

Оптимальное ведение гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом

П. Анжели, Ф. Морандо, кафедра клинической и экспериментальной медицины Университета г. Падова, Италия

Гепаторенальный синдром (ГРС) представляет собой функциональную почечную недостаточность, развивающуюся у пациентов с циррозом и асцитом.

Распространенность ГРС у таких больных составляет 18% через год после установления диагноза цирроза и повышается до 39% через 5 лет.

Почти в половине случаев ГРС присутствует один или более провоцирующих факторов, среди которых к основным относятся бактериальные инфекции (57%), желудочно-кишечное кровотечение (36%) и терапевтический парацентез (7%). ГРС сопровождается нарушением кровообращения, а именно низким артериальным давлением (АД) прежде всего вследствие дилатации периферических артерий. Причиной артериальной вазодилатации является повышенное высвобождение эндогенных вазодилаторных факторов, вызываемое портальной гипертензией. До 1999 г. прогноз пациентов с циррозом, у которых развился ГРС, был крайне неблагоприятным: летальность — около 100%, средняя продолжительность жизни — 2 нед с момента манифестации симптомов ГРС. В последующем благодаря появлению новых эффективных методов лечения выживаемость таких больных улучшилась.

Диагностика ГРС

ГРС характеризуется тремя основными признаками: 1) выраженной почечной вазоконстрикцией с последующим снижением почечного тока плазмы и скорости клубочковой фильтрации (СКФ); 2) отсутствием гистологических изменений в почках, кроме рефлюкса проксимального клубочкового эпителия в пространство Боумена; 3) сохраненной функцией почечных канальцев. Из-за своей функциональной природы ГРС не имеет специфических симптомов. Следовательно, диагноз ГРС устанавливается путем исключения развития других форм почечной недостаточности. В настоящее время предложены новые диагностические критерии ГРС, основанные на пересмотренных критериях Международного клуба асцита:

- цирроз с асцитом;
- креатинин сыворотки >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- отсутствие стабильного улучшения креатинина сыворотки (т. е. снижения до уровня 133 мкмоль/л и ниже) после по крайней мере 2 дней отмены диуретиков и восполнения объема раствором альбумина. Рекомендованная доза альбумина составляет 1 г/кг в сутки, но не более 100 г/сут;
- отсутствие шока, включая септический;
- отсутствие текущего или в недавнем анамнезе лечения нефротоксическими препаратами (НПВП, аминокликозидами) и вазодилаторами (нитратами, ингибиторами АПФ, празозином);
- отсутствие паренхиматозного повреждения почек; о последнем свидетельствует протеинурия >500 мг/сут, микрогематурия (>50 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении) и/или патологическая картина ультразвукового исследования почек.

Различают два типа ГРС. ГРС первого типа (ГРС I) характеризуется удвоением уровня креатинина сыворотки с конечным значением >2,5 мг/дл менее чем за 2 нед; следовательно, его главная клиническая особенность — острая почечная недостаточность. У пациентов с ГРС второго типа (ГРС II), который, вероятно, представляет наиболее частую форму хронической болезни почек (ХБП) при циррозе, степень нарушения почечной функции сохраняется более стабильной на протяжении недель или месяцев; у таких больных основной клинической проблемой является наличие рефрактерного асцита. Кроме того, ГРС II значительно отличается от ГРС I в плане прогноза (средняя выживаемость 4–6 vs 1–2 мес соответственно). Различия на патофизиологическом уровне между ГРС I и II объяснить пока не удается. Однако, как показывает клинический опыт, ГРС I часто

индуцируется отягощающим событием, в частности развитием спонтанного бактериального перитонита (СБП). Почти у трети пациентов с СБП развивается транзиторная форма почечной недостаточности, которая в большинстве случаев полностью соответствует критериям ГРС I. Недавно было установлено, что у пациентов с цирротическим асцитом так называемое острое повреждение почек (ОПП) может вызываться любой бактериальной инфекцией. Как правило, почечная недостаточность является транзиторной и разрешается после элиминации инфекции с помощью антибиотиков. Однако ОПП с ключевыми признаками ГРС I может индуцироваться не только СБП, но и инфекциями мочевых, желчевыводящих путей и кишечника. К независимым предикторам развития почечной недостаточности как осложнения бактериальных инфекций относятся тяжесть инфекции, оценка по шкале MELD на момент диагностики инфекции и отсутствие улучшения инфекционного процесса на фоне антибактериальной терапии. Риск развития ГРС I в результате бактериальной инфекции выше у больных циррозом, у которых ранее был диагностирован ГРС II.

Лечение пациентов с циррозом и ГРС Трансплантация печени

Ортопеченческая трансплантация печени (ОТП) является методом выбора в лечении пациентов с циррозом и ГРС, так как позволяет устранить его главные причины — портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Однако наличие ГРС на момент трансплантации ухудшает ее эффективность по таким показателям, как выживаемость, затраты и качество жизни. Выживаемость после ОТП у пациентов с ГРС несколько ниже по сравнению с больными без ГРС (60 vs 70–80% через 3 года). Пациенты с ГРС, подвергающиеся ОТП, имеют больше осложнений после трансплантации и больше времени проводят в отделении интенсивной терапии; кроме того, у них выше внутрибольничная летальность. После ОТП у пациентов с ГРС происходит дальнейшее снижение СКФ, и многие больные нуждаются в гемодиализе (35 по сравнению с 5% у пациентов без ГРС на момент ОТП). Несмотря на то что уже через 1 мес после ОТП происходит нормализация гемодинамики и нейрогуморальных нарушений, СКФ полностью не восстанавливается, достигая 30–40 мл/мин через 1–2 мес. Такая умеренная почечная недостаточность сохраняется в течение наблюдения и может прогрессировать в конечную стадию, если не следовать стратегии иммуносупрессивной терапии, сохраняющей функцию почек (т. е. избегать назначения или снижать дозу ингибиторов кальциневрина).

До конца 1990-х гг. ОТП выполнялась пациентам с циррозом и ГРС лишь в единичных случаях. Вследствие быстрого прогрессирования ГРС I и его крайне неблагоприятного влияния на выживаемость большинство больных просто не доживали до ОТП. Введение в клиническую практику шкалы MELD частично решило эту проблему, так как пациенты с высоким креатинином сыворотки стали рассматриваться как первоочередные кандидаты на трансплантацию. В то же время был разработан ряд терапевтических методов, предложенных для использования во время ожидания ОТП либо при невозможности осуществления трансплантации. Среди них у пациентов с ГРС чаще всего применяется назначение вазоконстрикторов в сочетании с альбумином, так как эта комбинация является доказанно эффективной в лечении ГРС у больных с циррозом и асцитом. В частности, было установлено, что при ГРС I данный подход увеличивает процент пациентов, доживающих до ОТП, а после трансплантации уменьшает необходимость в почечнозаместительной терапии (ПЗТ), увеличивая таким образом выживаемость.

Учитывая негативное влияние посттрансплантационной почечной недостаточности и потребности в ПЗТ после ОТП на выживаемость, в последнее время все чаще применяется одновременная трансплантация печени и почек (ОТПП). Так как претрансплантационная почечная дисфункция является главным предиктором посттрансплантационной почечной недостаточности, все кандидаты на ОТП, имеющие почечную дисфункцию, также являются кандидатами на проведение ОТПП. Главная задача состоит в отборе тех больных с почечной дисфункцией, которые не выживут после

ОТП. По результатам 2 согласовательных конференций было установлено, что ОТПП показана трем категориям больных: 1) кандидатам на ОТП, имеющим терминальную стадию болезни почек или ОПП любой этиологии, включая ГРС, которые находились на ПЗТ на протяжении более 6–8 нед; 2) кандидатам на ОТП, имеющим СКФ <30 л/мин в течение более 3 мес, особенно при наличии других признаков, указывающих на диагноз ХБП; 3) пациентам с ХБП, у которых биопсия почки показала поражение определенной степени (>30% гломерулосклероза или >30% фиброза). Тем не менее имеются доказательства, свидетельствующие, что у пациентов с ГРС I наиболее благоприятным временем для проведения трансплантации печени, обеспечивающим посттрансплантационное восстановление почечной функции, является период до 4 нед от развития ГРС независимо от продолжительности ПЗТ.

Другие методы лечения у пациентов с ГРС I

Рекомендация назначать вазоконстрикторы и альбумин пациентам с ГРС I основывается на результатах недавних исследований, касающихся патофизиологии ГРС. В ретроспективных и небольших проспективных исследованиях было продемонстрировано, что продолжительное использование вазоконстриктора — производного вазопрессина (орнипрессина или терлипрессина) или вазоконстриктора из группы α -агонистов (норадреналина в монотерапии, комбинации мидодрин + октреотид) в сочетании с человеческим альбумином способно восстанавливать почечную функцию у пациентов с ГРС I. В целом эти исследования показали следующее:

- восстановления почечной функции можно достичь у 40–60% больных, назначая вазоконстриктор + альбумин в течение 10–15 дней;
- рецидив ГРС после отмены лечения (быстрое повышение креатинина сыворотки в первые несколько дней) возникает примерно у 20% пациентов, однако возобновление терапии часто оказывается эффективным;
- гиперволемическая гипонатриемия, сопровождающая ГРС, на фоне введения вазоконстриктора и альбумина в большинстве случаев разрешается.

Среди производных вазопрессина у пациентов с ГРС I наиболее широко применяется терлипрессин. Опыта назначения вазопрессина в этой популяции пока нет, а орнипрессин больше не используется у пациентов с ГРС I из-за низкой безопасности. Терлипрессин использовался более чем у 200 больных либо внутривенно болюсно в стартовой дозе 0,5 мг каждые 4–6 ч, либо в виде длительной внутривенной инфузии начиная с 2 мг 2 р/сут. В случае неполучения ответа (отсутствия значимого снижения креатинина сыворотки в пределах 3 дней) стартовую дозу препарата удваивали. Максимальные дозы терлипрессина, назначавшиеся больным с ГРС I, — 2 мг каждые 4–6 ч в виде внутривенных болюсов и 12 мг 2 р/сут в виде продолжительной внутривенной инфузии. Полное разрешение (снижение креатинина сыворотки с конечным значением <1,5 мг/мл) или частичное разрешение (снижение креатинина сыворотки >50% с конечным значением \geq 1,5 мг/мл) ГРС I произошло почти у 59% пациентов. В 2 исследованиях, в которых терлипрессин назначали в монотерапии, частота разрешения ГРС была ниже по сравнению с исследованиями, где использовалась комбинация терлипрессина и альбумина.

Мидодрин и октреотид изучались в 4 исследованиях, включивших 154 пациента. Полное разрешение почечной недостаточности наблюдалось у 49% больных. В большинстве случаев мидодрин назначали в стартовой дозе 5–10 мг 3 р/сут перорально с последующим увеличением до целевой дозы 12,5–15 мг 3 р/сут, если среднее АД не повышалось на \geq 5 мм рт. ст., а креатинин сыворотки не снижался. Назначение октреотида начинали со 100 мкг подкожно 3 р/сут; при отсутствии ответа дозу увеличивали до целевой — 200 мкг 3 р/сут. Опыт использования норадреналина внутривенно в лечении ГРС I является ограниченным, однако этот препарат считается перспективным и продолжает изучаться. Альбумин следует назначать начиная с 1 г/кг, затем 20–40 г/сут. С целью оптимизации дозы альбумина рекомендуется мониторинг центрального венозного давления.

Продолжение на стр. 56.

Оптимальное ведение гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом

П. Анжели, Ф. Морандо, кафедра клинической и экспериментальной медицины Университета г. Падова, Италия

Продолжение. Начало на стр. 55.

Снижение креатинина сыворотки в результате лечения вазоконстрикторами и альбумином происходит лишь через несколько дней лечения, поэтому его длительность составляет, как правило, 10-15 дней. Несмотря на нормализацию креатинина сыворотки, у большинства пациентов, ответивших на терапию, СКФ остается ниже нормальных значений. У части больных происходит улучшение уровней экскреции натрия и воды с мочой. Следует подчеркнуть, что у пациентов, не ответивших на лечение, необходимо регулярно проводить анализ мочи и оценивать протеинурию, так как ГРС I может прогрессировать в острый тубулярный некроз.

Вазоконстрикторы часто вызывают побочные эффекты (до 40% пациентов), в частности диарею, транзиторную абдоминальную боль, инфаркт миокарда, аритмии, ишемию кишечника и перегрузку кровообращения. У 10% больных развиваются тяжелые побочные эффекты, требующие отмены лечения. Показатель 30-дневной выживаемости без трансплантации варьирует от 43% у пациентов, получавших терлипессин + альбумин, до 48-70% у больных, которым назначали комбинацию мидодрина, октреотида и альбумина. Принимая во внимание, что в отсутствие лечения 30-дневная выживаемость составляла 3-33%, можно предположить, что вазоконстрикторы и альбумин улучшают краткосрочную выживаемость пациентов с ГРС I. Однако результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), изучавших терлипессин + альбумин по сравнению с альбумином в монотерапии у больных с ГРС I, не подтвердили благоприятный эффект комбинации терлипессина и альбумина на 1-, 2- и 3-месячную выживаемость. Недавно проведенный систематический обзор всех РКИ показал, что вазоконстрикторы, в частности терлипессин в комбинации с альбумином, у пациентов с ГРС I улучшают только 15-дневную выживаемость. Таким образом, вазоконстрикторы + альбумин целесообразно использовать как переходный этап к ОТП. Тем не менее в клинической практике этот фармакологический подход все чаще применяется у больных с ГРС I, не являющихся кандидатами на проведение трансплантации печени.

Эффективность трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования (ТВПШ) в лечении ГРС I оценивалась лишь в ретроспективных и небольших по размеру пилотных исследованиях. У большинства пациентов после вмешательства наблюдались значительная супрессия эндогенных вазоконстрикторных систем и снижение уровней креатинина. Скорость снижения креатинина была ниже, чем на фоне лечения вазоконстрикторами и альбумином. Разрешение ГРС I происходило у 57-71% пациентов. При условии отсутствия дисфункции шунта рецидивы ГРС регистрировались очень редко. Выживаемость через 1 и 3 мес составляла 50-71 и 28-64% соответственно. В ретроспективном исследовании было установлено, что выживаемость у пациентов с ГРС I, подвергшихся ТВПШ, была выше, чем у больных, которые получали лечение без ТВПШ (вазоконстрикторы + альбумин; только альбумин; ПЗТ). Однако на результат могло повлиять то, что пациенты группы ТВПШ имели более низкие изначальные оценки по Child-Turcotte-Pugh. Частота развития или ухудшения печеночной энцефалопатии после установки портосистемного шунта составляла от 35 до 71%. Кроме того, в первые 4 нед после ТВПШ происходило умеренное преходящее ухудшение печеночных функциональных проб, в частности общего билирубина сыворотки (с 3,1 до 4,4 мг/дл).

В ведении пациентов с ГРС I также используется ПЗТ (как правило, интермиттирующий гемодиализ, реже – постоянная ПЗТ). Этот метод в основном применялся у больных, не ответивших на вазоконстрикторы и альбумин и являвшихся кандидатами на ОТП. В целом считается, что постоянная ПЗТ лучше переносится в отношении кардиоваскулярной стабильности и позволяет более эффективно удалять провоспалительные цитокины, включая TNF α , вовлеченные в патогенез ГРС и усугубление повреждения печени. В то же время использование постоянной ПЗТ у пациентов с ГРС ассоциировалось с повышенной смертностью. Следует, однако, отметить, что пациенты, получавшие постоянную ГЗТ, как правило, имели более тяжелое заболевание

по сравнению с больными группы интермиттирующего гемодиализа.

При исследовании инновационных методов экстракорпоральной поддержки печеночной функции (например, MARS – молекулярной адсорбирующей системы рециркуляции) было установлено, что у пациентов с ГРС I положительный эффект на гемодинамику и почечную функцию достигается только в том случае, если во время процедуры происходит значительное выведение вазоактивных субстанций, связанных с альбумином (NO, TNF α и других цитокинов), и снижение мочевины и креатинина сыворотки. У пациентов, ответивших таким образом на лечение, 30-дневная выживаемость значительно увеличивалась (37,5 vs 0%). Тем не менее в последующем в небольшом клиническом исследовании было показано, что MARS неэффективна у пациентов с ГРС I, не ответивших ранее на вазоконстрикторы и альбумин.

Другие методы лечения у пациентов с ГРС II

У пациентов с ГРС II ведущим симптомом является не почечная недостаточность, а рефрактерный асцит. В качестве 1-й линии терапии рефрактерного асцита рассматривается терапевтический парацентез; как альтернатива широко применяется ТВПШ. На сегодня проведено 5 исследований, в которых сравнивали эффективность терапевтического парацентеза и ТВПШ. В целом их результаты позволили сделать следующие выводы: 1) ТВПШ обеспечивает лучший контроль асцита; 2) у пациентов, подвергшихся ТВПШ, чаще развивается энцефалопатия; 3) ТВПШ предотвращает развитие ГРС; 4) по влиянию на выживаемость две стратегии лечения статистически не различаются. В то же время метаанализ имеющихся данных показал, что у пациентов с циррозом и рефрактерным асцитом ТВПШ достоверно увеличивает выживаемость без трансплантации. Эффективность ТВПШ у больных с ГРС II целенаправленно изучалась только в 3 исследованиях. В 2 ретроспективных исследованиях, проведенных в одном и том же клиническом центре, было установлено значительное снижение креатинина сыворотки и улучшение контроля асцита. Кроме того, 1-летняя выживаемость была значительно лучше в группе ТВПШ по сравнению с больными, не получавшими эффективного лечения.

Роль вазоконстрикторов и альбумина в лечении ГРС II изучена мало. По имеющимся данным, частота ответа на лечение (восстановление почечной функции) не отличается у больных с ГРС I и II, хотя выживаемость значительно лучше при ГРС II (100% через 3 мес).

Профилактика ГРС

Провоцирующим фактором ГРС чаще всего выступает бактериальная инфекция, как правило, СБП. Благодаря усовершенствованию методов диагностики и появлению более эффективной и безопасной антибиотикотерапии прогноз СБП значительно улучшился, в частности госпитальная летальность снизилась с 50 до 20%. Тем не менее СБП-индуцированная почечная недостаточность остается одной из ведущих причин смерти таких больных. Ухудшение почечной функции вследствие бактериальной инфекции предположительно предвещает проявление дальнейшего снижения эффективного объема кровообращения и в большинстве случаев имеет признаки ГРС I. Следовательно, профилактика СБП у пациентов с циррозом, относящихся к группе высокого риска развития бактериальных инфекций и ГРС, является крайне необходимой. Доказано, что первичная профилактика СБП с помощью долгосрочного приема норфлоксацина перорально ассоциируется со значительным снижением 1-летнего риска развития СБП и ГРС I, а также значительно увеличивает показатели 3-месячной и 1-летней выживаемости. В случае развития СБП эффективная антибактериальная терапия и восполнение объема плазмы с помощью растворов альбумина позволяют снизить риск СБП-индуцированной почечной недостаточности и связанную с ней смертность. Альбумин способен предотвращать дальнейшее снижение эффективного объема кровообращения, вызванное бактериальной инфекцией, путем увеличения сердечной преднагрузки и улучшения сократимости сердца. Последний эффект альбумина предположительно обусловлен его способностью связывать NO и/или ингибировать высвобождение NO (оксид азота может

усугублять артериальную вазодилатацию и оказывать отрицательный инотропный эффект на кардиальном уровне).

Значимым провоцирующим фактором ГРС является алкогольный гепатит. У больных тяжелым алкогольным гепатитом лечение пентоксифиллином улучшало выживаемость, причем эффект предположительно обусловлен снижением риска развития ГРС.

Эффективные методы профилактики развития ГРС у пациентов с циррозом и асцитом включают оптимальную диуретическую терапию и адекватное восполнение объема плазмы после терапевтического парацентеза (табл.).

Таблица. Общие рекомендации по рациональной медикаментозной терапии асцита у пациентов с циррозом

- Пациенты с впервые развившимся умеренным асцитом должны получать антагонист альдостерона, например спиронолактон, начиная с дозы 100 мг/сут с последующим повышением до максимальной – 400 мг/сут. Больным, не ответившим на антагонист альдостерона, что определяется как снижение массы тела менее чем на 2 кг/нед, и пациентам, у которых развилась гиперкалиемия, следует добавить фуросемид с увеличением дозы от 40 мг/сут до максимальной – 160 мг/сут. На протяжении 1-го месяца терапии пациенты нуждаются в регулярном клиническом и биохимическом мониторинге.
- Пациенты, у которых развился повторный умеренный асцит, должны получать комбинацию антагониста альдостерона и фуросемида, дозы которых следует увеличивать, как это указано выше.
- Максимальное рекомендованное снижение массы тела во время диуретической терапии составляет <0,5 кг/сут у пациентов без отеков и <1 кг/сут у больных с выраженными отеками.
- Цель долгосрочного лечения состоит в том, чтобы предотвращать развитие асцита на минимальных дозах диуретиков. Следовательно, после разрешения асцита дозу диуретика необходимо снизить, а при наличии возможности – полностью его отменить.
- Пациентов, не отвечающих на максимальные дозы диуретиков, а также больных, у которых на фоне диуретической терапии развились тяжелые осложнения, необходимо обследовать на наличие рефрактерного асцита. В первую очередь следует оценить приверженность к низкосолевой диете путем определения экскреции натрия с мочой.
- По сравнению с лечением диуретиками терапевтический парацентез приводит к более быстрому разрешению асцита и ассоциируется с более низкой частотой осложнений, поэтому он является 1-й линией терапии у пациентов с напряженным асцитом.
- Терапевтический парацентез также является 1-й линией терапии у больных с рефрактерным асцитом.
- Терапевтический парацентез должен быть осуществлен за один сеанс.
- Удаление большого объема асцитической жидкости может вызвать нарушение кровообращения, приводящее к почечной недостаточности и/или гипонатриемии. Наиболее эффективным способом профилактики этого нарушения является назначение альбумина в дозе 8 г/л удаленной асцитической жидкости.
- У пациентов, которым планируется терапевтический парацентез >5 л асцита, использование альтернативных плазмозамещающих растворов не рекомендуется, так как они менее эффективны в профилактике постпарацентезного нарушения кровообращения.
- После терапевтического парацентеза пациенты должны получать минимальные дозы диуретиков, достаточные для предотвращения повторного накопления асцита.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Hepatic Medicine: Evidence and Research 2010; 2: 87-98

Перевел с англ. Алексей Терещенко

