

Гепаторенальный синдром

March 11, 2021

Гепаторенальная физиология и связанные с ней нарушения

Гепаторенальная физиология: системная вазодилатация и почечная вазоконстрикция

- Печеночная недостаточность вызывает системную вазодилатацию вследствие выключения вазодилататоров (например, оксида азота) из печеночной циркуляции. Это вызывает:
 - а) Низкое системное сосудистое сопротивление (SVR)
 - б) Низкое артериальное давление
 - в) Увеличение сердечного выброса
- В попытках компенсировать эту системную вазодилатацию активируются симпатическая нервная система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (высвобождая эндогенный норадреналин и ангиотензин-II).
- а) Изначально эти системы способны компенсировать это состояние.
- б) После определенного момента у пациентов развивается рефрактерная системная вазодилатация. Но к сожалению, эндогенный норадреналин и ангиотензин-II по-прежнему продолжают вызывать почечную вазоконстрикцию. Конечным результатом является системная вазодилатация с почечной вазоконстрикцией, вызывающие недостаточную почечную перфузию.

Связь ГРС с острым канальцевым некрозом (ОКН)

- ГРС обусловлен интенсивной почечной вазоконстрикцией, вызывающей почечную гипоперфузию. Как таковой, он может быть концептуализирован как обратимая “пре-ренальная” почечная недостаточность. Если гемодинамические нарушения будут реверсированы, то ГРС, как ожидается, разрешится.
- Однако, если ГРС не лечить, гипоперфузия может в конечном итоге привести к дисфункции почечных канальцев (острый канальцевый некроз) с почечной недостаточностью. Таким образом, ГРС может в конечном итоге перейти в состояние острого канальцевого некроза (ОКН).([31723234](#))

Номенклатура

- Традиционно гепаторенальный синдром делился на два типа:
- I Гепаторенальный синдром тип 1 (ГРС-1): острое повреждение почек из-за гепаторенальной физиологии.

- II Гепаторенальный синдром тип 2 (ГРС-2): Постепенная почечная недостаточность, обусловленная физиологией гепаторенальной системы.
- Недавно ГРС-1 был переименован в ГРС-ОПП (HRS-AKI (Acute Kidney Injury)). В качестве альтернативы ГРС-2 был переименован в ГРС-ХБП (HRS-CKD (Chronic Kidney Disease)).
- В этой главе речь идет о HRS-AKI, поскольку это то, что вызывает беспокойство в медицине критических состояний. HRS-CKD - в первую очередь амбулаторная проблема.
- а) В оставшейся части этой главы “гепаторенальный синдром” будет использоваться для обозначения HRS-AKI.

Профилактика гепаторенального синдрома

Избегайте назначения нефротоксинов

- По возможности следует избегать нефротоксичных препаратов у пациентов с прогрессирующим циррозом печени (особенно НПВС, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина).

Введение альбумина

(1) При заборе большого объема при парацентезе введение ~8 граммов альбумина на литр удаляемой жидкости может снизить риск развития гепаторенального синдрома. ([3360270](#))

(2) При спонтанном бактериальном перитоните доказано, что альбумин резко снижает риск развития гепаторенального синдрома (подробнее об этом [here](#)).

Эпидемиология

- Источники варьируются в цифрах, но ГРС достаточно распространен среди пациентов с прогрессирующим циррозом печени, которые поступают в больницу из-за осложнений цирроза. ([32846202](#))
- ГРС может быть причиной ~20% случаев острого повреждения почек среди пациентов с циррозом печени. ([32832400](#))

Клиническая картина

Пациенты будут поступать на различных стадиях заболевания. Например, у некоторых пациентов может развиваться ГРС во время пребывания в больнице, в то время как другие могут поступить в больницу с прогрессирующим заболеванием. Диагноз, как правило, ставится на основании совокупности трех факторов: пациенты из группы риска, провоцирующие факторы и повреждение почек.

#1) субстрат: пациенты группы риска

- (1) ГРС обычно возникает в контексте прогрессирующего цирроза печени с асцитом (хотя он может произойти при острой печеночной недостаточности или алкогольном гепатите).
- (2) Наибольший риск наблюдается у пациентов с хронической пограничной перфузией. Клинически это может быть выявлено:
 - а) Хроническая гипотензия.
 - б) Хроническая гипонатриемия.

#2) провоцирующие факторы

- Любой гемодинамический стресс, такой как:
 - а) Инфекция (например, спонтанный бактериальный перитонит).
 - б) Гиповолемия (например, парацентез большого объема, кровоизлияние, избыточный диурез).
 - в) Объемная перегрузка (например, портопультмональная гипертензия с системным застоем).
 - г) Повышенное внутрибрюшное давление из-за напряженного асцита.
 - д) Хирургия.
- Ухудшение функции печени (например, острая на хроническую печеночную недостаточность).

#3) повреждение почек

- Происходит таким же образом, как при любой другой форме почечной недостаточности из-за мальперфузии:
 - (а) Олигурия (например, ежедневный объем мочи ниже ~500 мл).
 - (б) Осадок мочи ничего не показывает (без признаков гломерулонефрита или некроза канальцев).
- Повышенный уровень креатинина. При интерпретации креатинина у пациентов с циррозом печени следует иметь в виду, что эти пациенты часто имеют низкую мышечную массу и повышенную почечную секрецию креатинина, что приводит к искусственно заниженным значениям креатинина. Следовательно:
 - (#1) Уровень креатинина имеет тенденцию переоценивать функцию почек пациента. Например, пациент с циррозом печени и креатинином 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л) может иметь значительную почечную дисфункцию.
 - (#2) Небольшие изменения креатинина могут быть значимыми. Например, если креатинин повышается с исходного уровня 0,3 мг/дл (26 мкмоль/л) до 1 мг/дл (88 мкмоль/л), это может отражать значительное снижение функции почек (и соответствовать критериям острого повреждения почек).

Дифференциальная диагностика

Полная дифференциальная диагностика острого повреждения почек обсуждается [here](#) в главе ОПП. Среди пациентов с циррозом печени наиболее распространенными причинами являются следующие:

- Гепаторенальный синдром.

- Гиповолемия (например, из-за чрезмерного диуреза или недостаточного приема внутрь).
- Перегрузка объемом (например, хроническая нефропатия).
- Нефротоксические препараты.
- Абдоминальный компартмент-синдром (из-за большого объема, напряженного асцита).
- Шок любой этиологии (особенно: септический шок или геморрагический шок).
- Реже: Васкулит может сопровождать хроническую HBV-или HCV-инфекцию.

Оценка состояния пациента с подозрением на ГРС

Обследование обычно включает в себя:

- УЗИ почек.
- Обзор препаратов с нефротоксическим эффектом.
- Анализ мочи.
- Оценка гемодинамического статуса:
 - а) Важен анамнез (например, изменения в дозировке мочегонных средств, употребление лактулозы, прием жидкости перорально).
 - б) Прикроватная оценка с помощью эхокардиографии.
- Оценка инфекции (например, парацентез, анализ мочи, рентген грудной клетки).

Прикроватное УЗИ оценка гемодинамического статуса

- Результаты могут значительно варьироваться, что имеет некоторые последствия для лечения. ([31723234](#)) Например:
 - (1) Небольшая и хорошо коллабирующая нижняя полая вена (НПВ) может поддерживать диагноз гиповолемии.
 - (2) Небольшая НПВ без изменений в дыхательных фазах может свидетельствовать о наличии внутрибрюшной гипертензии, особенно в сочетании с напряженным и большим асцитом. Таким пациентам может быть полезен лечебный парацентез для снижения внутрибрюшного давления и, как следствие, улучшения почечной перфузии.
 - (3) Застойная нефропатия может быть подтверждена данными о системном застое (например, дилатация НПВ).
- Использование УЗИ для лечения возможного гепаторенального синдрома было подтверждено только в одном исследовании, поэтому это остается спорным. ([31394538](#)) Когда есть сомнения, безопаснее недооценивать патологию (например, принимать действия только в том случае, если результаты УЗИ однозначны).

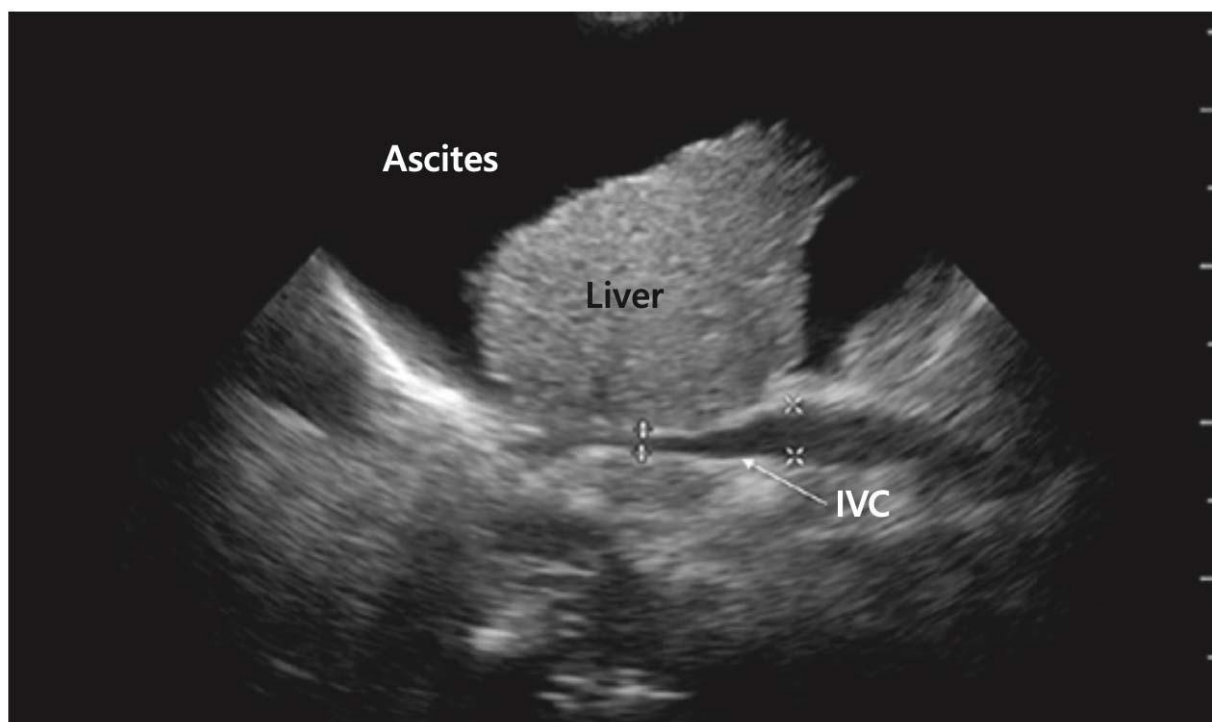


Fig. 1. Representative image obtained by POCE illustrating the “nipping” sign suggesting obstruction of venous outflow in the IVC caused by IAH from tense ascites. This signal was observed in 3 of 8 patients categorized as having IAH. There is noticeable narrowing of the proximal intraabdominal IVC as compared to the distal portion of the IVC. IVC, inferior vena cava.

Velez JC et al. PMID 31394538

Электролиты мочи: Полезна ли фракционная экскреция мочевины (FeUrea)??

- Натрий мочи и фракционная экскреция натрия с мочой (FeNa) больше не являются частью диагностических критериев ГРС из-за неспособности отличить ГРС от острого канальцевого некроза. ([32928750](#))
- Фракционная экскреция мочевины (FeUrea) может быть более полезной. Она может быть рассчитана с помощью *MDCalc*. Недавнее исследование показало следующие значения: ([29315697](#))
- а) Гепаторенальный синдром: Медиана FeUrea ~17 (межквартильный диапазон ~5-30).
- б) Преренальная азотемия: Медиана FeUrea ~26 (межквартильный диапазон ~15-48).
- в) Острый канальцевый некроз: Медиана FeUrea ~44 (межквартильный диапазон ~33-59).

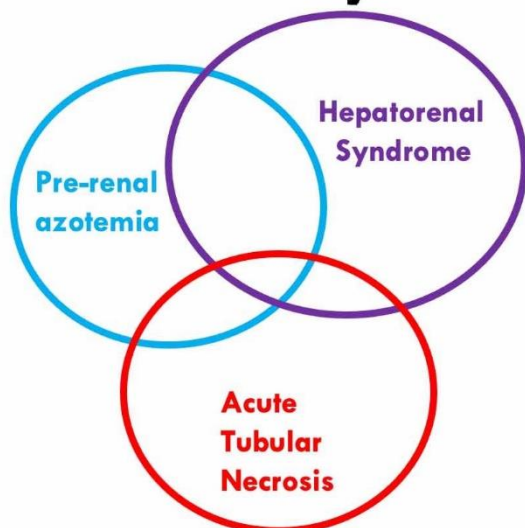
- Диапазон значений FeUrea значительно перекрываются, поэтому этот тест следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, это исследование требует повторения.
- В целом, в настоящее время нет убедительного доказательного медицинского обоснования использования электролитов мочи для диагностики ГРС. Электролиты мочи могут с большей вероятностью задерживать терапию и вводить в заблуждение, чем предоставлять полезную информацию.

Традиционный подход к диагностике

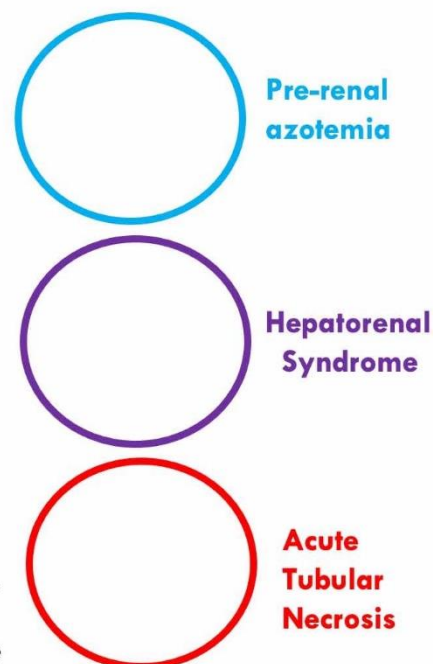
Официальные диагностические критерии HRS-AKI

- Диагностические критерии технически требуют всего из следующего:
 - (1) Острое повреждение почек, определяемое как:
 - а) Увеличение креатинина $>0,3$ мг/дл (26 мкмоль/л) в течение 48 часов.
 - -или -
 - б) Повышение креатинина $>1,5$ раз от исходного уровня, в течение недели.
 - (2) Отсутствие реакции на отмену мочегонных средств и двухдневную жидкостную нагрузку 1 г/кг/сут в сочетании с 20-25% альбумина до максимальных 100 г/сут.
 - (3) Цирроз печени с асцитом.
 - (4) Отсутствие шока.
 - (5) Отсутствие текущего или недавнего применения нефротоксических препаратов.
 - (6) Отсутствие признаков структурного повреждения почек:
 - а) Отсутствие протеинурии (>500 мг/сут).
 - б) Отсутствие гематурии (>50 эритроцитов в большом поле зрения), хотя при наличии катетера Фолея это может просто отражать незначительную травму катетером Фолея.
 - в) Нормальные результаты УЗИ почек.

reality



literature



A popular delusion in the medical literature is that patients can only have one cause of kidney injury at a time. This is obviously incorrect. Thus, hepatorenal syndrome is often regarded as a "diagnosis of exclusion," but this narrow view will overlook some patients who have mixed physiological states.

-Internet Book of Critical Care

Проблемы с традиционным подходом к диагностике ГРС

- Ключевым элементом традиционной диагностики ГРС является сначала нагрузка объемом альбумина в течение двух дней. Если пациент реагирует на объемную нагрузку, то у него диагностируется преренальная почечная недостаточность. В качестве альтернативы, если пациент не реагирует на объемную нагрузку, то ему ставят диагноз ГРС. Эта стратегия страдает от нескольких основных проблем:
- (#1) Задержка лечения на два дня может ухудшить результаты. Лечение ГРС с большей вероятностью будет успешным, если начать его раньше, когда уровень креатинина ниже. ([32928750](#))
- (#2) Иногда у пациентов с циррозом печени может развиваться перегрузка объема с повышением давления наполнения, что приводит к застойной нефропатии. Введение альбумина таким пациентам, вероятно, усугубит их почечную дисфункцию.
- (#3) Гепаторенальная физиология (т. е. системная вазодилатация с недостаточной почечной перфузией) часто может сосуществовать с другими почечными нарушениями (например, гиповолемией или острым канальцевым некрозом). Таким образом, бинарная, дихотомическая попытка разобрать их как отдельные состояния принципиально ошибочна среди сложных пациентов.
- (#4) Объем жидкости, используемой для ресуспитации пациента, является произвольным и фиксированным (1 грамм/кг/сут). Для некоторых пациентов это может быть недостаточным, в то время как для других это может быть чрезмерный объем.

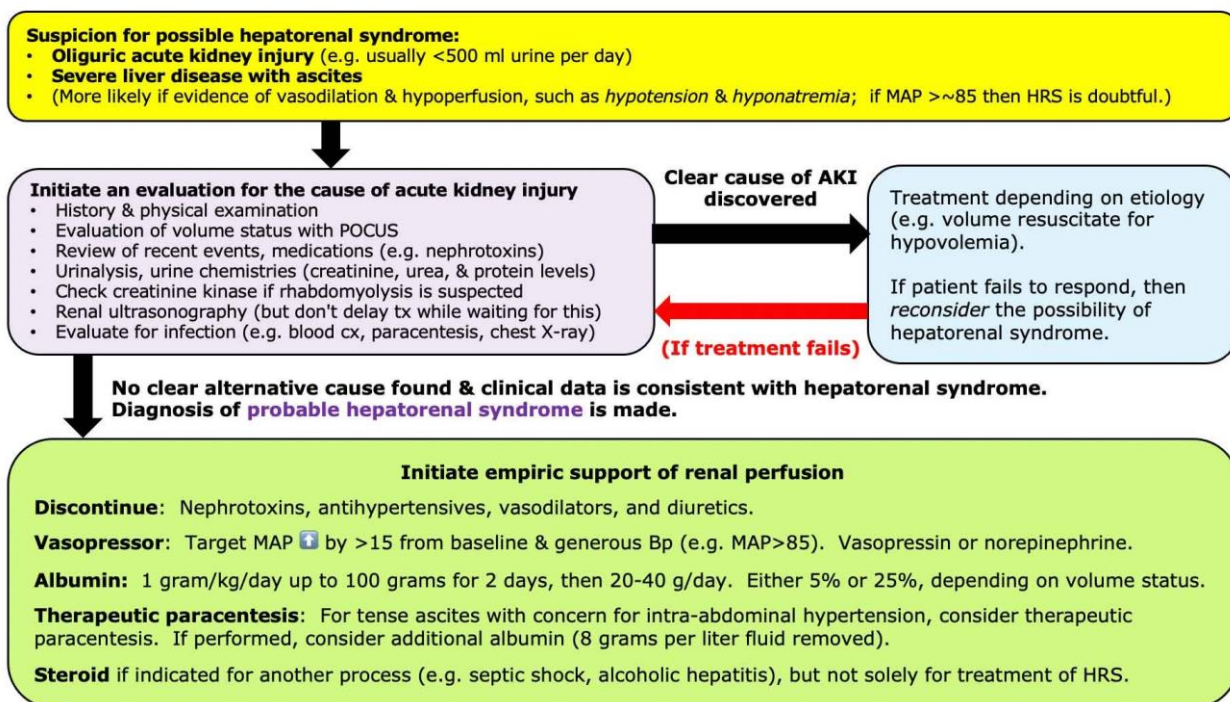
- Традиционный подход к диагностике ГРС с использованием альбуминового теста может быть уместен для пациентов с легкой почечной дисфункцией, которые не находятся в критическом состоянии (например, пациенты в обычной больничной палате). Однако для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии из-за критической органной недостаточности, может потребоваться более агрессивная стратегия.

Оптимизированный подход к диагностике ГРС в отделении интенсивной терапии

Ниже приведен ускоренный подход к гепаторенальному синдрому, который может быть более уместен в отделении интенсивной терапии. Некоторые ключевые элементы этой стратегии:

- Объемный статус определяется клинически (на основании анамнеза, обследования и УЗИ). Вместо того чтобы давать фиксированный объем альбумина каждому пациенту, лечение жидкостью может быть индивидуализировано на основе клинической оценки (например, пациенты с застойной нефропатией могут извлечь выгоду от диуреза, в то время как пациенты с выраженной гиповолемией могут извлечь выгоду от более агрессивной объемной ресуспитации).
- Для пациентов, у которых, по-видимому, есть ГРС, вазоконстрикторная терапия может быть начата рано (задолго до традиционной задержки в 48 часов).

Pragmatic approach to HepatoRenal Syndrome (HRS) in the critically ill patient



One approach to hepatorenal syndrome. This represents a deviation from the traditional practice of delaying diagnosis for two days to allow for albumin loading. Expedited diagnosis and therapy may be more appropriate for sicker patients who are in the ICU.

Когда вы сомневаетесь, вероятно, лучше ошибиться в сторону поддержки почечной перфузии с помощью вазопрессоров и альбумина:

- Если у пациента есть ГРС, то ранняя терапия будет полезна.
- Если вы ошибаетесь и пациент гиповолемичен, альбумин и вазопрессоры все равно, вероятно, помогут ему.

Оценка для трансплантации

- Гепаторенальный синдром является признаком плохого прогноза.
- Пациенты, которые могут быть кандидатами на трансплантацию, должны быть обсуждены с трансплантационной службой или региональным трансплантационным центром.

Вазоконстрикторы

Показания к применению вазопрессоров?

- Европейские рекомендации рекомендуют резервировать вазоконстрикторы для пациентов с ГРС IV стадии (сывороточный креатинин $>1,5$ г/дл), поскольку более легкие формы, скорее всего, разрешатся только от инфузии жидкости.[\(29653741\)](#) Однако для пациентов, которые уже поступили в отделение интенсивной терапии, мало причин откладывать инициацию вазопрессора.

Выбор вазопрессора

- Терлипессин подтверждается самыми надежными доказательствами, но недоступен в Соединенных Штатах. Вазопрессин, вероятно, обладает аналогичной эффективностью, но это не было исследовано. Исследования при септическом шоке показали, что вазопрессин может иметь небольшое преимущество перед норадреналином в сохранении функции почек при вазодилататорных шоковых состояниях. Одним из потенциальных недостатков вазопрессина является то, что он может усугублять гипонатриемию, способствуя задержке свободной воды в почках.
- Норадреналин является препаратом выбора для пациентов в Соединенных Штатах
- а) РКИ в целом показали, что норадреналин столь же эффективен, как и терлипессин, хотя в одном исследовании, посвященном острой и хронической печеночной недостаточности, терлипессин оказался лучше.[\(30076614\)](#)
- б) Одним из преимуществ норадреналина является то, что его можно вводить в периферическую вену в низких и умеренных дозах. Кроме того, норадреналин легче быстро титровать в широком диапазоне доз, чтобы быстро достичь целевых показателей артериального давления.

- **{Мидодрин плюс октреотид}** существенно менее эффективны, чем терлипрессин или норадреналин.([25644760](#)) Эта комбинация обычно не играет роли в начальной терапии пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Мидодрин начинают с 10 мг РО каждые 8 ч и агрессивно повышают, чтобы увеличить среднее АД на >10-15 мм (эта стратегия не будет работать, если доза мидодрина не будет адекватно повышаться). Октреотид можно вводить в дозе 200 мкг подкожно каждые 8 ч.
- Пожалуйста, обратите внимание, что октреотид не нужен пациентам, которые получают лечение норадреналином или вазопрессинном. Единственная доказательная роль октреотида заключается в том, что он входит в состав коктейля в сочетании с мидодрином ([12830007](#)).

Гемодинамические цели

- Достижение увеличения среднего АД было связано с улучшением функции почек.([32928750](#)) Это, вероятно, более важно, чем выбор используемого лекарства (мидодрин, вазопрессин или норадреналин).
- Типичной целью может быть подъем среднего АД на ~15 мм или Ср.АД >85 мм ([31723234](#))
- а) (Обратите внимание, что если исходно Ср.АД составляет >85 мм, то у пациента, вероятно, нет ГРС.)
Продолжительность внутривенного введения вазопрессоров и переход на пероральный мидодрин
- Оптимальная продолжительность внутривенной вазопрессорной терапии неизвестна, клинические исследования варьируют в пределах 5-14 дней.([31723234](#)) Вазопрессоры, возможно, следует продолжать до тех пор, пока функция почек не улучшится и не стабилизируется (например, вернется к исходному уровню или достигнет значения плато).
- Если есть трудности с отлучением от вазопрессоров (например, при ухудшении артериального давления или функции почек), то можно рассмотреть вопрос о переходе от внутривенной инфузии вазопрессоров к пероральному мидодрину.
- а) Одно РКИ среди амбулаторных пациентов с циррозом печени и рефрактерным асцитом показало, что хроническая терапия мидодрином улучшает контроль асцита и снижает смертность.([21749847](#)) Хотя это небольшое исследование, оно поддерживает концепцию использования хронической терапии мидодрином для поддержки пациентов с циррозом печени и хронической системной вазодилатацией.
- б) Исследование MIDAS не поддержало использование перорального мидодрина в общей популяции пациентов отделения интенсивной терапии, отлученных от вазопрессоров.([32885276](#)) Однако

мидодрин может быть более полезным среди пациентов с циррозом печени и хронической вазодилатацией.

Менеджмент альбумина и волемического статуса

Рациональное использование альбумина

- Сочетание альбумина с сосудосуживающими средствами является доказанной терапией выбора при ГРС.
- Как работает альбумин, неясно, возможные механизмы включают:
 - а) Увеличение объема (однако это не единственный механизм действия, так как альбумин, по-видимому, более эффективен, чем другие жидкости).
 - б) Альбумин может адсорбировать некоторые циркулирующие токсины.
 - в) Альбумин может улучшать функцию эндотелиального гликокаликса.

Дозировка альбумин

- В день № 1-2 часто используется 1 г/кг в день (максимум до 100 г). Может быть полезно давать его в разделенных дозах (например, 25 г каждые 6 часов).([31723234](#)) Впоследствии дозу можно уменьшить до 20-40 г ежедневно.
- Исследования обычно использовали 5% альбумин. Однако для пациентов, которые кажутся эволемическими или гиперволемическими, 25% альбумин, вероятно, лучше.

Диуретики

- Диуретики, как правило, следует назначать пациентам с гепаторенальным синдромом ([29653741](#))
- У редких пациентов может наблюдаться сочетание гепаторенальной физиологии (системная вазодилатация) и застойной нефропатии (повышенное центральное венозное давление (ЦВД)). В этой ситуации почечное перфузионное давление (равное Ср.АД-ЦВД) сильно снижается, способствуя развитию почечной недостаточности. Если на эхокардиографии имеются недвусмысленные признаки системного застоя, то может быть использована стратегия “выжимания и диуреза”.:
 - i) Сосудосуживающие средства используются для увеличения Ср.АД.
 - ii) Мочегонные средства одновременно используются для лечения системного застоя.

Лечебный парацентез

- Среди пациентов с напряженным асцитом абдоминальная гипертензия может быть одним из факторов, способствующих нарушению функции почек (дальнейшее обсуждение абдоминального компартмент-синдрома [here](#)).

- Лечебный парацентез является рациональной терапией, если есть опасения по поводу внутрибрюшной гипертензии. В одном исследовании было обнаружено улучшение функции почек после терапевтического парацентеза плюс введение альбумина([18197961](#))

Поддержка функции надпочечников?

- Относительная надпочечниковая недостаточность присутствует примерно у трети пациентов с декомпенсированным циррозом и асцитом (это называется “гепатоадреналовый синдром”). Это может способствовать расширению кровеносных сосудов и почечной гипоперфузии.([32928750](#))
- Современные данные не подтверждают использование стероидов для лечения гепаторенального синдрома. Однако, если есть соображения относительно потенциального использования стероидов по другим показаниям (например, септический шок или алкогольный гепатит), наличие гепаторенального синдрома может служить слабым аргументом в пользу использования стероидов.

Гемодиализ

Диализ может быть полезен в некоторых ситуациях

- Мост к трансплантации печени или восстановлению после обратимой почечной катастрофы.
- Дисфункция почек непропорционально тяжелее по сравнению со степенью дисфункции печени.

В некоторых ситуациях диализ может быть неэффективным:

- Если пациент не является кандидатом на трансплантацию и нет другой этиологии почечной недостаточности (т. е. у пациента исключительно гепаторенальный синдром), диализ вряд ли повлияет на общий прогноз. Некоторые авторы не рекомендуют начинать диализ пациентам с гепаторенальным синдромом, которые не являются кандидатами на трансплантацию печени([32928750](#))
- Пациенты с гепаторенальным синдромом часто имеют относительную гипотензию и эндотелиальную дисфункцию (вызывающую трудности с удержанием жидкости в сосудистой сети). Интермиттирующий гемодиализ может быть трудным или невозможным в этом контексте, поскольку пациенты могут быть неспособны переносить гипотонию и перемещение жидкостных объемов. Непрерывная заместительная почечная терапия (ЗПТ) лучше переносится, но для этого требуется постоянное нахождение в ОРИТ, что не способствует высокому качеству жизни.

Вопросы и обсуждение

- Неспособность увидеть гепаторенальный синдром у сложного пациента со многими активными проблемами (например, спонтанный бактериальный перитонит, почечная недостаточность и легкая энцефалопатия).

- Отсрочка терапии до тех пор, пока не будет завершено сложное обследование, к этому моменту повреждение почек прогрессирует.
- Введение НПВС, которых обычно следует избегать у пациентов отделения интенсивной терапии и которые особенно вредны для пациентов с циррозом печени.

<https://emcrit.org/ibcc/hrs/>