

Рис. 5 свидетельствует, что годовая выживаемость реципиентов в 1-й группе выше, чем во 2-й, что также является аргументом в пользу препарата кэмпас.

#### Заключение

Таким образом, представленный сравнительный анализ иммунодепрессивной активности кэмпаса и зенапакса указывает на то, что иммунодепрессивная активность первого более высока. Об этом свидетельствует меньшая частота эпизодов острого отторжения у реципиентов 1-й группы по сравнению с реципиентами 2-й группы (46,68 и 76,34% соответственно, разница статистически достоверна). Об этом же свидетельствует более выраженное подавление лимфопоза у реципиентов 1-й группы, и наконец, об этом же говорит и более высокая выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами в 1-й группе. Кроме того, для обеспечения эффективной иммунодепрессии с помощью кэмпаса достаточно 2 введе-

ний препарата, в то время как при использовании зенапакса его приходится нередко вводить 5—7 раз. Следовательно, кэмпас способен обеспечить эффективную и достаточно продолжительную иммунодепрессию у реципиентов аллотрансплантированных родственных почек.

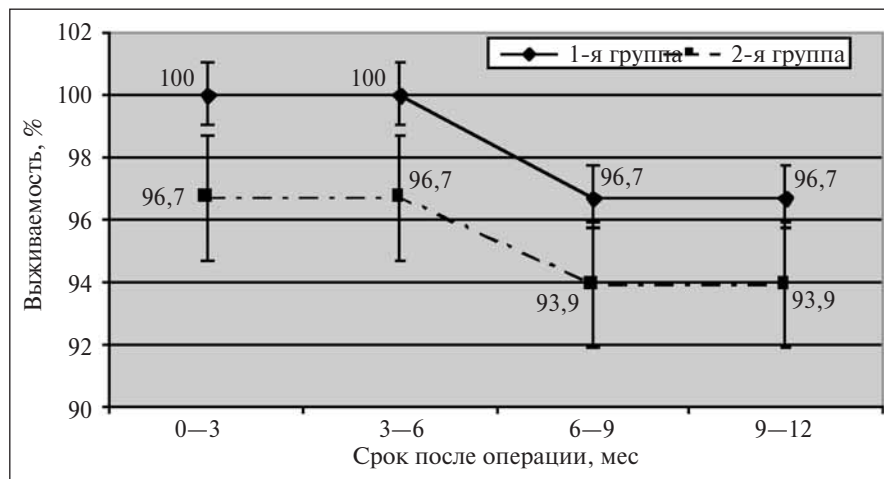


Рис. 5. Сравнение выживаемости реципиентов в 1-й и 2-й группах

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Calne R.Y., Friend P., Moffatt S. et al. Probe tolerance, perioperative Campath-1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:601.
2. Calne R.Y., Moffatt S.D., Friend P.J. et al. Campath 1-H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999;68:1613—6.
3. Kirk A.D., Mannon R.B., Kleiner D.E. et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating T-cell depletion with Alemtuzumab combined with Deoxyspergualin. *Transplantation* 2005;80(8):1051—8.
4. Knechtle S.I., Pirsch I.D., Fechner J.Jr. et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722.
5. Thomas P.G., Ishihara R., Vaidya S. et al. Campath and renal transplant rejection. *Clin Transplantation* 2004;18(6):759—61.
6. Watson C.J., Firth J., Bradley J. et al. Campath 1-H (Alemtuzumab) in renal transplantation: 5-year comparative follow up. *Am J Transplant* 2004;4(suppl 8):404.

## Применение заместительной почечной терапии после трансплантации печени

С.В. Журавель, Е.Н. Дорофеева, Н.К. Кузнецова, А.О. Чугунов, В.В. Киселев, А.М. Талызин, Л.В. Доновна, А.В. Чжао

Центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

### Renal replacement therapy after liver transplantation

S.V. Zhuravel, Ye.N. Dorofeyeva, N.K. Kuznetsova, A.O. Chugunov, V.V. Kiselev, A.M. Talyzin, L.V. Donova, A.V. Chzhao

Liver Transplantation Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

**Objective:** to analyze the causes of acute renal failure (ARF) and to study the efficiency of renal replacement therapy (RRT) in the treatment of this condition after liver transplantation.

**Materials and methods.** Eighty liver transplantations made at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care from 2000 to 2008 were analyzed. The patients were divided into 2 groups: 1) 29 patients with evolving ARF who received RRT in the postoperative period; 2) 51 patients who had no indications for RRT.

**Results.** Postoperative RRT was performed in 29 (36.3%) patients. Of them, 23 patients had been identified to have the hepatorenal syndrome in the preoperative period. Renal function recovered in 20 (72.4%) of the 29 patients who needed RRT during the performed treatment and they were discharged from the clinic. Due to the conducted treatment, these patients showed stabilization and their ARF resolution occurred within  $12.7 \pm 6.2$  days. The mean number of performed sessions required to restore renal function was 8.8 (range 1 to 56).

**Conclusion.** Preoperative hepatorenal syndrome is a predictor of ARF in the postoperative period. At the same time ARD has a good prognosis after liver transplantation. With a primary non-functioning graft, extracorporeal techniques are ineffective and maintenance therapy used prior to liver retransplantation.

**Key words:** orthotopic liver transplantation, acute renal failure, hepatorenal syndrome, renal replacement therapy.

## Введение

До настоящего времени в литературе встречаются разноречивые сведения об эффективности диализных методов лечения острой почечной недостаточности (ОПН) после ортотопической трансплантации печени (ОТП). Так, по мнению ряда авторов, необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) после ОТП является плохим прогностическим признаком выживаемости реципиента [1]. Спорным остается вопрос о влиянии ЗПТ на остаточную функцию почек, в связи с чем отсутствует однозначное мнение об оптимальном времени начала его проведения, и нередко в клинической практике применяется отсроченный принцип начала гемодиализа.

Целью нашего исследования являлся анализ причин развития ОПН и изучение эффективности ЗПТ в лечении этого состояния после трансплантации печени.

## Материал и методы

Проанализировали данные 80 ОТП, проведенных в период с 2000 по 2008 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Комбинированные трансплантации печень—почка не анализировались. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 29 больных с развившейся ОПН, им проводилась ЗПТ в послеоперационном периоде; 2-ю — 51 пациент без показаний к ЗПТ. Все методы ЗПТ регистрировались и анализировались ретроспективно. Проводили ЗПТ с помощью аппаратов Prisma и Prismaflex (Gambra Medical). Применяли сосудистый доступ — трехпросветный центральный венозный катетер, установленный в яремной или подключичной вене. Продленную вено-венозную гемодиализацию (ПВВГДФ) проводили с помощью аппарата Prisma. Скорость кровотока составляла 140—160 мл/мин, поток замещающего раствора — 1000—1500 мл/ч, поток в диализном контуре — 2500 мл/ч, в качестве антикоагулянта использовали гепарин — 250—750 ЕД/ч под контролем активированного времени свертывания крови, которое поддерживали в течение процедуры на уровне 160—210 с. Время проведения ПВВГДФ составило в среднем 10 ч (8—48 ч). Гемодиализацию (ГДФ) проводили аппаратом Prismaflex, используя биосовместимый диализный фильтр с дозами гепарина 500—1000 ЕД/ч. Поток крови составил 180—220 мл/мин, поток в диализном контуре — 4000—6000 мл/ч, поток замещающего раствора — 1000—2000 мл/ч. Продолжительность процедуры ГДФ составляла в среднем 6 ч (4—10 ч) в зависимости от клинического статуса пациента. Стандартные растворы (Prismasol-2, Prismasol-4, Gambra Medical) применяли в зависимости от уровня калия пациента.

Группы сравнивались по возрасту, тяжести состояния по классификации Child-Pugh, 90-дневной послеоперационной летальности. Определяли уровень креатинина, мочевины в плазме крови, суточную экскрецию креатинина и мочевины (анализ мочи), индекс резистентности на уровне междолевых ветвей почечной артерии методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), а также рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле:  $СКФ = \text{креатинин мочи} \times \text{объем мочи, мл/креатинин плазмы} \times \text{время, мин}$ .

Дисфункцию почек констатировали при снижении темпа диуреза <50 мл/ч при стабильной гемодинамике (систолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.) и адекватной волемической нагрузке (центральное венозное давле-

ние — ЦВД >5 мм рт. ст.), а также увеличении уровня креатинина >120 мкмоль/л и мочевины >11 ммоль/л.

Результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Количественные результаты оценивали с помощью *t*-теста. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты были сходны по возрасту и тяжести цирроза, оценке по классификации Child-Pugh и MELD, но у пациентов 1-й группы перед трансплантацией печени определялись более высокие уровни мочевины, креатинина и значения индекса резистентности на междолевых ветвях почечной артерии (РИПА) методом УЗДГ (табл. 1).

ЗПТ выполнялась у 29 (36,3%) пациентов в послеоперационном периоде. У 23 (79,3%) из них в предоперационном периоде определялся гепаторенальный синдром (ГРС), который проявлялся снижением СКФ <50 мл/мин, увеличением уровня креатинина в плазме крови и повышением РИПА, а также резистентным асцитом. ОПН в послеоперационном периоде у этих пациентов развилась на фоне предшествующего ГРС в сочетании с циркуляторными нарушениями в интраоперационном периоде (преренальный механизм) и применением нефротоксичных кальциевых препаратов (ренальный механизм). В 1-й группе чаще применялись вазопрессоры для поддержания гемодинамики в течение оперативного вмешательства, при этом не было достоверных отличий в показателях кровопотери, времени операции, холодовой ишемии и времени беспеченочного периода (табл. 2). Это подтверждает, что ГРС в дооперационном периоде служил основным предвестником развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде.

Кроме того, выделены следующие состояния, приведшие к ОПН в послеоперационном периоде: печеночно-почечная недостаточность на фоне плохо функционирующего печеночного трансплантата — 4 (13,8%) пациента, бактериальный сепсис — 2 (6,9%) пациента, ренальное повреждение (циклоспориновый некроз почечных канальцев) — 1 (3,6%), ОПН в результате повреждения эритроцитов при проведении вено-венозного шунтирования — 1 (3,6%).

При сравнении исследуемых групп на 3-й послеоперационные сутки регистрировались достоверные отличия в уровнях азотемии, показателях РИПА и СКФ (табл. 3).

Показаниями к проведению ЗПТ служили клинически значимая гипергидратация (особенно легких), гиперкалиемия, а также резистентный к инфузионной коррекции декомпенсированный метаболический ацидоз ( $pH \leq 7,1$ ), выраженная дизнатриемия. Неотложными показаниями к проведению ЗПТ являлись отек легких, гиперкалиемия  $\geq 6$  ммоль/л. В 75% наблюдений плановое диализное лечение начинали при нарастании азотистых шлаков (мочевина >30 ммоль/л) в сочетании с олигурией (количество мочи <200 мл/12 ч) или анурией (количество мочи <50 мл/12 ч) и гипергидратацией. В 15% наблюдений ЗПТ применяли в случае сочетания азотемии и гипергидратации, в 5% — сочетания азотемии, гипергидратации, анурии, декомпенсированного метаболического ацидоза и в 5% — сочетания азотемии, гипергидратации, анурии, гиперкалиемии (>6,6 ммоль/л).

Следует отметить, что при выявлении дисфункции почек в послеоперационном периоде проводилась интенсивная медикаментозная нефропротекция с целью устранения гипоксии канальцевого эпителия. Для восстановления объ-

Таблица 1. Характеристика предоперационного статуса пациентов

Группа, число пациентов	Возраст, годы	Оценка по Child-Pugh	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Оценка по MELD	РИПА
1-я (n=29)	46,3±10,4	10,0±1,3	14,1±11,1	152±42,8	19,6±5,2	0,7±0,1
2-я (n=51)	40,8±13,2	9,1±1,6	6,1±4,2*	83,1±19,8*	18,7±6,9	0,58±0,1*

\* При сравнении с 1-й группой  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Интраоперационные показатели

Группа	Уровень кровопотери, мл	Время операции, ч	Уровень холодовой ишемии, мин	БП, мин	Вазопрессоры (ГЭ, БП), %	Вазопрессоры (ПБП), %
1-я	3701±3008	11,2±2,3	535±76	98±25	45	20
2-я	1981±1437	12,2±2,1	555±60	112±28	23	5

Примечание. ГЭ — гепатэктомия, БП — беспеченочный период, ПБП — послебеспеченочный период.

Таблица 3. Показатели мочевины, креатинина, РИПА и СКФ на 3-и сутки после операции

Группа	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	РИПА	СКФ, мл/мин
1-я	40±12,4	240±59	0,8±0,1	15,9±20,4
2-я	24,1±9,3*	127±39*	0,67±0,1*	65±17,1*

\*При сравнении с 1-й группой  $p < 0,05$ .

ема циркулирующей крови и улучшения притока крови к почкам проводили инфузионную терапию под контролем ЦВД до достижения значений 9—12 мм рт. ст. с применением 20% альбумина 200—400 мл/сут и растворов гидроксипропилкрахмала 500 мл/сут. Органную перфузию потенцировали применением осмотически активных веществ (20% раствор глюкозы в количестве 400—800 мл/сут), использовали допамин, не превышая «почечных» доз — 2—3 мкг/кг/мин в течение 2 послеоперационных суток. Кратковременная отмена на 1—3 дня кальциевых иммуносупрессивных лекарственных средств также способствовала диуретическому эффекту и дальнейшей стабилизации почечной функции, снижению концентрации азотистых метаболитов крови. При этом не отмечено увеличения количества острых кризов отторжения трансплантата. Восстановление кровоснабжения канальцев создает условия для эффективного использования петлевых диуретиков, одним из эффектов которых является блокада  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, что опосредованно позволяет значительно уменьшить кислородный дефицит в почке, улучшить переносимость органом гипоксии. Применение интенсивной «нефропротективной» терапии имело существенное положительное действие у 13 (25%) больных 2-й группы с развитием полиурии и снижением концентраций азотистых метаболитов крови.

Критерием завершения диализного лечения было восстановление выделительной функции почек (температура диуреза  $> 50$  мл/ч), уровень мочевины  $< 30$  ммоль/л, отсутствие гипергидратации легких, увеличение СКФ. У 20 (72,4%) пациентов из 29, нуждавшихся в проведении ЗПТ, на фоне проводимого лечения функции почек восстановились, и они были выписаны из клиники. У этих больных в результате проведенного лечения отмечена стабилизация состояния, разрешение ОПН произошло в течение  $12,7 \pm 6,2$  сут. Среднее количество проведенных процедур, необходимых

для восстановления функции почек, составило 8,8 (от 1 до 56). Только у 1 больного исходом лечения оказался кортикальный некроз, что потребовало продолжения хронического гемодиализа.

Анализ 30-суточной летальности показал, что в 1-й группе 6 (20,7%) пациентов умерли в результате септических осложнений и полиорганной недостаточности на фоне ОПН, летальность за 90 сут составила 8 (27,6%) пациентов, во 2-й группе все пациенты выжили. Из 8 умерших пациентов у 4 регистрировалась плохая функция трансплантата (у 2 — первично не функционирующий трансплантат — ПНФ, у 2 — плохая функция трансплантата связана с нарушением кровоснабжения печени). Все больные с ПНФ умерли в ранние сроки, несмотря на проведение заместительной почечной и печеночной терапии.

#### Обсуждение результатов

Дисфункция почек в предоперационном периоде способствует развитию почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Это не удивительно, так как трансплантация печени — агрессивное и травматичное оперативное вмешательство, которое пациенты с нормальной функцией почек переносят гораздо лучше, чем пациенты с ГРС. Интраоперационное снижение артериального давления вследствие кровопотери или реперфузионного синдрома, назначение нефротоксичных препаратов (циклоспорин, програф), большой объем удаляемой асцитической жидкости, дисфункция трансплантата в ближайшем послеоперационном периоде — основные причины развития почечной недостаточности. При этом в послеоперационном периоде увеличивается риск развития бактериальных осложнений и сепсиса.

Активное внедрение различных методов ЗПТ существенно изменило течение ОПН. С помощью экстракорпорального очищения крови устраняется эндотоксемия,

связанная как с уреимией, так и с септической интоксикацией, массивным цитолизом, ферментемией. Кроме того, ЗПТ обеспечивает возможность проведения объемных инфузий и гиперкалорического питания при олигурии, когда больные не способны самостоятельно поддерживать гомеостаз.

Наиболее тяжелое состояние развивается при одновременном выпадении детоксикационной функции почек и печени — острой печеночно-почечной недостаточности, как правило, являющейся следствием тяжелого гипоксического повреждения трансплантата [2].

ГРС — одно из осложнений декомпенсированного цирроза печени. Основным патогенетическим фактором ГРС считают развитие системной артериальной вазодилатации и почечной вазоконстрикции. В результате его воздействия у пациентов с циррозом печени нарушается функция почек [3]. Вероятность развития ГРС у пациентов при длительности цирроза печени 1, 2, 5 лет составляет 18, 32 и 39—41% соответственно [4, 5]. Описано 2 различных типа ГРС: 1-й тип характеризуется быстрым ухудшением почечной функции — двойное увеличение уровня креатинина ( $>2,5$  мг/дл) и 50% снижение 24-часового клиренса креатинина до уровня  $<20$  мл/мин менее чем за 2 нед. 2-й тип ГРС является умеренной (неострой) формой с более стабильным течением, однако при прогрессировании заболевания печени он может перейти в 1-й тип [6, 7]. Пока трансплантация печени не вошла в клиническую практику, диагноз ГРС означал неизбежный летальный исход. Выживаемость при развитии 1-го типа ГРС без ЗПТ составляла 2—3 нед [8]. Спонтанное выздоровление при ГРС происходило крайне редко — за исключением тех случаев, когда функция печени значимо улучшалась [9, 10]. В настоящее время трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения ГРС. Восстановление нормального функционирования печени, устранение портальной гипер-

тензии, нормализация АД и общего периферического сопротивления сосудов, снижение в плазме крови вазоактивных факторов — все это приводит к значительному улучшению почечного кровотока, и тем самым трансплантация печени улучшает функцию почек [11]. В то же время исследования показывают, что у пациентов с ГРС летальность в послеоперационном периоде выше по сравнению с пациентами без синдрома [12]. Согласно данным одной из работ, в которую были включены пациенты с небилиарными циррозами, продолжительность дисфункции почек до трансплантации печени влияет на результаты оперативного вмешательства и продолжительность жизни у реципиентов печени после трансплантации. Послеоперационная выживаемость составила 90% у пациентов с нормальной функцией почек и 65% — с ГРС [13]. В связи с этим ряд авторов считают, что ГРС, наблюдаемый продолжительное время до трансплантации, служит показанием к комбинированной трансплантации печени и почек. Однако до настоящего времени четкие критерии не определены [1, 14, 15].

#### Выводы

- ОПН у больных с ГРС после трансплантации печени имеет благоприятный прогноз. У 72,4% пациентов функция почек восстановилась при своевременном применении ЗПТ.
- ГРС в дооперационном периоде является прогностическим фактором развития ОПН в послеоперационном периоде.
- Экстракорпоральные методы оказывают выраженный лечебный эффект по детоксикации организма и коррекции гомеостаза, являясь средствами неотложной помощи после трансплантации печени.
- При первично не функционирующем трансплантате экстракорпоральные методы имеют низкую эффективность и являются поддерживающей терапией до ретрансплантации печени.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Restuccia T., Ortega R., Guevara M. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140—6.
2. Campbell M.S., Kotlyar D.S., Brensinger C.M. et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005;11:1048—55.
3. Bataller R., Gines P., Guevara M. et al. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):233—47.
4. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23(1):164—73.
5. Bellomo R., Ronco C. Blood purification in the intensive care unit: evolving concepts. *World J Surgery* 2001;25(5):677—83.
6. Gines P., Guevara M., Arroyo V. et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819—27.
7. Goldstein H., Boyle J.D. Spontaneous recovery from the hepatorenal syndrome. Report of four cases. *N Engl J Med* 1965;272:895.
8. Gines A., Escorsell A., Gines P. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229—35.
9. Cassinello C., Moreno E., Gozalo A. et al. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:179—86.
10. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives. *Semin Nephrol* 1997;17(6):563—8.
11. Gonwa T.A., Martin L. Mai et al. Renal replacement therapy and liver transplantation: role continuous venovenous hemodialysis. *Transplantation* 2001;71(10):1424—8.
12. Gonwa T.A., Klintmalm G.B., Levy M. et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361—5.
13. Gonzales E., Ramola A., Navasa M. Liver transplantation in patients with non-biliary cirrhosis: prognostic value of preoperative factors. *J Hepatol* 1998;28:320—8.
14. Llach J., Gines P., Arroyo V. et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482.
15. Metz R.J., Tompkins R.K. The hepatorenal syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:297—304.