

УДК 616.36-004-06:[616.149-008.341.1+616.61-008.64

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

А. Г. Манжалій, Т. Д. Никула

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Резюме. Гепаторенальний синдром (ГРС) – патологічний стан, що проявляється функціональною нирковою недостатністю без органічних змін нирок на тлі гострої печінкової недостатності (ПН) або некомпенсованого цирозу печінки (ЦП) з асцитом. **Типи, ключові ознаки. Діагностика. Лікування.**

Ключові слова: гепаторенальний синдром, цироз печінки, асцит, терліпресин.

Гепаторенальний синдром (ГРС) – патологічний стан, що проявляється функціональною нирковою недостатністю без органічних змін нирок на тлі гострої печінкової недостатності (ПН) або некомпенсованого цирозу печінки (ЦП) з асцитом [8].

У хворих на ЦП ГРС може виникнути за двома типами. ГРС I типу виникає спонтанно, або внаслідок ускладнень, таких як спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), кровотеча, велике хірургічне втручання, після об'ємного парацентезу, передозування кров'яного русла альбуміном. ГРС I типу – це важкий стан, який розвивається швидко. При ньому показники креатиніну, як правило, перевищують 220 мкмоль/л, клубочкова фільтрація зменшується на 50% від початкової з добовим рівнем менше 20 мл/хв, спостерігається прогресуюча артеріальна гіпотензія. Без лікування або трансплантації печінки виживаність хворих з ГРС I типу складає не більше 2 тижнів [1, 8, 9].

ГРС, який розвивається за II типом, виникає у пацієнтів із декомпенсацією цирозу поступово і може бути результатом резистентного асциту. Ниркова недостатність у таких хворих проявляється менше. Креатинін сироватки не перевищує 220 мкмоль/л, відмічається помірна артеріальна гіпотензія. Прогноз

сприятливіший, ніж при ГРС I типу. Проте у хворих на ГРС II типу може розвинутися ГРС I типу [3, 8].

Предиктори розвитку ГРС: резистентний асцит; швидкий рецидив асциту після парацентезу; інтенсивна діуретична терапія; зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі; підвищення рівня сироваткового креатиніну, азоту та сечовини при осмоляльності крові нижче, ніж сечі; прогресуюче зниження клубочкової фільтрації; гіпонатріємія; СБП; високий рівень реніну плазми крові та відсутність гепатомегалії. Як правило, відзначається систолічна артеріальна гіпотензія (менше 80 мм рт. ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на ЦП може інфекція (приблизно у 50% хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну та хірургічні втручання [4, 8, 17].

Також загроза розвитку ГРС є значною, якщо рівень сироваткового білірубіну становить більше 68 мкмоль/л, а сироваткового креатиніну – більше 88 мкмоль/л. Прийом алкоголю, що провокує посилення ПН, та розвиток гострого гепатиту є чинниками ризику виникнення ГРС. Елетролітний дисбаланс, холестаза, порушення трофологічного статусу та прийом нефротоксичних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних засобів, також є чинниками ризику ГРС. Найчастіше розвитку ГРС сприяє швидкий прогрес ПН, що виникає внаслідок гострої шлунково-кишкової кровотечі та парацентезу [8, 11, 17]. Після появи асциту ГРС I типу розвивається у 18% хворих на ЦП упродовж 1 року та ГРС II типу – у 39% хворих за 5 років. При гострій ПН без попередньої патології печінки ГРС виникає майже у 50% хворих [8, 9, 17, 18].

В основі розвитку ГРС лежить збіднення ниркового кровообігу через вазоконстрикцію ниркових судин і вазодилатацію більшості паренхіматозних органів. Морфологічно нирки при ГРС майже не змінені, за винятком скорочення мезангіальних клітин. Сучасні пояснення незбалансованого кровопостачання ґрунтуються на численних дослідженнях показників рівнів вазоконстрикторів і вазодилататорів у регіонарних кровоносних руслах [3, 6, 24].

У хворих на ЦП у крові збільшується рівень глюкагону, який пригнічує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів та

ангіотензину II, що призводить до вазодилатації та зменшення системного артеріального тиску. У відповідь на це нирки компенсаторно збільшують продукцію вазоконстрикторів, які на початкових стадіях захворювання компенсують системну гіпотонію, але при прогресуванні ПН та розвитку ускладнень ЦП, виникає стійка ренальна вазоконстрикція. Дефіцит кровопостачання нирок призводить до ще більшого викиду вазоконстрикторів у систему кровообігу. Системна вазодилатація патологічно активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), наслідком чого виникає опосередкований ангіотензином II спазм еферентних артеріол ниркового клубочка. Тому при помірній гіпоперфузії нирок клубочкова фільтрація зберігається [27].

Крім РААС, реакцією на системну гіпотонію є збільшення секреції вазопресину – антидіуретичного гормону (АДГ). Останній через V_1 -рецептори спричиняє вазоконстрикцію (більшою мірою, внутрішніх органів, аніж ниркову), а через V_2 -рецептори збільшує каналцеву реабсорбцію води, що призводить до розвитку ще одного з проявів прогресуючого ЦП із резистентним асцитом - дилуційної гіпонатріємії [8, 19].

Таким чином, активація РААС, симпатичної нервової системи та збільшення секреції АДГ є **гомеостатичною відповіддю**, спрямованою на забезпечення адекватного кров'яного тиску в пацієнтів із ЦП [24].

Дослідницькою групою з вивчення ГРС Міжнародного асцитичного клубу опубліковано такі **діагностичні критерії ГРС** (Salerno , 2007 р.):

- наявність ЦП з асцитом,
- рівень сироваткового креатиніну більше 133 мкмоль/л,
- не відмічається зниження сироваткового рівня креатиніну нижче 133 мкмоль/л після дводенної відміни діуретиків на тлі інфузійної терапії альбуміном (рекомендована доза альбуміну – 1 г/кг маси тіла на добу до максимальної 100 г/добу),
- відсутність інших причин для розвитку ниркової недостатності: шок, сепсис, поліорганна недостатність, гіповолемія внаслідок екстрауренальних втрат, використання нефротоксичних агентів,

- відсутність паренхіматозних захворювань нирок, що проявляються протеїнурією більше 500 мг/день, мікрогематурією (більше 50 еритроцитів у полі зору) та/або змінами структури та судинної архітекtonіки нирок на УЗД [18].

Отже, критеріями діагностики ГРС є: підвищений рівень креатиніну в крові, обов'язково гіпонатріємія, може бути помірна гіперкаліємія. Аналіз сечі без суттєвих патологічних змін.

Відсутність діуретичної відповіді на введення рідини є загальною для ГРС і гострого канальцевого некрозу, що знижує цінність цього діагностичного критерію. При гострому канальцевому некрозі концентраційна функція нирок – низька, підвищується екскреція натрію з сечею. Стан є потенційно зворотним. Підтверджує діагноз ГРС позитивна відповідь на введення вазоконстрикторів з альбуміном [8, 18].

Тому найчастіше ГРС доводиться диференціювати з гострим тубулярним некрозом (ГТН), нефритом, важкими ендо- та екзогенними інтоксикаціями (сепсис, лептоспіроз, холангіт, отруєння гепатонекротоксинами), гіперазотемією та олігоанурією при декомпенсації серцевої недостатності. Деякі хвороби мають одночасно прояви ураження як печінки, так і нирок: амілоїдоз, саркоїдоз, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, неалкогольний стеатогепатит при цукровому діабеті, полікістозна хвороба, шоківий стан ("шокова" печінка, "шокова" нирка), сепсис, поліорганна недостатність [6, 7, 8].

Вченими з Білорусії [2] було зроблено ретроспективне дослідження, в якому співставлялися дані морфологічного дослідження нирок у пацієнтів, померлих від ЦП, із прижиттєвими клінічними даними, що характеризують ниркову недостатність.

Для вивчення факторів ризику та оцінки поширеності варіантів пошкодження нирок у стаціонарних хворих на ЦП, які померли, був зроблений ретроспективний аналіз 142 медичних карт (за 2008-2010 рр.), А також 70 секційних випадків за даними архіву служби медичних судових експертиз [2].

Як показав аналіз посмертного морфологічного дослідження, в 96 випадках (45,3%; 95% довірчий інтервал (ДІ): 38,5-52,3) мав

місце ГТН, в тому числі серед пацієнтів, які померли в стаціонарі - у 70 (49, 3%; 95% ДІ: 40,8-57,8), амбулаторних – у 26 (37,1%; 95% ДІ: 25,9-49,5). Такі результати демонструють високу поширеність серед померлих пацієнтів на ЦП саме варіантів структурного пошкодження нирок [2].

Науковці показали, що з 70 випадків ОТН, виявлених на аутопсії, в 54 (77%) при житті був діагностований ГРС, в 11 (16%) – хронічний пієлонефрит або інтерстиціальний нефрит. Встановлено, що у 5 (7%) пацієнтів з ГТН при біохімічному дослідженні крові порушення азотовидільної функції нирок не виявлялися, що, можливо, було обумовлено ступенем і поширеністю ГТН. Фактично така ситуація відображає інтерпретацію азотемії при відсутності даних морфологічного дослідження нирки. Тобто клінічно, відповідно до великими критеріями міжнародного клубу асциту, встановлювався ГРС, а морфологічно виявлявся ГТН. Встановлення причини гострого пошкодження нирок є важливою умовою і визначає тактику лікування. Дані білоруських вчених підтверджують поширеність ГТН з одного боку, і складність прижиттєвого розмежування структурного ураження нирок (ГТН) і функціонального (ГРС) [2, 26]. Відомі хороші результати після трансплантації печінки навіть у пацієнтів, які отримували ниркову замісну терапію. Однак прогноз виживання залежить все ж таки від форми пошкодження нирок – функціональне (наприклад, ГРС) або структурний (наприклад, гострий тубулярний некроз (ГТН) [2, 26].

Таким чином, майбутні дослідження повинні бути направлені на покращання методів неінвазивної діагностики ГРС у хворих на ЦП.

Метою при лікуванні ГРС має бути нормалізація гемодинаміки. Завданнями консервативного лікування є збільшення ОЦК та зменшення патологічної вазодилатації [5, 8, 15].

Покрокова терапія: 1) припинення введення діуретиків;
2) в/в введення альбуміну (початкова доза – 1 г/кг протягом 2 діб, максимально – 100 г/добу, потім 20-40 г/добу);
3) за необхідності – парацентез;
4) за відсутності діурезу 12 год. – проведення терапії на основі препаратів із групи системних вазоконстрикторів або діалізу [8, 21, 24].

Обґрунтуванням призначення системних вазоконстрикторів є вазодилатація судин паренхіматозних органів, що призводить до системної гіпотонії та, як наслідок, ниркової вазоконстрикції, зменшення перфузії нирок із усіма наслідками. Серед існуючих системних вазоконстрикторів перевага надається терліпресину – синтетичному аналогу вазопресину. Терліпресин зменшує портальну гіпертензію. Його в/в застосовують у вигляді монотерапії або в комбінації з альбуміном. Починають із 0,5 мг в/в кожні 4-6 год. За відсутності зменшення креатиніну, дозу поступово збільшують протягом кількох діб до 2,0 мг кожні 4-6 год. Максимальна добова доза – 12 мг. Максимальний термін лікування – 14 діб. Препарат значно зменшує депонування крові в паренхіматозних органах і покращує ниркову перфузію, що проявляється зниженням рівня сироваткового креатиніну до клінічно допустимих показників (близько 150-170 мкмоль/л) у 60-75 % випадків. Терапія терліпресином повинна бути припинена після 4 днів відсутності ефекту та може бути продовжена тільки тим пацієнтам, у яких є поліпшення ситуації – зниження сироваткового креатиніну до менше 170 мкмоль/л [10, 20, 23].

Оскільки терліпресин може спричиняти органну ішемію, він протипоказаний пацієнтам з ІХС та з облітеруючими захворюваннями периферійних судин і цереброваскулярною патологією. Під час терапії терліпресином обов'язково слід вчасно виявляти аритмії та ознаки абдомінальної чи церебральної ішемії. Якщо терліпресин є недоступним або протипоказаним, альтернативою може бути застосування інших вазоконстрикторів [4, 14].

Вазопресин: починають постійну інфузію з дози 0,01 Од/хв., за потребою поступово збільшуючи до 0,8 Од/хв. Титрування проводять до збільшення середнього АТ на 10 мм рт. ст. відносно початкового, або до досягнення значень більше 70 мм рт.ст.

Норадреналін. Проводять безперервну інфузію від 0,5 до 3, 0 мг/год. Титрують до збільшення середнього АТ на 10 мм рт. ст., відносно початкового, або до досягнення значень більше 70 мм рт. ст. [1, 8, 18].

Мідодрин + октреотид. Призначають по 2,5 мг 2-3 рази на добу перорально. Максимальна добова доза – 12,5 мг на добу.

Намагаються досягнути збільшення середнього АТ на 15 мм рт.ст. відносно початкового. Мідодрин застосовують разом з октреотидом, який призначають від 100 до 200 мкг п/ш 3 рази на день, або 25 мкг болюсно з наступним в/в введенням 25 мкг/год [8, 25].

ГРС часто буває наслідком кровотечі (гіповолемії) та інфекції, тому потрібне ефективне усунення цих чинників. Небезпечним є швидке введення концентрованого розчину альбуміну, що може призводити до суттєвого збільшення ОЦК та спричиняти набряк легень, особливо в пацієнтів із скомпрометованими легеньми та серцевими вадами чи недостатністю. Бажано під час інфузії вазоконстрикторів та альбуміну мати можливість контролювати центральний венозний тиск та обов'язково проводити оцінку в динаміці показників АТ, ЧСС, темпу діурезу та балансу рідини (введено – виведено) [12, 21, 22, 25].

Відомі критерії оцінки ефективності лікування ГРС. ГРС вважаєтьсявилікуваним (повна відповідь на лікування), якщо рівень сироваткового креатиніну стає нижче 133 мкмоль/л. Неповневилікування (часткова відповідь) розцінюється при перевищенні цього значення креатиніну (133 мкмоль/л) після лікування, але при цьому він складає не більше 50% від початкового рівня. Відсутність ефекту від терапії діагностується, якщо рівень сироваткового креатиніну нижче 133 мкмоль/л і більше 50% від початкового значення [12].

Накладання TIPS рекомендується як варіант лікування ГРС II типу у пацієнтів із резистентним асцитом, які потребують об'ємних парацентезів. Це покращує перебіг резистентного асциту та функції нирок, але не впливає на тривалість життя. У пацієнтів із ГРС I типу TIPS може поліпшити функцію нирок і тривалість життя. Існують дані про застосування TIPS як терапії першої лінії у пацієнтів із ГРС I типу. Однак TIPS не рекомендується накладати хворим із важкою ПН, що проявляється гіпербілірубінемією більше 85 мкмоль/л, із МНО (Міжнародне нормалізоване відношення) більше 2, бальною оцінкою за Child-Pugh більше 11, наявною печінковою енцефалопатією або важкою серцево-легеневою недостатністю [13, 25].

Рекомендується ізольована трансплантація печінки пацієнтам із ГРС I типу не пізніше 4-х тижнів від манифестації процесу, або трансплантація комплексу печінка-нирки пацієнтам, в яких ризик не відновлення функції нирок дуже високий [16].

Намагатися **попередити розвиток ГРС** потрібно щораз, коли для цього є реальні можливості, наприклад, при СБП слід призначити 20% розчин альбуміну з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла в день постановки діагнозу СБП і по 1 г/кг в наступні 2 доби. Це дозволяє знизити частоту розвитку ГРС від 30% до 10 % і покращує показники виживання. При прогресуванні алкогольного гепатиту призначення 400 мг/добу пентоксифіліну перорально протягом 1 міс. Зменшує частоту виникнення ГРС від 35 до 8%, а ризик смерті від 46 до 24% [12, 25].

Прогноз: без своєчасного патогенетичного лікування – несприятливий. Без застосування вазопресорів летальність при ГРС I типу наближається до 100% протягом 2 тижнів. Тривалість життя при ГРС II типу без трансплантації печінки – 6-12 міс., при трансплантації 5-річного терміну життя досягають 60% хворих [8, 14, 16].

Таким чином, ще потрібно вдосконалювати існуюче лікування і продовжувати пошук нових методик лікування та профілактики ГРС з метою підвищення тривалості життя хворих на ЦП з ГРС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Гепаторенальный синдром: практические рекомендации по диагностике и лечению // Журнал Альманах клинической медицины Вып. академии, 2004. — 96 с.
2. Лабудзинский Д.О., Д.И.Гавриленко, Е.М. Бака, Э.Г. Манжалий. Подход к терминальной стадии заболевания печени как к многогранной проблеме // Мат. конф. Европейской организации по изучению печени (EASL) // Здоров'я України.- 2015.- №4 (38). - С. 44-46.
3. Лопаткина Т.Н., Краснова Т.Н. Поражение почек при хронических заболеваниях печени // Клиническая гепатология. - 2016. - № 3. — С. 15-21.

4. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- 2015.- №2 — С. 11-17.

5. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Мазурчик Н.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипрессином) // Клиническая фармакология и терапия.- 2005.

6. Пиманов С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома // СопвШит Medicum. Гастроэнтерология. — 2008. - №8. - С. 67—72.

7. Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. и др. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина // Клиническая фармакология и терапия.- 2009.- № 18 (4).

8. Стельмащук В.П. Гепаторенальный синдром. // Рациональна фармакотерапія хронічних захворювань печінки. Довідник для практикуючих лікарів. Під загальною редакцією Щербиніної М.Б. – К.: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України». – 2015. - С.292-301.

9. Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M., Restuccia T., Jimenez W., Arroyo V., et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation // Hepatology.- 2015.- Vol. 41.- P/ 1282-1289.

10. Angeli P. Terlipressin for Hepatorenal syndrome: Novel strategies and future perspectives // Front. Gastrointest. Res.- 2011.-Vol. 28.- P. 189–97.

11. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20 (Suppl. 3). — P. 44–46.

12. Boyer T.D., Sanyal A.J., Garcia-Tsao G., et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics // J. Hepatol. – 2011.- Vol. 55.- P. 315–321.

13. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 460–467.

14. Gines P., Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome // Hepatology.- 2002 Vol. 36.- P. 504-506.

15. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.*- 2012.- (9):CD005162.

16. Gonwa T.A., Klintmalm C.B., Levy M., et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation // *Transplantation.* – 2015. – Vol. 59. – P. 361–365.

17. Martinez M.O., Harlan S., Renuga V., et al. Hepatorenal Syndrome: Are We Missing Some Prognostic Factors? // *Dig. Dis. Sci.* - 2011.

18. 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, Vol.56.- P. 1310-1318.

19. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Marie C., et al. Angiotensin is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor // *Mas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2003.- Vol. 100.- P. 8258-8263.

20. 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.

21. Srivastava S., Madan K., Prakash S., et al. A Randomized Controlled Trial of Terlipressin and Albumin Versus Albumin, Low Dose Dopamine and Frusemide in Hepatorenal Syndrome // *J. Clin. Exp. Hepatol.*- 2011.- Vol. 1 (Suppl. 1).- P. 23–24.

22. 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.

23. Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials // *Am. J. Kidney Dis.*- 2011.- Vol. 58.- P. 928.

24. Wadei H.M., Mai M.L., Ahsan N., Gonwa T.A. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*- 2006.- n. 1.- P. 1066-1079.

25. 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.

26. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 711-719. [Medline].

27. Wu X.X., Zheng Z.X., Liu Z.L., et al. Correlative study between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and hepatorenal syndrome. 2005; 17(2): 121-123.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Манжалий Э. Г., Никула Т. Д.

(Киев)

Определение понятия: ГРС — патологическое состояние, которое проявляется функциональной почечной недостаточностью без органических изменений почек на фоне острой печеночной недостаточности и причины гепаторенального синдрома **Типы, основные признаки. Патофизиология. Лечение.**

SUMMARY

HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Manzhalii E.G., Nykula T.D.

(Kyiv)

Definition and causes of hepatorenal syndrome (HRS). **Pathophysiology** of HRS. **Risk factors, diagnosis and prognosis** of HRS. **Management** of patients. HRS is a pathological condition, which manifests itself by a functional renal insufficiency without organic kidney changes against the background of acute liver failure or cirrhosis of the liver with ascites. **Types, key signs. Management.**