

# **Гепаторенальный, гепатопульмональный синдромы.**

## **Печеночная недостаточность.**

Выполнила студентка 8 группы  
Педиатрического факультета  
IV курса  
Попова Анастасия Викторовна

Краснодар, 2016 г.



# ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫ Й СИНДРОМ

# Гепаторенальный синдром («функциональная почечная недостаточность»)

- Представляет собой почечную недостаточность ассоциированную с тяжелым заболеванием печени, при отсутствии явных пат.изменений почек.
- Тяжелое нарушение функции почек вследствие повышения резистентности почечных сосудов.
- Наблюдается у 40% больных циррозом с асцитом

# Провоцирующие факторы

- Декомпенсация болезни печени
- Плохая компенсация асцита
- После нарушения висцеральной или системной гемодинамики
- Гастроинтестинальное кровотечение
- Гиповолемия
- Прогрессирующая печеночная недостаточность
- Чрезмерная терапия диуретиками

## **Факторы, прогнозирующие развитие ГРС:**

- 1. Олигурия (менее 400-500 мл мочи в сутки)**
- 2. Низкая концентрация натрия в сыворотке крови (менее 133 мэкв/л)**
- 3. Высокая активность ренина в плазме (больше 3,5 нг/л)**

# ЦИРРОЗ И ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

## ВАЗОДИЛАТОРЫ:

- NO
- ПРОСТАЦИКЛИН
- ГЛЮКАГОН
- АКТИВАЦИЯ К-КАНАЛОВ
- БРАДИКИНИН
- ГИСТАМИН
- ЭНДОТЕЛИН-3
- ЭНКЕФАЛИНЫ
- АДРЕНОМЕДУЛЛИН
- СУБСТАНЦИЯ P

## ВАЗОКОНСТРИКТОРЫ:

- РААС
- ВАЗОПРЕССИН
- СИМПАТИЧЕСКАЯ НС
- ЭНДОТЕЛИН-1
- ЛЕЙКОТРИЕНЫ
- ТРОМБОКСАН A2
- НЕЙРОПЕПТИДУ

СИСТЕМНАЯ  
ВАЗОДИЛАТАЦИЯ

ВЫРАБОТКА ПОЧКАМИ  
ВАЗОКОНСТРИКТОРОВ

СОХРАНЕНИЕ  
РЕНАЛЬНОЙ  
ВАЗОКОНСТРИКЦИИ

СОХРАНЕНИЕ  
РЕНАЛЬНОЙ  
ВАЗОДИЛАТАЦИИ

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ  
СИНДРОМ

# Диагностические критерии

- Специфических клинических симптомов ГРС нет
- Превалирует клиническая картина печеночной недостаточности.
- Диагностика ГРС основывается на критериях International Ascites Club (1996 г.) Для постановки диагноза необходимо наличие всех больших критериев. Дополнительные критерии не являются необходимыми, но они обычно присутствуют и подтверждают диагноз.

# Большие критерии

1. Хроническое или острое заболевание печени с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией
2. Низкая клубочковая фильтрация: сывороточный креатинин  $>225$  мкмоль/л или клубочковая фильтрация по эндогенному креатинину  $<40$  мл/мин в течение суток при отсутствии диуретической терапии
3. Отсутствие шока, бактериальной инфекции, потери жидкости (включая желудочно-кишечное кровотечение) или текущей нефротоксической терапии
4. Нет стойкого улучшения почечной функции (снижение сывороточного креатинина до  $0,125$  ммоль/л и менее или возрастания клубочковой фильтрации до  $40$  мл/мин или более) вслед за прекращением диуретической терапии и внутривенным введением  $1,5$  л жидкости
5. Протеинурия менее  $500$  мг/день и отсутствие признаков обструкции мочевыводящих путей или заболеваний почек, по данным УЗИ



# Дополнительные критерии

1. Суточный диурез менее 500 мл
2. Содержание натрия в моче менее 10 ммоль/л
3. Осмолярность мочи выше, чем плазмы
4. При микроскопии мочи количество эритроцитов менее 50 в поле зрения
5. Содержание натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л

# Выделяют два типа ГРС:

**I тип (острый)** – быстро прогрессирующее (менее чем за 2 недели) снижение почечной функции (удвоение содержания креатинина до уровня выше 0,208 ммоль/л или сокращение клубочковой фильтрации на 50% до уровня ниже 20 мл/мин)

**II тип (хронический)** – почечная недостаточность развивается медленно (недели, месяцы). Обычно является результатом рефрактерного асцита.

После появления асцита ГРС I типа развивается у 18% больных циррозом печени в течение 1 года и II типа – у 39% больных за 5 лет

# Дифференциальная

показатель	ГРС	ПРЕРЕНАЛЬНАЯ ОПН	ОКН	ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
Натрий мочи	<10	<10 ммоль/л	>20 ммоль/л	>30 ммоль/л
Креатинин плазма/моча	>30	>20	<15	<20
Протеинурия	<500 мг/день	–	<500 мг/день	>500 мг/день
Мочевой осадок	Без патологии или небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых	Нормальный или нет мочи	Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно увеличение	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов

показатель	ГРС	ПРЕРЕНАЛ БНАЯ ОПН	ОКН	ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
Причины и провоцирующие факторы	Заболевания печени, рефрактерный асцит, ЖК-кровотечение, спонтанный бактериальный перитонит	Уменьшение эффективного ОЦК	Снижение эффективного ОЦК, нефротоксические вещества, сепсис	Зависит от варианта заболевания
Эффект увеличения ОЦК	Нет эффекта	Улучшение	Следует поддерживать нормоволемию	Следует поддерживать нормоволемию

# Лечение

- Наиболее эффективное лечение – коррекция основного заболевания печени.
- В качестве добавочных мероприятий: лечение инфекций, коррекция ОЦК.
- Необходимо исключение потенциально нефротоксические препараты, особенно НПВП
- Имеются сообщения о хорошем эффекте наложения перитонеовенозного шунта или трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта, но рандомизированных исследований не проводилось
- Самым эффективным методом лечения ГРС типа I является трансплантация печени

- Ключевое значение в фармакотерапии ГРС имеет введение альбумина и вазоконстрикторов (терлипрессина).
- Терлипрессин -синтетическим аналог вазопрессина. Он образует активные метаболиты и оказывает сосудосуживающий эффект.
- Его введение уменьшает исходную вазодилатацию артериол мезентериальной системы, в результате чего улучшается почечная перфузия артериальной кровью и в конечном итоге – клубочковая фильтрация
- Рекомендуется в первый день лечения ввести альбумин в дозе 1 г/кг, затем – 20–50 мг в день

# Прогноз

- Эффективность консервативного лечения ГРС низкая
- Летальность без использования вазоконстрикторов (терлипрессина) близка к 100%
- До применения системных вазоконстрикторов средняя продолжительность жизни при ГРС типа I составляла 1–1,7 нед, II типа – 6–12 мес. Только 10% больных ГРС типом I жили более 10 нед.
- Удовлетворительный эффект терапии альбумином с терлипрессинном имеет место у 60–75% больных ГРС типом I при классе тяжести A и B по Чайлд-Пью на 7–14-й день лечения.
- Аналогичное лечение при типе 2 обычно обеспечивает выживаемость в большинстве случаев. Нередко при типе 2 лечение комбинируют с парацентезом.
- При трансплантации печени у пациентов с ГРС I типа: 5-летняя выживаемость составляет 60%



**ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬ  
НЫЙ СИНДРОМ**



# Гепатопульмональный синдром

- Является частым осложнением терминальных заболеваний печени
- В основе ГПС лежит развитие дилатации легочных сосудов в ответ на повышение концентрации циркулирующих вазоактивных субстанций.

**Для постановки диагноза необходима триада признаков:**

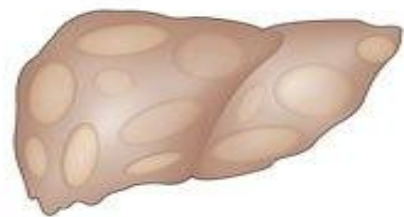
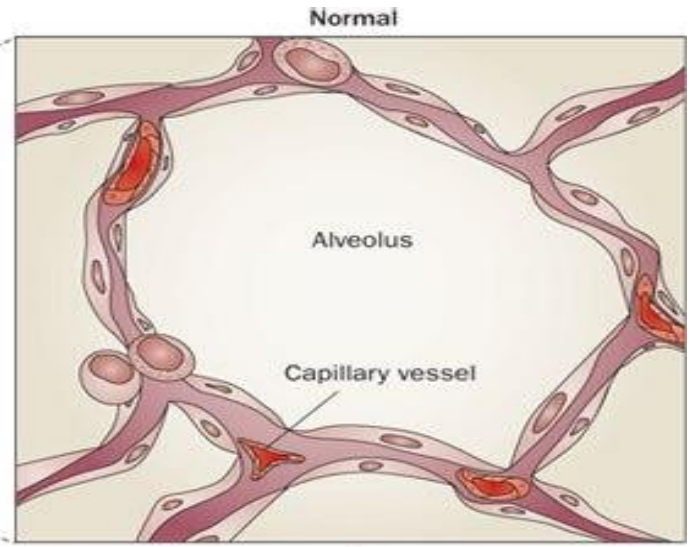
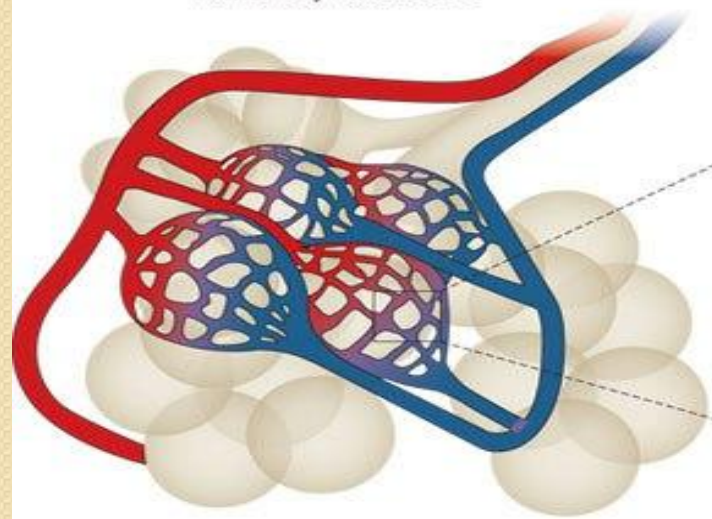
1. *заболевание печени и/или портальная гипертензия*
2. *дилатация легочных сосудов*
3. *гипоксемия ( $P_{aO_2} < 70$  мм рт. ст.)*

# Патогенез

- Морфологической основой ГПС является **дилатация микроциркуляторного звена** системы легочного кровообращения, которая приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного баланса, анатомическому и функциональному внутрилегочному шунтированию крови и развитию **гипоксемии**.
- В настоящее время предполагается, что среди данных **вазоактивных агентов** важнейшее значение в развитии ГПС имеют:
  - оксид азота (NO), вазоактивный интестинальный пептид, субстанция P, предсердный натрийуретический пептид

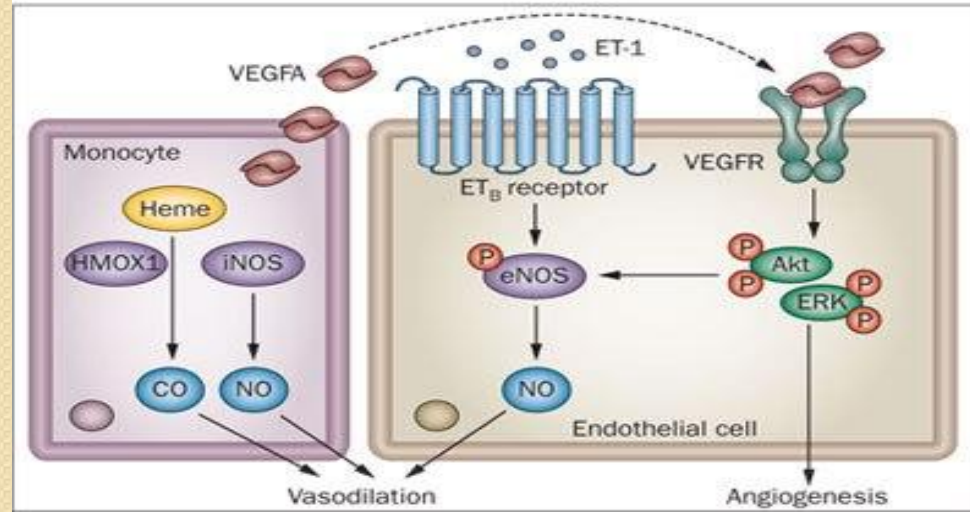
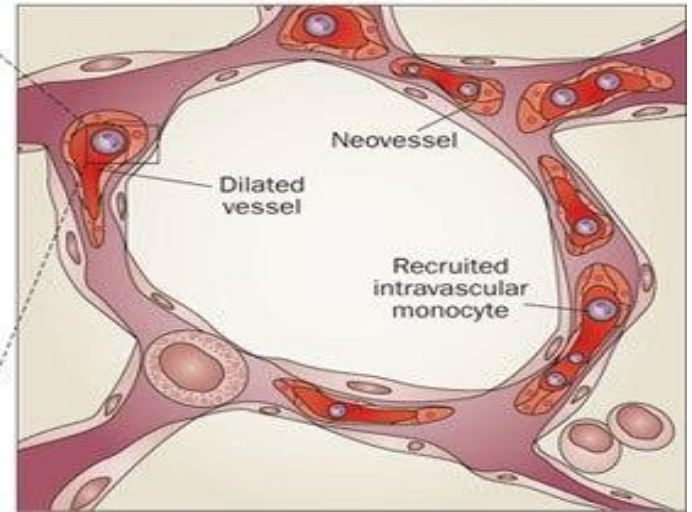
- Причиной избыточной легочной вазодилатации также может быть и **кишечная эндотоксемия**, развивающаяся вследствие энтеральной транслокации Г(-) бактерий в условиях портальной гипертензии повышенное высвобождению NO и повышенная продукция ФНО-а.
- В одном исследовании было отмечено улучшение оксигенации у больных с ГПС после курса антибиотикотерапии.

**Pulmonary vasculature**

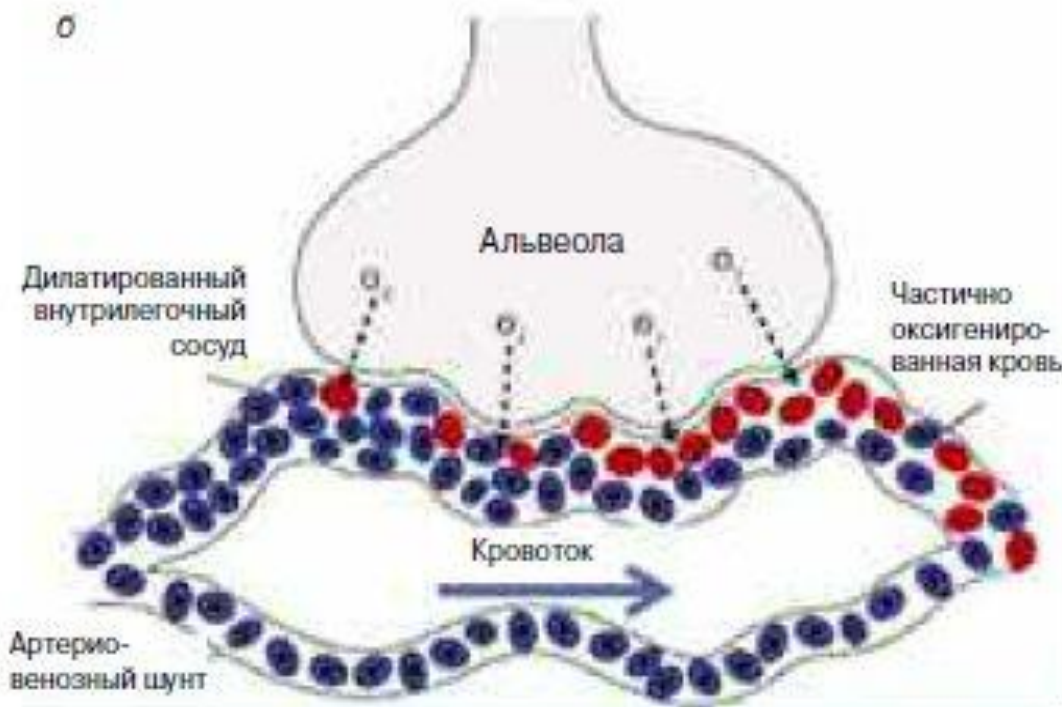
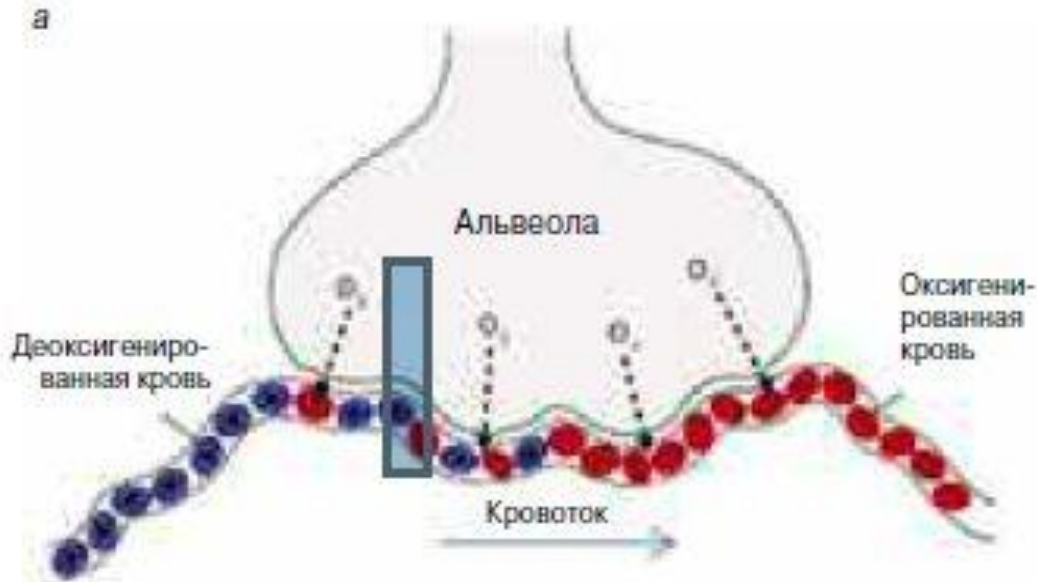


- CBDL cirrhosis in animal models**
- ET-1
  - Bacterial translocation
  - Endotoxin
  - TNF
  - Bile acids
  - Others

**Hepatopulmonary syndrome**



# Механизмы гипоксемии



1. Вентиляционно-перфузионный дисбаланс
2. Диффузионно-перфузионный дисбаланс
3. Шунт

# Клиническая картина

## Респираторные признаки и симптомы:

1. **Одышка**
2. Довольно специфичным признаком ГПС является **платипноэ**, т.е. усиление одышки в вертикальном положении (или сидя), и уменьшение – в положении лежа
3. Нередко платипноэ сопровождается **ортодеоксией**, т.е. снижением артериальной оксигенации в вертикальном положении

## Симптомы и признаки хронических заболеваний печени:

**сосудистые телеангиэктазии** («звездочки» или «паучки») на коже верхней половины туловища (была отмечена достоверную взаимосвязь между выраженностью сосудистых телеангиэктазий и дилатацией легочных сосудов)

# Диагноз

Газовый анализ артериальной крови является «золотым стандартом» оценки гипоксемии.

Критерии для оценки тяжести:

- альвеоло-артериальный градиент –  $P(A-a)O_2$
- $P_aO_2$

Определение тяжести ГПС [47]

Стадия	$P(A-a)O_2$ , мм рт. ст.	$P_aO_2$ , мм рт. ст.
Легкая	$\geq 15$	$\geq 80$
Среднетяжелая	$\geq 15$	$< 80$ и $\geq 60$
Тяжелая	$\geq 15$	$< 60$ и $\geq 50$
Очень тяжелая	$\geq 15$	$< 50$

**Для оценки дилатации легочных сосудов и функционального шунта в клинической практике используются следующие методы:**

- **двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с контрастным усилением**
- **перфузионная сцинтиграфия легких с применением макроагрегатов альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$**
- **ангиопульмонография**
- **проба с ингаляцией 100% O<sub>2</sub>**



Рис. 2. ЭхоКГ-изображения с пузырьковым контрастом. Контраст виден в левых камерах сердца только через 6 сокращений после попадания в правые камеры сердца (J. Offer и соавт., 2015) [48].



1-е сокращение после появления контраста слева



2-е сокращение после появления контраста слева



5-е сокращение после появления контраста слева



6-е сокращение после появления контраста слева



9-е сокращение после появления контраста слева



10-е сокращение после появления контраста слева

# ЭхоКГ с контрастным усилением

Рис. 3. Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$ : «задержка» макроагрегатов альбумина в почках и головном мозге.

Легкие спереди



Легкие сзади



Почки

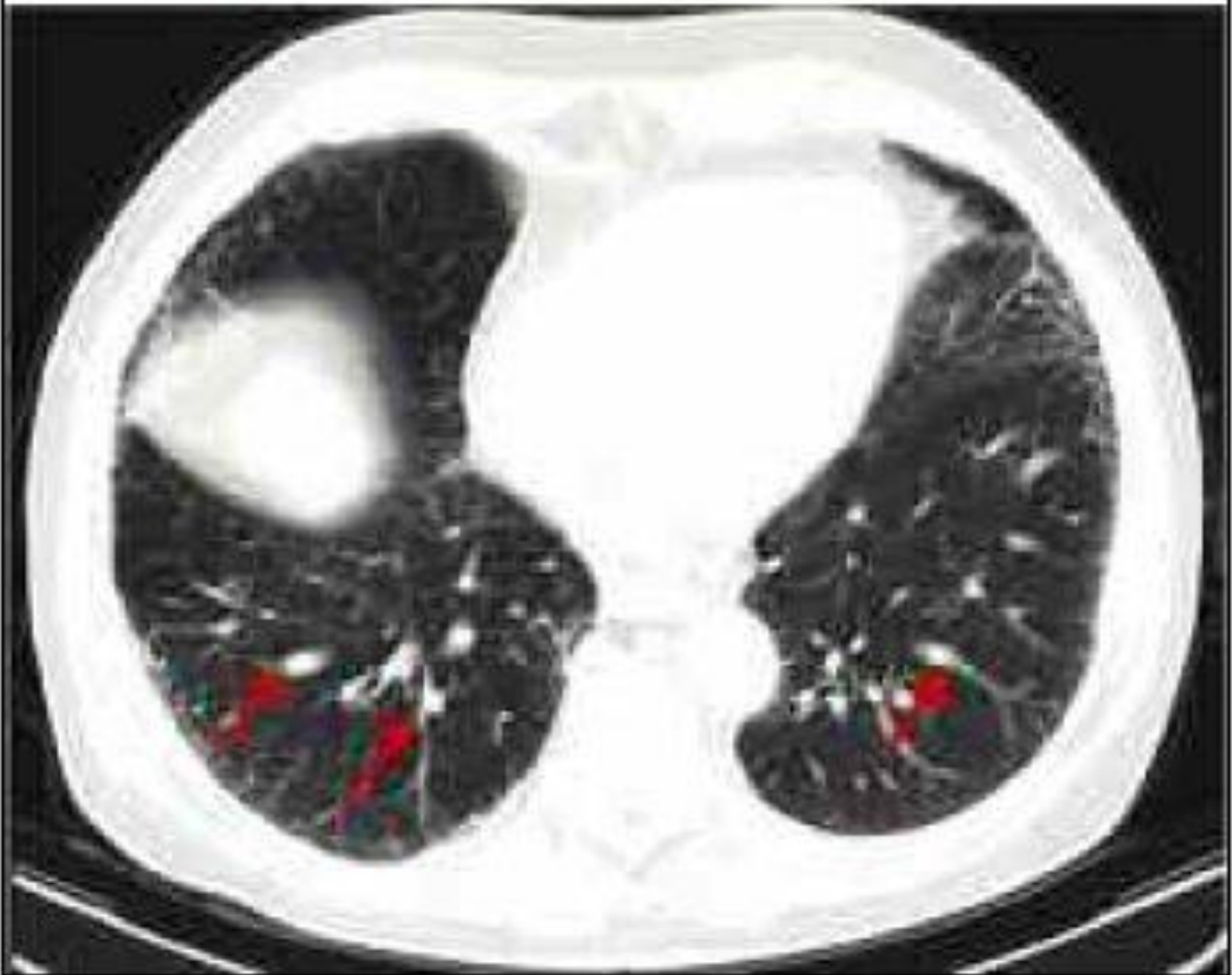


Щитовидная железа



# Перфузионная сцинтиграфия

**Рис. 4. ГПС у мужчины 61 года. На КТ легких в нижних отделах видны расширенные дистальные артерии.**



# Лечение

- Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются **кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.**
- Возможные варианты терапии:
  1. антагонисты NO и метиленовый синий
  2. Альмитрин - селективный легочный вазоконстриктор
  3. Антибактериальная терапия пентоксифилином – неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы и блокатором ФНО-а

- К другим рентгено-хирургическим операциям, которые выполняются при ГПС следует отнести:
  1. Чрескожную транслюминальную баллонную кавалопластику, которую обычно выполняют при надпеченочной обструкции воротной вены
  2. Для пациентов со 2-м типом ГПС эффективным мероприятием является транскатетерная эмболизация артериовенозных фистул



# **ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**


# Острая печеночная недостаточность

- Клинико-патогенетический синдром, обусловленный скоротечным развитием тяжелого нарушения функции печени в виде специфической эндогенной интоксикации (печеночной энцефалопатии) и нарушений свертывания крови (геморрагического синдрома).
- Развивается в результате массивного некроза печеночных клеток, вызванного различными причинами

# Этиология

- Инфекционные агенты (лептоспироз, желтая лихорадка и др., но прежде всего **острые вирусные гепатиты**)
- Химические вещества (алкоголь, гепатотропные яды, ксенобиотики, в т.ч. Лекарственные препараты)
- Нарушения кровообращения (ишемия, венозная гиперемия) и микроциркуляции при шоке, тромбозе печеночных вен, ХСН
- Аутоиммунное повреждение гепатоцитов (СКВ, ревматоидный артрит)



- 
- При ОВГ развивается так называемая печеночно-клеточная (эндогенная, неазотемическая) ОПН.
  - В течении эндогенной ОПН выделяют два этапа:
    1. ранних стадиях развиваются диффузные дистрофические изменения гепатоцитов – «функциональный блок»
    2. Прогрессирование гидropической и коагуляционной дистрофии приводит к субмассивному или массивному некрозу печени и усилению клинико-лабораторных проявлений ОПН.

# По срокам развития ОПН выделяют:

- **Фульминантную** (в ранние сроки, до 2 нед от появления желтухи, при этом отсутствовала предшествующая печеночная патология или на фоне хронического гепатита);
- **Субфульминантную** (в течение 2–4 нед от появления желтухи);
- **Позднюю** (в сроки 4–8 нед от начала желтухи).

ПРЯМОЕ  
ИЛИ  
ОПОСРЕ  
ДОВАНН  
ОЕ  
ЦИТОТО  
КСИЧЕСК  
ОЕ  
ДЕЙСТ  
ВИЕ

**ПОВРЕЖДАЮЩИЙ  
АГЕНТ**



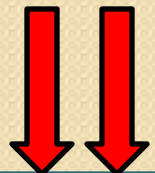
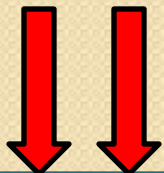
ИЗМЕНЕНИЕ  
МОЛЕКУЛЯРНОГО  
СТРОЕНИЯ МЕМБРАН ГПЦ

УСИЛЕНИЕ ПОЛ  
И ДЕСТРУКЦИЯ МЕМБРАН  
ОРГАНЕЛЛ

ВЫХОД ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ  
ФЕРМЕНТОВ, ОБРАЗОВАНИЕ  
ФНО, ИЛ, БАВ

РАЗВИТИЕ ИММУННОЙ И  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ  
ПЕЧЕНИ

ОБРАЗОВАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ  
И Т-КИЛЛЕРОВ



**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ**

# Нарушение функций печени при ОПН:

- При истинной ОПН нарушения детоксицирующей функции выявляются при гибели значительной части ее паренхимы (80%), что обычно вызывает развитие **истинной печеночной комы (энцефалопатия)**
- Менее выраженные повреждения сопровождаются нарушениями др. функций печени: белковосинтезирующей, экскреторной, обмена билирубина

- **Нарушение функций ведет к:**  
гипопротеинемия, гипоальбуминемия,  
гипергаммаглобулинемия, гиперБРемя,  
снижение ХЛ, тромбоцитоперия,  
снижение протромбина, проконвертина,  
фибриногена, изменение ак состава.
- **Как следствие:** интерстициальный отек,  
метаболический ацидоз, артериальная  
гипотензия, низкая свертываемость крови,  
коагулопатия (кровоподтеки,  
кровоизлияния и кровотечения),  
печеночно-клеточная желтуха

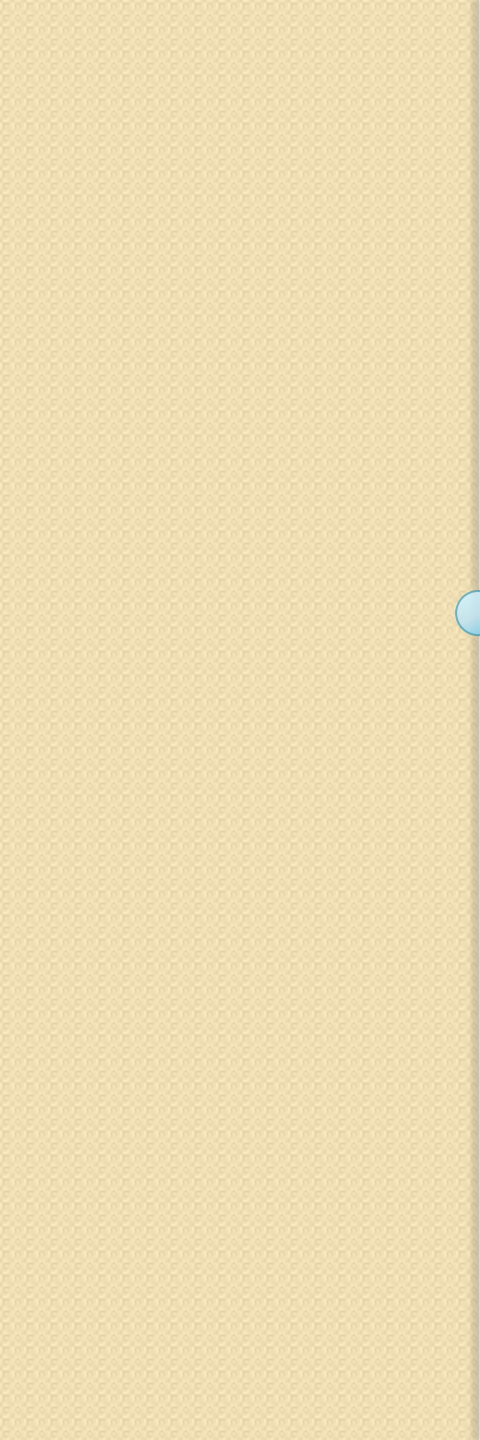
# Лабораторные показатели ОПН:

1. **Секреторные**, секретируются органеллами гепатоцитов в кровь (псевдохолинэстераза, церулоплазмин)
2. **Индикаторные** (клеточные) ферменты (АСТ, АЛТ, ЛДГ и др.)
3. **Экскреторные**, которые образуются в печени или в другом месте и выделяются в желчь (ЩФ, ГГПТ, 5-нуклеотидаза)

# Основные причины смерти больных при ОПН

## следующие:

- Внутричерепная гипертензия, отек головного мозга
- Массивные кровотечения
- Гиповолемический шок
- Генерализованные бактериально-грибковые инфекции, сепсис
- Гепаторенальный синдром, почечная недостаточность.



**ХРОНИЧЕСКАЯ  
ПЕЧЕНОЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**



# Хроническая печеночная недостаточность

- Постепенно развивающаяся дисфункция печени, связанная с прогрессирующим течением хронических заболеваний паренхимы и падением числа нормальных гепатоцитов.

В основе развития хронической печеночной недостаточности лежит два процесса:

- Выраженная дистрофия и распространенный некробиоз гепатоцитов
- Наличие значительных коллатералей между системой воротной и полыми венами, вследствие чего резко снижается участие печени в обмене веществ и значительная часть токсических продуктов, всосавшихся в кишечнике, идут в обход печени.

# По патогенезу делится на:

- **Смешанная форма:**

Сопровождается повреждение паренхимы печени и облитерацией ее сосудистого русла. Как правило, преобладает картина шунтовой недостаточности, так как нарушение детоксицирующей функции печени выявляются лишь при массивной гибели гепатоцитов (> 80% от числа функционирующих)

- **С портокавальным шунтированием:**

Является результатом длительно текущих воспалительных или дегенеративно-дистрофических поражений печени (хронический гепатит с исходов в цирроз) или цирроз вследствие резкой сердечно-сосудистой недостаточности. Для декомпенсации этих пат. процессов характерно развитие острой неврологической патологии в форме различных нарушений сознания.

# Клиническая картина по стадиям:

- Первая стадия - начальная **компенсированная**. Характеризуется нарушениями ритма сна, поведения и настроения, адинамией, повышением температуры, геморрагий. Желтуха усиливается.
- Вторая стадия - выраженная **декомпенсированная**. Усиление симптомов первой стадии. Сонливость. Неадекватность поведения иногда агрессия, Дезориентация. Головокружения, обмороки. Замедление и невнятность речи. «Хлопающий тремор», потливость, печеночный запах изо рта.

- Третья стадия - терминальная **дистрофическая**. Ступор, пробуждение с трудом. Возбуждение, беспокойство, крики. Спутанность сознания. Нарушение контакта при сохранении адекватной реакции на боль.
- Четвертая стадия - **печеночная кома**. Потеря сознания. Спонтанные движения и реакция на боль в начале комы и в дальнейшем исчезают. Расходящееся косоглазие. Отсутствие зрачковых реакций. Патологические (подошвенные) рефлексы. Судороги. Ригидность. ЭЭГ - замедление ритма, уменьшение амплитуды по мере углубления комы.

# Общие принципы ведения больного:

- Проводится активное наблюдение за состоянием пациента, с учетом выраженности симптомов энцефалопатии.
- Производятся ежедневные взвешивания больного.
- Ежедневно оценивается баланс жидкости, выпитой и выделенной за сутки.
- Ежедневно берется анализ крови, определяются содержание электролитов, креатинина.
- Необходимо 2 раза в неделю измерять содержание билирубина, альбумина, и активность АсАТ, АлАТ, ЩФ.
- Регулярно выполняется коагулограмма, измеряется содержание протромбина.
- При конечной стадии цирроза печени следует оценить необходимость и возможность трансплантации печени. При алкогольном циррозе пересадка печени показана редко,
- При алкогольном циррозе необходим полный отказ от алкоголя.

# Прогноз:

- При устранении причины, вызвавшей печеночную недостаточность, можно уменьшить проявления печеночной энцефалопатии.
- Необходимо помнить, что печеночная энцефалопатия 4 стадии (кома) приводит к фульминантной печеночной недостаточности, которая заканчивается летальным исходом, несмотря на проводимую терапию, в 80% случаев.
- При развитии печеночной энцефалопатии летальность достигает 80-90%.