138. *Wu-Wong R., Nakane M., Ma J. et al.* Effect of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // Atherosklerosis. 2006. Vol. 186. P. 20–28.
139. *Wu-Wong R., Nakane M., Ma J. et al.* Cardiovascular disease in chronic kidney failure: the role of VDR_2 activators // Curr. Opin. in Investig Drugs. 2006. Vol. 7. P. 206–213.
140. *Yang H., Curinga G., Glachelli C.* Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization *in vitro* // Kidney Int. 2004. Vol. 66. P. 2293–2299.
141. *Young E., Albert J., Satayahum S. et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 1179–1187.
142. *Zahir A., Autier P., Gandini S.* Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. P. 1730–1737.

Дата получения статьи: 23.05.12
Дата принятия к печати: 12.07.12

Проблемы фармакотерапии и заместительной почечной терапии у больных гепаторенальным синдромом

(Обзор литературы)

А.Ю. Николаев
Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Problems of pharmacotherapy and renal replacement therapy in patients with hepatorenal syndrome

Review

A.Yu. Nikolaev
Department of Nephrology and Hemodialysis of the Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health, Moscow

Ключевые слова: *гепаторенальный синдром (ГРС), вазоконстриктор, акваретик-ваптан, трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт, альбуминовый диализ, плазмафильтрация, трансплантация печени.*

Представлены данные об эффективности и осложнениях консервативного лечения ГРС агонистами 1-го типа рецептора вазопрессина (V1R), антагонистами 2-го типа рецептора вазопрессина (V2R), внутрипеченочным портосистемным шунтом. При терминальном ГРС описаны альбуминовый диализ или плазмафильтрация, сопряженная с адсорбцией и диализом (PFAD), использующиеся для подготовки к трансплантации печени. Последняя характеризуется удовлетворительной 5-летней выживаемостью больных и необычно высокой частотой почечной недостаточности, требующей хронического гемодиализа.

The review concerns hepatonephroprotective effects and complications of aquaretics (vaptans) – V2R antagonists of vasopressin, selective vasoconstrictors – V1R agonists of vasopressin, transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with HRS. Albumin dialysis and PFAD show temporary effects and give possibility to perform liver transplantation. The transplantation is characterized by satisfactory 5-year survival and unusually high frequency of dialysis-dependent renal failure.

Key words: *hepatorenal syndrome, vasoconstrictor, vaptan-aquaretic, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, albumin dialysis, plasma filtration, liver transplantation.*

Гепаторенальный синдром (ГРС) – прогностически неблагоприятная острая гемодинамическая почечно-печеночная недостаточность (ОППН), характерная для портального цирроза печени (ЦП) алкогольной этиологии или тяжелой формы острого алкогольного гепатита (ОАГ) [5, 6]. В последние десятилетия все чаще причиной ГРС становится вирусный ЦП. Так, при СПИДе на долю ГРС приходится 5–10% случаев ОПН, что связано с ЦП вследствие сопутствующей инфекции гепатитом В или С [11].

ГРС проявляется олигурией с почечной недостаточностью (с удвоением креатинина каждые 2–3 нед.) на фоне минимального мочевого синдрома, выраженной портальной гипертензии с гиповолемической

Адрес для переписки: *125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО Росздрава*
Телефон: *(495) 959-04-47. Николаев Алексей Юрьевич*
E-mail: *nephrology@mail.ru*

гипергидратацией, нестабильностью гемодинамики с последующим быстрым присоединением геморрагического синдрома, холестаза и энцефалопатии. Симптомы ГРС при тяжелой форме ОАГ часто «маскируются» проявлениями атаки острого гепатита: лихорадкой с нейтрофилезом и высокой СОЭ, абдоминальным синдромом с быстро нарастающим асцитом, цитолизом, желтухой, гипертриглицеридемией с гемолизом (синдром Циве) [2]. К лабораторным критериям диагностики ГРС относятся снижение систолического АД, концентрации натрия в крови (менее 130 ммоль/л) и в моче (менее 10 ммоль/л), отсутствие увеличения СКФ и диуреза в ответ на инфузию 1,5 л гипотонического раствора хлорида натрия, высокий индекс сопротивления почечных сосудов, быстрый рост общего билирубина со снижением протромбинового индекса. Спустя несколько недель после появления первых симптомов ГРС при традиционном консервативном лечении смертность достигает при ОАГ – 50%, при ЦП – 80–90% [5, 15]. Причиной крайне неблагоприятного прогноза ГРС является неэффективность как консервативного лечения ГРС, так и стандартной заместительной почечной терапии (ЗПТ) [3, 6].

Консервативная терапия ГРС

Консервативная терапия более результативна на его ранней стадии – при креатинине крови <1,5 мг/дл [7, 12]. Петлевые диуретики при ГРС вследствие нарастающей гиповолемии и артериальной гипотензии с гипонатриемией, а также гиперальдостеронизма, как правило, не оказывают влияния на задержку натрия с олигурией, гипергидратацией и асцитом. Попытки коррекции гиповолемии, гипотензии и почечной гипоперфузии с прогрессирующей олигурией и азотемией путем инфузионной терапии также не дают результата. Сегодня устранение гипергидратации с гипонатриемией при ГРС в первую очередь направлено на коррекцию гиперальдостеронизма и нейтрализацию действия антидиуретического гормона (АДГ). С этой целью используются ***спиронолактоны*** (верошпирон), ***антагонисты V2R вазопрессина*** (ваптаны) [9]. Лечение верошпироном проводят с постепенным увеличением дозы (от 50 до 400 мг/сут) под контролем уровня калия крови. Ваптаны (толваптан, конивaптан) – новый тип мочегонных, акваретиков, вызывающих диурез за счет осмотически свободной воды и тем самым корригирующих гиповолемическую гипергидратацию и гипонатриемию. Резистентность к ваптанам при ГРС наблюдается чаще, чем при синдроме непропорциональной секреции АДГ, среди побочных эффектов ваптанов – индукция жажды, снижение систолического АД, повышение креатинина крови (в среднем на 25%), чрезмерно быстрая нормализация натрия крови с развитием острой энцефалопатии (синдрома церебральной демиелинизации) [19].

При ГРС для коррекции портального кровообращения и тонуса печеночных сосудов, а также почечных и церебральных сосудосуживающих эффектов наиболее перспективны селективные вазоконстрикторы ***агонисты V1R вазопрессина*** – лизин-вазопрессин, терлипрессин, орнипрессин, октреотид, а также допамин и мидодрин, приводящие к обратному развитию ГРС в 40% случаев [12]. Эффект агонистов вазопрессина (сокращение портальных сосудов без выраженной системной и почечной вазоконстрикции) проявляется коррекцией гемодинамики с уменьшением асцита, риска желудочно-кишечного кровотечения, увеличением СКФ и усиливается при их сочетании с ***инфузией альбумина***, а также с ***неселективными бета-адреноблокаторами*** (надолол, тимолол), дополнительно снижающими давление в печеночных венах на 15–20% [10, 12]. При применении терлипрессина более 2–3 недель могут развиться головная боль, острая ишемия миокарда (у 5%), некрозы кожи, гипертонический криз, сложные нарушения сердечного ритма. Агонисты V1R вазопрессина противопоказаны при нестабильной ИБС, аритмиях, тяжелой артериальной гипертензии, эпилептическом и бронхоспастическом синдроме.

При нарастании асцита и его резистентности к фармакотерапии может проводиться парацентез с возмещением ОЦК (на 1 л удаленной асцитической жидкости – 6–8 г альбумина внутривенно) или с реинфузией концентрированной асцитической жидкости. Может использоваться ***перитонеально-венозный шунт LeVeen***, обеспечивающий постоянный сброс асцитической жидкости из брюшной полости в систему нижней полой вены. Однако при длительном функционировании шунта LeVeen развиваются такие опасные осложнения, как тромбоз нижней полой вены, гипергидратация с отеком легких, перитонеальный фиброз, острый сепсис, острый ДВС-синдром [6].

Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (TIPS), имплантируемый трансъюгулярно между воротной и печеночными венами, более безопасен и осуществляет контролируемый сброс крови из воротной системы в нижнюю полую вену. TIPS снижает портальную гипертензию, постепенно нормализует функцию почек и увеличивает выживаемость при ГРС в среднем с 2–3 до 12–24 недель [5, 13, 15]. Однако имплантация TIPS противопоказана при тяжелой печеночной недостаточности с энцефалопатией, при выраженном холестазе.

Заместительная почечная терапия

В терминальной уремической стадии ГРС важной причиной высокой смертности становится неэффективность стандартного интермиттирующего гемодиализа (ГД), который не способен элиминировать из крови печеночные липофильные и высокомолекулярные токсины (неконъюгированный билирубин, желчные кислоты, фенолы, липофильные аминокислоты, ложные нейромедиаторы). Кроме того, при ГРС достижение адекватного режима стандартного ГД, как правило, невозможно вследствие прогрессирующей гиповолемии с выраженной нестабильностью гемодинамики, а также проявлений печеночной недостаточности: геморрагического синдрома с тяжелой анемией, критической гипогликемии, печеночной энцефалопатии с отеком мозга.

Альбуминовый диализ применяется при нарастании печеночно-почечной недостаточности, полиорганной недостаточности, печеночной энцефалопатии с мозговой гипертензией [17, 23]. В основе альбуминового диализа – гемодиафильтрация с диализатом, обогащенным 20% альбумином. Акцепторные свойства циркули-

рующего альбуминового диализата восстанавливает регенерирующий контур с полупроницаемой мембраной (гемофильтром) и колонкой с катионообменной смолой, обеспечивающей карбоперфузию. При этом в системе MARS [14, 25] применяется донорский альбумин, а при методе Prometheus [22] используется альбумин, выделяемый из плазмы пациента *on line*. В зависимости от стабильности гемодинамики и тяжести печеночной энцефалопатии альбуминовый диализ может проводиться в обычном интермиттирующем и в постоянном низкопоточном режимах. Последний режим более эффективен при терминальном ГРС с неуправляемой гипотензией и отеком мозга. Во время альбуминового диализа в отличие от стандартного ГД элиминируются липофильные печеночные токсины, стабилизируется почечная, центральная и внутримозговая гемодинамика, регрессируют печеночная энцефалопатия, отек мозга и острая печеночная недостаточность [7, 23]. Альтернативой альбуминовому диализу является метод ***плазмафильтрации, сопряженный с адсорбцией и диализом (PFAD)*** [21]. По сравнению с альбуминовым диализом метод PFAD, также эффективно контролирующий гемодинамику и элиминирующий токсины, более безопасен за счет меньших потерь альбумина, меньшей потребности в гепарине, большей биосовместимости благодаря контакту мембраны и сорбента не с кровью, а с плазмой больного. Альбуминовый диализ и PFAD, замещающие детоксикационные функции почек и печени, способны уменьшить проявления ОППН на несколько недель, что при ГРС вследствие ОАГ может привести к регенерации паренхимы печени и восстановлению функции почек. У больных ЦП с ГРС альбуминовый диализ и PFAD используются как временная мера для подготовки к трансплантации печени.

Трансплантация печени

Безальтернативный метод лечения терминальной стадии ГРС у больных с декомпенсированным ЦП, а также форм ГРС, резистентных к современной фармакотерапии (агонистами V1R), с противопоказаниями к имплантации TIPS и плохой переносимостью альбуминового диализа [1, 24]. Результаты аллотрансплантации печени, сегодня являющейся наиболее эффективным методом лечения ГРС при ЦП (5-летняя выживаемость – 70%), поставили ряд нерешенных проблем. У 60% реципиентов печени достигался полный регресс ГРС и восстановление функции почек [15, 24]. При этом более чем у половины (35 из 60%) реципиентов наблюдалось отсроченное восстановление СКФ – они нуждались в регулярном ГД в течение 2–3 недель после пересадки [7]. Пролонгация диализ-зависимой почечной недостаточности в течение 2–3 нед. после трансплантации печени встречалась у больных ГРС реципиентов в 7 раз чаще, чем у реципиентов печени с циррозом без ГРС. У остальных 40% реципиентов печени с ГРС функция почек необратимо утрачивалась, и требовались пожизненный регулярный ГД или трансплантация почки. Для объяснения причин высокой частоты как обратимой, так и необратимой почечной недостаточности у реципиентов пересаженной печени с ГРС необходимы дополнительные исследования клиницистов, патофизиологов, вирусологов, морфологов.

Хотя многочисленные нефробиопсии, проведенные за последние 30–40 лет, не обнаружили при ГРС активных иммуновоспалительных и пролиферативных изменений в почечных клубочках, сосудах и в тубулоинтерстициальной зоне, почти у 10% больных алкогольным ЦП наблюдается картина очагового гломерулосклероза с расширением и фокальной пролиферацией мезангия, с сегментарной деструкцией малых отростков подоцитов и утолщением базальной мембраны клубочков [3, 4]. Указанная печеночная гломерулопатия напоминает диабетический узловатый гломерулосклероз, но отличается от последнего отсутствием прогрессирующей артериальной гипертензии и нарастающей протеинурии (микроальбуминурии). Еще у 10% больных алкогольным ЦП диагностируется субклинический вариант мезангиопролиферативного IgA-нефрита [4, 20].

Вследствие ведущей роли гиперактивации почечной РАС и симпатической нервной системы в патогенезе как ГРС, так и IgA-нефрита [16] представляется оправданным использование после трансплантации печени нефропротективной стратегии – блокаторов РААС, прямых ингибиторов ренина, симпатолитиков или бета-адреноблокаторов.

Распространенная среди клиницистов точка зрения о нецелесообразности применения иммуносупрессантов при ГРС обусловлена минимальным ненарастающим характером протеинурии, риском гепатотоксичности и кровотечения из ЖКТ, а также данными нефробиопсий, не обнаруживших высокоактивной почечной патологии на всех стадиях ГРС, включая терминальную ОППН. Однако вопрос о применении при ГРС иммуносупрессантов стал сегодня более актуальным, учитывая удовлетворительную переносимость реципиентами печени с ГРС длительной 3–4-компонентной иммуносупрессии, направленной на профилактику реакции отторжения. Среди причин отсроченного восстановления функции почек у реципиентов с ГРС наряду с нормализующим влиянием трансплантации печени и ГД на почечную гемодинамику и ишемическое канальцевое повреждение может предполагаться позитивный эффект иммуносупрессантов (глюкокортикостероидов, сандиммуна, микофенолата мофетила). Местом приложения иммуносупрессии может быть мезенхимально-воспалительный синдром, свойственный ЦП с очередной атакой острого аутоиммунного гепатита (ОАГ). Указанный синдром проявляется гипергаммаглобулинемией с лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы печени и почек, повышением в крови фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и фиброгенного трансформирующего фактора роста бета (ФТФР-β), а также IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов. При ГРС в рамках ОАГ острая почечная недостаточность может регрессировать после лечения ГКС (преднизолон внутрь 40 мг/сут), ингибитором ФНО-α пентоксифиллином, вазоконстрикторами [2].

Необходимы также исследования вирусологов, гепатологов и нефрологов с целью обоснования необходимости применения противовирусной терапии при формировании ГРС и после трансплантации печени в связи с высокой частотой инфицирования больных алкогольным ЦП вирусом гепатита С (80%) и вирусом гепатита В (46%) [8, 18].

Заключение

Благодаря внедрению селективных диуретиков-акваретиков, вазоконстрикторов синтетических аналогов вазопрессина, а также новых технологий заместительной почечной терапии, удалось снизить смертность от ГРС более чем в 3 раза и довести 5-летнюю выживаемость больных до 70%. Необходимы дальнейшие исследования с целью обеспечения нефропротекции больным ГРС после трансплантации печени.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Готье С.В., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени // Практическая гепатология; под ред. Н.А. Мухина. М.: Проект «МЫ», 2004. С. 237–245.
2. *Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Н., Северов М.В.* Алкогольная болезнь печени // Практическая гепатология; под ред. Н.А. Мухина. М.: Проект «МЫ», 2004. С. 137–147.
3. *Николаев А.Ю.* Поражение почек при алкоголизме // Нефрология; под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 454–463.
4. *Николаев А.Ю.* Алкогольная нефропатия // Нефрология; под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 393–402.
5. *Николаев А.Ю.* Гепаторенальный синдром // Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 127–130.
6. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство для врачей / 10-е изд.; перевод с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. С. 864.
7. *Arroyo V.* The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication // Contrib. Nephrol. 2007. Vol. 156. P. 17–23.
8. *Barsoum R.C.* Hepatitis C virus: from entry to renal injury – facts and potential // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 1840–1848.
9. *Decaux G.* V2-antagonists for the treatment of hyponatriaemia // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 1853–1855.
10. *Fernanadez J., Monteagudo J., Bargallo X.* A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis in patients with HRS // Hepatology. 2005. Vol. 42. P. 627–634.
11. *Franceschini N., Napravnik S., Eron J.J.* Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 1526–1531.
12. *Gines P., Torre A., Terra C.* Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome // Aliment. Pharmacol. Therapy 2004. Vol 20. Suppl. 3. S. 57–62.
13. *Guevara M., Gines P., Bandi J.C.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effect on renal function // Hepatology. 1998. Vol. 28. P. 416–422.
14. *Ichai P., Samuel D.* Extracorporeal liver support with MARS in liver failure // J. Hepatology. 2003. Vol. 38. P. 104–106.
15. *Kramer L., Horl W.H.* Hepatorenal syndrome // Semin. Nephrol. 2002. Vol. 22. P. 290–301.
16. *Laville M., Alamartine E.* Treatment options for IgA-nephropathy in adults: a proposal for evidence – based strategy // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1947–1951.
17. *McIntyre W., Fluck R.J., Freeman J.G. et al.* Albumin dialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17. P. 316–317.
18. *Meyers C.M., Seeff L.B., Stehman-Breen O. et al.* Hepatitis C and renal disease: an update // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42. P. 631–657.
19. *Moritz M., Ayus J.S.* The pathophysiology and treatment of hyponatriaemic encephalopathy: an update // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 2486–2491.
20. *Nakamoto Y., Iida H., Kobayashi K.* Hepatic glomerulonephritis // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. 1981. Bd. 392. S. 45–54.
21. *Nalesso F., Brendolan A., Crepaldi C.* Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system (PFAD) // Contrib. Nephrol. 2007. Vol. 156. P. 411–418.
22. *Rifai K., Manns P.M.* Clinical experience with Prometheus // Therapy Apheresis Dialysis. 2006. Vol. 10. P. 132–137.
23. *Santoro A., Mancini E., Ferramosca E.* Liver support systems // Contrib. Nephrol. 2007. Vol. 165. P. 396–405.
24. *Schepke M.* Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concept // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. Suppl. 8. S. 2–4.
25. *Stange J., Hassanein T.I., Mehta R.* The molecular adsorbent recycling system (MARS): a summary of prospective randomized controlled clinical trial and clinical experience from 19 centers // Artif. Organs. 2002. Vol. 26. P. 103.

Дата получения статьи: 20.08.12
Дата принятия к печати: 26.09.12