

Критерии диагностики гепаторенального синдрома

А.А. Кишкун, С.Л. Арсенин

Гепаторенальный синдром (ГРС) – патологическое состояние, которое может развиваться у пациентов с острым или хроническим заболеванием печени, прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. ГРС характеризуется нарушенной функцией почек, выраженными изменениями артериального кровотока и активности эндогенных вазоактивных систем. При этом признаков органического поражения почек на биопсии обычно не находят. В почках выявляют значительную вазоконстрикцию приводящих артериол, что обуславливает снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В сосудах преренальной циркуляции наоборот превалирует дилатация артериол, которая способствует снижению общего системного сосудистого сопротивления и развитию артериальной гипотензии. Аналогичный синдром наблюдают при острой печеночной недостаточности.

Наличие олигурического повреждения почек при выраженном заболевании печени на фоне отсутствия значительных гистологических изменений в почках было впервые описано Остином Флинтом в 1863 г. Термин «гепаторенальный синдром» был предложен Р. Merklen в 1916 г. В 1939 г. W. Nonnenbruch определил ГРС как «сочетание анатомически определенного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном отсутствии морфологических изменений в них» [8]. Функциональная природа повреждения почек была установлена исследованиями, которые показали, что почки пациентов с ГРС после их пересадки больным с ХПН функционируют нормально и имевшее место повреждение почек быстро подвергается обратному развитию [1]. Установлено также, что после трансплантации печени больным с ГРС функция почек восстанавливается [3].

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.

ГРС возникает с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. В США частота развития ГРС составляет 10% среди всех госпитализированных пациентов с циррозом печени и асцитом. При циррозе печени и асците, ежегодный риск возникновения ГРС составляет 8–20%; через 5 лет

этот показатель повышается до 40%. Если у больного циррозом печени диагностируется портальная гипертензия, у 20% их них ГРС может развиваться в течение первого года; у 40% – через 5 лет. Как правило, ГРС развивается у пациентов в возрасте 40–80 лет [10].

Этиология и патогенез

Почечные и системные гемодинамические расстройства, имеющие место при ГРС, являются результатом комплекса взаимодействий множества нейрогуморальных нарушений. Эти изменения при ГРС отличаются от таковых, наблюдаемых у пациентов с другими причинами почечной недостаточности. При ГРС снижение СКФ возникает главным образом вследствие кортикальной ренальной гипоперфузии (из-за кортикоренальной вазоконстрикции). Последняя может быть продемонстрирована ангиографически, как четкообразность и извилистость интерлобулярных и проксимальных *arteriae arcuate*, а также отсутствие наполнения кортикальных сосудов. Интенсивная ренальная вазоконстрикция имеет место одновременно с дилатацией сосудов внутренних органов и системной вазодилатацией. Системная вазодилатация приводит к подъему сниженного системного среднего артериального давления, которое вместе с повышенным почечным венозным давлением, обусловленным асцитом, компрометирует ренальную перфузию. Причиной данных изменений является нарушение ауторегуляции почечного кровотока, вызванного множественными нейрогуморальными воздействиями. Участие нейрогуморальных активных факторов в патогенезе ГРС и изменение их уровня в плазме крови представлены в табл. 1 [12,14]. Рассмотрим более подробно патогенетические механизмы ГРС.

Увеличение концентрации циркулирующих и сосудистых вазодилататоров приводит к развитию периферической вазодилатации. Из вазодилататоров самый активный оксид азота; его повышенное образование в сосудистой стенке можно определить по увеличению его уровня в плазме с помощью тест-систем на основе ИФА, а также концентрации нитритов и нитратов. Среди других вазодилататоров, участвующих в патогенезе ГРС, следует отметить глюкагон, гормоны кишечника, простагландин и, возможно, ложные нейротрансмиттеры.

Таблица 1.

Эндогенные вазоактивные вещества в плазме крови при циррозе и ГРС

Вазоактивные вещества	Компенсированный цирроз	Цирроз с асцитом	ГРС
Вазодилататоры:			
эндотоксин	Н	↑	↑↑
нитриты/нитраты	↑	↑↑	↑↑
глюкагон	↑	↑	↑↑
Вазоконстрикторы:			
активность ренина	Н, ↓	↑	↑↑
норадреналин	Н, ↓	↑	↑↑
вазопрессин	Н	↑	↑
фактор активации тромбоцитов	Н	↑	↑
эндотелин	Н	↑	↑↑
изопропан (F2)	Н	Н	↑

Н – норма

Повышение уровня циркулирующих вазоконстрикторов необходимо рассматривать как адапционный ответ организма на уменьшение эффективного объема артериальной крови и на снижение среднего артериального давления, являющегося результатом периферической вазодилатации и секвестрации перитонеальной и интерстициальной жидкости. Вазоконстрикторы включают в себя антидиуретический гормон (АДГ), гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и норадреналин. Увеличение уровня этих вазоактивных гормонов может способствовать активной почечной вазоконстрикции. Вместе с тем, при назначении больному ГРС фармакологических препаратов, блокирующих действие этих гормонов, развивается системная гипотензия (в случае блокады ангиотензина снижается фильтрационная фракция), что исключает возможность использования таких препаратов в лечении пациентов [5].

Частично увеличение уровня циркулирующих и интравенальных вазоконстрикторов не является следствием адапционного ответа на гемодинамические нарушения, а развивается как ответная реакция на эндотоксемию или оксидантный стресс, что бывает при портальной гипертензии, портально-системных шунтах и повреждении (недостаточности) печени. К таким вазоконстрикторам относятся эндотелины, лейкотриены, тромбоксаны, факторы, активирующие тромбоциты и изопропраны (относятся к простагландинам, однако образуются в организме не под действием циклооксигеназы, а являются продуктом перекисного окисления липидов). Данная группа вазоактивных веществ привлекает большое внимание исследователей в качестве потенциальных целей для патогенетической терапии ГРС (разрабатываются лекарственные препараты

способные блокировать образование вазоактивных веществ).

При ГРС повреждение печени и портальная гипертензия увеличивают концентрацию циркулирующих и сосудистых вазодилататоров (рис. 1) [1]. Данные нейрогуморальные вещества в совокупности с открытыми сосудистыми шунтами ведут к вазодилатации сосудов внутренних органов и системных сосудов, что служит инициирующим фактором в уже нарушенном гомеостазе (нарушения возникают на фоне тяжелого заболевания печени).

Периферическая вазодилатация приводит к снижению наполнения сосудов и эффективного артериального объема крови. Последующая стимуляция барорецепторов, расположенных в клетках левого предсердия и в меньшей степени в каротидном синусе способствует выбросу АДГ, усилению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, что позволяет восстановить эффективный артериальный объем крови. Однако компенсация достигается у пациентов с компенсированным циррозом печени и не достигается при декомпенсированном циррозе. В последнем случае возрастающая тяжесть гомеостатических нарушений комбинируется с прогрессивным снижением коллоидно-онкотического давления (следствие снижения синтеза альбумина больной печенью), что вызывает асцит и отеки. Суммарная секвестрация жидкости в перитонеальное и интерстициальное пространства усугубляет сосудистое недонаполнение, снижает системное среднее артериальное давление и приводит к дальнейшему неосмотическому выходу АДГ (следовательно, появляется тенденция к гипонатриемии) и постоянной стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой



Рисунок 1.
Патогенез гепаторенального синдрома.

и симпатико-адреналовой систем. Активность симпатико-адреналовой системы возрастает вследствие стимуляции дуги гепаторенального нейрореф-лекса по мере того, как прогрессирует портальная гипертензия.

Прогрессирующее поражение печени и портальная гипертензия также ведут к повышению уровня циркулирующих и локальнообразующихся почечных вазоконстрикторов.

Перечисленные факторы способствуют возникновению прогрессирующей почечной вазоконстрикции, что характеризует ГРС.

В норме влияние ренальных вазоконстрикторов уравновешивается ответной интратенальной продукцией определенного уровня вазодилататоров. В настоящее время доказано, что ГРС развивается тогда, когда баланс активности между ренальными вазоконстрикторами и интратенальными вазодилататорами полностью нарушен. Дисбаланс усиливается по мере нарушений функций печени, нарастания портальной гипертензии или введением лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных лекарств), которые еще сильнее подавляют интратенальное образование вазодилататоров (например, простагландинов).

Клинические варианты гепаторенального синдрома

В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют два типа ГРС:

- тип I – острая форма характеризуется быстро прогрессирующим (менее чем за 2 нед) снижением функции почек, с повышением исходного уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза (более 221 мкмоль/л, или 2,5 мг%) или снижением скорости клубочковой фильтрации на 50% от исходной, до суточного уровня менее 20 мл/мин, могут обнаруживаться гипонатриемия и другие электролитные нарушения; прогноз неблагоприятный: без лечения смерть наступает в течение 10–14 дней [3];
- тип II – хроническая форма, для которой характерно скрытое начало и медленно прогрессирующее нарушение функции почек; показатели выживаемости пациентов составляют 3–6 месяцев [6].

ГРС I типа часто встречается при циррозе печени алкогольной этиологии с острым алкогольным гепатитом, при фульминантной печеночной недостаточности, а также при декомпенсации цирроза другой этиологии. Эта группа пациентов имеет тенденцию к тяжелой желтухе и коагулопатии. В половине случаев симптомы ГРС I типа развиваются спонтанно, в 15–30% – при наличии спонтанного бактериального перитонита, в 10–15% – после парацентеза с эвакуацией значительного количества жидкости без соот-

ветствующей 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% [2].

Хроническую форму чаще всего наблюдают у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и портальной гипертензией. Для этой группы пациентов характерны постепенное в течение нескольких месяцев снижение функции почек, что проявляется повышением уровня креатинина крови со 133 до 221 мкмоль/л (с 1,5 до 2,5 мг%) и менее выраженной желтухой. Основным клиническим синдромом при ГРС II-го типа – рефрактерный асцит. Прогноз несколько лучше, чем у пациентов с ГРС I-го, но хуже, чем в общей популяции больных циррозом печени с асцитом [3].

ГРС, по определению, нарушение функции почек. Однако при данном синдроме отсутствует значительная гломерулярная и канальцевая патология. При гистологическом исследовании пунктатов почек обнаруживают изменения в клубочках в виде утолщения стенок капилляров, отложения с повышенной электронной плотностью в мезангиуме и стенках капилляров, иммунные комплексы с СЗ и иммуноглобулинами А, М, G. Эти изменения могут быть выявлены и у больных циррозом печени с нормальной функцией почек. Более характерно для ГРС наличие рефлюкса эпителия проксимальных канальцев в Боуменово пространство (тубулярно-гломерулярный рефлюкс).

Диагностика

Для ГРС характерна прогрессирующая азотемия, обычно сопровождаемая печеночной недостаточностью и плохо корригируемым асцитом. Уровень мочевины и креатинина в крови повышены и их концентрация прогрессивно нарастает. Количество натрия в сыворотке крови обычно не превышает 120 ммоль/л. Натрий усиленно реабсорбируется в почечных канальцах, что снижает осмолярность мочи. Происходит накопление жидкости в организме, несмотря на нормальный объем мочи, малосолевую диету и диуретическую терапию. Выделение натрия с мочой очень низкое. Анализ мочи не выявляет изменений.

В терминальной стадии ГРС при развитии глубокой комы артериальное давление падает, диурез резко уменьшается. Продолжительность этой стадии составляет от нескольких дней до 6 нед и более.

Диагноз ГРС устанавливают главным образом методом исключения. Однако целый ряд лабораторных показателей могут подтвердить наличие ГРС.

Международным обществом по изучению асцита в 1996 г. были установлены диагностические критерии ГРС [3].

Диагностические критерии гепаторенального синдрома

Главные критерии.

- Хронические или острые заболевания печени с хорошо выраженной недостаточностью функций печени и портальной гипертензией.
- Низкая скорость клубочковой фильтрации:
 - уровень креатинина в сыворотке крови выше 135 мкмоль/л (1,5 мг%);
 - клиренс креатинина (за 24 ч) менее 40 мл/мин.
- Отсутствие шока, текущего инфекционного процесса, обезвоживания или приема нефротоксичных препаратов.
- Отсутствие потери жидкости через желудочно-кишечный тракт (диарея, повторная рвота).
- Отсутствие потери жидкости через почки (потеря массы тела более 500 г/сут в течение нескольких дней у больных с асцитом, но без периферических отеков, или 1000 г/сут для больных с периферическими отеками).
- Продолжительное отсутствие улучшения почечной функции (снижение креатинина до 135 мкмоль/л и ниже; увеличение клиренса креатинина до 40 мл/мин и выше) после лечения диуретиками или увеличения объема плазмы введением 1,5 л физиологического раствора натрия хлорида.
- Протеинурия менее 500 мг/сут и отсутствие признаков обструкции или заболеваний паренхимы почек при ультразвуковом исследовании.

Дополнительные критерии.

- Суточный диурез менее 500 мл/сут.
- Концентрация натрия в моче ниже 10 ммоль/л.
- Осмолярность мочи выше осмолярности плазмы.
- Концентрация натрия в сыворотке крови ниже 130 ммоль/л.
- Количество эритроцитов в моче менее 50 в поле зрения (большое увеличение).

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

В 2005 г. в Сан-Франциско предложены новые диагностические критерии ГРС при циррозе печени вместо используемых с 1996 года главных и дополнительных критериев ГРС, которые включают [13]:

1. цирроз печени с асцитом;
2. уровень креатинина в сыворотке крови более 133 мкмоль/л (1,5 мг%);
3. отсутствие нормализации содержания креатинина в сыворотке крови (достижения уровня ≤ 133 мкмоль/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);

4. отсутствие шока;
5. отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств;
6. отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией, микрогематурией и/или соответствующей ультразвуковой 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 циррозом печени и асцитом, обусловили исключение и малых диагностических критериев ГРС.

В настоящее время не существует специфических диагностических маркеров ГРС. Учитывая функциональную природу патологии почек (преренальная почечная недостаточность) при ГРС, диагноз ставится путем исключения всех остальных возможных причин почечной недостаточности у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени – преренальной, ренальной и постренальной почечной недостаточности, а также псевдогепаторенального синдрома под которым следует понимать одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях. Псевдогепаторенальный синдром необходимо дифференцировать с истинным ГРС, поскольку почечная недостаточность у больных циррозом печени поддается лечению и имеет более благоприятный прогноз. Для больных с псевдогепаторенальным синдромом характерно отсутствие серьезных признаков печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Из анамнеза довольно легко удается установить этиологический агент заболевания (табл. 2).

Алгоритм, представленный на рис. 2 позволяет провести дифференциальный диагноз между ГРС и другими причинами острой почечной недостаточности.

Преренальная почечная недостаточность может быть исключена также введением жидкости (1,5 л физиологического раствора натрия хлорида или 100 г альбумина в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида), что способствует восстановлению диуреза и снижению азотемии. У больных с ГРС такой эффект отсутствует. 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 восста-

Таблица 2.
Причины псевдогепаторенального синдрома

Потенциальные причины	Характер нарушений (повреждений)	
	канальцевые и интерстициальные	гломерулярные
Инфекция	Сепсис, лептоспироз, бруцеллез, туберкулез, вирус Эпштейн-Барр, гепатит А	Вирус гепатита В, С, ВИЧ, Schistosoma mansoni, абсцесс печени
Лекарства	Тетрациклин, рифампицин, сульфонамид, фенитоин, аллопуринол, метоксифлуран, флуроксен, метотрексат (высокие дозы), ацетаминофен	
Токсины	Четыреххлористый углерод, трихлорэтилен, хлороформ, фосфор, мышьяк, медь, хром, барий	
Системные заболевания	Саркоидоз, синдром Шегрена	Системная красная волчанка, васкулит, криоглобулинемия, амилоидоз
Циркуляторные нарушения	Гиповолемический или кардиогенный шок	
Злокачественные образования	Лимфома, лейкомия	
Врожденные и генетические нарушения	Поликистозная печень и почки, врожденный фиброз печени	
Разное	Жировая печень при беременности, синдром Рейе	Цирротическая гломерулопатия

новления ОЦК является альбумин [4]. Поэтому в новых диагностических критериях рекомендуется проводить возмещение жидкости путем внутривенного введения альбумина.

Наличие олигурии менее 500 мл/сут, концентрация натрия в моче ниже 10 ммоль/л, осмолярность мочи, превышающая осмолярность плазмы, количество эритроцитов в моче менее 50 в поле зрения и белок в моче ниже 500 мг/сут помогают исключить гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания, ведущие к острой почечной недостаточности, и получить дополнительную информацию в пользу ГРС.

Прогноз

Вероятность развития ГРС у больных циррозом печени составляет 18% за 1 год и 39% за 5 лет [6]. Три независимых признака являются предсказательными в отношении развития ГРС у пациентов циррозом печени и портальной гипертензией:

- низкая концентрация натрия в сыворотке крови;
- высокая активность ренина в плазме крови;
- отсутствие гепатомегалии.

Отклонение в результатах дуплексного доплеровского ультразвукового исследования почек также является независимым фактором, предсказывающим возникновение ГРС. Исследование позволяет оценить сопротивление артериального русла почек. При циррозе, не сопровождаю-

щимся азотемией и асцитом, оно всегда повышено (resistive index больше 0,7), что может указывать на высокий риск развития ГРС. Сопротивление артериального русла значительно нарастает при появлении асцита и ГРС, являясь прогностически неблагоприятным признаком.

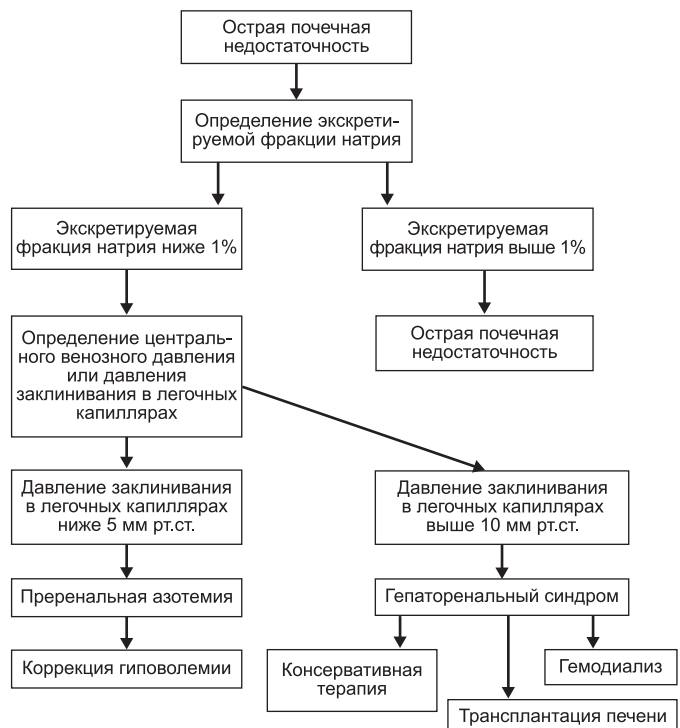


Рисунок 2.
Алгоритм диагностики и лечения больных с ГРС.

Прогноз ГРС крайне неблагоприятен. Без трансплантации печени смертность составляет 80–95% в зависимости от этиологии основного заболевания печени [3]. Нормализация функции почек бывает только при восстановлении функции печени и ее регенерации.

Технология проведения лабораторных исследований

ГРС должен быть заподозрен у любого пациента с острым или хроническим заболеванием печени с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Причем почечная недостаточность у таких больных имеет тенденцию к прогрессированию, что отражает в подъем уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови или снижение клиренса креатинина.

Значительная почечная недостаточность возможна, несмотря на нормальные величины креатинина и мочевины в крови, так как эти больные часто плохо питаются, истощены и вследствие поражения печени у них снижен синтез мочевины. Следует иметь в виду, что высокий уровень билирубина в крови, который часто бывает у больных ГРС, влияет на результаты измерения концентрации креатинина. В связи с этим, у больных ГРС для исследования клубочковой фильтрации необходимо использовать более точные методы (например, с инулином).

В настоящее время не существует стабильного и воспроизводимого метода лечения ГРС, кроме трансплантации печени. В связи с тем, что прогноз ГРС без трансплантации печени неблагоприятный, и диагноз ГРС устанавливается методом исключения, то заболевания, которые похожи на ГРС, но имеют более благоприятный прогноз и поддаются лечению, должны быть исключены тщательным изучением анамнеза, проведения лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, из-за трудностей дифференциальной диагностики преренальной азотемии и ГРС всем пациентам с предполагаемым диагнозом ГРС должна быть выполнена провокационная проба с введением жидкости (1,5 л физиологического раствора натрия хлорида, или 100 г альбумина в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида), прежде чем будет установлен окончательный диагноз. Тактика ведения и обследования больных с ГРС представлена на рис. 3 [1].

После установления диагноза ГРС больному требуются дополнительные исследования и их оценка для возможности проведения трансплантации печени. После трансплантации печени функция почек может полностью восстановиться. У пациентов, которым трансплантация противопоказана прогноз обычно плохой. У небольшого числа больных, у которых еще возможно восстановление функций печени и ее регенерация, могут быть эффектив-

ными процедуры гемодиализа, наложение перитонеовенозных шунтов, медикаментозная терапия.

Медикаментозная терапия включает внутривенное введение вазоконстрикторов (вазопрессина, орнипрессина, терлипрессина, норадреналина) или комбинацию перорального применения мидодрина (α -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 ГРС I типа, 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, 13 больным удалось провести трансплантацию печени [11]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований, сравнившие эффективность использования альбумина и его комбинации с терлипрессином при лечении больных с ГРС I показали, что сочетанное применение препаратов способствовало обратному развитию ГРС в 44% случаев, использование только альбумина – в 9% ($p=0,017$) [10].

Применение альбуминопосредованной гемофильтрации (система MAPS) при ГРС I типа свидетельствуют об ее

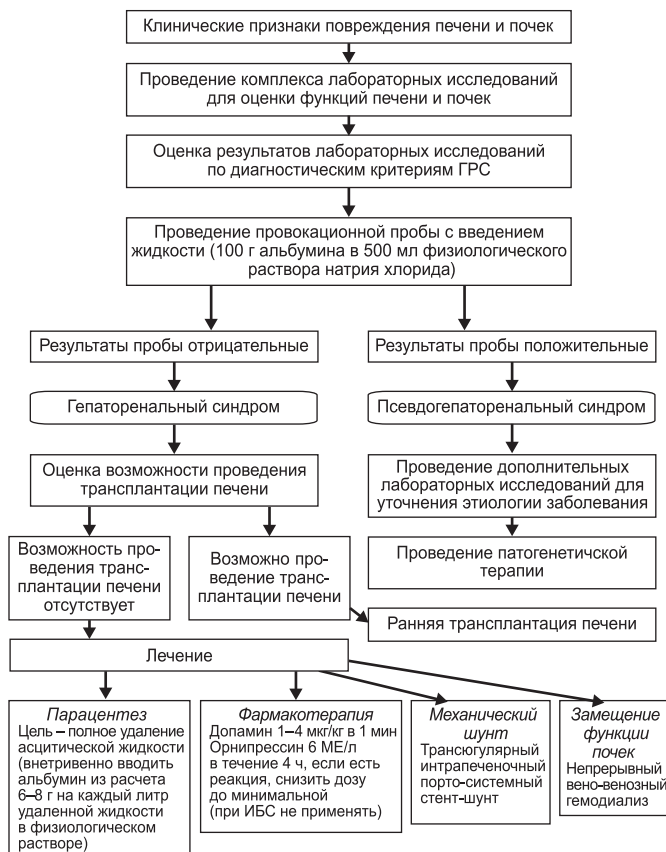


Рисунок 3. Алгоритм ведения больных с гепаторенальным синдромом

эффективности. Выживаемость после первого и после третьего месяца терапии МАРС составила 41% и 34% соответственно [9].

Результаты использования трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования при лечении больных с ГРС I типа показали, что 3-, 6- и 12-месячная выживаемость составляет 64%, 50% и 20% соответственно [15].

Трансплантация печени является терапией выбора для всех пациентов с ГРС. Сразу после трансплантации может наблюдаться дальнейшее нарастание дисфункции почек и многим больным понадобится проведение гемодиализа (35% пациентам) [7]. Однако через 48–96 ч после трансплантации 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.

Пациентам с ГРС II типа в большинстве случаев может быть проведена трансплантация печени. Основной проблемой у них является рефрактерный асцит. Применение вазоконстрикторов у пациентов с ГРС II типа менее эффективно, чем при ГРС I типа. Как правило, при прекращении терапии отмечается обратное развитие синдрома.

Медикаментозная терапия в большинстве случаев ГРС любого типа приводит к развитию терминальной гипонатриемии за счет гипергидратации, передозировки диуретических препаратов и перераспределения натрия (переход из интерстициального компартмента в клеточный). При этом нельзя внутривенно вводить гипертонический раствор натрия хлорида, поскольку это может вызвать развитие отека легких и смерть больного. Азотемия, гипонатриемия и артериальная гипотензия, резистентные ко всем видам лечения, являются терминальными симптомами ГРС.*

* Список литературы находится в редакции