



УДК 616.61-008.6-02:616.36-004

А. С. Тугушев¹, Д. И. Михантьев², В. В. Нешта², В. П. Акиншин³, А. Н. Каулько³, А. Н. Петраш³

Коррекция почечной дисфункции у больных с декомпенсированным течением цирроза печени

¹Запорожский государственный медицинский университет,²ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога»,³КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи», г. Запорожье

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, кровотечение, почечная недостаточность, лекарственная терапия, профилактика.

Актуальна выработка единых тактических установок, касающихся вопросов рациональной терапии больных с почечной дисфункцией при циррозе печени и его осложнениях. С целью оценки роли почечной дисфункции при осложнениях цирроза печени изучены результаты лечения 48 больных, которым дополнительно проведена коррекция почечной дисфункции. В основе терапии – назначение терлипессина и альбумина, эффективность которых составила 70%. Установлено, что лечение почечной дисфункции улучшает выживаемость пациентов и позволяет удлинить сроки между рецидивами развития осложнений. Это свидетельствует о значимости коррекции почечной дисфункции у больных с декомпенсированным течением цирроза печени на продолжительность и качество их жизни.

Корекція ниркової дисфункції у хворих із декомпенсованим перебігом цирозу печінки

А. С. Тугушев, Д. І. Михантьєв, В. В. Нешта, В. П. Акіншин, А. М. Каулько, О. М. Петраш

Актуальним є напрацювання єдиних тактичних настанов, що стосуються питань раціональної терапії хворих із нирковою дисфункцією при цирозі печінки та його ускладненнях. З метою оцінки ролі ниркової дисфункції при ускладненнях цирозу печінки вивчили результати лікування 48 хворих, яким додатково виконали корекцію ниркової дисфункції. Основою терапії було призначення терліпресину й альбуміну, їх ефективність становила 70%. Визначили, що лікування ниркової дисфункції поліпшує виживаність пацієнтів і дає можливість подовжити строки між рецидивами розвитку ускладнень. Це свідчить про значення корекції ниркової дисфункції у хворих із декомпенсованим перебігом цирозу печінки на тривалість і якість їхнього життя.

Ключові слова: цироз печінки, асцит, кровотеча, ниркова недостатність, терапія, профілактика.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 43–46

Correction of renal dysfunction in patients with the decompensated course of cirrhosis

A. S. Tugushev, D. I. Mikhantsev, V. V. Neshta, V. P. Akinshin, A. N. Kaulko, A. N. Petrash

Aim. Elaboration of the uniform tactical installations concerning questions of rational therapy of patients with renal dysfunction in cirrhosis and its complications is actual.

Methods and results. Effectiveness of the treatment of 48 patients with renal dysfunction was studied. As basis therapy terlipressin (Remestip) and albumin were used. It was established that treatment of renal dysfunction improves survival rate of patients and allows to extend terms of complications development.

Conclusion. It testifies the influence of correction of renal dysfunction in patients with decompensative course of cirrhosis on duration and quality of their life.

Key words: Liver Cirrhosis, Ascites, Bleeding, Renal Failure, Therapy, Prevention.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 43–46

Почечная дисфункция определяется как прогрессирующая олигурическая почечная недостаточность на фоне хронических и острых заболеваний печени при отсутствии морфологических изменений в почках и наличии других причин для развития почечной недостаточности. Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) является неотъемлемой частью естественного течения заболевания, характеризующей его тяжесть, и связано с развитием основных осложнений цирроза. В терминальной стадии цирроза печени почечная дисфункция развивается у 80% больных, однако основной причиной смерти при этом является не почечная недостаточность, а печеночная кома. Развитие почечной дисфункции при ЦП – одно из показаний для трансплантации печени. При этом летальность после трансплантации у больных, имевших почечную дисфункцию, до операции выше по сравнению с теми, у которых почечная дисфункция была не выражена. Основными проявлениями почечной дисфункции при циррозе

печени являются гепаторенальный синдром и преренальная (функциональная) уремия. Оба состояния характеризуются снижением почечного кровотока и могут привести к развитию почечной недостаточности [1–3,7].

Патогенетической основой почечной дисфункции при ЦП является снижение почечного кровотока (гипоперфузия), скорости клубочковой фильтрации и экскреторной функции почек при нормальной способности к канальцевой реабсорбции вследствие гемодинамических изменений, характеризующих ЦП, а также нарушений прямых печеночно-почечных связей – гепаторенального рефлекса. Гемодинамические изменения включают снижение эффективного циркулирующего объема крови (при значительном увеличении ОЦК), висцеральную вазодилатацию и почечную вазоконстрикцию. Гепаторенальный рефлекс активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочегонных факторов [4,12,14].



Цель терапии – улучшение функции печени, поскольку восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию проявлений почечной дисфункции [1,3,5,11,14]. Патогенетическое лечение направлено на коррекцию дополнительных причин, способствующих развитию почечной дисфункции: системной воспалительной реакции, эндотоксикоза, тромбоза и др. Симптоматическое лечение направлено на нормализацию электролитных нарушений, кислотно-щелочного состояния, гипер- или гиповолемии, гипогликемии. Основой медикаментозного лечения на сегодня является сочетанное применение вазоконстрикторов и альбумина, что должно быть расценено как стандарт консервативного лечения. Дополнительно рекомендуются препараты соматостатина [2,7–10,15,16]. Однако принципы профилактики и лечения почечной дисфункции до настоящего времени в полной мере не определены.

Цель работы

Оценить эффективность коррекции почечной дисфункции при лечении осложнений цирроза печени.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 70 больных циррозом печени. 34 пациента госпитализированы с диуретикорезистентным асцитом, из которых 13 (38,2%) за время наблюдения умерли. 36 пациентов поступили с кровотечением из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода: у 17 (47,2%) из них был второй эпизод кровотечения, у 6 (16,6%) – третий эпизод, у 2 (5,2%) – четвертый. Рецидивы возникали в среднем через 3–3,5–5,5 месяца (2–4 раза в год). После госпитализации у 12 (33,3%) из поступивших отмечен ранний рецидив кровотечения (в сроки до 6 суток). 11 (30,5%) человек прооперированы: операция Пэциоры (3), разобщение гастроэзофагеальных вен в сочетании со спленэктомией (4) или наложением селективного портокавального шунта (4). 16 (44,4%) больных умерли. Длительность наблюдения больных составляла от 2–3 недель до 1,5–2 лет.

Всем больным проводили неоднократное клиническое, лабораторное и инструментальное исследования. Клинические исследования включали ежедневное измерение суточного диуреза, массы тела, окружности живота. Лабораторные исследования в дополнение к стандартным включали определение креатинина, натрия и калия в крови и моче, скорости клубочковой фильтрации. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с ультразвуковой доплерографией сосудов брюшной полости и почечных артерий. Данные инструментальных и лабораторных исследований сопоставляли с клиническими характеристиками течения заболевания и наличием осложнений.

Критерии гепаторенального синдрома (ГРС) у больных ЦП, принятые международным обществом по изучению асцита (Сан-Франциско, 2007), включают снижение скорости клубочковой фильтрации (уровень сывороточного креатинина более 133 ммоль/л или клиренс креатинина менее 40 мл/мин); отсутствие улучшения на фоне адекватной мочегонной и инфузионной терапии, нормализации содержания сывороточного креатинина (достижение уровня

менее 133 ммоль/л) после как минимум двухдневной отмены диуретиков и введения альбумина, шока, водных потерь, а также данных об использовании нефротических лекарств. Дополнительные критерии ГРС: снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут, уровня натрия в моче менее 10 ммоль/л, содержание натрия в сыворотке менее 130 ммоль/л. Первый тип ГРС характеризуется острым течением: быстро нарастает почечная недостаточность с повышением креатинина более 226 моль/л или снижением клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее 20 мл/мин в течение менее 2 недель. Второй тип ГРС характеризуется устойчивым или медленно прогрессирующим течением: показатели креатинина длительное время остаются в пределах 113–226 ммоль/л или с тенденцией к росту [2,3,14,15].

Из 70 наблюдаемых 44 (62,8%) больным, которые составили основную группу (20 – с асцитом, 24 – с кровотечением), было назначено лечение, дополнительно направленное на коррекцию почечной дисфункции. Пациенты получали Реместип (терлипессин) по 1,0 г на 100 мл изотонического раствора 3 раза в день внутривенно капельно под контролем артериального давления, альбумин (200 мл 10% раствора), сандостатин (по 50–100 мкг 3 раза в день подкожно). Больным с асцитом назначали пентоксифиллин (200–400 мг в сутки, в/в). Терапия продолжалась в течение 5–6 дней. Дополнительно назначали норфлоксацин (400 мг/сут) в течение 3–4 суток с последующим приемом препаратов лактулозы, про- и пребиотиков. После выписки больные получали мидодрин по 1,25–2,5 мг в сутки под контролем артериального давления, инфузии альбумина 2–3 раза в месяц, таблетированный пентоксифиллин по 400 мг в сутки, мочегонную терапию согласно стандартам.

Реместип является коммерческим названием терлипессина, первого синтетического аналога вазопрессина, широко используемого в Европе. Многочисленные проспективные исследования показали эффективность терлипессина при гепаторенальном синдроме. У больных, ответивших на терапию, выживаемость выше, чем у не ответивших на нее [1,2,5].

Мидодрин подобно норадреналину (норадреналин столь же безопасен и эффективен как терлипессин) улучшает системную гемодинамику у больных ЦП, стимулируя главным образом альфа-адренорецепторы, мало влияя на бета-адренорецепторы, не оказывая существенного влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда (сердечной мышцы), а также на мышцы бронхов. Результаты рандомизированных исследований показывают, что комбинация таблетированного мидодрина и альбумина в течение месяца приводит к увеличенному натрийурезу, улучшению почечной функции и эффективному уменьшению асцита у больных со вторым типом гепаторенального синдрома [2,15,16].

Пентоксифиллин (производный ксантина) – известный супрессор фактора некроза опухоли (ФНО- α), который продуцируется при воспалении. Ряд исследований показали эффективность пентоксифиллина при профилактике и лечении почечной дисфункции [2,16].



Проспективное исследование больных с циррозом печени, почечной дисфункцией и асцитом показало, что длительное назначение *альбумина* увеличило выживание в сравнении с контрольной группой пациентов, не получавших его. Полагают, что положительный эффект альбумина связан не только со способностью повышать эффективный ОЦК, но и с прямым вазоконстрикторным действием на висцеральные сосуды [2,9,16].

Результаты исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

У 82% больных с рефрактерным асцитом и 39% с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода клинически значимая почечная дисфункция имела место до развития осложнений. Более чем у 60% пациентов с ранним рецидивом кровотечения диагностирован гепаторенальный синдром первого типа. У всех оперированных больных с кровотечением на фоне восполнения ОЦК и коррекции преренальной уремии развился в разной степени выраженности гепаторенальный синдром. У всех умерших больных отмечена печеночно-почечная недостаточность.

У больных с рефрактерным асцитом эффективность лечения основной группы составила 70% (у 14 из 20 пациентов), 4 пациента умерли от прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности, 2 – от желудочно-кишечного кровотечения. Рецидив рефрактерного асцита развился у 4 (20%) пациентов в течение 2,5–3,5 месяца, у 3 (15%) из них повторная терапия, включающая назначение терлипрессина (Реместип) и альбумина, была эффективна. У 5 (25%) больных при нарастании отека в течение 2–3 дней также эффективна была кратковременная терапия терлипрессином с альбумином. Ни у одного из них в сроки наблюдения от 8 месяцев до 1,5 лет рецидива резистентного асцита не возникло.

В группе сравнения стойкий эффект не достигнут ни в одном случае. 9 больных в течение 2–6 недель умерли (7 – от печеночно-почечной недостаточности, 2 – от желудочно-кишечного кровотечения).

У больных с острым кровотечением из ВРВ пищевода ранний рецидив кровотечения в основной группе возник только у 6 (25%) из 24 пациентов, в группе сравнения – у 6 (50%) из 12. Рецидив чаще возникал при интенсивной инфузионной терапии, направленной на восполнение ОЦК

и коррекцию функциональной преренальной уремии. После выписки из стационара рецидивы кровотечения у больных группы сравнения возникали в среднем через 3–4 месяца. У больных основной группы рецидивы кровотечения возникали в 2 раза реже (1–2 раза в год) и были связаны с другими патогенетическими факторами (синусоидальная дисфункция, тромбоз, системная воспалительная реакция). У 6 (25%) больных рецидив кровотечения не отмечали в течение 1,5–2 лет.

У оперированных больных, которым в послеоперационном периоде проводили соответствующую коррекцию почечной дисфункции, выживаемость составила 80%, а у пациентов, получавших в послеоперационном периоде стандартную терапию, – 16%.

Одной из причин неэффективности консервативного лечения почечной дисфункции у больных ЦП является развитие органических поражений почек в первую очередь острого канальцевого некроза, имеющего отличительные лабораторные признаки. В этом случае есть необходимость смены терапии и решения вопроса о других методах лечения.

Выводы

1. Почечная дисфункция при циррозе печени отражает естественное течение заболевания, характеризует его тяжесть и способствует развитию основных осложнений. В основе патогенеза почечной дисфункции при циррозе печени лежат характерные гемодинамические нарушения в виде снижения эффективного объема циркулирующей крови, висцеральной вазодилатации и периферической вазоконстрикции.

2. Коррекция почечной дисфункции при развитии осложнений цирроза печени и в послеоперационном периоде улучшает выживаемость пациентов.

3. Коррекция почечной дисфункции после выписки из стационара позволяет продлить сроки между рецидивами развития осложнений (кровотечение, асцит).

4. Базисными препаратами для лечения почечной дисфункции при циррозе печени могут быть висцеральные вазоконстрикторы и альбумин. Эффективность их применения составила 70%.

Таким образом, предложенный нами алгоритм целенаправленной диагностики, лечения и профилактики почечной дисфункции у больных с осложненным течением цирроза печени позволяет улучшить результаты лечения при госпитализации и повысить качество и продолжительность их жизни в дальнейшем.

Список литературы

1. Федосына Е.А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е.А. Федосына, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 5. – С. 11–14.
2. Завгородній С.М. Діагностика, лікування та профілактика ниркової дисфункції при цирозі печінки : методичні рекомендації МОЗ України / С.М. Завгородній, А.С. Тугушев, Д.І. Міхантиєв. – К., 2013. – 36 с.
3. Angeli, P. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites / Angeli, P., Sanyal, A., Møller, S. et al. // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2013. – P. 16–23.
4. Arroyo V. A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis / V. Arroyo // J Hepatology. – 2013. – Vol. 58(5). – P. 850–852.
5. Boyer Th.D. Renal failure and liver transplantation / Th.D. Boyer, B. Kaplan // Clinical Liver Disease. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 106–108.
6. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and



- risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis / [C. Fagundes, R. Barreto, M. Guevara et al.] // *J Hepatology*. – 2013. – Vol. 59(3). – P. 474–481.
- Fortune B.E. Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management / B.E. Fortune, G. Garcia-Tsao // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 109–112.
 - Gines P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome: Lessons from non-responders / P. Gines // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 55(2). – P. 268–271.
 - Guevara M. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study / Guevara M., Terra C., Nazar A. // *J Hepatology*. – 2012. – Vol. 57(4). – P. 759–765.
 - Morabito V. When to use renal replacement therapy and bioartificial support for renal failure in patients with cirrhosis / V. Morabito, G. Novelli, R. Jalan // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 116–119.
 - Management of acute kidney injury in cirrhosis / [S.L. Nayak, R. Maiwall, A. Nandwani et al.] // *Hepatology International*. – 2013. – Vol. 7(3). – P. 813–819.
 - Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients / [N. Ohashi, N. Tsuji, Y. Naito et al.] // *Hepatology Research*. – 2013. – Vol. 43(11). – P. 1156–1162.
 - Heme oxygenase regulates renal arterial resistance and sodium excretion in cirrhotic rats / [M.D. Pascoli, F. Zampieri, S. Quarta et al.] // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 54(2). – P. 258–264.
 - Salerno F. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice / F. Salerno, M. Cazzaniga, M. Merli // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 55(6). – P. 1241–1248.
 - Singh V., Ghosh S., Choudhary N.S. Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome – Back to the roots? / Singh V., Ghosh S., Choudhary N.S. // *J Hepatology*. – 2012. – Vol. 57(4). – P. 926.
 - Solà E. Current treatment strategies for hepatorenal syndrome / E. Solà, M. Guevara, P. Ginès // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 136–139.
- ### References
- Fedos'ina, E. A., Maevskaya, M. V., & Ivashkin, V. T. (2012) Principy terapii portal'noj gipertenzii u bol'nykh cirrozom pecheni [Principles of therapy of portal hypertension at patients with cirrhosis]. *Rossiiskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5, 11–14. [in Russian].
 - Zavgorodnij, S. M., Tugushev, A. S., & Mikhantiev, D. I. (2013) *Diahnostika, lechenie i prophilaktika pochechnoi disfunktsii pri tsyrrozi pechinky* [Diagnostics, treatment and prevention of renal dysfunction at cirrhosis]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Angeli, P., Sanyal, A., Møller, S., Alessandria, C., Gadano, A., Kim, R., Sarin, S. K., & Bernardi and on behalf of the International Club of Ascites, M. (2013). Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 16-23.
 - Arroyo, V. (2013). A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis. *Journal of Hepatology*, 58(5), 850–852. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.037. Epub 2013 Feb 8.
 - Boyer, T. D., & Kaplan, B. (2013). Renal failure and liver transplantation. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 106–108. doi: 10.1002/cld.170.
 - Fagundes, C., Poch, E., Garcia, E., Guevara, M., Barreto, R., Ginès, P., et al. (2013). A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 59(3), 474–481.
 - Fortune, B. E., & Garcia-Tsao, G. (2013). Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 109–112. doi: 10.1002/cld.179.
 - Ginès, P. (2011). Pharmacological management of hepatorenal syndrome: Lessons from non-responders. *Journal of Hepatology*, 55(2), 268–271. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.006.
 - Guevara, M., Terra, C. & Nazar, A. (2012). Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *Journal of Hepatology*, 57(4), 759–765. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.013.
 - Morabito, V., Novelli, G., & Jalan, R. (2013). When to use renal replacement therapy and bioartificial support for renal failure in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 116–119. doi: 10.1002/cld.184.
 - Nayak, S. L., Maiwall, R., Nandwani, A., Ramanarayanan, S., Mathur, R. P., Kumar, R., et al. (2013). Management of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology International*, 7(3), 813–819.
 - Ohashi, N., Kato, A., Iwakura, T., Naito, Y., Tsuji, N., Fujigaki, Y., et al. (2013). Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatology Research*, 43(11), 1156–1162.
 - Pascoli, M. D., Zampieri, F., Quarta, S., Sacerdoti, D., Merkel, C., Gatta, A., et al. (2011). Heme oxygenase regulates renal arterial resistance and sodium excretion in cirrhotic rats. *Journal of Hepatology*, 54(2), 258–264.
 - Salerno, F., Cazzaniga, M., & Merli, M. (2011). Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1241–1248. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.012.
 - Singh, V., Ghosh, S., & Choudhary, N. S. (2012). Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome – Back to the roots?. *Journal of Hepatology*, 57(4), 926.
 - Solà, E., Guevara, M., & Ginès, P. (2013). Current treatment strategies for hepatorenal syndrome. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 136–139. doi: 10.1002/cld.209.

Сведения об авторах:

Тугушев А.С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: tugushev63@mail.ru.

Михантьев Д.И., зав. хирургическим отделением, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».

Нешта В.В., к. мед. н., врач-ординатор хирургического отделения, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».

Акиншин В.П., зав. хирургическим отделением, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Каулько А.Н., врач-ординатор хирургического отделения, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Петраш А.Н., врач-ординатор хирургического отделения, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Поступила в редакцию 04.03.2014 г.