ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Кафедра педиатрии ИПО

 Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

 Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б.Г.

Реферат на тему:

Гепаторенальный синдром у детей: этиология, патогенез, клиника, тактика ведения, исходы.

 Выполнила: врач-ординатор Масленникова А.А.

 Специальность педиатрия, 1 год

Красноярск 2020 г.

**Содержание:**

1. Введение………………………………………………………………………..3
2. Гепаторенальный синдром……………….…………………………………...4
3. Этиология…………………………………………………………..……..........4
4. Патогенез…………...…………………………………………………………..6
5. Клиническая картина………...…………….…………………….…………….9
6. Диагностика……………………………………………….…………………....9
7. Дифференциальная диагностика………………………………..………..….10
8. Тактика ведения………………..……………………………………………..12
9. Исходы…………………….…………………………………………….…….15
10. Вывод………………..…………………………………………………..……16
11. Список литературы…………………………………………………………...17

**Введение**

 Термин «гепаторенальный синдром» (HRS) описывает необъяснимую причину острой почечной недостаточности при острых или хронических, как правило, прогрессирующих заболеваниях печени. Первые описания возникновения почечной недостаточности на фоне печеночной были сделаны Frerichs в 1861 году и Flint в 1863 году. HRS обычно выявляется уже после госпитализации без каких-либо явных предрасполагающих факторов. Клинически выделяют две формы HRS: в HRS 1 типа прогрессирующее ухудшение функции почек происходит в течение нескольких дней. У 2 типа HRS функция почек остается на стабильным уровне, либо наблюдается постепенное снижение в течение нескольких месяцев. Как правило, HRS возникает, когда асцит достигает максимума и диагностируется печеночная энцефалопатия, но наличие желтухи необязательно. Почечная недостаточность проявляется в виде олигурии и спонтанно обратима только в 2,0–10,0 % случаев.

 Гепаторенальный синдром (ГРС) – это осложнение, развивающееся у больных с асцитом, ассоциированным с циррозом печени, и носящее характер функциональной почечной недостаточности в отсутствие паренхиматозных заболеваний почек.

 Различают два типа HRS: у HRS 1 типа быстрое и прогрессивное увеличение креатинина и мочевины плазмы крови наблюдаются в течение суток. Прогноз HRS 1 типа без ортотопической трансплантации печени неблагоприятный – отмечается смертность 95,0 % пациентов вследствие быстрого ухудшения функции почек в течение нескольких недель, около 50,0 % больных умирают быстрее, чем за 2 недели, менее 10,0 % остаются живы свыше 8 недель. Пациенты с HRS 2 типа имеют более благоприятный прогноз. Основным клиническим симптомом является резистентный к терапии асцит, снижается скорость клубочковой фильтрации, а креатинин сыворотки и сывороточная мочевина умеренно повышаются. Однако прогноз в данном случае значительно хуже, чем у пациентов с циррозом без почечной недостаточности.

**Этиология**

 Причины гепаторенального синдрома**у детей**:

- печеночная недостаточность вследствие острого вирусного гепатита (основная причина 50% случаев);

- хронические заболевания печени вследствие атрезии желчных путей;

- болезнь Вильсона;

- злокачественные новообразования;

- аутоиммунный гепатит;

- прием парацетамола.

 Заболевания, которые провоцируют развитие острой печеночно-почечной недостаточности (ОППН):

— цирроз печени (при наличии пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения, асцита, печеночной энцефалопатии);

— фульминантная печеночная недостаточность;

— ОВГ – острый вирусный гепатит;

— аутоиммунный гепатит;

— гепатоцеллюлярная карцинома;

— метастатическое поражение и онкозаболевания печени;

— гемигепатэктомия;

— острая жировая печень беременных.

 Кроме этих назологий поражение печени и почек отмечаются:

— при врожденных нарушениях:

• поликистоз печени и почек;

• врожденный фиброз печени;

— при нарушении метаболизма:

• гемохроматоз;

• СД;

• острая интермиттирующая порфирия;

• амилоидоз;

• эклампсия;

• синдром Рея;

• гликогенез I типа;

• тирозинемия;

• болезнь Вильсона;

— при системных заболеваниях:

• ревматоидный артрит;

• системная красная волчанка;

• саркоидоз;

— при инфекционных заболеваниях:

• лептоспироз;

• амарильоз;

• анаплазмоз;

• легионелез;

• сепсис;

• вирусные гепатиты;

— при циркуляторных нарушениях:

• циркуляторный шок;

• сердечная недостаточность;

— во время интоксикации:

• гипертермия;

• микотоксины;

• змеиный яд;

• химические;

— прием парацетамола

**Патогенез**

 Патологические механизмы ГРС можно назвать достаточно сложными. ГРС является функциональным состоянием, которое характеризуется почечной гипоперфузией, преимущественно в корковом веществе. Гистоморфологические изменения в почках носят исключительно дискретный характер. ГРС как функциональное состояние предполагает, что почечная дисфункция, как правило, обратима после рекомбинации печени или успешной трансплантации, а также что почки пациентов с ГРС чаще всего имеют нормальную функцию после трансплантации здоровым добровольцем. Изменения, наблюдаемые при ГРС, в основном объясняются теорией затухания и теорией переполнения.

 Теория затухания предполагает, что уменьшение сопротивления в периферической сосудистой системе вместе с развитием асцита, портальной гипертензией и пониженным коллоидным осмотическим давлением в плазме последовательно вызывает значительное увеличение почечного натрия и воды.

 Теория переполнения считает первичным событием выраженную периферическую вазодилатацию, приводящую к удержанию натрия и воды, а также к чрезмерному повышению концентрации вазоактивных веществ с уменьшением почечной перфузии. Согласно данной теории, последующим событием является чрезмерное удержание натрия и воды почками, возможно, сопряженное с увеличением уровня антидиуретического гормона (ADH) в сыворотке и развитием асцита. Исследования на животных указывают на наличие гепаторенального рефлекса, который при портальной гипертензии отвечает за удержание натрия и воды с помощью гуморальных и нейронных механизмов.

 Почечная недостаточность при ГРС зависит от объема плазмы, артериальной резистентности, сердечного выброса, индуцированного асцитом внутрибрюшного и почечного венозного давления, а также последующих нарушений. Ренин-ангиотензиновая система в данном случае чрезвычайно активна и поддерживает почки в состоянии вазоконстрикции. Снижение печеночной деградации ренина может быть важным фактором при циррозе печени, но активация системы ренин-ангиотензина вследствие первичной почечной недостаточности почек и/или уменьшение эффективного объема плазмы все-таки считается более важным фактором. В любом случае активация ренин-ангиотензиновой системы имеет важные последствия, поскольку она снижает скорость перфузии почек и клубочковую фильтрацию. За счет уменьшения эффективного объема плазмы происходит активация симпатической нервной системы, что, в свою очередь, также приводит к вазоконстрикции почек и снижению скорости клубочковой фильтрации.

 При циррозе печени и ГРС наблюдаются сдвиги в уровнях почечных эйкозаноидов с уменьшением синтеза сосудорасширяющих простагландинов и увеличением выработки вазоконстрикторных тромбоксанов.

 Другим признаком изменений, которые уже существовали до наступления ГРС, является ухудшение функции почек после введения нестероидных противовоспалительных препаратов. У пациентов с прогрессирующим циррозом печени гемодинамические расстройства проявляются гипердинамической циркуляцией с учащением сердечного ритма и увеличением сердечного выброса при пониженном артериальном давлении и сниженной периферической резистентности. Причинами данных расстройств считаются различные вазодилататоры, особенно оксид азота (NO). Эндотелины (ET-1, ET-2, ET-3) представляют собой пептидные гормоны, которые оказывают сильное вазоконстрикторное действие на почки. При ГРС концентрация в плазме ET-2 и ET-3 заметно повышается до уровней, которые также снижают скорость клубочковой фильтрации. У пациентов с алиментарным циррозом изменения не обходят стороной и почечную калликреин-кининовую систему. Из-за наличия физиологического сосудорасширяющего эффекта почечных сосудов у брадикининов данный факт может быть очень актуальным. Эндотоксины и бактериальные липополисахариды являются мощными вазоконстрикторами почек. Они повышаются при прогрессировании заболевания печени и могут высвобождать оксид азота путем стимуляции NO-синтетазы.

 Но одни лишь эндотоксины не могут считаться причиной ГРС. В дополнение к оксиду азота стоит перечислить и многие другие внепочечные факторы ГРС, такие как аденозин, инсулиноподобный фактор роста, предсердные пептиды, фактор активации тромбоцитов (PAF) и пептиды, связанные с генным кальцитонином желудочно-кишечного гормона (CGRP). Их воздействие также объясняет вазодилатацию, которая обнаруживается при циррозе печени до наступления почечной недостаточности, асцита и падения артериальной периферической резистентности. В результате происходит чрезвычайно высокое удержание натрия и воды, снижение давления перфузии в почках с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, увеличение осмолярности сыворотки и, наконец, олигурия.

**Клиническая картина.**

 Гепаторенальный синдром развивается у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени ([острая и хроническая печеночная недостаточность](https://www.smed.ru/guides/69/#top_part_descr), [цирроз печени](https://www.smed.ru/guides/43940/doctor/#top_part_obshaya)с [портальной гипертензией](https://www.smed.ru/guides/63/#top_part_descr)). Поэтому у таких больных обнаруживаются: асцит, желтуха, признаки [печеночной недостаточности и энцефалопатии](https://www.smed.ru/guides/69/#Klinika_pechenochnoj_nedostatochnosti_i_jencefalopatii); возникают желудочно-кишечные кровотечения.

* Пациентов беспокоят слабость, повышенная утомляемость, дисгевзия (извращение вкуса).
* Объем суточной мочи может не превышать 500 мл/сут.
* При осмотре пациентов с гепаторенальным синдромом можно выявить: деформацию пальцев рук и ног по типу «барабанных палочек», ногтей - по типу «часовых стекол»; пальмарную эритему, иктеричность склер, «сосудистые» звездочки, ксантелазмы.
* При наличии асцита на передней поверхности брюшной стенки обнаруживается расширение поверхностных вен в виде «головы медузы». Могут возникать быть пупочные грыжи. Наблюдаются периферические отеки.
* Печень и селезенка увеличены.

**Диагностика**

 Диагностика ГРС основана на критериях International Ascites Club.

- выраженная печеночная недостаточность;

- портальная гипертензия;

- снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл или снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин);

- отсутствие нарушений кровообращения;

- отсутствие текущих бактериальных инфекций;

- отсутствие в анамнезе применения нефротоксических препаратов, которые могли бы быть причиной почечной недостаточности;

- отсутствие улучшения функции почек после расширения объема плазмы;

- отсутствие полноценной протеинурии, т.е. < 500 мг/дл;

- другими критериями являются объем мочи < 500 мл/сутки, концентрация натрия в моче < 10 ммоль/л, осмолярность мочи больше, чем осмолярность сыворотки крови, эритроцитурия < 50 клеток в поле зрения и концентрация натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л.

 Для диагностики необходимо наличие всех больших критериев. Дополнительные критерии не являются необходимыми, но подтверждают диагноз.

 УЗИ. При гепаторенальном синдроме важно исключить обструкцию мочевыводящих путей и заболевания почек.

 При доплеровском исследовании оценивается сопротивление сосудов почек.

 Биопсия почек. Как правило, при гепаторенальном синдроме не проводится. Однако у пациентов с гепаторенальным синдромом в биоптатах обнаруживается неизмененная почечная ткань.

**Дифференциальная диагностика**

 Дифференцировка между гепаторенальным синдромом и другими причинами почечной недостаточности — это второй этап диагностики острого повреждения печени с азотемическим синдромом.

 В качестве маркера острого повреждения почек с целью дифференциальной диагностики пользуются такими показателями, как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин-2 (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin) в биохимическом анализе крови.

 Следует сравнивать проявления следующих форм заболеваний.

I. Клубочковые поражения почек:

1) при острой вирусной инфекции;

2) при хронических вирусных инфекциях, обусловливающие иммунокомплексный нефрит;

3) гломерулосклероз на фоне цирроза различных форм (мезангиальная, мембранозно-пролиферативная, IgA-нефропатия).

II. Канальцевые поражения почек:

1) острая почечная недостаточность (острый канальцевый некроз);

2) канальцевый почечный ацидоз различных форм (тип 1 — дистальная форма, тип 2 — дистальная и проксимальная форма);

3) билиарный нефроз.

III. Почечное поражение на фоне передозировки нефротоксических препаратов (аминогликозиды, ингибиторы АПФ, НПВС, диуретики, дипиридамол).

IV. Одновременное поражение печени и почек на фоне различных заболеваний («псевдогепаторенальный» синдром) (табл. 1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этиологический фактор | Канальцевые поражения почек | Клубочковые поражения почек |
| Инфекционный агент | Туберкулез, бруцеллез, лептоспироз, бактериальный сепсис, гепатит А, вирус Эпштейн — Барр | Вирусы СПИДа, гепатитов В, С, абсцедирование печени |
| Отравление ядами и токсинами | Мышьяк, хлороформ, барий, медь, трихлорэтилен, четыреххлористый углерод |  |
| Медикаменты | Рифампицин, группа тетрациклина, аллопуринол, метотрексат, сульфонамид, флуроксен |  |
| Системные болезни тканей и органов | Синдром Шегрена, саркоидоз | Амилоидоз, красная волчанка, васкулиты, криоглобулинемия |
| Снижение ОЦК | Шок гиповолемический кардиогенный, дистрибутивный |  |
| Генетические заболевания, врожденные пороки | Фиброз печени, поликистоз почек и печени |  |
| Злокачественные заболевания | Лейкемия, лимфома |  |

Таблица 1. Дифференциальная диагностика с псевдогепаторенальным синдромом

**Тактика ведения**

 Терапию ГРС обычно проводят в стационарных условиях. Эффективность профилактических мер в отношении ГРС не установлена. Как правило, независимо от наличия ГРС диуретическую терапию при декомпенсированном циррозе следует назначать с осторожностью, чтобы предотвратить почечную недостаточность. Парацентез должен сопровождаться внутривенным введением альбумина. Лечение ГРС в первую очередь предполагает коррекцию жизненно важных показателей, таких как гиперкалиемия, гипогликемия, ацидоз и нарушения свертывания крови. Лечение нефротоксическими веществами следует немедленно прекратить. Коррекция волемических нарушений обычно связана с риском дальнейшей потери жидкости во внеклеточном пространстве и может привести к развитию отека легких и присоединению дыхательной недостаточности. Вот почему мониторинг центрального венозного давления для пациентов с ГРС является очень важным. В некоторых случаях для контроля объемного потока крови измеряют давление окклюзии капилляров в легочной артерии.

 Поскольку причиной ГРС считается снижение перфузии почек вследствие изменения объема циркуляции в брюшной полости, предпринимались многочисленные попытки добиться перенаправления объемов из брюшной полости в центральную венозную систему. Конкретные медикаментозные подходы существуют для орнипрестина (как при изолированном применении, так и в сочетании с дофамином или вазопрессином, терлипрессином) или α-адреномиметиков в сочетании с анатомическим октреотидом соматостатина. Общим принципом всех этих подходов является вазоконстрикция в области брыжейки без дополнительного снижения перфузии почек. Для лечения ГРС интересна также способность N-ацетилцистеина улучшать функцию почек. Но фармакологический механизм, с помощью которого N-ацетилцистеин способствует улучшению функции почек с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением креатинина сыворотки, пока остается неясным.

 ГРС часто вызывает септические осложнения. Вот почему имеет смысл раннее назначение антибактериальных препаратов. У пациентов с асцитом и спонтанным бактериальным перитонитом почечная недостаточность является распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением. Использование альбумина в сочетании с антибиотиками, не обладающими нефротоксичностью (например, цефалоспоринами), может снизить частоту почечной недостаточности и смертности у этой группы пациентов.

**Общие принципы:**

 Идеальным лечением гепаторенального синдрома (ГРС) является трансплантация печени, однако из-за длинных очередей в большинстве центров трансплантации, большинство больных умирают до трансплантации.
 Существует настоятельная необходимость в эффективной альтернативной терапии, способной  увеличить шансы выживания для пациентов с ГРС до трансплантации. Вмешательства, которые показали некоторую перспективу, включают в себя использование препаратов с сосудосуживающим эффектом, трансюгулярное наложение внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS) и некоторые методы экстракорпоральной детоксикации (CRRT, ECAD - MARS).

**Диета:**
- ограничение потребления натрия до 2 г/сут.;

- ограничение потребления белка у пациентов с печеночной энцефалопатией.

**Режим.**Никакие ограничения не являются обоснованными, если без их применения не ухудшается состояние пациента.

**Подходы:**

1. Устранение факторов, спровоцировавших гепаторенальный синдром (инфекция, гиповолемия, отравление и т.п.).
2. Прекращение (ограничение) введения диуретиков.
3. Внутривенное введение альбумина (первые сутки - 1 г/кг, затем - 20-50 мг/день) и кристаллоидных растворов.
4. Введение вазоконстрикторов: допамин, норадреналин.
5. Экстракорпоральный альбуминовый диализ (при перспективе трансплантации печени).
6. При неэффективности терапии - трансплантация печени.
7. Трансюгулярное портосистемное и перитонеовенозное шунтирование.
8. Применение ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом.
9. Антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, норфлоксацин, сульфаметоксазол-триметоприм) показана при лечении, если ренальная дисфункция вызвана инфекционным процессом.

**Исход**

 Летальность без применения вазоконстрикторов близка к 100% (средняя продолжительность жизни при гепаторенальном синдроме типа I - 1-1,7 недель, II типа - 3-6 месяцев).

 Терапия альбумином с терлипрессином эффективна у 60-75% больных с гепаторенальным синдромом I типа при классе тяжести цирроза печени А , при II типе обычно обеспечивает выживаемость в большинстве случаев.
 Наиболее эффективный метод лечения гепаторенального синдрома I типа - трансплантация печени  (5-летняя выживаемость - 60%).
После шунтирующих операций средний срок выживаемости пациентов составляет 2-4 месяца.

**Вывод**

 Не смотря на успехи медицины ГРС остается смертельным осложнением асцита, ассоциированного с циррозом печени, который имеет высокую частоту летальности, в том числе госпитальной. Учитывая особенности организации системы здравоохранения в нашей стране, врачам, курирующим больных с декомпенсированными заболеваниями печени, с момента выявления первого эпизода асцита рекомендуется консультация трансплантолога с целью постановки пациента в лист ожидания трансплантации печени, как раз развитие ГРС и других осложнений асцита сопряжено с высоким риском смерти.

**Список литературы**

1. Нагимуллин Р. Р., Устимов Д. Ю., Давыдова В.Р., Шипулин Ф. А. Диагностические критерии гепаторенального синдрома и современные методы терапии (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. 2017, 4 (2): 6–11.
2. Нагимуллин Р.Р., Шипулин Ф.А., Баялиева А.Ж. Гепаторенальный синдром в комплексе острой печеночно-почечной недостаточности: современные аспекты клиники и интенсивной терапии. Креативная хирургия и онкология. 2018;
3. ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. Альманах клинической медицины 2014г. Бакулин И.Г., Варламичева А.А.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печении Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):71-102
5. Этиологическая структура циррозов печени у детей С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, А. В. Смирнов, И. Б. Брюсова, Г. И. Волкова, Ю. Н. Иванова, А. В. Дроздов, Л. М. Карпина, В. П. Нажимов, А. Э. Степанов ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва
6. ГЕПАТО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) # 5 (26), 2016.
7. Egerod Israelsen M. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 30(2): 236–243.