin R., Gerunda G.** et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology.* 1999; 29: 1690—7.
30. **Guevara M., Gines P., Fernandez-Esparrach G.** et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology.* 1998; 27: 35—41.
31. **Martin-Llahi M., Pepin M.N., Guevara M.** et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008; 134 (5): 1352—9.
32. **Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.** A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007; 44: 694.
33. **Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.** et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008; 134 (5): 1360—8.
34. **Gines P., Schier R.W.** Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1279—90.
35. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatology.* 2010; 53: 397—417.
36. **Glud L.L., Christensen K., Christensen E.** et al. Systemic review of randomized trials of vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010; 51: 576—84.
37. **Restuccia T., Ortega R., Guevara M.** et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome: a case control study. *Liver Transpl.* 2004; 40: 140—6.
38. **Dobre M., Demirjian S., Sehgal A., Navaneethan S.D.** Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; 43: 175—84.
39. **Sarin S.K., Sharma P.** Terlipressin: an asset for hepatologists. *Hepatology.* 2011; 54: 724—8.
40. **Mukherjee S., Roy H.K., Zetterman R.K.** Hepatorenal syndrome. *eMedicine* [cited 2008 May 15]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/>
41. **Esraïlian E., Pantangeo E.R., Kyulo N.L.** et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type I hepatorenal syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 742—8.
42. **Kiser T.H., Fish D.N., Obritsch M.D.** et al. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1813—20.
43. **Pomier-Layrargues G., Paquin S.C., Hassoun Z.** et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, crossover design. *Hepatology.* 2003; 38: 238—43.
44. **Alessandria C., Ottobrelli A., Debernardi-Venon W.** et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J. Hepatol.* 2007; 47: 499—505.
45. **Sharma P., Kumar A., Sharma B.C.** et al. An open-label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type I hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1689—97.
46. **Cardenas A., Gines P.** Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2011; 60: 412—21.
8. **Runyon B.A.** Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. AASLD practice guideline. *Hepatology.* 2013; 1—27.
9. **Pimanov S.I.** A new concept of hepatorenal syndrome. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2008; 8: 67—72 (in Russian).
10. **Sherlok Sh., Duli Dzh.** Diseases of the liver and biliary tract. Translation from English. Ed. Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. Moscow: Geotar-Med; 2002 (in Russian).
11. **Gines P., Guevara M., Arroyo V.** et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 1819—27.
12. **Pimanov S.I.** Hepatorenal syndrome. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2005; 1: 21—5 (in Russian).
13. **Arroyo V., Fernandez J., Gines P.** Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28: 81—95.
14. **Salerno F., Gerbes A., Gines P.** et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. *Gut.* 2007; 56: 1310—8.
15. **Gines A., Escorsell A., Gines P.** et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993; 105: 229—36.
16. **Martin-Llahi M., Guevara M., Torre A.** et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 140: 88—496.
17. **Peron J.-M., Bureau C., Gonzalez L.** et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2702—7.
18. *Nephrology: Guide for Physicians.* Ed. I.E. Tareeva. Moscow: Medicine; 2000 (in Russian).
19. **Verna E.C., Brown R.S., Farraud E.** et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* published online May 6 2012.
20. **Fagundes C., Pepin M.-N., Guevara M.** et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 57: 267—73.
21. **Bataller R., Sort P.** Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int.* 1998; 53 (Suppl. 66): 47—53.
22. **Wong F., Blei A.T., Blendis L.M.** et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2003; 37: 182—91.
23. **Schrier R.W., Gross P., Gheorghide M.** et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2099—112.
24. **Sort P., Navasa M., Arroyo V.** et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 403—9.
25. **Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C.** et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur. J. Gastro. Hep.* 2011; 23: 210—7.
26. **Akriviadis E., Botla R., Briggs W.** et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1637—48.
27. **Sanyal A.J.** Hepatorenal syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17: 248—52.
28. **Lewis R., Roberts M.D., Patrick S.** et al. Ascites and Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Mayo. Clin. Proc.* 1996; 71: 874—81.
29. **Angeli P., Volpin R., Gerunda G.** et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology.* 1999; 29: 1690—7.
30. **Guevara M., Gines P., Fernandez-Esparrach G.** et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology.* 1998; 27: 35—41.
31. **Martin-Llahi M., Pepin M.N., Guevara M.** et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008; 134 (5): 1352—9.
32. **Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.** A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007; 44: 694.
33. **Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.** et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008; 134 (5): 1360—8.

## REFERENCES

1. **Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Vasiliev A.P.** et al. Alcoholic and viral liver-cirrhosis in hospitalized patients (1996—2005): prevalence and outcomes. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007; 2: 19—27 (in Russian).
2. **Asrani S.K., Kamath P.S., Pedersen R.** et al. Liver related mortality in the US is underestimated. *Hepatology.* 2010; 52: 408A.
3. **Arroyo V., Gines P., Jimenez V.** et al. Renal dysfunction in cirrhosis. In: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N. et al., editors. *Oxford textbook of clinical hepatology.* Oxford: Oxford University Press; 1999: 733—61.
4. **Gines P., Cardenas A., Arroyo V.** et al. Management of cirrhosis and ascites. *New Engl. J. Med.* 2004; 350: 1646—54.
5. **Moreau R., Lebrech D.** Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003; 37: 233—43.
6. **Wong F., Blendis L.** New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology.* 2001; 34: 1242—51.
7. **Mathurin P.** Le syndrome hepato-renal. 23e Journees Nationales de Formation Continue en Hepato-gastro-entérologie. 2005; Avr 2—3; Paris, France.

34. Gines P., Schier R.W. Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1279—90.
35. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatology.* 2010; 53: 397—417.
36. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E. et al. Systemic review of randomized trials of vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010; 51: 576—84.
37. Restuccia T., Ortega R., Guevara M. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome: a case control study. *Liver Transpl.* 2004; 40: 140—6.
38. Dobre M., Demirjian S., Sehgal A., Navaneethan S.D. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; 43: 175—84.
39. Sarin S.K., Sharma P. Terlipressin: an asset for hepatologists. *Hepatology.* 2011; 54: 724—8.
40. Mukherjee S., Roy H.K., Zetterman R.K. Hepatorenal syndrome. *eMedicine* [cited 2008 May 15]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/>
41. Esrailian E., Pantangco E.R., Kyulo N.L. et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 742—8.
42. Kiser T.H., Fish D.N., Obritsch M.D. et al. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1813—20.
43. Pomier-Layrargues G., Paquin S.C., Hassoun Z. et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, crossover design. *Hepatology.* 2003; 38: 238—43.
44. Alessandria C., Ottobrelli A., Debernardi-Venon W. et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J. Hepatol.* 2007; 47: 499—505.
45. Sharma P., Kumar A., Sharma B.C. et al. An open-label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type I hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1689—97.
46. Cardenas A., Gines P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2011; 60: 412—21.

Поступила 01.07.13

© В.С. ЛУКЬЯНЧИКОВ, 2013

УДК 616.441-002.2+616.441-006]-079.4-08

## ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ КАК ПРЕДИКТОР И ПРЕДШЕСТВЕННИК МЕТАПЛАЗИИ

В.С. Лукьянчиков

ФГНУ «Институт возрастной физиологии Российской академии образования», 119121 Москва, ул. Погодинская, 8

*В последние годы фиксируется рост заболеваемости хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ) и участились случаи его обнаружения у больных раком щитовидной железы и тиреоидной лимфомы. В статье обсуждается этиологическая и патогенетическая связь ХАТ с раком щитовидной железы, тиреоидной лимфомой, аутоиммунным полигландулярным синдромом, множественной эндокринной неоплазией. Рассмотрена клинико-лабораторная, интроскопическая и морфологическая диагностика ХАТ. Предложен алгоритм выбора лечения.*

*Ключевые слова:* аутоиммунный тиреоидит; тиреоидные и неэндокринные метаплазии.

### CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS AS A PREDICTOR AND PRECURSOR OF METAPLASIA

V.S. Luk'yanchikov

Institute of Age Physiology, Russian Education Academy

*In recent years an increase in the incidence of chronic autoimmune thyroiditis (CAT) and its transformation into thyroid cancer (TC) and thyroid lymphoma (TL) have been recorded. The article discusses etiologic and pathogenetic relationships between CAT, TC, TL, PDS and MEN syndromes. Clinical, laboratory, intrascopic and morphological diagnostics of CAT and comorbidities is considered. The algorithm for the choice of the treatment is presented.*

*Key words:* autoimmune thyroiditis; thyroid and non-endocrine metaplasia.

Популяционная частота хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАТ) составляет 5—7%, но у женщин после 50 лет она достигает 30% [1, 2]. Частота рака щитовидной железы (РЩЖ) варьирует от 5 до 10%, а заболеваемость в последние 10—15 лет повысилась до 5—6 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Тиреоидная лимфома (ТЛ) — это только 2—3% злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ), составляющих не более 1% онкологических заболеваний [4, 5]. В России частота названных и других тиреопатий выше не только в регионах «чернобыльского следа», но и повсеместно. Этот факт, а также высокая онкологическая заболеваемость актуализируют поиск маркеров и предшественников онкологических заболеваний.

ХАТ — группа органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунологической толерантности к антигенам ЩЖ, что приводит к ее аутоиммунному разрушению. Разные клинико-морфологические варианты ХАТ вместе с другими ауто-

иммунными тиреопатиями имеют тенденцию к взаимной трансформации или параллельному развитию, что затрудняет их типологизацию, поэтому общепринятой классификации ХАТ нет. По анатомо-морфологическому признаку выделяют гипертрофическую и атрофическую форму с диффузной, узловой и смешанной дисплазией ЩЖ. По клинической картине различают тиреотоксический, эутиреоидный и гипотиреоидный ХАТ. Классификация РЩЖ фиксирует 4 формы: фолликулярный, папиллярный, медулярный и недифференцированный рак. ТЛ обычно является первичной изолированной лимфоцитарной опухолью; реже ТЛ идентифицируют как вторичную опухоль при болезни Ходжкина [4].

Наиболее известными диспластическими и метапластическими ассоциациями, в которых встречаются тиреопатии, в том числе ХАТ, являются аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) и синдромы множественной эндокринной неоплазии — МЭН (табл.1, 2). Природа таких ассоциаций и участие в них тиреопатий, очевидно, обусловлена генетически-