

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

І.Ф. Лазаренко, Т.В. Куріліна, Н.П. Гляделова
Гепаторенальний синдром у дитини
з муковісцидозом: аналіз клінічного випадку

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 84-90. doi 10.15574/SP.2022.124.84

For citation: Lazarenko IF, Kurilina TV, Hliadielova NP. (2022). Hepatorenal syndrome in a child with cystic fibrosis: analysis of a clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 84-90. doi 10.15574/SP.2022.124.84.

Гепаторенальний синдром (ГРС) є рідкісним ускладненням, який може супроводжувати муковісцидоз-асоційований цироз печінки в термінальній стадії в пацієнтів із муковісцидозом. На цей час не існує уніфікованого протоколу з діагностики та лікування ГРС при муковісцидозі, зокрема, у педіатричних пацієнтів. Основними підходами до діагностики стану є виявлення ознак гострої ниркової недостатності в пацієнта з тяжким ураженням печінки за відсутності шоку та ознак органічного ураження нирок чи застосування нефротоксичних препаратів. Лікування базується на призначенні судинозвужувальних засобів у поєднанні з інфузією альбуміну та виключенням факторів, що спонукають розвиток ГРС, але методом остаточної терапії лишається трансплантація печінки. Своєчасне виявлення цирозу печінки в пацієнтів із муковісцидозом, виключення факторів ризику (масивні та затяжні оперативні втручання, значний об'єм видаленої асцитичної рідини, обмеження призначення нефротоксичних препаратів і петльових діуретиків у високих дозах) — шлях до попередження розвитку тяжкого ускладнення цирозу печінки. Своєчасне розпізнання та правильне ведення ГРС — спосіб врятувати та подовжити життя до трансплантації печінки, а також зберегти якість життя пацієнтів із муковісцидозом.

Наведено аналіз клінічного випадку ГРС та його терапію в дитини з муковісцидозом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: муковісцидоз, гепаторенальний синдром, цироз печінки, асцит, терліпресин.

Hepatorenal syndrome in a child with cystic fibrosis: analysis of a clinical case

I.F. Lazarenko, T.V. Kurilina, N.P. Hliadielova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Hepato-renal syndrome (HRS) is a rare complication that may accompany end-stage cystic fibrosis-associated cirrhosis in patients with cystic fibrosis. There is currently no unified protocol for the diagnosis and treatment of HRS in cystic fibrosis, particularly in pediatric patients. The main approaches to diagnosing the condition are to detect signs of acute renal failure in a patient with severe liver damage in the absence of shock and in the absence of signs of organic kidney damage or the use of nephrotoxic drugs. Treatment is based on the appointment of vasoconstrictors in combination with albumin infusion and the exclusion of factors that promote the development of HRS, but the method of final therapy remains liver transplantation. The article presents an analysis of the clinical case of HRS and its treatment in a child with cystic fibrosis.

Immediate detection of liver cirrhosis in patients with cystic fibrosis, exclusion of the risk factors (massive and protracted surgical interventions, significant volume of extracted ascitic fluid, limiting the use of nephrotoxic drugs and high-dose loop diuretics) is a way to prevent the development of severe liver cirrhosis complications. Immediate recognition and proper management of HRS is a way to protect life before liver transplantation, as well as to preserve the quality of life of patients with cystic fibrosis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: cystic fibrosis, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, ascites, terlipressin.

Вступ

Гепаторенальний синдром (ГРС) — крайній прояв ниркової недостатності у хворих на цироз, що характеризується зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації. Гепаторенальний синдром діагностується, коли функція нирок знижена, але ознаки органічного ураження нирок, такі як гематурія, протеїнурія або аномальна ультрасонографія нирок, відсутні [4,13]. Незважаючи на те, що ГРС, відповідно до МКХ-10, є самостійною нозологічною формою, такий стан розвивається під впливом іншого захворювання, що дає змогу віднести цей стан до типової інтерференції, коли розвиток реальної

дисфункції відбувається у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю на тлі цирозу з асцитом [8].

Friedrich Frerichs та Austin Flint були першими, які незалежно описали зв'язок між прогресуючим захворюванням печінки, асцитом, олігуричною нирковою недостатністю та відсутністю значної ниркової патології. У 1932 р. Helvig і Schutz ввели термін «синдром печінки та нирок» після того, як спостерігали значне порушення функції нирок після біліарної операції. У 1956 р. Hecker і Sherlock підтвердили висновки, повідомлені раніше, і висунули припущення, що найважливішою патофізіологічною зміною, яка лежить в основі функціональної ниркової недостатності, спричиненої захворю-

ванням печінки, є розширення периферичних артерій. Крім того, вони помітили, що введення норадреналіну (норепінефрину) і збільшення об'єму циркулюючої крові тимчасово поліпшують функцію нирок [16].

Гепаторенальний синдром I типу (HRS-AKI) на сьогодні визначається на підставі таких ознак: діагностований цироз з асцитом; діагностована гостра ниркова недостатність (ГНН) за критеріями міжнародного клубу асциту (ICA): відсутність відповіді після 2 послідовних днів відміни діуретиків та збільшення об'єму плазми за допомогою альбуміну (1 г/кг маси тіла); відсутність шоку; відсутність застосування нефротоксичних препаратів (нестероїдних протизапальних препаратів, аміноглікозидів, йодовмісних контрастних речовин тощо); відсутні макроскопічні ознаки структурного ураження нирок — відсутність протеїнурії (>500 мг/добу), відсутність мікрогематурії (>50 еритроцитів на поле зору) та нормальні результати ультразвукового дослідження (УЗД) нирок. Основною зміною при новому визначенні ГРС є видалення жорсткої дуже високої граничної величини сироваткового креатиніну (sCr) — 220 мкмоль/л для початку фармакологічного лікування, що дає змогу розпочати лікування на ранній стадії та досягти потенційно кращої ефективності [3,16].

Функціональне ураження нирок у пацієнтів із цирозом печінки, яке не відповідає критеріям HRS-AKI, називається HRS-NAKI і визначається швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR), а не креатиніном сироватки [16]. HRS-NAKI поділено на HRS-гостре захворювання нирок (HRS-AKD) при швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м² протягом менш ніж трьох місяців і HRS-хронічне захворювання нирок (HRS-CKD), якщо зниження триває більш ніж три місяці [11,14,16]. Однак наведені клінічні критерії не дають змоги диференціювати ГРС і паренхіматозну хворобу нирок, що надзвичайно важливо, оскільки судинозвужувальні засоби не будуть ефективними і можуть навіть поглибити порушення функції нирок.

Предикторами розвитку ГРС є такі ознаки: резистентний асцит; швидкий рецидив асциту після парацентезу; інтенсивна діуретична терапія; зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі; підвищення рівня сироваткового креатиніну, азоту та сечовини при осмоляльності крові нижче, ніж сечі; прогресуюче зниження клубочкової фільтрації; гіпонатріємія; висо-

кий рівень реніну плазми крові та відсутність гепатомегалії. Також часто спостерігається систолічна артеріальна гіпотензія (менше 80 мм рт. ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на цироз печінки може інфекція (приблизно у 50% хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну та масивні хірургічні втручання [5,13,14,16].

В основі патогенезу розвитку ГРС лежить збіднення ниркового кровообігу через вазоконстрикцію ниркових судин і вазодилатацію судин більшості паренхіматозних органів. Морфологічно нирки при ГРС майже не змінені, за винятком скорочення мезангіальних клітин. Зміни гемодинаміки в пацієнтів із цирозом печінки пов'язані із затримкою натрію, розвитком асциту та подальшою дисфункцією нирок. Цироз призводить до підвищеного внутрішньопечінкового судинного опору, але через це викликається планхнічна вазодилатація, збільшення секреції судинорозширювальних речовин у спланхнічній циркуляції, включаючи оксид азоту, окис вуглецю, простаглікліни та ендоканабіноїди. Системні судинозвужувальні шляхи, такі як система ренін-ангіотензин-альдостерон, симпатична нервова система та вазопресин, компенсаторно активуються для збільшення ефективного об'єму артеріальної крові (EABV). Але ці механізми призводять до затримки натрію, порушення екскреції води, що не містить розчинених речовин, і звуження судин нирок, а отже, зменшення ниркового кровотоку. Підвищений вміст аміаку при цирозі порушує обмін аргініну, незамінної амінокислоти для синтезу оксиду азоту, зниження якого призводить до погіршення ниркового кровотоку і, як наслідок, функціонального та ішемічного пошкодження нирок [1,2,4,5,14].

Лікування гепаторенального синдрому починають із відміни діуретиків. Це потрібно не тільки для виключення преренальної азотемії, але сприяє ранньому збільшенню об'єму циркулюючої плазми. Ця початкова фаза також включає тимчасове припинення застосування неселективних β-адреноблокаторів з огляду на їхній негативний інотропний ефект, що зменшує серцевий викид. Їх застосування обережно відновлюють, як тільки поліпшиться функція нирок і стабілізується середній артеріальний тиск. Специфічне лікування HRS-AKI включає судинозвужувальні засоби в поєднанні з інфузією альбуміну та виключенням факторів, що спо-

нукають розвиток ГРС. Бактеріальні інфекції, особливо спонтанний бактеріальний перитоніт, слід виключити за допомогою посівів крові, сечі та асцитичної рідини й рентгенограми грудної клітки. Хоча антибіотики можуть допомогти запобігти розвитку AKI-HRS, користь їх призначення в пацієнтів за відсутності інфекції не представлена [1,3,10,14,16].

Мета дослідження — на прикладі клінічного випадку показати особливості діагностичного процесу, важливість своєчасної діагностики та адекватної терапії муковісцидозу та його ускладнень.

Клінічний випадок

Дівчинку А., народжену 26.11.2004, госпіталізовано до Київської міської дитячої клінічної людини (КМДКЛ) № 1 у загальне педіатричне відділення з ліжками для орфанних захворювань у жовтні 2019 року (вік — 14 років 11 місяців) у тяжкому стані з явищами гепатоспленомегалії недостатності, проявами набряково-асцитичного синдрому, метаболічної енцефалопатії I ступеня, серцево-дихальної недостатності, скаргами на зниження апетиту, сонливістю і загальмованістю, зниження діурезу, нечастий вологий кашель із виділенням рожевого мокротиння,



Рис. 1. Збільшені розміри живота, асцит, гепатоспленомегалія



Рис. 2. Макропрепарат. Макронодулярний цироз печінки

відчуття нестачі повітря. Маса тіла — 53 кг, зріст — 170 см, температура тіла — 39 °С.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Анамнез хвороби. Діагноз «Муковісцидоз, змішана форма з панкреатичною недостатністю. Середній ступінь тяжкості» встановлено тільки в 6 років лікарем-генетиком у КМДКЛ № 1, базуючись на результатах потової проби (138 мекв/л, 106 мекв/л), зниження рівня панкреатичної еластази в калі (менше 20 мг). До цього віку з 1,5 року відмічено епізоди обструктивного бронхіту, з 2-річного віку — стеаторею. Тільки протягом 2009–2010 рр. відзначено 10 епізодів бронхіту на рік. У 2010 р. виявлено підвищення печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 157,5 Од/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 159,5 Од/л). У 2012 р. діагностовано біліарний цироз, асцит, портальну гіпертензію, варикозне розширення вен стравоходу I ступеня (фіброгастродуоденоскопія (ФГДС), УЗД, еластографія), з приводу чого дівчинці призначено лікування як стаціонарно, так і амбулаторно, зокрема, курсами гептрал, урсофальк. З 2017 р. періодично спостерігалися носові кровотечі та підтікання крові з кута рота, що розцінювалося як прояв пубертату, хоча менархе не наступало. На початку 2018 р. проведено еластографію, за результатами якої виявлено виражене підвищення жорсткості печінки та встановлено діагноз «Муковісцидоз, змішана форма, легенева недостатність I ст., цироз печінки стадія А за Чайлд–П'ю, портальна гіпертензія, субкомпенсована форма (варикоз вен стравоходу I–II ст.), спленомегалія». З кінця 2018 р. періодично розвивалися периферійні набряки, виявлено асцит за УЗД, встановлено цироз печінки, стадію В за Чайлд–П'ю, розпочато терапію діуретиками (верошпирон, гіпотіазид).

На момент госпіталізації за даними рентгенографії органів грудної клітки виявлено двобічну пневмонію. За результатами УЗД органів черевної порожнини виявлено гепатоспленомегалію, асцит з відповідними зовнішнім виглядом живота (рис. 1).

За даними ФГДС виявлено варикозне розширення вен стравоходу I–II ступеня, кровотечі не спостерігалося. За даними лабораторного обстеження виявлено лейкоцитоз до 10×10^9 , нейтрофілоз, анемію (Hb — 90 г/л, еритроцити — $3,2 \times 10^{12}$) тромбоцитопенію (90 Т/л),

гіпоальбумінемію (23,3 г/л), гіпербілірубінемію (60 мкмоль/л), АЛТ (6 ОД/л), АСТ (58 ОД/л), стан гіпокоагуляції (протромбіновий час — 26,3 с; міжнародне нормалізоване відношення — 2,1; активованій частковий тромбoplastиновий час — 37,4 с; фібрин — 1,82 г/л). Дитина отримувала базисну терапію муковісцидозу (ферментна терапія, дорназа альфа, вітамінотерапія, мукокінетична терапія, інгаляційна терапія), антибіотикотерапія — фортум — 3 г двічі на добу, ванкоміцин — 500 мг 4 рази на добу; фуросемід внутрішньовенно. Проведено вливання свіжозамороженої плазми для корекції гемостазу і часткової корекції гіпоальбумінемії. Призначено адеметіонін внутрішньовенно, урсодезоксихолеву кислоту, лактулозу *per os*.

Незважаючи на лікування, упродовж 5 діб спостерігалось погіршення стану, збільшувались інтенсивність жовтяниці та прояви астенічного синдрому, продовжувалось кровохаркання, виник біль у кістках, озноб, розвилася олігурія. Протягом наступної доби посилились набряки, добовий діурез становив 800 мл, спостерігалось підвищення креатиніну плазми до 101 ммоль/л, зниження швидкості клубочкової фільтрації до 61,5. Відмінено ванкоміцин через потенційний нефротоксичний ефект. Явища асцити, периферійних набряків переважно в попереку та передній черевній стінці продовжували наростати, маса тіла збільшилася до 55,3 кг. Діурез становив 130 мл/добу. Проведено корекцію електролітів, на додачу до свіжозамороженої плазми розпочато вливання 10% альбуміну. Оскільки в механізмі затримки рідини при ГРС значну роль відіграє активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, для корекції набрякового синдрому дитину переведено на верошпірон і гіпотіазид *per os*, а також до терапії додано торасемід парентерально, оскільки, на відміну від петльового діуретика фуросеміду, він також частково блокує ефект альдостерону і меншою мірою викликає гіпокалімію. З метою дезінтоксикації та профілактики проявів печінкової енцефалопатії призначено лактулозу, сорбенти, глутаргін. До антибактеріальної терапії додано меронем внутрішньовенно для профілактики спонтанного бактеріального перитоніту.

На тлі прогресивного погіршення стану дитину переведено для подальшого лікування до відділення інтенсивної терапії. Враховуючи прогресивне погіршення стану, з 20.10.2018 по

22.10.2018 дитина перебувала під спостереженням у відділеннях реанімації інтенсивної терапії. Відмовитися від введення діуретиків упродовж 2 діб не вдалося.

З огляду на Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цироз печінки та його ускладнення», рекомендації Європейської асоціації вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), Міжнародного клубу асцитів та з урахуванням задокументованого ГРС, визначено тактику щодо подальшої терапії: призначено комбінацію 20% альбуміну в дозі 1 г/кг/добу внутрішньовенно з терліпресином у дозі 5 мкг/кг внутрішньовенно кожні 8 год під контролем центрального венозного тиску, артеріального тиску, кислотно-основного стану, електрокардіографії, вмісту електролітів у плазмі.

Гіпотіазид продовжено в комбінації з панангіном *per os*; призначено тромбоконтрат, петльові діуретики ситуаційно. На тлі цієї схеми лікування спостерігалися підвищення концентрації сечовини сироватки до 43,5 ммоль/л, рівня креатиніну до 554 мкмоль/л, відмічались епізоди кровотечі (кровотеча з носа і підтікання крові з ротової порожнини), за даними УЗД зберігався випіт у черевній порожнині між петлями кишечника, у плевральній порожнині по середній паховій лінії, над сечовим міхуром до 970 мл. Діурез зріс до 1900 мл/добу.

Протягом двох тижнів лікування альбуміном у дозі 1 г/кг/добу в комбінації з терліпресином 5 мкг/кг внутрішньовенно кожні 8 год отримано купірування проявів ГРС: діурез зріс до 2,8 л/добу, сатурація підвищилася до 96%, дитина не потребувала постійної інгаляції кисню, за даними УЗД відмічалось зменшення кількості вільної рідини в порожнині очеревини. Але зберігалось ослаблення дихання на рівні 6–8 міжребер'я по лопатковій лінії, більше справа, крепітуючі хрипи при форсованому диханні ліворуч, явища інтоксикації, підвищення температури тіла до фебрильних цифр. У наступному розвинулася клініка дистального інтестинального обструктивного синдрому, за механізмом меконеального ілеуса. Звертали на увагу коливання рівня сечовини сироватки від 14,6 ммоль/л до 22,5 ммоль/л, креатиніну від 94 мкмоль/л до 270 мкмоль/л, білірубіну до 576 ммоль/л, збереження гіпокоагуляції, анемію з тромбоцитопенією. Розрішення дистального інтестинального обструктивного синдрому до-

сягнуто консервативними методами: ацетилцистеїн — 4 г/добу, макрогол, високі очисні клізми.

З метою декомпресії органів черевної порожнини та зменшення симптоматики асцити двічі проведено лапароцентез з евакуацією 1300 мл та 1500 мл асцитичної рідини. Протягом 10 діб стан дитини дещо поліпшився за рахунок підвищення активності, покращення апетиту, зменшення болю в м'язах і периферійних набряків, поліпшення сну, зниження концентрації сечовини та креатиніну. Діурез на тлі введення діуретиків — 2700–3500 мл/добу. У зв'язку зі зниженням білково-синтетичної функції печінки дитина продовжувала отримувати постійну замісну терапію препаратами альбуміну.

Протягом наступних 5 діб відмічалися наростання гіпокоагуляції, кровоточивості з ясен, губ, носові кровотечі, з'явився тупий біль у животі без чіткої локалізації, які лише початково піддавалися дії спазмолітиків і знеболювальних. Концентрація сечовини утримувалася не вище 16,6 ммоль/л, креатиніну — 77 мкмоль/л. Протягом наступного тижня наростав біль у животі, продовжувалися періодичні кровотечі з носової, ротової порожнини, гемороїдальних вен.

За результатами консультування трансплантологом ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України зауважено, що ризик летального виходу при ізолюванні трансплантації частини печінки від спорідненого донора вкрай високий на тлі поліорганної недостатності, а більш оптимістичний результат може бути досягнений після мультівісцеральної трансплантації в спеціалізованому центрі. Розпочато оформлення документації для МОЗ України для виділення коштів на трансплантацію за кордоном.

Однак через 2 місяці лікування стан дитини різко погіршився: розвинулося блювання кров'ю в об'ємі приблизно 1,5 л, з'явилося психомоторне збудження, напад агресії, а в наступному, сплутаності свідомості. На тлі масивної кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та кардії, венозного сплетення слизової оболонки носової порожнини, незважаючи на проведення інтенсивних реанімаційних заходів дитина померла.

За патологоанатомічним дослідженням: макронодулярний цироз печінки (рис. 2), синдром портальної гіпертензії. Спленомегалія. Варикозне розширення вен стравоходу та шлунка. Шлунково-кишкова кровотеча. Вогнищева бронхопневмонія. Дистрофія нирок, міокарда.

Легенева тканина з ознаками лише вогнищевої пневмонії, без значних фіброзних змін.

Обговорення

Лікування ГРС у педіатричних пацієнтів із цирозом печінки є певним викликом для фахівців. Передусім це пов'язано з труднощами точного оцінювання функції нирок у дітей через можливе зниження синтезу креатиніну при прогресуванні дисфункції печінки та наявності іншого критичного стану, зокрема, шоку, серцево-судинної недостатності. Сучасні підходи до лікування ниркової недостатності внаслідок цирозу печінки передбачають консервативне лікування, замісну ниркову терапію. На сьогодні недостатньо доказових рекомендацій щодо широкого застосування замісної ниркової терапії, особливо висновків щодо методів, часу проведення і розчинів для такої терапії. [6,7,11,12,15].

У 2015 р. Міжнародний клуб з асцитів (the International Club of Ascites) видав рекомендації щодо діагнозу та класифікації пошкодження нирок при цирозі печінки та запропонував основні позиції для лікування стану. Відтоді медичні асоціації не додали значних змін до документу.

На сьогодні діагноз ураження нирок при цирозі печінки або розвиток ГРС встановлювали в разі підвищення рівня креатиніну сироватки крові $\geq 26,5$ мкмоль/л протягом 48 год, або понад 50% від початкового рівня за 7 діб. Крім того, залежно від ступеня підвищення концентрації сироваткового креатиніну визначають стадію ураження нирок, від якої залежить агресивність призначеного лікування. У наведеному клінічному випадку діагностика розвитку ГРС у дитини також заснована на рівні креатиніну, але його стадія не визначена. Крім того, до уваги взяті інші додаткові критерії ГРС: наявність цирозу печінки з асцитом, відсутність шоку, паренхіматозних хвороб нирок, які супроводжуються протеїнурією, макрогематурією та відповідними ознаками при УЗД.

Також важливим для діагностики на початкових стадіях ГРС є відміна діуретиків та інфузія альбуміну 1 г/кг/добу протягом 2 діб, із паралельним виключенням дії нефротоксичних речовин, паренхіматозної нефропатії. За відсутності поліпшення функції нирок встановлюють діагноз ГРС з призначенням лікування альбуміном разом із вазоконстрикторами. Незважаючи на те, що саме трансплантація печінки є вирішальною, роль терапії альбуміном

із вазоконстрикторами (терліпресином) має першорядне значення, забезпечуючи місток до трансплантації печінки. За рекомендаціями European Association for the Study of the Liver (2018), основним методом медикаментозної терапії ГРС залишається застосування внутрішньовенних інфузій альбуміну в дозі 1 г/кг/добу в комбінації з препаратом вазоконстрикторної дії (терліпресин) [9]. Отже, застосована в дитини комплексна терапія альбуміном у комбінації з терліпресином відповідає сучасним поглядам і міжнародним рекомендаціям.

Вазоконстрикція судин внутрішніх органів у пацієнтів із цирозом призводить до зниження портального тиску та збільшення ниркового кровотоку, особливо в поєднанні з внутрішньовенним введенням альбуміну. Ниркова перфузія безпосередньо корелює зі змінами систолічного артеріального тиску і знижує внутрішньочеревний тиск, викликаний асцитом. Значне підвищення систолічного артеріального тиску, якому сприяє застосування вазоконстрикторів, пов'язане з більшою ймовірністю регресування ГРС. Саме терліпресин довів терапевтичний потенціал як ідеальний вазоконстриктор, що діє через V1-рецептори, зі зниженням портального кровообігу, з одного боку, та збільшенням ниркового кровообігу, з іншого. Доказових даних щодо ефективності застосування інших вазоконстрикторів у дітей з ГРС немає. Окрім вазоконстрикторного ефекту, терліпресин активує рецептори вазопресину 1В, які стимулюють вивільнення адренкортикотропного гормону та кортизолу, забезпечуючи змогу протидіяти відносній недостатності надниркових залоз, що зазвичай спостерігається в пацієнтів із декомпенсованим цирозом. Крім того, терліпресин виявляє більшу ефективність стосовно оборотності ГРС у пацієнтів із системною запальною відповіддю, що може бути пов'язано з непрямыми протизапальними ефектами, опосередкованими вазопресиноом [6,14,16].

Ведення дитини з муковісцидозом, цирозом печінки та розвитком на цьому тлі ГРС І типу також співвідноситься з тактикою, яка обгово-

рена в рандомізованих контрольованих дослідженнях, підтримана в систематичних оглядах і метааналізі щодо ефективності застосування терліпресину в дітей з ГРС [6,9].

Лікування комбінацією альбуміном і терліпресином у наведеному клінічному випадку забезпечило розрішення ГРС у дитини з поліпшенням стану без розвитку можливих небажаних явищ (біль у животі, нудота, дихальна недостатність, діарея).

Висновки

Отже, клінічна картина перебігу ГРС у наведеному випадку відповідає описам у наявних джерелах із цього питання. Слід наголосити на важливості своєчасного діагностування муковісцидозу в дитини та застосування комплексу обстеження щодо раннього виявлення цирозу печінки та його лікування, які визначають прогноз захворювання і розвиток інтерферентних станів, зокрема, ГРС.

Застосована лікувальна тактика (комбінація внутрішньовенного введення розчину альбуміну і вазоконстрикторного препарату терліпресину) відповідає сучасним рекомендаціям ведення ГРС і показує її ефективність.

За наявності в дитини макронодулярного цирозу печінки та дисфункції нирок, єдиним методом лікування є трансплантація печінки, а застосований комплекс можна розглядати як часовий резерв до проведення втручання. Настороженість лікарів щодо розвитку цирозу печінки у хворих на муковісцидоз дітей та регулярне їх обстеження щодо печінкової функції та структурних змін може дозволити активніше проводити профілактичне лікування.

Подальші дослідження

У доступній літературі немає даних щодо дозування терліпресину в дітей як для досягнення терапевтичного ефекту, так і для уникнення можливих побічних ефектів препарату. Також слід провести подальші дослідження режимів відміни препарату в педіатричних пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Acevedo JG, Cramp ME. (2017). Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. World journal of hepatology. 9 (6): 293–299. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.293.
2. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. (2020). Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 76 (5): 710–719. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016.
3. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G, International Club of Ascites. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of

- the International Club of Ascites. *Gut*. 64 (4): 531–537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
4. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. (2008). Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Seminars in liver disease*. 28 (1): 81–95. doi: 10.1055/s-2008-1040323.
5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)*. 23 (1): 164–176. doi: 10.1002/hep.510230122.
6. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR et al. (2016, Jun). Terlipressin Plus Albumin. *Gastroenterology*. 150(7): 1579–1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026. Epub 2016 Feb 16.
7. Chaney A. (2021). A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 14: 385–396. <https://doi.org/10.2147/CEG.S323778>.
8. Drobova NM, Yanovska KO, Pasichnyk OV, Klymenko VA et al. (2017). The clinical case of the child with cystic fibrosis and multiple organ failure syndrome development. *Sovremennaya pediatriya*. 5(85): 132–136. [Дробова НМ, Яновська КО, Пасічник ОВ, Клименко ВА та інш. (2017). Клінічний випадок муковісцидозу з розвитком синдрому поліорганної недостатності у дитини. *Современная педиатрия*. 5(85): 132–136]. doi 10.15574/SP.2017.85.132.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2018). Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 69(2): 406–460.
10. Facciorusso A. (2019). Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Therapeutics and clinical risk management*. 15: 1383–1391. doi: 10.2147/TCRM.S205328.
11. Raina R, Sethi SK, Filler G, Menon S, Mittal A et al. (2022). PCRRT Expert Committee ICONIC Position Paper on Prescribing Kidney Replacement Therapy in Critically Sick Children With Acute Liver Failure. *Front. Pediatr*. 9: 833205. doi: 10.3389/fped.2021.833205.
12. Saxena R, Anand A, Deep A. (2020). Use of terlipressin in critically ill children with liver disease. *BMC Nephrol*. 21: 360. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01914-6>.
13. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. (2020). Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management *BMJ*. 370: m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687.
14. Subedi A, Suresh-Kumar VC, Sharma-Subedi A, Sapkota B. (2021). A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus*. 13 (7): e16084. doi: 10.7759/cureus.16084.
15. Tariq R, Singal AK. (2020). Management of hepatorenal syndrome: a review. *J Clin Transl Hepatol*. 8(2): 192–199. doi:10.14218/JCTH.2020.00011.

Відомості про авторів:

Лазаренко Ігор Федорович — аспірант каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

<https://orcid.org/0000-0003-3643-9763>.

Куріліна Тетяна Валеріївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-15. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>.

Гляделова Наталія Павлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0001-6862-837X>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначати, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладом, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.