

УДК [616.36-06:616.61]-008.6

## Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы

С.Н. Маммаев, А.М. Каримова

(Кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала)

### Hepatorenal syndrome of the 1-st and the 2-nd type: state-of-the-art

S.N. Mammayev, A.M. Karimova

**Цель обзора.** Дать новые представления о патогенезе, современных диагностических критериях и подходах к лечению *гепаторенального синдрома* (ГРС).

**Основные положения обзора.** В последние годы в патогенезе ГРС, помимо «классической гипотезы периферической вазодилатации», рассматривается роль сердечной и надпочечниковой недостаточности. Показано, что у больных с ГРС не наблюдается адекватного усиления активности *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) и *симпатической нервной системы* (СНС), что связывают с развитием при *циррозе печени* (ЦП) специфической кардиомиопатии. В развитии надпочечниковой недостаточности при ГРС играют роль присоединение тяжелой бактериальной инфекции, активация медиаторов воспалительного ответа и усиление действия эндогенных вазоконстрикторов.

В 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС для пациентов с ЦП, что существенно снижает частоту ложноположительных диагнозов ГРС. В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют две формы ГРС.

Использование вазоконстрикторов (терлипрессина) в сочетании с альбумином значительно снижает проявления ГРС 1-го типа и позволяет провести *трансплантацию печени* (ТП), которая является методом выбора для этой категории больных.

**Заключение.** ГРС является грозным осложнением острых и хронических заболеваний печени. В развитии циркуляторной дисфункции при ГРС, помимо периферической вазодилатации, значительное место отводится сердечной и надпочечниковой недостаточности. Выделены новые диагностические критерии ГРС для больных ЦП. Применение терлипрессина и альбумина повышает выживаемость пациентов с ГРС и позволяет провести ТП.

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром, патогенез, диагностика, лечение.

**The aim of review.** To present modern concept on pathogenesis, up-to-date diagnostic criteria and approaches to treatment of *hepatorenal syndrome* (HRS).

**Original positions of the review.** At the last years in pathogenesis HRS, the role of cardiac and adrenal incompetence is discussed along with «classical hypothesis of peripheral vasodilation». It is shown, that in patients with HRS no adequate enhancement of *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) and *sympathetic nervous system* (SNS) activity is observed, that is related to development of specific cardiomyopathy at *liver cirrhosis* (LC). In development of adrenal failure at HRS addition of severe bacterial infection, activation of inflammatory mediators and activation of endogenous vasoconstrictors effects play a role.

In 2005 in San Francisco new HRS diagnostic criteria for LC patients were proposed, that essentially reduces rate of false-positive HRS diagnostics. In relation to clinical severity and prognosis two HRS forms are defined.

Application of vasoconstrictors (terlipressin) in combination to albumin considerably reduces severity of HRS of the 1-st type and allows to carry out *liver transplantation* (LT) which is a method of choice for these patients.

**Conclusion.** HRS is dreadful complication of acute and chronic liver diseases. In development of circulatory dysfunction at HRS, besides peripheral vasodilation, cardiac and adrenal failure play a major role. New diagnostic HRS criteria for LC patients are defined. Application of terlipressin and albumin increases survival rate of HRS patients and allows to carry out LT.

**Key words:** hepatorenal syndrome, pathogenesis, diagnostics, treatment.

**Г**епаторенальный 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 чем 100 лет назад. В 1863 г. А. Flint наблюдал тяжелых больных ЦП с асцитом и олигурией, при аутопсии у которых почки были интактны. В экспериментах на животных М. Pavlow (1893) отмечал возникновение альбуминурии после наложения портокавального анастомоза. В 1911 г. Р. Clairmont и соавт., так же как F. Steinthal (1911), впервые доложили о поражении почек с летальным исходом, последовавшим 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. Р. 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 — токсического, инфекционного, связанного 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 пересадки печени.

К заболеваниям печени, при которых наиболее часто развивается ГРС, относятся:

- цирроз, особенно алкогольный, при наличии асцита и диуретической терапии, печеночной энцефалопатии, пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения;
- фульминантная печеночная недостаточность;
- острые вирусные гепатиты;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- метастатическое поражение печени;
- гемигепатэктомия;
- острая жировая печень беременных.

## Патогенез ГРС

Патогенез ГРС — это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазо-

дилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение 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 *артериальное давление* (АД) на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция *ренин-ангиотензин-альдостероновой* (РААС) и *симпатической нервной систем* (СНС) обеспечивает повышение АД до нормальных величин.

Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (в результате 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 уровня сывороточного креатинина — основному симптому ГРС.

Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов является не единственным механизмом 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 E<sub>2</sub>, метаболит простагландина — 6-кетопростагландин F<sub>1α</sub>, калликреин. С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F<sub>2</sub>-изопростанов, адеозина, 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 с участием больных ЦП без азотемии с или без асцита, в ходе которых установлено, что ГРС развивался в условиях низкого ОПСС и повышенного сердечного выброса, обусловленного чрезвычайно

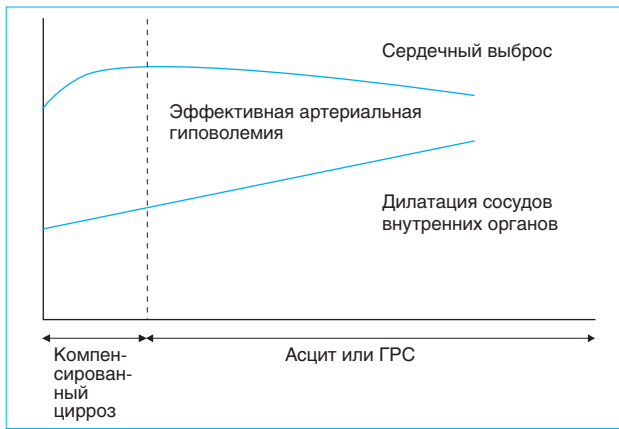


Рис. 1. Модифицированная гипотеза периферической вазодилатации: снижение объема артериальной крови при циррозе происходит как вследствие прогрессирования дилатации артерий внутренних органов, так и за счет снижения сердечного выброса

высокой активностью РААС и СНС. Эти выводы были экстраполированы на всю популяцию пациентов с декомпенсированным ЦП, однако согласно данным нескольких последних исследований у пациентов с ГРС отмечалось достоверное снижение сердечного выброса по сравнению с больными без ГРС [28, 46]. Высказано предположение, что циркуляторная дисфункция, имеющая место при ГРС, обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. Результаты двух исследований L. Ruiz-del-Arbol и соавт. [40, 41] подтвердили это предположение. Было показано, что у пациентов с ГРС не наблюдается адекватного усиления активности РААС и СНС, повышения ЧСС и величины сердечного выброса (рис. 1). Как предполагают некоторые ученые, 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 вызвано снижением венозного возврата к сердцу [29], а нарушение хронотропной функции – подавлением  $\beta$ -адренорецепторов, обусловленным хронической гиперстимуляцией СНС.

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

Немаловажное значение в патогенезе ГРС придается надпочечниковой недостаточности.

Отмечены 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 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 нормальное функционирование надпочечников обеспечивает адекватный ответ на действие эндогенных вазоконстрикторов.

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

### Клиника и диагностика ГРС

На первом этапе диагностики 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 падение СКФ может сопровождаться нормальным или незначительно повышенным уровнем сывороточного креатинина. Подобным же образом концентрация продуцируемой печенью мочевины может быть снижена при печеночной недостаточности.

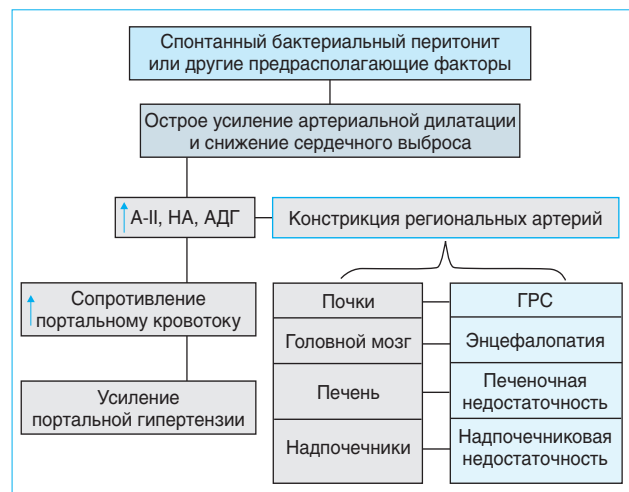


Рис. 2. ГРС – часть синдрома мультиорганной недостаточности.

А-II – ангиотензин II, НА – норадреналин, АДГ – антидиуретический гормон

Эти особенности белкового обмена у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени часто приводят к постановке ложноотрицательных диагнозов [8, 38, 44]. С учетом сказанного было решено выставить диагноз ГРС при подъеме уровня сывороточного креатинина выше 1,5 мг/дл [4, 42].

На втором этапе диагностического поиска осуществляется 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, портальной гипертензией и фульминантной печеночной недостаточностью.

2. Низкая СКФ (повышение уровня 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 указаний на гиповолемию, обусловленную патологией ЖКТ (неукротимая рвота, диарея) или почек (потеря жидкости более 500 г/день в течение нескольких суток 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.

#### **Малые критерии:**

1. Снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут.

2. Концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л.

3. Содержание натрия в сыворотке крови менее 130 мэкв/л.

4. Осмолярность мочи больше осмолярности сыворотки крови (коэффициент выше 1,3).

5. Отсутствие гематурии (менее 50 эритроцитов в поле зрения).

Для постановки диагноза ГРС требовалось наличие всех больших критериев. Малые критерии были не обязательны, но желательны для постановки диагноза ГРС.

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

– цирроз печени с асцитом;

– уровень сывороточного креатинина более 133  $\mu\text{моль/л}$  (1,5 мг/дл);

– отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (достижения уровня  $\leq 133 \mu\text{моль/л}$ ) после 2-дневной, как минимум, отмены диуретиков и введения альбумина – рекомендуемая доза 1 г на 1 кг массы тела в день (до максимальной дозы 100 г/день);

– отсутствие шока;

– отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств;

– отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией, микрогематурией и/или соответствующей УЗ-картиной.

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, снижение содержания натрия в моче и повышение ее осмолярности, продемонстрированные при остром тубулонефрозе у пациентов с ЦП и асцитом, обусловили 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 ставился при исключении всех остальных возможных причин почечной недостаточности у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени – преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности, а также «псевдогепаторенально» синдрома.

Дегидратация с уменьшением *объема циркулирующей крови* (ОЦК) – кровотечение, терапия диуретиками, парацентез, 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 рекомендуется проводить возмещение жидкости путем внутривенного введения альбумина.

При исключении первичных заболеваний почек (гломерулопатия, 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 вторичными повреждениями почек, которые могут различаться по степени тяжести, прогнозу и вызывать определенные сложности при проведении дифференциальной диагностики. Установлены следующие формы вторичного поражения почек при заболеваниях гепатобилиарной системы.

**Клубочковые заболевания почек:**

1. Нарушения их функции при острых вирусных гепатитах.
2. Иммунокомплексный нефрит при хронических вирусных гепатитах В и С.
3. Гломерулосклероз при циррозах:
  - мезангиальная форма;
  - IgA нефропатия;
  - мембранозно-пролиферативная 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.

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

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

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

В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности мы ориентируемся на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина. L. Caregato и соавт. сравнивали клубочковую фильтрацию почек по клиренсу инулина и клиренсу креатинина.

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

<p><b>1. Врожденные нарушения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– поликистоз печени и почек;</li> <li>– врожденный фиброз печени.</li> </ul> <p><b>2. Метаболические заболевания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гемохроматоз;</li> <li>– сахарный диабет;</li> <li>– острая интермиттирующая порфирия;</li> <li>– амилоидоз;</li> <li>– эклампсия;</li> <li>– синдром Рея;</li> <li>– гликогеноз 1-го типа;</li> <li>– тирозинемия;</li> <li>– болезнь Вильсона.</li> </ul> <p><b>3. Системные заболевания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ревматоидный артрит;</li> <li>– системная красная волчанка;</li> <li>– саркоидоз.</li> </ul> <p><b>4. Инфекции:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– лептоспироз;</li> <li>– желтая лихорадка;</li> <li>– малярия;</li> <li>– болезнь легионеров;</li> <li>– сепсис;</li> <li>– вирусные гепатиты.</li> </ul>	<p><b>5. Циркуляторные нарушения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– шок;</li> <li>– сердечная недостаточность.</li> </ul> <p><b>6. Интоксикации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гипертермия;</li> <li>– микотоксины;</li> <li>– змеиный яд;</li> <li>– химические (тетрахлорид углерода, сульфат меди, хром, свинец, метанол, трихлорэтилен);</li> <li>– эндотоксины.</li> </ul> <p><b>7. Медикаменты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– галотан;</li> <li>– сульфаниламиды;</li> <li>– парацетамол;</li> <li>– тетрациклины;</li> <li>– ипрониазид.</li> </ul> <p><b>8. Опухоли:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гипернефрома;</li> <li>– метастазы.</li> </ul> <p><b>9. Экспериментальная модель:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– недостаточность холина.</li> </ul>
---	--

на у 56 больных ЦП [8]. Клиренс инулина считается «золотым стандартом» для оценки СКФ. У 29 обследованных больных ЦП по клиренсу инулина СКФ составила  $106 \pm 34$  мл/мин, у 27 —  $56 \pm 19$  мл/мин. В 1-й группе показатели клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина соответствовали клиренсу инулина, в то время как во 2-й группе примерно у половины пациентов 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 артериального русла почек. При обследовании 180 больных ЦП без азотемии оказалось, что у 76 из них данный показатель был значительно превышен, у 104 соответствовал норме. В 1-й группе дисфункция почек (повышение уровня креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) развилась у 55% пациентов, ГРС — у 26%. Во 2-й группе при нормальном показателе сопротивления артериального русла почек дисфункция отмечена у 6% больных, ГРС — у 1%; результаты по сравнению с 1-й 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 два типа ГРС.

**1-й тип** — острый, быстро прогрессирующий. Диагностика основывается на 2-кратном увеличении концентрации креатинина сыворотки крови с достижением уровня более 2,5 мг/дл или снижении клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее 20 мл/мин в течение двух и менее недель. ГРС 1-го типа часто встречается при ЦП алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, при фульминантной печеночной недостаточности, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии. В половине случаев симптомы ГРС 1-го типа развиваются спонтанно, в 15–30% — при наличии *спонтанного бактериального перитонита* (СБП), в 10–15% — после парацентеза с эвакуацией значительного количе-

ства жидкости без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз у таких больных достаточно серьезный, летальность в течение 2 нед 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. Основной клинический синдром при ГРС 2-го типа — рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у пациентов с ГРС 1-го типа, но хуже, чем в общей популяции больных ЦП с асцитом [4].

## Лечение ГРС

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 оптимального питания, заместительной терапии (мультивитаминами, микроэлементами, аминокислотами с разветвленной цепью, эссенциальными фосфолипидами и др.), поддерживающей программой (снижение эндотоксинемии с помощью лактулозы, влияние на синтез мочевины орнитин аспаратом и т. д.), а также другими мероприятиями — все это оправдано 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 эффективным при лечении ГРС 1-го типа является внутривенное введение вазоконстрикторов (вазопрессина, орнипрессина, терлипрессина, норадреналина) или комбинация перорального применения мидодрина ( $\alpha$ -агониста) с внутривенным или подкожным введением октреотида (синтетический аналог соматостатина) в течение 1–3 нед. По данным ретроспективного исследования, проведенного французскими учеными при изучении группы из 99 пациентов с 1-м типом ГРС, получавших терапию терлипрессином (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 больным удалось провести *трансплантацию печени* (ТП).

В двух пилотных исследованиях было показано, что процент обратного развития 1-го типа

ГРС в группе получавших только терлипрессин был значительно ниже, чем у получавших комбинацию терлипрессина с альбумином [13, 15]. Полагают, что положительный эффект альбумина связан не только со способностью повышать ОЦК, но и с прямым вазоконстрикторным действием.

Недавно завершились рандомизированные контролируемые исследования, сравнившие эффективность использования альбумина и его комбинации с терлипрессинем при лечении больных с ГРС 1-го типа. Сочетанное применение препаратов способствовало обратному развитию ГРС в 44% случаев, использование только альбумина – в 9% ( $p=0,017$ ) [34]. В другом исследовании при комбинированной терапии обратное развитие ГРС наблюдалось в 34%, при лечении альбумином и плацебо – в 13% ( $p=0,008$ ) [43]. Выживаемость больных через 3 мес по результатам первого исследования составила 27 и 19%, второго исследования – 48% в обеих группах. Независимыми факторами, определяющими выживаемость, явились реакция на лечение, степень и стадия цирроза по классификации MELD  $\leq 27$  ( $p=0,003$  и  $0,002$  соответственно) [34, 43].

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

Данные небольших рандомизированных контролируемых исследований пациентов с 1-м и 2-м типами ГРС показали, что не менее эффективным и безопасным вазоконстриктором, чем терлипрессин, является норадреналин [2]. Но 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 ч. Если уровень креатинина не снижается более чем на 30% в течение 3 дней, ее необходимо удвоить. Максимальная доза терлипрессина не определена, однако полагают, что если пациент не ответил на прием 12 мг в день, то дальнейшее увеличение дозы бесполезно. Введение альбумина начинают с 1 г на 1 кг массы тела, доводя до 20–40 г/день. Рекомендуется также проводить параллельное мониторирование центрального венозного давления. Лечение пациентов, ответивших на терапию, должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина (менее 1,5 мг/дл).

*Система MARS (альбуминопосредованная гемофильтрация).* Опубликованы результаты трех пилотных исследований, целью которых было оценить влияние применения системы MARS на течение ГРС 1-го типа [9, 27, 35]. Поскольку при проведении этого вида гемофильтрации не измерялась СКФ, определить действие MARS на почечную функцию было невозможно.

Снижение концентрации креатинина, наблюдавшееся во всех случаях, могло быть обусловлено диализом. Вместе с тем было обнаружено очевидное положительное влияние на системную гемодинамику и течение печеночной энцефалопатии. Выживаемость после первого и после третьего месяца терапии MARS составила 41 и 34% соответственно.

*Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS).* Результаты проведения TIPS при 1-м типе ГРС были оценены в трех пилотных исследованиях [7, 24, 52]. В первом исследовании TIPS было выполнено у 14 пациентов, которым не могла быть проведена ТП [7]. При этом 3-, 6- и 12-месячная выживаемость составила 64, 50 и 20% соответственно. Во втором исследовании отмечалось значительное снижение уровня сывороточного креатинина у 6 из 7 больных и обратное развитие ГРС – у 4 [24]. У пятерых развился эпизод печеночной энцефалопатии. После первого месяца выжили 5 человек, после 3 мес – только двое. Третье исследование включало 14 больных, получавших терапию вазоконстрикторами и альбумином [52]. Из 10 пациентов, у которых наблюдалось обратное развитие ГРС, у 5 было проведено TIPS. Во всех случаях наблюдалось восстановление СКФ, в последующие 6–30 мес больные 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.

*Ортопическая трансплантация печени.* ТП является терапией выбора для всех пациентов с тяжелым циррозом, в том числе для тех, у которых развился ГРС. Необходимо помнить, что сразу после трансплантации может наблюдаться дальнейшее нарастание дисфункции почек и многим больным понадобится проведение гемодиализа (35% пациентам с ГРС и 5% без него) [20]. Однако через 48–96 ч после ТП СКФ начинает расти, достигая к 1–2-му месяцу уровня 30–40 мл/мин. Гемодинамические и нейрогуморальные сдвиги, ассоциированные с ГРС, исчезают в течение первого месяца после операции и у больных восстанавливается нормальная экскреция натрия и воды. Несомненно, у пациентов с ГРС, перенесших ТП, развивается больше осложнений в послеоперационный период, они проводят больше дней в блоке интенсивной терапии, для них характерна более высокая внутрибольничная летальность по сравнению с пациентами без ГРС. Однако трехлетняя выживаемость у этих больных около 60%, что не намного меньше, чем у пациентов без ГРС (70–80%) [19].

Есть проблема проведения ТП пациентам с 1-м типом ГРС: в связи с большим числом смертельных исходов большинство из них не доживают до

этой процедуры, несмотря на то, что данная категория больных находится в первой строке листа ожидания указанной операции. 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 со 2-м типом ГРС в большинстве случаев может быть проведена ТП. Основной проблемой у них 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 таких больных. Как правило, при прекращении терапии отмечалось обратное развитие синдрома [48]. Считается, что именно высокая частота эпизодов повторного развития ГРС 2-го типа делает применение вазоконстрикторов у этих пациентов 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]. В обоих исследованиях у большинства пациентов продемонстрировано снижение уровня креатинина, повышение клиренса креатинина, а также четкая положительная динамика лечения асцита. 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 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, нестероидные противовоспалительные препараты), и всех мероприятий, которые могут привести к снижению ОЦК. При лечении асцита требуется разумное применение диуретиков. Не следует забывать, 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 применение его после значительного парацентеза (8 г 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 спонтанного бактериального перитонита, наиболее часто приводящего к развитию ГРС 1-го типа, путем длительного перорального приема 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 пациентам внутривенно вводился альбумин в дозе 1,5 мг/кг в день постановки диагноза и 1 г/кг через 48 ч, при этом лишь в одном случае развился ГРС 1-го типа, ассоциированный с СБП.

Представляют интерес результаты исследования, в котором пациентам с тяжелым острым алкогольным гепатитом с прогностическим показателем Мадррея  $\geq 32$  назначался ингибитор фактора некроза опухоли пентоксифиллин (400 мг в день), что привело к снижению частоты возникновения ГРС (8% в группе пентоксифиллина против 35% в группе плацебо) и уменьшению внутрибольничной летальности (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.

### Список литературы

1. *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. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
2. *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. – Vol. 47. – P. 499–505.
3. *Alessandria C., Venon W.D., Marzano A.* et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 1363–1368.
4. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L.* et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P.164–176.
5. *Bendtsen F., Schifter S., Henriksen J.H.* Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 118–123.
6. *Benoit J.N., Granger D.N.* Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension // *Semin. Liver Dis.* – 1986. – Vol. 6. – P. 287–298.

7. *Breising K.A., Textor J., Perz J.* et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 166–167.
8. *Caregaro L., Menon F., Angeli P.* et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 201–205.
9. *Catalina M.V., Barrio J., Anaya F.* et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure // *Liver Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 39–43.
10. *Conn H.O.* A rational approach to the hepatorenal syndrome // *Gastroenterology*. – 1973. – Vol. 65. – P. 321–340.
11. *Epstein M.* Renal prostaglandins and the control of renal dysfunction in liver disease // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80. – P. 46–61.
12. *Fernandez J., Escorsell A., Zabalza M.* et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1288–1295.
13. *Fernandez J., Monteagudo J., Bargall X.* et al. A randomized unblinded pilots study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 627–634.
14. *Fernandez J., Nasava M., Planas R.* et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 818–824.
15. *Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C.* Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 384–390.
16. *Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J.* et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 97. – P. 1304–1312.
17. *Gines A., Escorsell A., Gines P.* et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 229–236.
18. *Gines P., Arroyo V.* Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 588–590.
19. *Gonwa T.A., Klintmalm C.B., Levy M.* et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 59. – P. 361–365.
20. *Gonwa T.A., Morris C.A., Goldstein R.M.* et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patient with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients // *Transplantation*. – 1991. – Vol. 51. – P. 428–430.
21. *Goyal R.K., Hirano I.* Mechanisms of disease: the enteric nervous system // *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 // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 90. – P. 687–694.
23. *Guevara M., Bru C., Gines P.* et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 28. – P. 39–44.
24. *Guevara M., Gines P., Bandi J.C.* et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 416–422.
25. *Gupta S., Morgan T.R., Gordan G.S.* Calcitonin gene-related peptide in hepatorenal syndrome: a possible mediator of peripheral vasodilatation // *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 // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1932. – Vol. 55. – P. 570–580.
27. *Jalan R., Sen S., Steiner C.* et al. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 24–31.
28. *Lebrech D., Kotelanski B., Cohn J.N.* Splanchnic hemodynamic factors in cirrhosis with refractory ascites // *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 // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 1089–1091.
30. *Ma Z., Lee S.S.* Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 451–459.
31. *Maroto A., Gines A., Arroyo V.* et al. Brachial and femoral artery blood-flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17. – P. 788–793.
32. *Maroto A., Gines A., Salo J.* et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 839–844.
33. *Martin P.Y., Gines P., Schrier R.W.* Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 533–541.
34. *Martin-Llahi M., Pepin M.N., Guevara G.* et al. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 82.
35. *Mitzner S.R., Stange J., Klammt S.* et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 276–286.
36. *Moreau R., Durand F., Poynard T.* et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 923–930.
37. *Nunnenbruch W.* Das hepatorenale Syndrom // *Verh. Dtsch. Inn. Med.* – 1939. – Vol. 51. – P. 341–358.
38. *Papadakis M.A., Arief A.I.* Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: prospective study // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 945–952.
39. *Platt J.F., Elis J.H., Rubin J.M.* et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 362–369.
40. *Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C.* et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 439–447.
41. *Ruiz-del-Arbol L., Uman J., Fernandez J.* et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 1210–1218.
42. *Salerno F., Gerbes A., Gines P.* et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1310–1318.
43. *Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G.* A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 44. – P. 694.
44. *Sherman D.S., Fish D.N., Teitelbaum I.* Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 269–278.
45. *Sort P., Navasa M., Arroyo V.* et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial perito-

- nititis // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 403–409.
46. *Tristani F.E., Cohn J.N.* Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion // J. Clin. Invest. — 1967. — Vol. 46. — P. 1894–1906.
47. *Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C.* et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 673–681.
48. *Uriz J., Gardenas A., Sort P.* et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 43–48.
49. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintains of chronic portal-hypertension // Am. J. Physiol. — 1983. — Vol. 244. — P. 52–57.
50. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 1120–1126.
51. *Wiest R., Groszmann R.J.* Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19. — P. 411–426.
52. *Wong F., Pantea L., Shinderman K.* Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome // Hepatology. — 2004. — Vol. 40. — P. 55–64.