



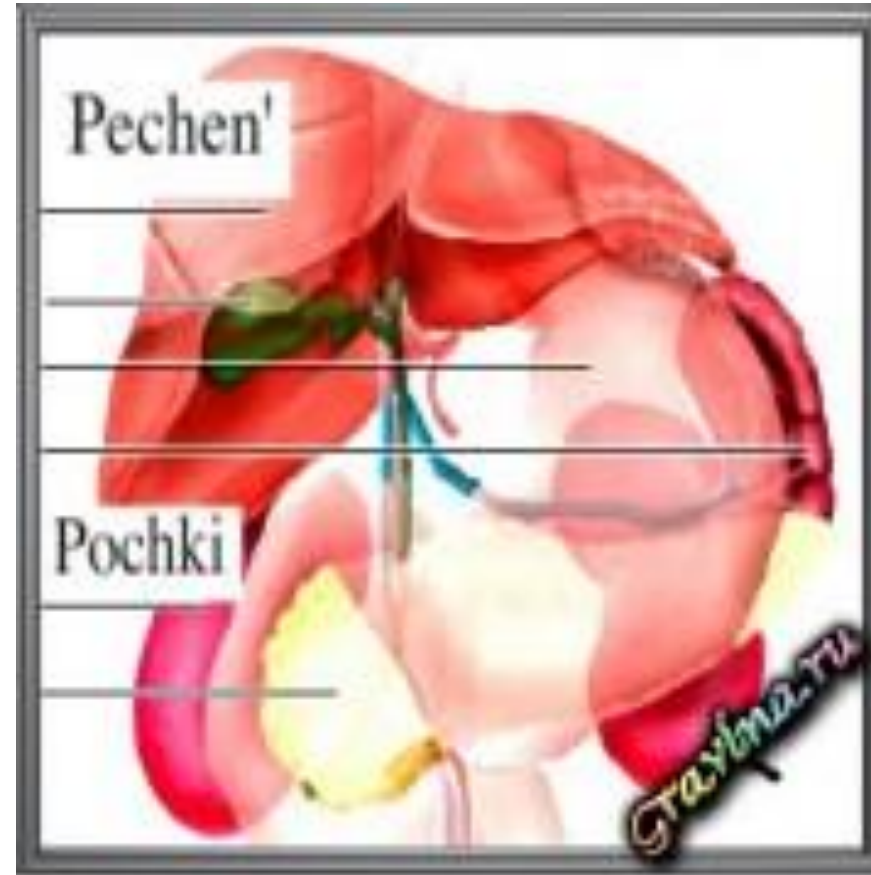
Гепаторенальный синдром

История

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 1911 г. Р. Clairmont и F. Steinthal 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»

Термин
«гепаторенальный
синдром» был пред-
ставлен 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»



Определение

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.

Заболевания печени, при которых наиболее часто развивается ГРС


- 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.

Могут обнаруживаться

- повреждения эпителия канальцев
- отложение фибрина в клубочках и капиллярах
- тромбозы мелких сосудов почек.


Патогенез

Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров. На начальных этапах снижение ОПСС, обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и ЧСС.



Но в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать АД на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция РААС и СНС обеспечивает повышение АД до нормальных величин.

Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита и 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 (артерии почек, мышц, что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т. д.


Ренальная вазоконстрикция приводит к снижению Почечной перфузии и СКФ, азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина – основному симптому 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 простаглицина – 6-кетопроستاгландин F_{1α}, калликреин.



Наблюдаемая при ГРС гиперсекреция
эндогенных вазоконстрикторов в условиях
сниженной печеночной
продукции вазодилататоров при тяжелых
заболеваниях печени приводит к
значительному
повышению внутрипеченочного сопротивления
и усилению портальной гипертензии.
Поэтому при ГРС нередки эпизоды
кровотечения из варикозно расширенных вен
пищевода.



Отмечены выраженное снижение функции надпочечников у пациентов с ЦП и тяжелой бактериальной инфекцией, наиболее часто приводящей к формированию ГРС, а также быстрое восстановление гемодинамики при добавлении к терапии этих пациентов кортизола.

- Вазодилататоры:**
- NO
 - Простаглицлин
 - Глюкагон
 - Активация K⁺-каналов
 - Адреномедуллин
 - ANP
 - BNP
 - CNP
 - CGRP
 - Брадикинин
 - Эндоканнабиноиды
 - Эндотелин-3
 - Энкефалины
 - Гистамин
 - Эндотоксин
 - Субстанция P
 - TNF- α
 - ВИП

Цирроз печени и другие причины
печеночной недостаточности

Системная вазодилатация

Выработка вазоконстрикторов почками

Сохранение реальной
вазоконстрикции

Сохранение системной
вазодилатации

Гепаторенальный синдром

- Вазоконстрикторы:**
- РААС
 - Вазопрессин
 - СНС
 - Эндотелин-1
 - Лейкотриены C4, D4
 - Тромбоксан A2
 - Нейропептид Y

Патогенез ГРС


Классификация

Гепаторенальный синдром I типа

Возникает у пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным циррозом печени

1. У 20-25% больных спонтанным бактериальным перитонитом
2. У 10% пациентов с ЖКК
3. В 15% случаев - при удалении большого количества жидкости при парацентезе (без введения альбумина)

Почечная недостаточность развивается в течение 2 недель.



Гепаторенальный синдром **II** типа
возникает у пациентов с *меньшей*
выраженностью поражения печени.

Может быть следствием
рефрактерного асцита.

- Характерно более медленное
развитие почечной
недостаточности.
- Показатели выживаемости
пациентов составляют 3-6 месяцев.

Клиника

ГРС развивается у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, поэтому у таких больных обнаруживаются: асцит, желтуха , признаки печеночной недостаточности и энцефалопатии ; возникают желудочно-кишечные кровотечения.


- Пациентов беспокоят слабость, повышенная утомляемость, дисгевзия (извращение вкуса).
- При осмотре можно выявить деформацию пальцев рук и ног по типу «барабанных палочек», ногтей - по типу «часовых стекол»; пальмарную эритему, иктеричность склер, «сосудистые» звездочки, ксантелазмы.
- При наличии асцита - *«головы медузы»*. Могут возникать *пупочные грыжи*. Наблюдаются *периферические отеки*.
- Печень и селезенка увеличены.
- У мужчин - гинекомастия.

Диагностика

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.

Критерии ГРС при ЦП (2005 г., Сан-Франциско)

- цирроз печени с асцитом;
- уровень сывороточного креатинина более 133 ммоль/л (1,5 мг/дл);
- отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (достижения уровня ≤ 133 ммоль/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.

Дегидратация с уменьшением *ОЦК*

- ❖ *кровотечение*
- ❖ *терапия диуретиками*
- ❖ *парацентез*
- ❖ *перераспределение крови*
- ❖ *поносы*

– может привести к преренальной азотемии.

Необходимо помнить, что ГРС фактически является ***преренальной*** почечной патологией.

Заболевания печени и желчных путей могут сопровождаться вторичными повреждениями почек вызывать определенные сложности при дифференциальной диагностике. 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.



При исключении первичных заболеваний почек (гломерулопатия, интерстициальные, сосудистые поражения) и острого тубулонекроза (сепсис, гипоксия, шок или воздействие нефротоксинов) помимо клинических особенностей обнаруживают более выраженные изменения *со стороны мочевого осадка.*

Диагноз подтверждается проведением *биопсии почек.*



Одновременное поражение печени и
почек

при различных заболеваниях описано как
«псевдогепаторенальный»
синдром

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-го 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.



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



Один из неинвазивных методов -
**дуплексное доплеровское
ультразвуковое исследование.**
При этом определяется показатель
сопротивления артериального
русла почек.

Лечение

Идеальной мишенью для терапии является **улучшение функции печени**, поскольку значительное восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию ГРС.


Лечение ГРС I-го типа

- *Вазоконстрикторы и альбумин*
- *Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)
(Выживаемость – 6-30 месяцев)*
- *Ортотопическая трансплантация печени (показатели 3-летней выживаемости составляют 60%)*



Вазоконстрикторы

- Агонисты вазопрессина
Терлипрессин (Реместил) применяется в/в по 0,5-2 мг каждые 4 часа.
- Симпатомиметики. Допамин применяется в/в по 2-3 мкг/кг/мин.
- Аналоги соматостатина.
Октреотид (Сандостатин , Октреотид р-р д/ин.) применяется в/в по 25-50 мкг/ч или п/к по 250 мкг в течение 3 мес. Оказывает системное вазоконстрикторное действие.



Проблема проведения ТП пациентам с I-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

- В большинстве случаев может быть проведена *трансплантация печени*
- *Вазоконстрикторы и альбумин* (высокая частота эпизодов повторного развития ГРС 2-го типа делает применение вазоконстрикторов у этих пациентов менее эффективным, чем при ГРС I-го типа)

Диетотерапия

Ограничивается количество соли (до 2 г). При появлении признаков печеночной энцефалопатии - уменьшить с

Антибактериальная терапия

(ГРС на фоне спонтанного бактериального перитонита)

Гемодиализ

У пациентов с ЦП в стадии декомпенсации сопряжен с высоким риском развития осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, гипотония и шок).

Профилактика

У пациентов 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)

Профилактика

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).

Профилактика

Предупреждение возникновения инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени

Пациентам, перенесшим эпизоды желудочно-кишечных кровотечений, со спонтанным бактериальным перитонитом назначается а/б терапия