



Острая почечно-печеночная недостаточность: этиология, патогенез и заместительная терапия

А.Ю. Николаев

Адрес для переписки: Алексей Юрьевич Николаев, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

В кратком обзоре литературы рассмотрены этиология, патогенез и современные методы заместительной терапии острой почечно-печеночной недостаточности. Отмечается эффективность альбуминового диализа с использованием собственного альбумина больного и плазмофильтрации, сопряженной с адсорбцией и диализом.

Ключевые слова: острая почечно-печеночная недостаточность, альбуминовый диализ, плазмофильтрация, аллотрансплантация печени

Острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН) является одной из наиболее распространенных форм полиорганной недостаточности. В 80–90% случаев ОППН приводит к летальному исходу, что обусловлено многоуровневыми связями между почками и печенью, опосредуемыми не только нейрогенным путем, но и многочисленными эндокринными и метаболическими факторами, а также уремическими и печеночными токсинами [1]. Между пораженными печенью и почками формируются «порочные круги», включая сосудистый порторенальный рефлекс, с взаимускорением дисфункции обоих органов-мишеней и дальнейшим прогрессированием ОППН.

ОППН, манифестирующая острым поражением печени

Наиболее изучена ОППН, манифестирующая острым тяжелым поражением печени с последующим острым почечным поражением и быстрым формированием

острой почечной недостаточности (табл. 1). Подобный вариант развития событий может быть индуцирован фульминантной инфекцией [2, 3], алкоголизмом с выраженной портальной гипертензией [4, 5], тяжелой экзогенной интоксикацией [6], лекарствами [7], антифосфолипидным синдромом и наследственной патологией (тромбофилией) [8]. Для фульминантного вирусного гепатита характерны быстро прогрессирующее течение, высокий уровень смертности и быстрый исход в постнекротический цирроз печени у немногих выживших пациентов [9]. Фульминантный лекарственный гепатит проявляется различными формами: некротизирующим гепатитом, стеатогепатитом и холестатическим гепатитом.

Среди неинфекционных причин ОППН преобладают гепаторенальный синдром, отравление дихлорэтаном, четыреххлористым углеродом, токсином бледной поганки, а также острый жировой

гепатоз беременных и синдром Бадда – Киари [1].

ОППН, дебютирующая острой почечной недостаточностью

Острая почечно-печеночная недостаточность с первичным острым почечным поражением, вызвавшим острое поражение печени, менее изучена. Данный вариант ОППН часто развивается после тяжелого кардиогенного шока, в послеоперационном периоде при ишемическом поражении почек, острым бактериальном сепсисе и септических формах лептоспироза, сальмонеллеза, crush-синдроме, тяжелой ожоговой болезни [4, 10, 11].

Вероятность летального исхода при сочетанном остром почечно-печеночном поражении в 3 раза выше, чем при изолированном остром печеночном поражении. При этом смертность не зависит от тяжести острого почечного поражения (величины креатинина крови) и дозы стандартной заместительной почечной (диализной) терапии, что обусловлено многообразием механизмов острого поражения печени при остром почечном поражении (острая почечная недостаточность) (табл. 2). Среди уремических механизмов, повреждающих печень, выделяют метаболический ацидоз [12], снижение синтеза аргинина с накоплением асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA) [13, 14],



аккумуляцию индоксилсульфата [15], гиперфосфатемию [16], гиперпродукцию интерлейкина 2 [17].

Лечение и профилактика ОППН

В основе профилактики ОППН – элиминация печеночных и уремических токсинов и токсичных медикаментов, лечение бактериальных, вирусных, паразитарных инфекций, стабилизация центральной гемодинамики, лечение асцита со снижением портальной гипертензии и коррекцией гиповолемии, дегидратации и электролитных нарушений. Лечение ОППН в первую очередь подразумевает проведение экстракорпоральной диализной терапии.

При нарастании печеночно-почечной недостаточности, полиорганной недостаточности, печеночной энцефалопатии с мозговой гипертензией проводится альбуминовый диализ. Альбуминовый диализ также показан при ОППН, хронической и острой печеночной недостаточности, гепаторенальном синдроме, осложнениях травмы и резекции печени, дисфункции печеночного трансплантата [18].

Во время альбуминового диализа, в отличие от стандартного гемодиализа, элиминируются липофильные печеночные токсины, связанные с белком уремические токсины, включая ADMA, медикаменты, оксид азота, ложные нейромедиаторы центральной нервной системы, провоспалительные цитокины (частично). При этом стабилизируется почечная, центральная и внутримозговая гемодинамика, регрессируют печеночная энцефалопатия, отек мозга и острая печеночная недостаточность [19].

В основе альбуминового диализа лежит гемодиализация с моделированием детоксикации в печени. Акцепторные свойства циркулирующего альбуминового диализата восстанавливает регенерирующий контур с полупроницаемой мембраной (гемофильтром) и колонкой с катионообменной смолой, обеспечивающей карбоперфузию. В зависимости от стабильности гемодинамики, тяжести

ОППН и энцефалопатии альбуминовый диализ может проводиться в обычном интермиттирующем и постоянном низкопоточном режимах. Последний режим более эффективен при ОППН с неуправляемой гипотензией и отеком мозга.

Альбуминовый диализ по технологии Prometheus основан на выделении фракции собственного альбумина из плазмы пациента и одновременном осуществлении процедуры гемодиализа. При этом применяется инновационная технология сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption, FPSA) [20].

Альтернативой альбуминовому диализу является метод плазмофильтрации, сопряженный с адсорбцией и диализом (plasma filtration adsorption dialysis, PFAD) [18], который также эффективно контролирует гемодинамику и элиминирует токсины 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 срок несколько недель, что при остром воспалительном или токсическом поражении печени может привести к регенерации ее паренхимы и восстановлению функции почек. У больных циррозом печени с гепаторенальным

Таблица 1. ОППН, дебютирующая острым поражением печени

Факторы риска	Этиологические факторы
Фульминантные инфекции	Острый вирусный гепатит В с дельта-суперинфекцией, фиброзирующий холестатический гепатит С, СПИД, злокачественная тропическая малярия
Гепатотоксичные лекарства	Некротизирующий лекарственный гепатит (парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные средства, изониазид, фторхинолоны, лизиноприл, кокаин). Стеатогепатит (тетрациклины, амиодарон, зидовудин). Холестатический гепатит (эстрогены, антиандрогены, аминазин, азатиоприн, макролиды)
Алкогольная болезнь печени	Острый алкогольный гепатит или цирроз с гепаторенальным синдромом
Промышленные и органические токсины	Подострая дистрофия печени при интоксикации хлорированными углеводородами, токсином бледной поганки
Антифосфолипидный синдром, тромбофилии	Синдром Бадда – Киари
Патологическая беременность	Острый жировой гепатоз беременных, острый вирусный гепатит беременных

синдромом альбуминовый диализ и PFAD используются как временная мера для подготовки к аллотрансплантации печени. Безальтернативным методом лечения форм ОППН у пациентов

Таблица 2. ОППН, манифестирующая острой почечной недостаточностью

Факторы, повреждающие печень, при прогрессирующем остром почечном поражении	Патогенетические последствия повреждения печени
Метаболический ацидоз	Снижение печеночного кровотока, катаболизм белка, окисление аминокислот, инсулинорезистентность
Снижение синтеза аргинина, накопление ADMA	Ингибция NO-синтазы, эндотелиальная дисфункция с риском сердечно-сосудистой смертности
Накопление индоксилсульфата	Окислительный стресс, индукция воспаления, нарушение печеночного транспорта лекарств
Гиперфосфатемия	Ингибция регенерации гепатоцитов, риск сердечно-сосудистой смертности
Ингибция HMG-CoA-редуктазы	Накопление гепатотоксичных липидов
Накопление интерлейкина 6	Индукция SIRS, фактора некроза опухоли альфа, синтеза кортизола, лейкоцитарная инфильтрация печени, нарушение печеночного метаболизма лекарств

SIRS – синдром системного воспалительного ответа при сепсисе; ADMA – асимметричный диметиларгинин; HMG-CoA-редуктаза – редуктаза 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А; NO – оксид азота.



с плохой переносимостью альбуминового диализа, а также у больных с декомпенсированным циррозом терминальной стадии гепаторенального синдрома является аллотрансплантация печени. На сегодняшний день аллотрансплантация печени – это эффективный метод лечения тяжелых форм ОППН. Так, у боль-

ных с гепаторенальным синдромом при циррозе печени 5-летняя выживаемость после пересадки составила 70%. У 60% реципиентов печени достигался полный регресс гепаторенального синдрома и восстановление функции почек [5, 21]. При этом у 35% реципиентов наблюдалось отсроченное восстановление скорости

клубочковой фильтрации – они нуждались в регулярном гемодиализе в течение 2–3 недель после пересадки [22]. У 40% больных с гепаторенальным синдромом – реципиентов печени – функция почек не восстанавливалась, им требовались пожизненный регулярный гемодиализ или трансплантация почки. ☺

Литература

1. Arroyo V. The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication // *Contrib. Nephrology*. 2007. Vol. 156. P. 17–23.
2. Barsoum R.C. Hepatitis C virus: from entry to renal injury // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. № 7. P. 1840–1848.
3. Naqui R., Ahmad E., Akhtar F. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003. Vol. 18. № 9. P. 1820–1823.
4. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 236 с.
5. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2012. Vol. 33. № 1. P. 55–69.
6. Isnard Bagnis C., Deray G., Baumelon A. Herbs and kidney // *Am. J. Kidney Med*. 2004. Vol. 44. № 1. P. 1–11.
7. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // *New Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349. № 5. P. 474–485.
8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004. 340 с.
9. Волчкова Е.В. Острый вирусный гепатит // *Практическая гепатология / под ред. Н.А. Мухина. М., 2004. С. 18–27.*
10. Van Biesen W., Yegenaga I., Vanholder R. et al. Relation between fluid status and its management on acute renal failure in ICU patients with sepsis // *J. Nephrol*. 2005. Vol. 18. № 1. P. 54–60.
11. Lane K., Dixon J.J., MacPhee I. et al. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013. Vol. 28. № 17. P. 1634–1647.
12. Kleger G.R., Turgay M., Imoberdorf R. et al. Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans // *Am. J. Kidney Dis*. 2001. Vol. 38. № 6. P. 1199–1207.
13. Salem N.A., Salem E.A., Maarouf A.M. et al. Protective effect of trapidil and l-arginine against renal and hepatic toxicity induced by cyclosporine in rats // *Ren. Fail*. 2010. Vol. 32. № 8. P. 959–968.
14. Mookerjee R.P., Malaki M., Davies N.A. et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. № 1. P. 62–71.
15. Shoji T., Wada A., Inoue K. et al. Prospective randomized study evaluating the efficacy of carbon AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function // *Nephron*. 2007. Vol. 105. № 3. P. 99–107.
16. Baquerizo A., Anselmo D., Shackleton C. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure // *Transplantation*. 2003. Vol. 75. № 12. P. 2007–2014.
17. Fraunberger P., Want Y., Holler E. et al. Prognostic value of interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in intensive care units patients during first increase of fever // *Shock*. 2006. Vol. 26. № 1. P. 10–12.
18. Nalesso F., Brendolan A., Crepaldi C. et al. Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system (PFAD) // *Contrib. Nephrol*. 2007. Vol. 156. P. 411–418.
19. Santoro A., Mancini E., Ferramosca E. et al. Liver support systems // *Contrib. Nephrol*. 2007. Vol. 156. P. 396–404.
20. Rifai K., Manns P.M. Clinical experience with Prometheus // *Ther. Apher. Dial*. 2006. Vol. 10. № 2. P. 132–137.
21. Kramer L., Hörl W.H. Hepatorenal syndrome // *Semin. Nephrol*. 2002. Vol. 22. № 4. P. 290–301.
22. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concept // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. Suppl. 8. P. viii2–viii4.

Acute renal-hepatic failure: etiology, pathogenesis and substitutive therapy

A.Yu. Nikolayev

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Aleksey Yuryevich Nikolayev, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

Etiology, pathogenesis and current approaches of substitutive therapy administered under acute renal-hepatic failure are reviewed. Albumin dialysis based on using patient's autologous albumin as well as plasma filtration adsorption dialysis are considered as effective therapeutic tools.

Key words: acute renal-hepatic failure, albumin dialysis, plasma filtration, liver allotransplantation