

© С.Н. Маммаев, 2009
УДК 616/618:616.36:616.61:616-07:616-08

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

С.Н. Маммаев

Дагестанская государственная медицинская академия

Гепаторенальный синдром (ГРС) является довольно частой патологией у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом. Первые указания в литературе на сосуществование заболеваний печени и почек появились более 100 лет назад.

В 1863 г. A.Flint наблюдал тяжелых больных ЦП с асцитом и олигурией, при аутопсии которых почки были интактны. В экспериментах на животных M.Pavlov (1893) показал возникновение альбуминурии после наложения портокавального анастомоза. В 1911 г. P.Clairmont и соавт. так же, как и F.Steinthal (1911), впервые доложили о поражении почек с летальным исходом, следовавшим после операции на желчных протоках по поводу механической желтухи. В 1932 г. эта патология почек была описана F.C.Helwig и соавт. как «синдром печень-почки» [26].

Термин «гепаторенальный синдром» был предложен в 1916 г. P. Merklen и принят в 1939 г. W. Nonnenbruch как «сочетание анатомически определенного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном отсутствии морфологических изменений в них» [37]. При этом заболевание печени может быть исходом гепатоцеллюлярного поражения любой этиологии - токсической, инфекционной, связанным с ЦП или раком.

В настоящее время под ГРС понимают функциональную олигурическую, прогрессирующую, но в то же время обратимую патологию почек, возникающую при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП был подтвержден полным восстановлением функции почек после их трансплантации и после трансплантации печени.

Заболевания печени, при которых наиболее часто развивается ГРС, указаны в таблице 1.

Патогенез ГРС

Патогенез ГРС – это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации» развитие портальной гипертензии приводит к расширению артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров [5,21,25,33]. На начальных этапах снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6,49,50], однако в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать АД на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС) обеспечивает повышение АД до нормального уровня. Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (благодаря избыточной секреции местных вазодилататоров) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов, таких как: артерии почек, мышц (что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т.д. [16, 23, 31, 32]. Безусловно, значительная ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), азотемии и повышению сывороточного креатинина, основному симптому ГРС.

Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов являет-

Заболевания печени, при которых часто развивается гепаторенальный синдром

1.	Цирроз печени, особенно, алкогольный при наличии: -асцита и диуретической терапии, -печеночной энцефалопатии, -пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения.
2.	Фульминантная печеночная недостаточность.
3.	Острые вирусные гепатиты.
4.	Гепатоцеллюлярная карцинома.
5.	Метастатическое поражение печени.
6.	Гемигепатэктомия.
7.	Острая жировая печень беременных.

ся не единственным фактором патогенеза почечной недостаточности при ГРС. Большой вклад в формирование гипоперфузии почек вносит нарушение баланса в почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилататоров. У пациентов с ГРС наблюдается значительное снижение экскреции с мочой таких ренальных вазодилататоров, как простагландин E2, метаболит простагландина – 6-кетопроستاгландин F1 α , калликреин. С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F2-изопропанов, аденозина, потенцирующего сосудистые эффекты ангиотензина-II [11, 22].

Долгое время существовало мнение, что при ГРС наблюдается нормальная или даже повышенная функция сердца. Такая точка зрения базировалась на данных ряда исследований пациентов с ЦП без азотемии с наличием или без асцита, продемонстрировавших, что ГРС развивался в условиях низкого ОПСС и повышенного сердечного выброса, обусловленного чрезвы-

чайно высокой активностью РААС и СНС. Эти выводы были экстраполированы на всю популяцию пациентов с декомпенсированным ЦП, однако результаты нескольких последних исследований показали, что у пациентов с ГРС отмечалось достоверное снижение сердечного выброса по сравнению с пациентами без ГРС [28, 46]. Было высказано предположение, что циркуляторная дисфункция, наблюдаемая при ГРС, обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. Данные двух исследований Ruiz-del-Arbol [40, 41] подтвердили это предположение. Было показано, что у пациентов с ГРС не наблюдалось адекватного усиления активности РААС и СНС, повышения ЧСС и величины сердечного выброса (рис. 1). Предполагается, что в основе этих изменений лежит развитие при ЦП специфической кардиомиопатии, характеризующейся систолической и диастолической дисфункцией, дилатацией и гипертрофией камер сердца, а также электрической нестабильностью миокарда [30]. Существует и другое мнение: нарушение инотропной функции миокарда при ГРС функциональной природы обусловлено снижением венозного возврата к сердцу [29], а нарушение хронотропной функции может быть связано с подавлением β -адренорецепторов, обусловленным хронической гиперстимуляцией СНС.

Необходимо также отметить, что наблюдаемая при ГРС гиперсекреция эндогенных вазоконстрикторов в условиях сниженной печеночной продукции вазодилататоров [51] при тяжелых заболеваниях печени приводит к значительному повышению внутрипеченочного сопротивления и усилению портальной гипертензии [40, 41]. Поэтому при ГРС нередко эпизоды кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Немаловажное значение в патогенезе ГРС придается надпочечниковой недостаточности. Отмечено выраженное снижение функции надпочечников у пациентов с ЦП и тяжелой бактериальной инфекцией, наиболее часто приводящей к формированию ГРС [47], а также быстрое восстановление гемодинамики при добавлении к терапии этих пациентов кортизола [12]. Возможным механизмом развития надпочечниковой

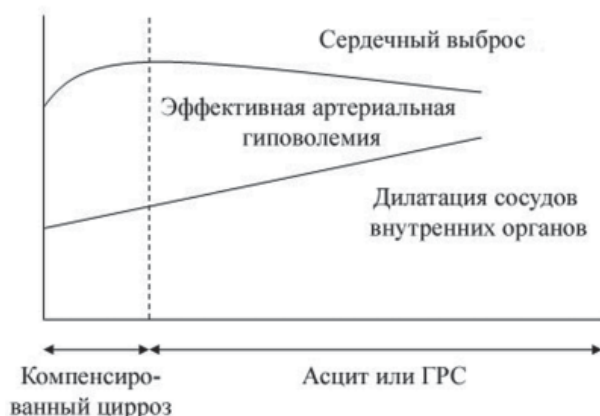


Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса.

Заболевания печени, при которых часто развивается гепаторенальный синдром

1. Цирроз печени, особенно, алкогольный при наличии:
 - асцита и диуретической терапии,
 - печеночной энцефалопатии,
 - пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения.
2. Фульминантная печеночная недостаточность.
3. Острые вирусные гепатиты.
4. Гепатоцеллюлярная карцинома.
5. Метастатическое поражение печени.
6. Гемигепатэктомия.
7. Острая жировая печень беременных.

недостаточности при ГРС является региональная вазоконстрикция. Кроме того, обсуждается участие цитокинов, прямо угнетающих синтез кортизола корой надпочечников. Синтез этих первичных медиаторов воспалительного ответа значительно повышается при бактериальной инфекции. Предполагается, что надпочечниковая недостаточность может вносить весомый вклад в формирование дисфункции кровообращения при ГРС, поскольку нормальная функция надпочечников обеспечивает адекватный ответ на действие эндогенных вазоконстрикторов.

Таким образом, при ГРС развивается полиорганная патология, характеризующаяся острым нарушением функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени, надпочечников, головного мозга и т.д. (рис. 2).

Клиника и диагностика ГРС

На первом этапе диагностики ГРС необходимо выявить снижение СКФ, что является довольно сложной задачей при тяжелых заболеваниях печени, в частности, при ЦП. Поскольку у таких

больных снижена масса мышечной ткани, а соответственно и синтез креатинина, даже резкое снижение СКФ может сопровождаться нормальным или незначительно повышенным уровнем сывороточного креатинина. Подобным же образом концентрация продуцируемой печенью мочевины может быть снижена при печеночной недостаточности. Эти особенности белкового обмена у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени часто приводят к постановке ложноотрицательных диагнозов [8, 38, 44]. С учетом вышеупомянутого было решено выставлять диагноз ГРС при повышении уровня сывороточного креатинина выше 1,5 мг/дл [4, 42].

На втором этапе диагностического поиска производится дифференцировка ГРС от почечной недостаточности, обусловленной другими причинами.

В 1996 г. международным обществом по асциту были впервые разработаны диагностические критерии ГРС [4].

Большие критерии:

1. Наличие хронических заболеваний печени с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией и фульминантной печеночной недостаточности.

2. Низкая СКФ (повышение сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин).

3. Отсутствие шока, инфекции и данных об использовании нефротоксических лекарств; отсутствие данных о гиповолемии, обусловленной патологией ЖКТ (неукротимая рвота или диарея) или почек (потеря жидкости более 500 г/день в течение нескольких дней у пациентов с асцитом без периферических отеков или 1000 г/день у пациентов с периферическими отеками).

4. Отсутствие улучшения функции почек (снижение уровня сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл и менее или повышение клиренса креатинина до 40 мл/мин и более) после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора.

5. Протеинурия менее 500 мг/день и отсутствие ультразвуковой картины обструктивных или паренхиматозных заболеваний почек.

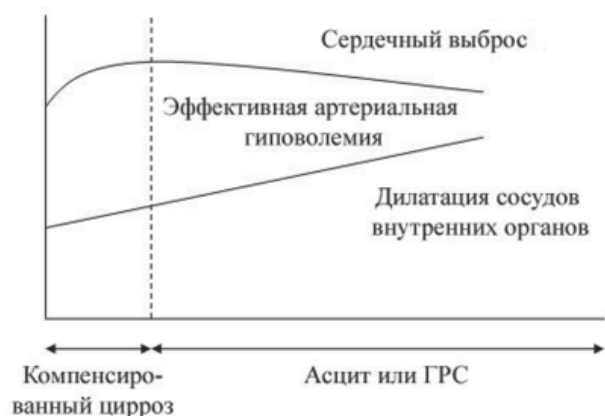


Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса.



Рис. 2. ГРС- часть синдрома мультиорганной недостаточности. А-II – ангиотензин II, НА – норадреналин, АДГ – антидиуретический гормон.

Малые критерии:

1. Снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут.
2. Концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л.
3. Концентрация натрия в сыворотке менее 130 мэкв/л.
4. Осмолярность мочи больше осмолярности сыворотки (коэффициент выше 1,3).
5. Отсутствие гематурии (менее 50 эритроцитов в поле зрения).

Для постановки диагноза ГРС необходимо было наличие всех больших критериев. Малые критерии были не обязательны, но необходимы для постановки диагноза ГРС.

В последующем эти критерии были пересмотрены и в 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС при ЦП (табл. 2) [42].

Клиренс креатинина менее 40 мл/мин как один из диагностических критериев 1996 г. был исключен, поскольку ошибки при сборе мочи приводили к повышению частоты ложноположительных диагнозов ГРС. Кроме того, наличие олигурии, снижения концентрации натрия в моче и повышение ее осмолярности, продемонстрированные при остром тубулонефрозе у пациентов с ЦП и асцитом, обусловило исключение и малых диагностических критериев ГРС.

К сожалению, в настоящее время не существует специфических диагностических маркеров ГРС. Принимая во внимание функциональную природу патологии почек при ГРС, диагноз выставляется при исключении всех остальных возможных причин почечной недостаточности у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени: преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности, а также «псевдогепаторенального» синдрома.

Дегидратация с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) (кровотечение, терапия диуретиками, парacentез, перераспределение крови, поносы) может привести к преренальной азотемии. Необходимо помнить, что ГРС фактически является преренальной почечной патологией. Согласно критериям 1996 г., диагноз ГРС вызывал сомнения при восстановлении почечной функции после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора. Однако результаты ряда рандомизированных исследований показали, что у пациентов с ГРС более эффективным средством восстановления ОЦК является альбумин [13]. Поэтому в новых диагностических критериях ГРС рекомендуется производить возмещение

жидкости путем в/в введения альбумина.

При исключении первичных заболеваний почек (гломерулопатии, интерстициальные, сосудистые поражения), так же, как и острого тубулонекроза, развившегося в результате сепсиса, гипоксии, шока или воздействия различных нефротоксинов, помимо клинических особенностей обнаруживают более выраженные изменения со стороны мочевого осадка. Диагноз подтверждается проведением биопсии почек.

Заболевания печени и желчных путей с наличием или без желтухи могут сопровождаться вторичным поражением почек. Вторичные заболевания почек могут различаться по степени тяжести и по прогнозу и вызывать определенные сложности при проведении дифференциального диагноза. Формы вторичного поражения почек при различных заболеваниях гепатобилиарной системы представлены в таблице 3.

Помимо клинко-лабораторных особенностей, характерных для каждого из нозологических форм заболеваний печени, при этом наблюдаются более или менее выраженные изменения мочевого осадка и различные нарушения структуры почек при гистологическом исследовании, которые не характерны для ГРС.

Одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях описано, как «**псевдогепаторенальный**» синдром (табл. 4). В каждом конкретном случае отмечаются различной степени выраженности повреждения печени и почек. Прогноз определяется широким диапазоном вариативности [10].

После исключения первичных, вторичных заболеваний почек и «псевдогепаторенального» синдрома при заболеваниях печени с почечными симптомами наиболее вероятным становится диагноз ГРС.

Таблица 2

Новые диагностические критерии гепаторенального синдрома при циррозе печени (2005)

1. Уровень сывороточного креатинина >133 ммоль/л (1,5 мг/дл).
2. Отсутствие нормализации уровня сывороточного креатинина (достижения уровня ≤ 133 ммоль/л) после как минимум 2-х дневной отмены диуретиков и введения альбумина; рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг массы тела в день (до максимальной дозы - 100 г/день).
3. Отсутствие шока.
4. Отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств.
5. Отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией, микрогематурией и/или соответствующей УЗ картиной.

В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности мы ориентируемся на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина. L. Saegado и соавт. сравнивали клубочковую фильтрацию почек по клиренсу инулина и клиренсу креатинина у 56 больных ЦП [8]. Клиренс инулина считается золотым стандартом для оценки СКФ. У 29 исследованных больных ЦП по клиренсу инулина СКФ составила 106 ± 34 мл/мин, у 27 больных - 56 ± 19 мл/мин. В 1 группе показатели клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина соответствовали клиренсу инулина, в то время как во 2 группе, примерно у половины больных значения клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина были превышены. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено канальцевой секрецией креатинина. Поэтому, авторы пришли к выводу, что результаты оценки функциональной способности почек по клиренсу креатинина у больных ЦП должны быть интерпретированы достаточно осторожно.

Одним из неинвазивных методов, позволяющим прогнозировать развитие ГРС у больных ЦП, рассматривается дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование. При этом определяется показатель сопротивления арте-

риального русла почек. При исследовании 180 больных ЦП без азотемии оказалось, что у 76 из них данный показатель был значительно превышен, у 104 соответствовал норме. У пациентов 1 группы дисфункция почек (повышение креатинина в сыворотке более 1,5 мг/дл) развилась у 55%, ГРС - у 26%. Во 2 группе при нормальном показателе сопротивления артериального русла почек, дисфункция развилась у 6% больных, ГРС - у 1%, результаты по сравнению с 1 группой достоверны ($p < 0,00005$). Таким образом, определение сопротивления артериального русла почек по данным дуплексного доплеровского ультразвукового исследования может выступать в роли раннего диагностического маркера ГРС у больных ЦП с асцитом и нормальным уровнем креатинина сыворотки крови [32, 39].

Классификация ГРС

В настоящее время в зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют 2 формы ГРС.

1 тип – острый, быстро прогрессирующий. Диагностика основывается на 2-х кратном увеличении концентрации креатинина сыворотки до уровня более 2,5 мг/дл, или снижении клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее чем 20 мл/мин в течение 2-х и менее недель.

Таблица 3

Вторичные повреждения почек при заболеваниях гепатобилиарной системы

Клубочковые заболевания почек:

1. Нарушения функции почек при острых вирусных гепатитах.
2. Иммунокомплексный нефрит при хронических вирусных гепатитах В и С.
3. Гломерулосклероз при циррозах:
 - мезангиальная форма,
 - IgA нефропатия,
 - мембранознопролиферативная форма.

Канальцевые заболевания почек:

1. Почечный канальцевый ацидоз:
 - дистальная форма (тип 1),
 - дистальная и проксимальная форма (тип 2).
2. Острый канальцевый некроз (острая почечная недостаточность).
3. Билиарный нефроз.

**Заболевания, при которых одновременно поражаются печень и почки
(«псевдогепаторенальный» синдром)**

1. Врожденные нарушения -поликистоз печени и почек -врожденный фиброз печени 2. Метаболические заболевания -гемохроматоз -сахарный диабет -острая интермиттирующая порфирия -амилоидоз -эклампсия -синдром Рея -гликогеноз 1 типа -тирозинемия -болезнь Вильсона 3. Системные заболевания -ревматоидный артрит -системная красная волчанка -саркоидоз 4. Инфекции -лептоспироз -желтая лихорадка -малярия -болезнь легионеров -сепсис -вирусные гепатиты	5. Циркуляторные нарушения -шок -сердечная недостаточность 6. Интоксикации -гипертермия -микотоксины -змеиный яд -химические -тетрахлорид углерода -сульфат меди -хром, свинец, -метанол, трихлорэтилен -эндотоксины 7. Медикаменты -галотан -сульфаниламиды -парацетамол -тетрациклины -ипрониазид 8. Опухоли -гипернефрома -метастазы 9. Экспериментальная модель -недостаточность холина
---	--

ГРС 1 типа часто встречается при ЦП алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, фульминантной печеночной недостаточностью, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии. В половине случаев симптомы ГРС 1 типа развиваются спонтанно, в 15-30% при наличии спонтанного бактериального перитонита (СБП), 10-15% – после парацентеза с эвакуацией значительного количества жидкости без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз ГРС 1 типа достаточно серьезный, смертность в течение 2-х недель достигает 80% [17].

При 2-м типе ГРС наблюдается постепенное в течение нескольких месяцев снижение функции почек, что проявляется повышением сывороточного креатинина от 1,5 до 2,5 мг/дл. Основным клиническим синдромом при ГРС 2 типа – рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у больных с ГРС 1 типа, но хуже, чем в общей популяции больных ЦП с асцитом [4].

Лечение ГРС

Терапевтические возможности лечения ГРС ограничены в связи с потерей функции двух жизненно важных органов, печени и почек. Идеальной мишенью для терапии является улучшение функции печени, поскольку значительное восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС. Даже если имеется хоть малейший шанс восстановить функцию печени посредством: 1) оптимального питания; 2) заместительной терапии (мультивитаминами,

микроэлементами, аминокислотами с разветвленной цепью, эссенциальными фосфолипидами и т.д.) и 3) поддерживающей программы (снижение эндотоксинемии с помощью лактулозы, влияние на синтез мочевины орнитин аспаратом и т.д.), а также других мероприятий, он оправдан в тяжелых случаях заболевания.

Терапевтическая тактика при ГРС 1-го и 2-го типов может существенно отличаться ввиду различий в патогенезе, прогнозе и в тяжести клинических проявлений.

Лечение ГРС 1-го типа

Вазоконстрикторы и альбумин. Чрезвычайно действенным при лечении ГРС 1-го типа является в/в введение вазоконстрикторов (вазопрессина, орнипрессина, терлипрессина, норадреналина) или комбинация перорального мидодрина (α -агониста) и в/в или п/к введения октреотида (синтетический аналог соматостатина) в течение 1-3 недель. По данным французского ретроспективного исследования у 99 пациентов с 1-м типом ГРС, получавших терапию терлипрессин (все) и альбумином (70%) в 58% случаев наблюдалось улучшение почечной функции, а выживаемость составила 40% к первому месяцу и 22% к третьему месяцу [36]. 13-ти пациентам удалось провести трансплантацию печени (ТП).

В двух пилотных исследованиях было показано, что обратное развитие 1-го типа ГРС в группе пациентов, получавших только терлипрессин, было значительно ниже, чем в группе пациентов, получавших комбинацию терлипрессина с альбумином [13, 15]. Полагают, что положительный эф-

фект альбумина связан не только с его способностью повышать ОЦК, но также с его прямым вазоконстрикторным действием.

Недавно завершились рандомизированные контролируемые исследования, сравнившие эффективность использования альбумина и альбумина с терлипрессином при лечении больных с ГРС 1-го типа. Применение терлипрессина и альбумина способствовало обратному развитию ГРС 1-го типа в 44% случаев, использование только альбумина - в 9% ($p=0,017$) [34]. В другом исследовании при комбинированной терапии терлипрессином и альбумином обратное развитие ГРС 1-го типа наблюдалось у 34%, при лечении альбумином и плацебо - у 13% больных ($p=0,008$) [43].

Выживаемость больных через 3 месяца по результатам первого исследования составляла 27% и 19%, второго исследования - 48% в обеих группах. Независимыми факторами, определяющими выживаемость, явились реакция на лечение, степень и стадия цирроза по классификации MELD ≤ 27 ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно) [34, 43].

Таким образом, вазоконстрикторы в сочетании с в/в введением альбумина могут быть рекомендованы для лечения ГРС 1-го типа.

Данные небольших рандомизированных контролируемых исследований пациентов с 1-м и 2-м типом ГРС показали, что не менее эффективным и безопасным вазоконстриктором, чем терлипрессин является норадреналин [2]. Однако, поскольку накоплен гораздо более богатый опыт использования терлипрессина, именно он должен быть рассмотрен в качестве препарата выбора для лечения ГРС 1-го типа.

Доза терлипрессина должна постепенно повышаться, начиная с 0,5 до 1 мг каждые 4-6 часов. Если уровень креатинина не снижается более чем на 30% в течение 3-х дней, доза должна быть удвоена. Максимальная доза терлипрессина не определена, однако полагают, что если пациент не ответил на дозу 12 мг в день, то дальнейшее увеличение дозы бесполезно. Введение альбумина начинают с дозы 1 г/кг массы тела, доводя до дозы 20-40 г/день. Рекомендуется также проводить параллельное мониторирование ЦВД. Лечение пациентов, ответивших на терапию, должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина ($<1,5$ мг/дл).

Система МАРС (альбуминопосредованная гемофильтрация). Были опубликованы результаты трех пилотных исследований, целью которых было оценить влияние применения системы МАРС на течение ГРС 1-го типа [9, 27, 35]. Поскольку при проведении этого вида гемофильтрации не измерялась СКФ, определить действие МАРС на почечную функцию было невозможно. Снижение концентрации креатинина, наблюдавшееся во всех случаях, могло быть обусловлено диализом. Однако были обнаружены очевидные положительные эффекты на системную гемодинамику и течение печеночной энцефалопатии. Выживаемость после первого и после третьего

месяца терапии МАРС составила 41% и 34% соответственно.

Трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (TIPS). Результаты проведения TIPS при 1-м типе ГРС были оценены в трех пилотных исследованиях [7, 24, 52]. В первом исследовании TIPS было проведено 14 пациентам с ГРС 1-го типа, которым не могла быть проведена ТП [7]. При этом установлено, что 3-х, 6-ти и 12-ти месячная выживаемость составила 64%, 50% и 20% соответственно. Во втором исследовании у 7 пациентов с 1 типом ГРС отмечалось значительное снижение уровня сывороточного креатинина у шести и обратное развитие ГРС у четырех пациентов [24]. У пятерых развился эпизод печеночной энцефалопатии. После первого месяца выжили пять пациентов, после 3-х месяцев только двое. Третье же исследование включило 14 пациентов с 1-м типом ГРС, получивших терапию вазоконстрикторами и альбумином [52]. Из десяти пациентов, у которых наблюдалось обратное развитие ГРС, пятерым было проведено TIPS. Во всех случаях наблюдалось восстановление СКФ, пациенты в течение последующих 6-30 месяцев были живы. Таким образом, TIPS, являющееся эффективным методом нормализации сывороточного креатинина у пациентов с ЦП и тяжелой азотемией, можно рассматривать как альтернативу применению вазоконстрикторов при ГРС 1-го типа.

Ортопеченочная трансплантация печени. ТП является терапией выбора для всех пациентов с тяжелым циррозом, в том числе и для тех, у которых развился ГРС. Необходимо помнить, что сразу после трансплантации может наблюдаться дальнейшее нарастание дисфункции почки и многим пациентам может понадобиться проведение гемодиализа (35% пациентам с ГРС и 5% пациентам без него) [20]. Однако через 48-96 часов после операции СКФ начинает расти, достигая к 1-2 месяцам уровня 30-40 мл/мин. Гемодинамические и нейрогуморальные сдвиги, ассоциированные с ГРС, проходят в течение 1-го месяца после операции, и у пациентов восстанавливается нормальная экскреция натрия и воды. Несомненно, у пациентов с ГРС, перенесших ТП, развивается больше осложнений в послеоперационном периоде, они проводят больше дней в блоке интенсивной терапии, для них характерна более высокая внутрибольничная смертность при сравнении с пациентами без ГРС. Однако 3-х летняя выживаемость у этих больных составляет около 60%, что не намного меньше, чем у пациентов без ГРС (70-80%) [19].

Основной проблемой проведения ТП пациентам с 1-м типом ГРС является то, что в связи с высокой смертностью большинство пациентов не доживают до этой процедуры, несмотря на то, что данная категория больных находится в первой строке листа ожидания для проведения ТП. Однако рекомендованное в последние годы активное лечение альбумином и вазоконстрикторами значительно повышает выживаемость этих пациентов, что позволяет провести им ТП.

Лечение ГРС 2-го типа

Пациентам 2-го типа ГРС в большинстве случаев может быть проведена ТП. Основной проблемой при лечении ГРС 2-го типа является рефрактерный асцит.

Вазоконстрикторы и альбумин. В настоящее время нет ясного представления о роли вазоконстрикторов в терапии ГРС 2-го типа. В пилотных исследованиях была показана эффективность сочетания терлипессина и альбумина для лечения 2-го типа ГРС. В большинстве случаев при прекращении терапии отмечалось обратное развитие синдрома [48]. Считается, что именно такая высокая частота эпизодов повторного развития ГРС 2-го типа делает применение вазоконстрикторов при этом типе ГРС менее эффективным, чем при ГРС 1-го типа.

TIPS. Было проведено всего два пилотных исследования, оценивших значение TIPS в лечении именно ГРС 2-го типа [3, 7]. Оба исследования продемонстрировали снижение уровня креатинина, повышение клиренса креатинина, а также значительное улучшение в контроле асцита у большинства пациентов при применении TIPS. Однако недостаточное количество данных об осложнениях и выживаемости при использовании этого метода терапии пока не позволяет рекомендовать его к широкому применению для лечения рефрактерного асцита и ГРС 2-го типа.

Профилактика ГРС

Профилактические мероприятия при ГРС являются жизненно важными. Надо помнить, что у больных с ЦП чрезвычайно чувствителен водный баланс. Причиной ГРС в большинстве случаев является ятрогенное вмешательство в водный баланс (агрессивная терапия диуретиками, неправильное удаление асцитической жидкости, чрезмерное ограничение жидкости). Необходимо избегать приема лекарственных средств, которые ухудшают функцию почек (аминогликозиды, НПВП), и всех мероприятий, которые могут привести к снижению ОЦК. При лечении асцита требуется разумное использование диуретиков. Необходимо помнить, что приблизительно в 20% случаев диуретики могут индуцировать повреждение почек у больных ЦП с асцитом. Кроме того, рекомендуется использование 20% альбумина (1-1,5 г/кг) 1-3 дня и после значительного парацентеза (8 г альбумина на 1 л асцитической жидкости). Мероприятия по профилактике и лечению печеночной энцефалопатии также значительно уменьшают риск возникновения ГРС [18, 45].

В одном контролируемом рандомизированном исследовании пациентам с ЦП проводилась первичная профилактика СБП, наиболее часто приводящего к развитию ГРС 1-го типа длительным пероральным приемом норфлоксацина [14]. Отмечено значительное снижение вероятности развития СБП (7% против 61% при приеме плацебо) и ГРС 1-го типа (28% против 41%) в течение года. В том же исследовании при развитии СБП пациентам в/в вводился альбумин в дозе 1,5 мг/кг в день постановки диагноза и 1 г/кг через 48 часов, и лишь в одном случае развился ГРС

1-го типа, ассоциированный с СБП.

Интерес представляют результаты исследования, в котором пациентам с тяжелым острым алкогольным гепатитом с прогностическим показателем Маддрея ≥ 32 назначался ингибитор фактора некроза опухоли пентоксифиллин (в дозе 400 мг в день), что привело к снижению частоты возникновения ГРС (8% в группе пентоксифиллина против 35% в группе плацебо) и внутрибольничной смертности (24% против 46% соответственно) [1].

Таким образом, проведение адекватных профилактических мероприятий при наличии патологии печени и состояний, предрасполагающих к развитию ГРС, может значительно снизить частоту развития этого тяжелого осложнения.

Литература

1. Akriviadis, E. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637-1648.
2. Alessandria, C. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study / C. Alessandria, A. Ottobrelli, W. Debernardi-Venon [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P. 499-505.
3. Alessandria, C. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 / C. Alessandria, W.D. Venon, A. Marzano [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 1363-1368.
4. Arroyo, V. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis / V. Arroyo, P. Gines, A.L. Gerbes [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 164-176.
5. Bendtsen, F. Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis / F. Bendtsen, S. Schifter, J.H. Henriksen // J. Hepatol. – 1991. – Vol. 12. – P. 118-123.
6. Benoit, J.N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension / J.N. Benoit, D.N. Granger // Semin. Liver Dis. – 1986. – Vol. 6. – P. 287-298.
7. Brensing, K.A. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study / K.A. Brensing, J. Textor, J. Perz [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 166-167.
8. Caregaro, L. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis / L. Caregaro, F. Menon, P. Angeli [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 201-205.
9. Catalina, M.V. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure / M.V. Catalina, J. Barrio, F. Anaya [et al.] // Liver Int. – 2003. – Vol.

23. – P. 39-43.
10. Conn, H.O. A rational approach to the hepatorenal syndrome / H.O. Conn // *Gastroenterology*. – 1973. – Vol. 65. – P. 321-340.
11. Epstein, M. Renal prostaglandins and the control of renal dysfunction in liver disease / M. Epstein // *Am. J. Med.* - 1986. – Vol. 80. – P. 46-61.
12. Fernandez, J. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival / J. Fernandez, A. Escorsell, M. Zabalza [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1288-1295.
13. Fernandez, J. A randomized unblinded pilots study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis / J. Fernandez, J. Monteagudo, X. Bargall [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 627-634.
14. Fernandez, J. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis / J. Fernandez, M. Nasava, R. Planas [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 818-824.
15. Fernandez, J. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / J. Fernandez, M. Navasa, J.C. Garcia-Pagan // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 384-390.
16. Fernandez-Seara, J. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure / J. Fernandez-Seara, J. Prieto, J. Quiroga [et al.] // *Gastroenterology*. – 1989. - Vol. 97. – P. 1304-1312.
17. Gines, A. Incidence, predictive factors. and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis / A. Gines, A. Escorsell, P. Gines [et al.] // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 229-236.
18. Gines P. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? / P. Gines, V. Arroyo // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 588-590.
19. Gonwa, T.A. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation / T.A. Gonwa, C.B. Klintmalm, M. Levy [et al.] // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 59. – P. 361-365.
20. Gonwa, T.A. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patient with and without hepatorenal syndrome- experience in 300 patients / T.A. Gonwa, C.A. Morris, R.M. Goldstain [et al.] // *Transplantation*. – 1991. - Vol. 51. – P. 428-430.
21. Goyal, R.K. Mechanisms of disease: the enteric nervous system / R.K. Goyal, I. Hirano // *N. Engl. J. Med.* – 1996. - Vol. 334. – P. 1106-1115.
22. Guarner F., Guarner C., Prieto J., et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients / F. Guarner, C. Guarner, J. Prieto [et al.] // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 90. – P. 687-694.
23. Guevara, M. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites / M. Guevara, C. Bru, P. Gines [et al.] // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 28. – P. 39-44.
24. Guevara, M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems / M. Guevara, P. Gines, J.C. Bandi [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 416-422.
25. Gupta, S. Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome: a possible mediator of peripheral vasodilatation / S. Gupta, T.R. Morgan, G.S. Gordan // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 14. – P. 122-126.
26. Helwig F.C., Schutz C.B. A liver kidney syndrome. Clinical pathological and experimental studies / F.C. Helwig, C.B. Schutz // *Surg. Gynecol. Obstetr.* – 1932. - Vol. 55. - P. 570-580.
27. Jalan, R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis / R. Jalan, S. Sen, C. Steiner [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 24-31.
28. Lebrec, D. Splanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites / D. Lebrec, B. Kotelanski, J.N. Cohn // *J. Lab. Clin. Med.* – 1979. – Vol. 93. – P. 301-309.
29. Lee, S.S. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy / S.S. Lee // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 1089-1091.
30. Ma, Z. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter / Z. Ma, S.S. Lee // *Hepatology*. – 1996. -Vol. 24. – P. 451-459.
31. Maroto, A. Brachial and femoral artery blood-flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction / A. Maroto, A. Gines, V. Arroyo [et al.] // *Hepatology*. – 1993. - Vol. 17. – P. 788-793.
32. Maroto, A. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index / A. Maroto, A. Gines, J. Salo [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 839-844.
33. Martin, P.Y. Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis / P.Y. Martin, P. Gines, R.W. Schrier // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 533-541.
34. Martin-Llahi, M. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome / M. Martin-Llahi, M.N. Pepin, G. Guevara [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 82A.
35. Mitzner, S.R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial / S.R. Mitzner, J. Stange, S. Klammt [et al.] // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 276-286.
36. Moreau, R. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study / R. Moreau, F. Durand, T. Poynard [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 923-930.
37. Nunnbruch, Wh. Das hepatorenal Syndrom / Wh. Nunnbruch // *Verh. Dtsch. Inn.Med.* - 1939. - Vol. 51. - P. 341-358.
38. Papadakis, M.A. Unpredictability of clinical eval-

- uation of renal function in cirrhosis: prospective study / M.A. Papadakis, A.I. Arieff // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 945-952.
39. Platt, J.F. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease / J.F. Platt, J.H. Elis, J.M. Rubin [et al.] // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. – P. 362-369.
 40. Ruiz-del-Arbol, L. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-Arbol, A. Monescillo, C. Arocena [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 439-447.
 41. Ruiz-del-Arbol, L. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / L. Ruiz-del-Arbol, J. Uman, J. Fernandez [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1210-1218.
 42. Salerno, F. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Gines, F. Wong, V. Arroyo // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1310-1318.
 43. Sanyal, A.J. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome / A.J. Sanyal, T. Boyer, G. Garcia-Tsao // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 44. – P. 694A.
 44. Sherman, D.S. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls / D.S. Sherman, D.N. Fish, I. Teitelbaum // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 269-278.
 45. Sort, P. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort, M. Navasa, V. Arroyo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 403-409.
 46. Tristani, F.E. Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion / F.E. Tristani, J.N. Cohn // *J. Clin. Invest.* – 1967. – Vol. 46. – P. 1894-1906.
 47. Tsai, M.H. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock / M.H. Tsai, Y.S. Peng, Y.C. Chen [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 673-681.
 48. Uriz, J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome / J. Uriz, A. Gardenas, P. Sort [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 43-48.
 49. Vorobioff, J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintains of chronic portal-hypertension / J. Vorobioff, J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 244. – P. G52-G57.
 50. Vorobioff, J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats / J. Vorobioff, J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87. – P. 1120-1126.
 51. Wiest, R. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance / R. Wiest, R.J. Groszmann // *Semin Liver Dis.* – 1999. – Vol. 19. – P. 411-426.
 52. Wong, F. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome / F. Wong, L. Pantea, K. Shinderman // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 55-64.