



СПБГУ, ПСПБГМУ им. И.П.Павлова



ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

А.Ш.Румянцев

**Дни нефрологии в Москве 2016
28.10.2016**

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА АСЦИТА

V. Arroyo и соавт., 1996

ГРС – это клиническое состояние, развивающееся у больных с хр. заболеваниями печени, с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, а также характеризующееся нарушением функции почек, артериального кровообращения и активности эндогенной вазоактивной системы. В почках возникает выраженная вазоконстрикция, приводящая к снижению СКФ. Во внепеченочном кровотоке преобладает артериальная вазодилатация, ведущая к снижению ОПСС и АД.

Диагностические критерии Международного общества асцита, 2005г (*F.Salerno и соавт Gut, 2007*)

1. Цирроз печени с асцитом.
2. Уровень сывороточного креатинина >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).
3. Отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (до <133 мкмоль/л) спустя, как минимум, 2 сут. после отмены диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови альбумином в дозе 1 г/кг МТ, но не > 100 г/сут.
4. Отсутствие шока.
5. Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксичных препаратов.
6. Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией > 500 мг/сут, микрогематурией > 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменениями почек при УЗИ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ ГРС

ГРС тип I

- Удвоение исходного Cr до уровня >226 мкмоль/л (2,5 мг/дл) в течение менее 2-х недель

ОПП

ГРС тип II

- Медленное нарастание Cr от 133 до 226 мкмоль/л (1,5 до 2,5 мг/дл) и выше

ХБП

Цирроз (стационар)
G Low. Can J Gastroenterol Hepatol, 2015

ОПП 19%

ХБП 1%

Пре 68%
437/639

Рен 32%
224/712

Пост <1%

Взависимые
66% 288/437
Инфекция
Гиповолемия
Вазодилататоры

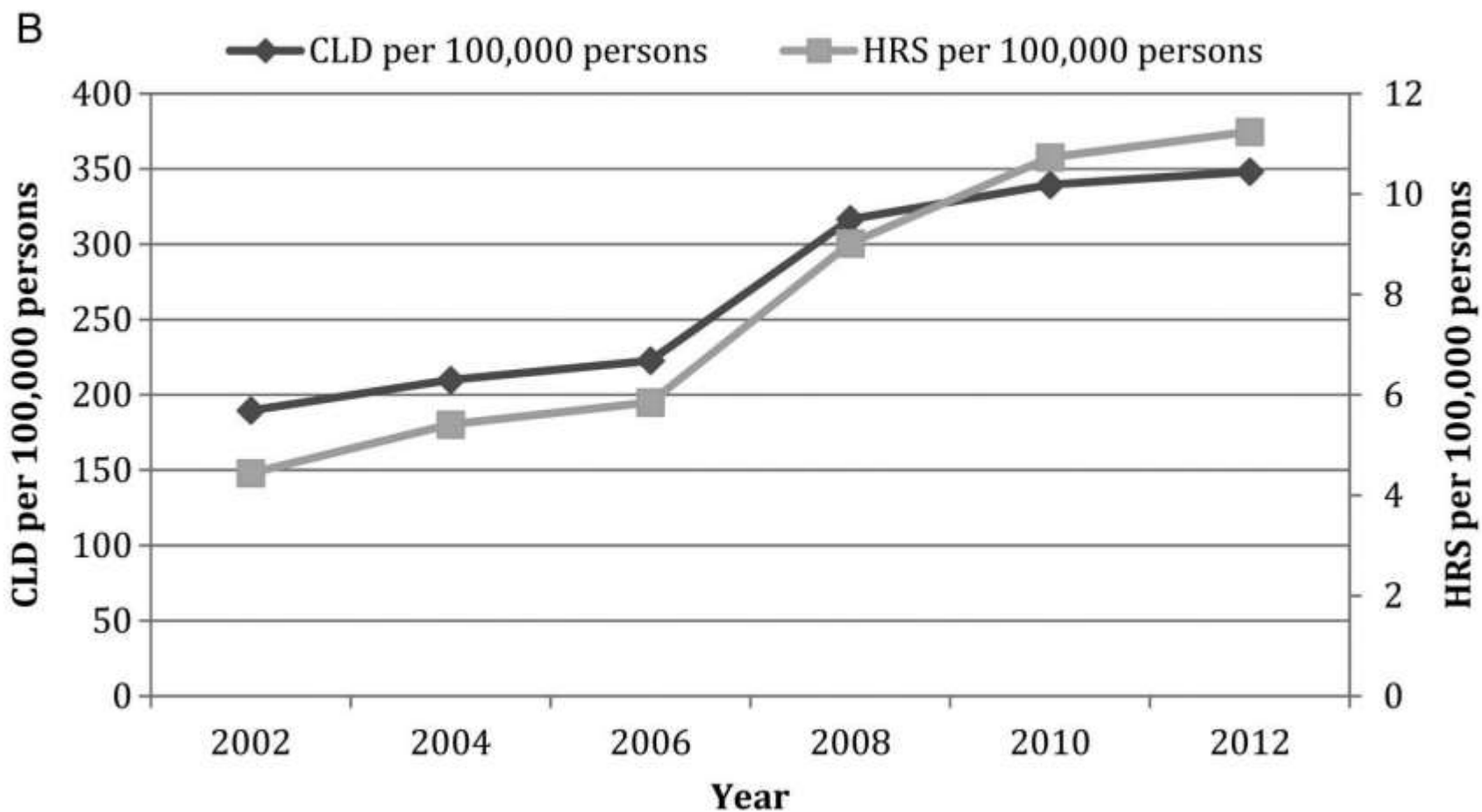
Врефрактерные

ГРС1 25%
108/437

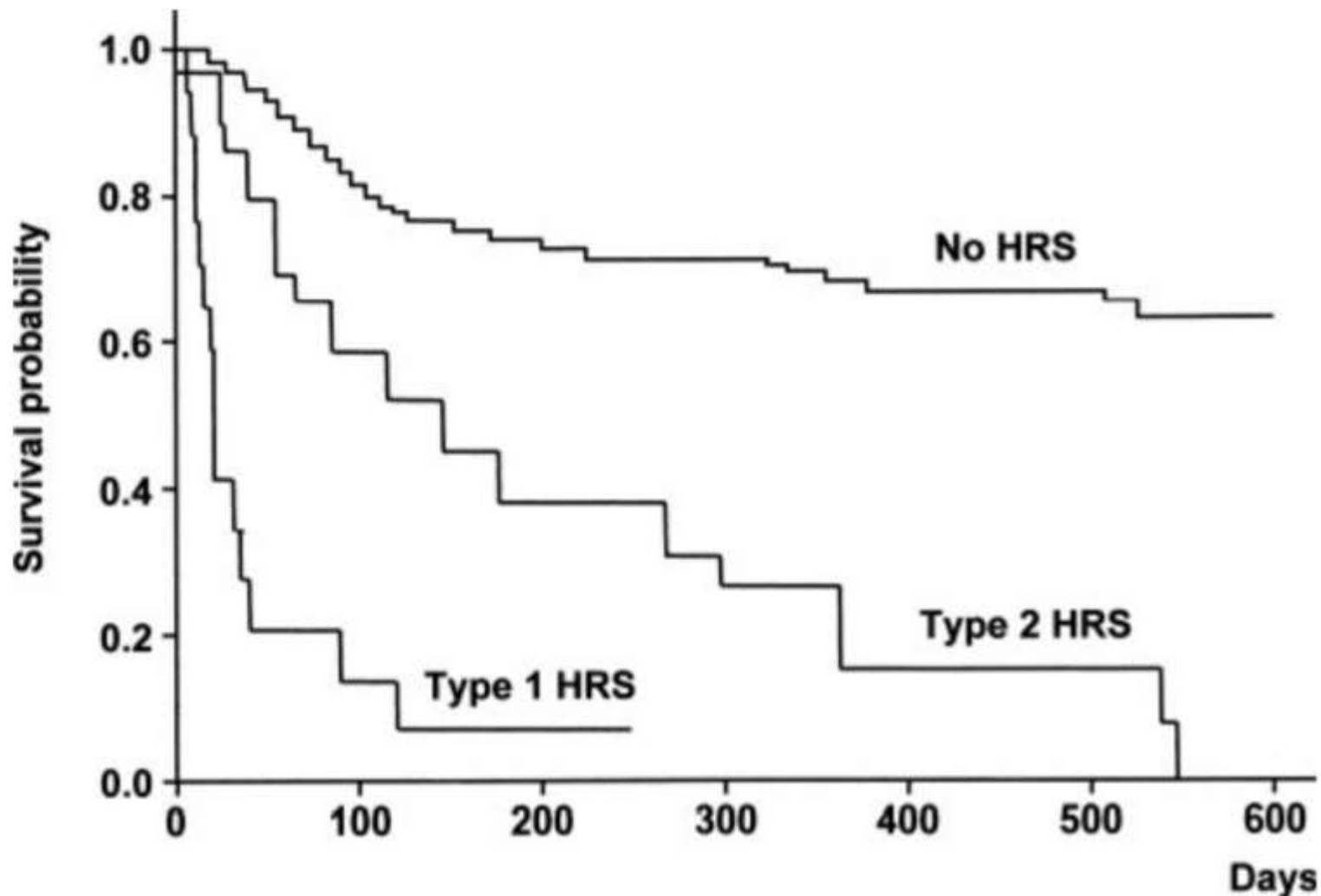
ГРС2 9%
41/437

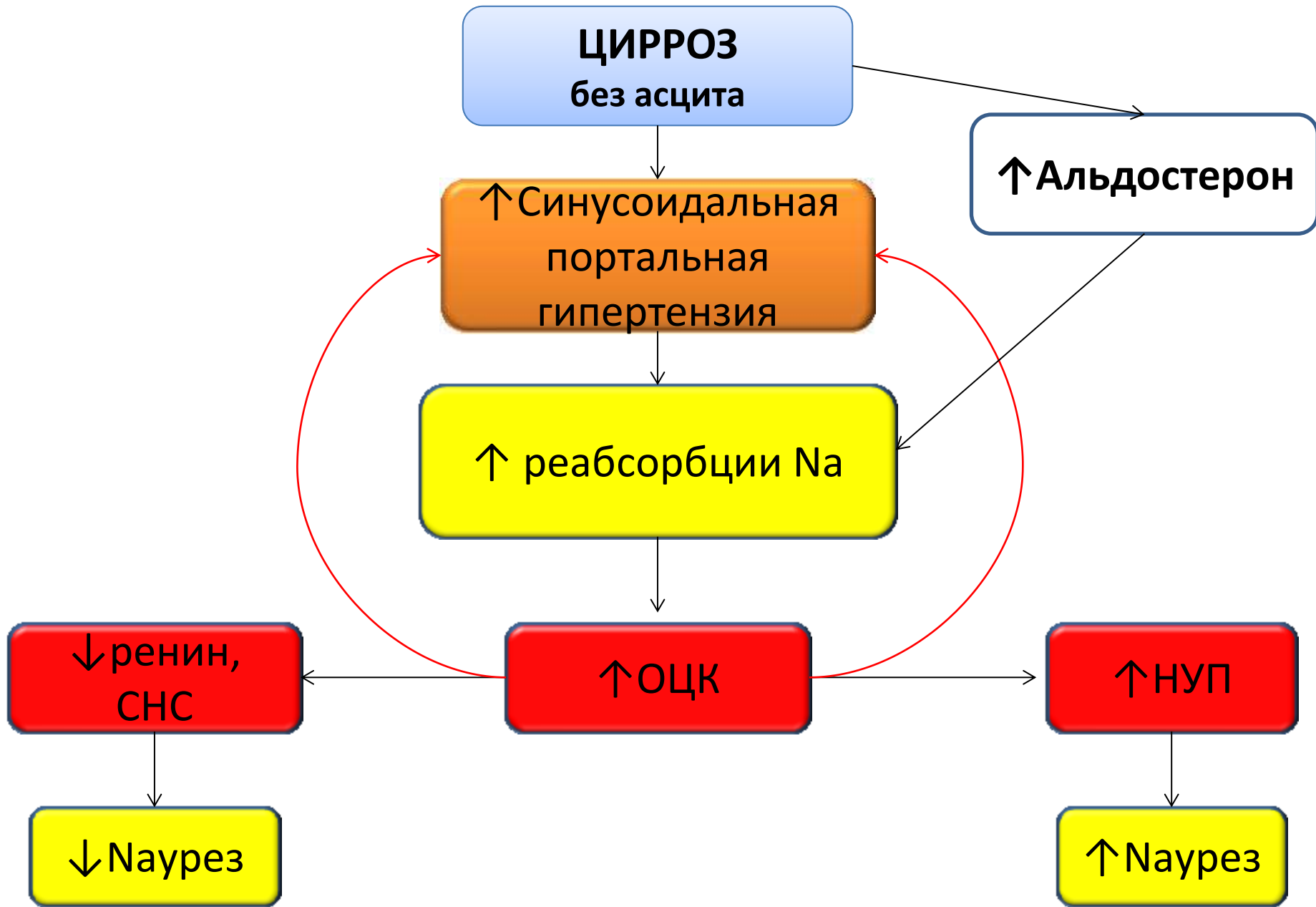
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРС В США

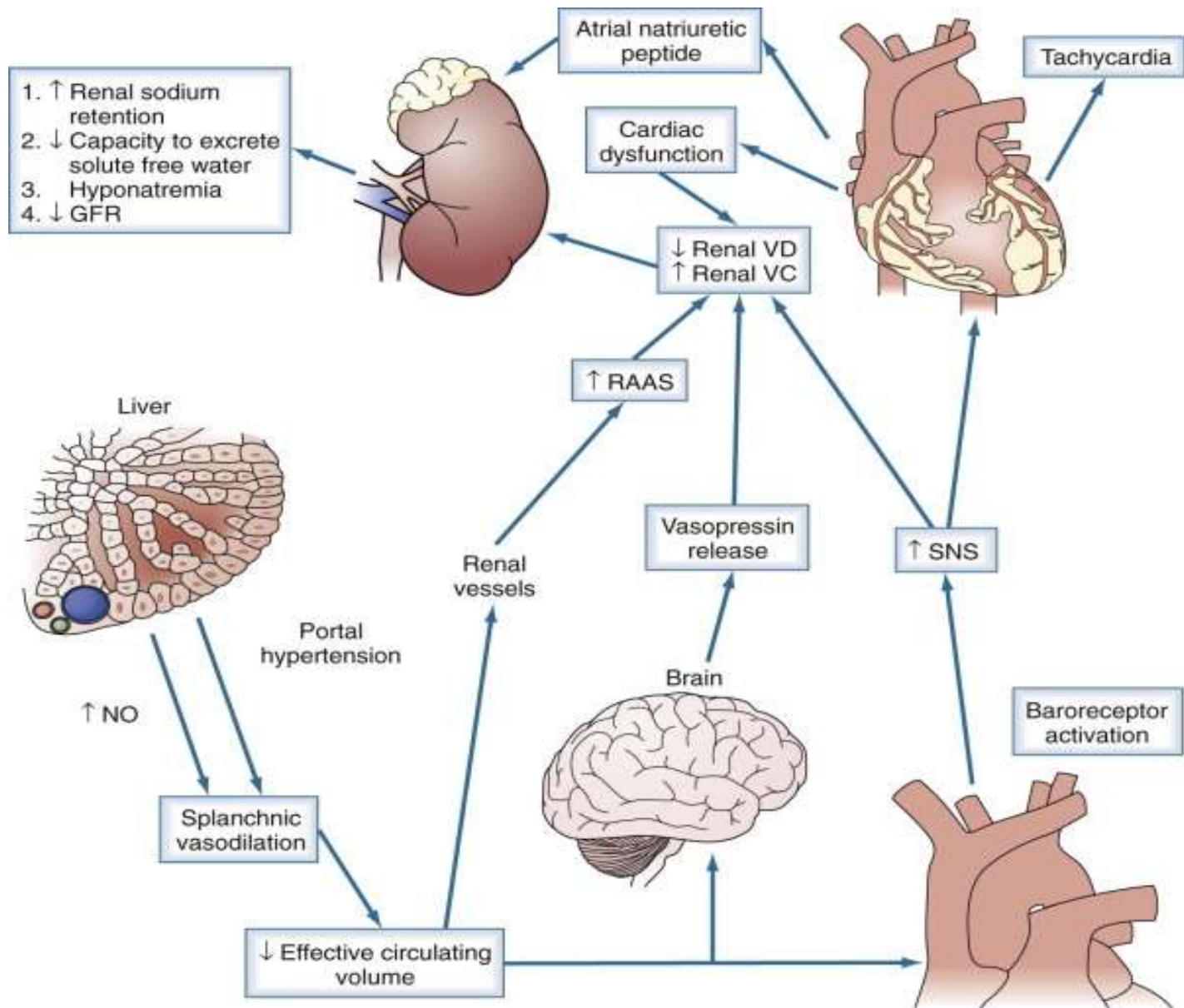
C.Pant u соавт. J Investig Med.; 2016



ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОСЛЕ РАЗВИТИЯ ГРС







АСЦИТ

ДИУРЕТИКИ

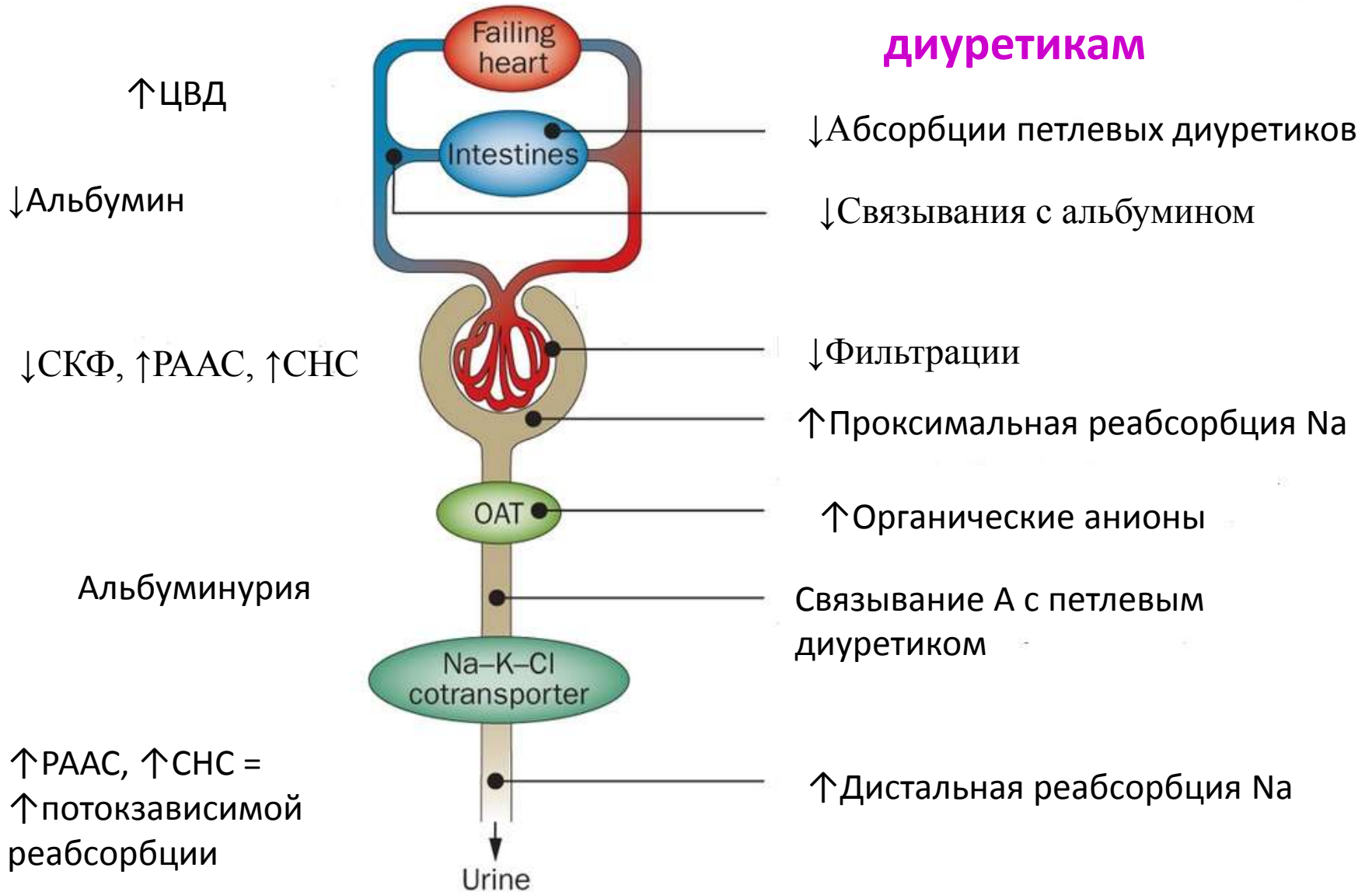
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ

РЕФРАКТЕРНЫЙ

резистентный к лечению диуретиками: не может быть устранен, или ранний рецидив не может быть предотвращен на фоне диеты с ограничением Na ($\text{NaCl} < 5,2$ г/сут) и интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг/сут + фуросемид 160 мг/сут) в течение ≥ 1 недели

не контролируемый диуретиками: не может быть устранен, или его ранний рецидив не может быть предотвращен вследствие развития осложнений, ассоциированных с приемом мочегонных средств

Резистентность к диуретикам



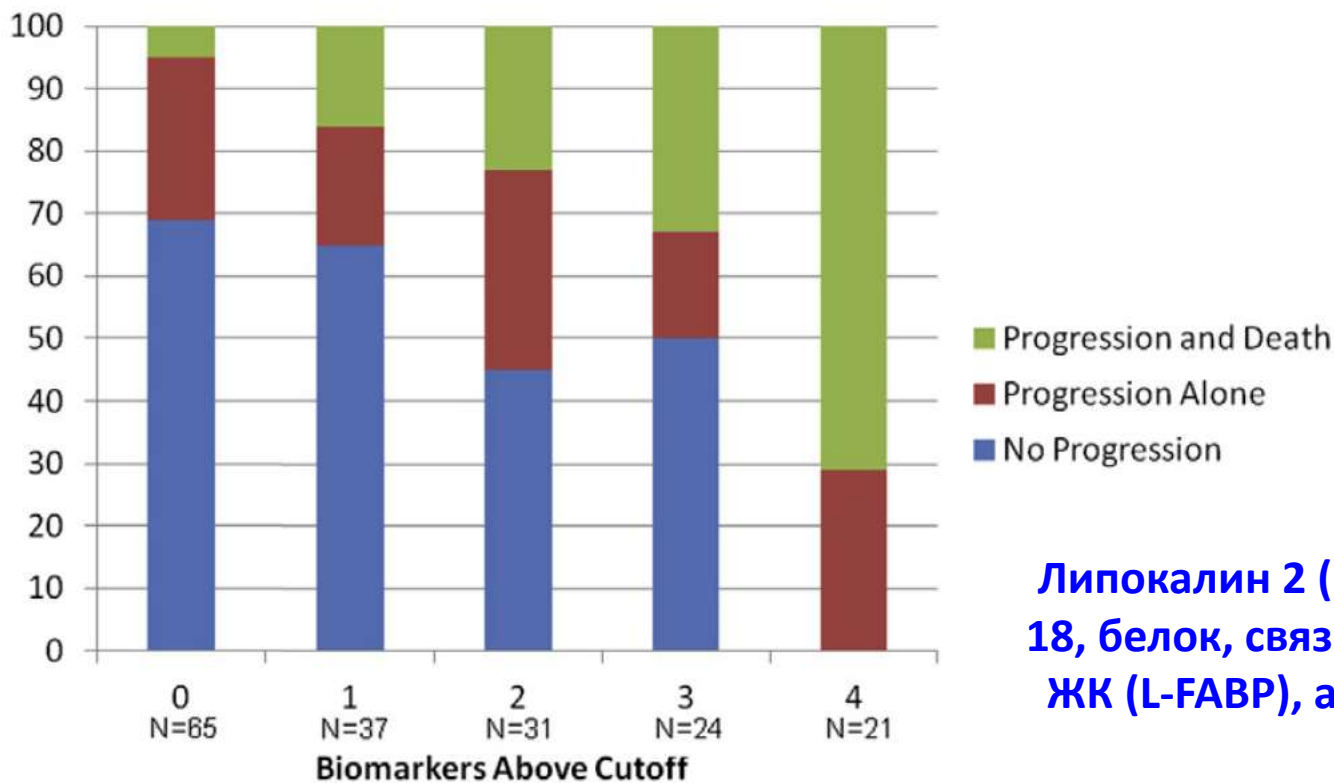
ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИЕМОМ ДИУРЕТИКОВ

- ✱ развития энцефалопатии на фоне приема диуретиков при отсутствии других пусковых факторов
- ✱ ↑ Cr на 100% со значением >177 мкмоль/л (2 мг/дл) на фоне терапии диуретиками
- ✱ ↓ Na на >10 ммоль/л с финальным значением меньше 125 ммоль/л, несмотря на профилактические мероприятия
- ✱ $K < 3$ ммоль/л или $K > 6$ ммоль/л на фоне приема диуретиков

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ГРС

- ✓ Спонтанный бактериальный перитонит
- ✓ Объем лапароцентеза > 5л с неадекватным восполнением раствором альбумина
- ✓ Прием нефротоксичных препаратов
- ✓ Выполнение рентгенконтрастных процедур
- ✓ Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
- ✓ Наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта
- ✓ Высокодозная терапия диуретиками

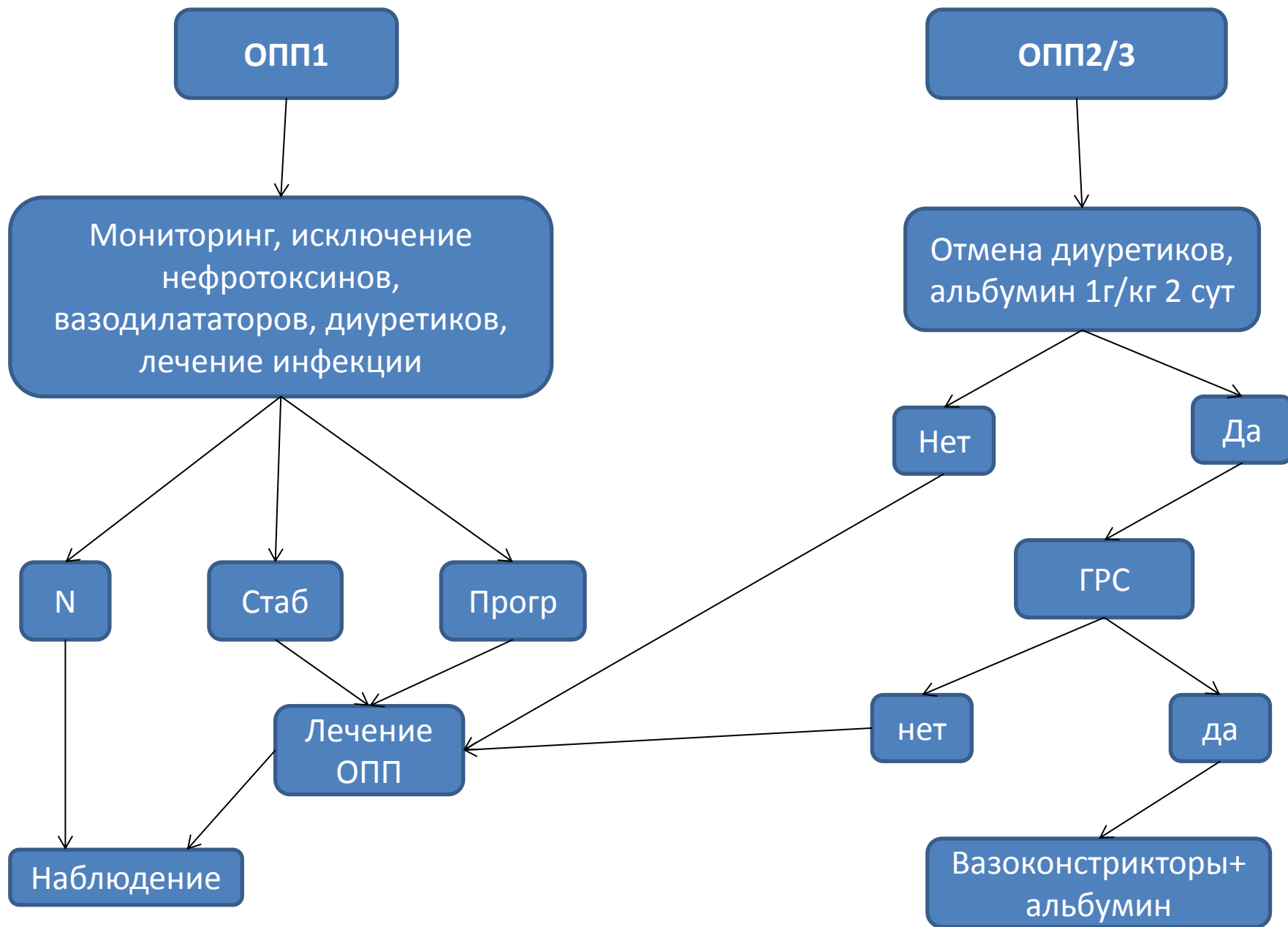


Липокалин 2 (NGAL), IL-18, белок, связывающий ЖК (L-FABP), альбумин

Тест положительный	Относительный риск ГРС
0 маркеров	1.00
1 маркер	4.63 (1.29-16.61)
2 маркера	6.98 (2.14-22.75)
3 маркера	9.78 (3.10-30.86)
4 маркера	13.33 (4.40-40.39)



ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА



Методы ЗПТ	Механизм действия
Гемодиализ/ Гемодиализация	Коррекция гиперволемии, дизэлектролитемии, ацидоза, гипераммониемии
Гемосорбция	Удаление белковосвязанных токсинов сорбентами
Гемодиасорбция	Комбинация ГД и гемосорбции
Плазмаобмен/ Плазмаферез	Удаление белковосвязанных токсинов с плазмой больного и с замещением раствором альбумина и СЗП
Плазмафильтрация	Удаление белковосвязанных токсинов с плазмой больного через плазмафильтр
Альбуминовый диализ <ul style="list-style-type: none"> • Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) • Prometheus • Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) 	Удаление белковосвязанных токсинов через высокопроницаемую мембрану с последующей очисткой альбуминового диализирующего раствора через активированный уголь, анионообменную смолу и низкопроницаемый диализатор. Последний элемент обеспечивает связь альбуминового контура с традиционным бикарбонатным диализирующим раствором

БИОИСКУССТВЕННАЯ (КЛЕТОЧНАЯ) ЗПТ

перфузия плазмы
через полые волокна,
отделяющие свиные
или человеческие
гепатоциты

пороволоконный
биореактор,
заполненный клетками
гепатомы человека

гибридная технология
сепарации плазмы с
последующим
прохождением через
культуру свиных
гепатоцитов и
покрытый древесный
уголь

Основные проблемы заместительной почечной терапии при ГРС

**Показания
для начала
ЗПТ**

**Оптимальная
доза ЗПТ**

**Трудности
проведения ЗПТ**

- Нарушения
центральной
гемодинамики

- Коагулопатия

-

Тромбоцитопения

**Высокая
стоимость**

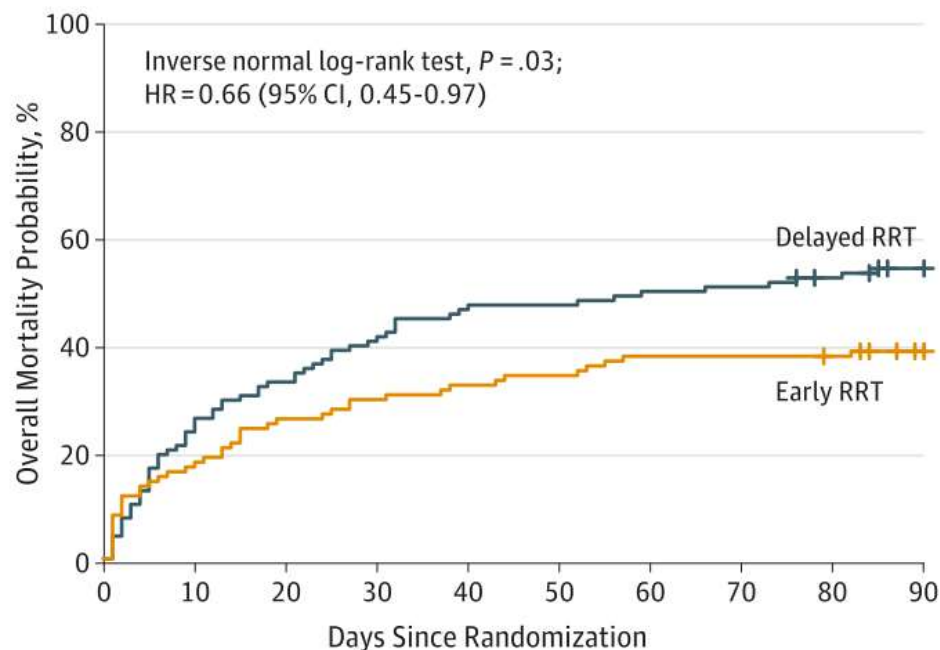
Показания для начала ЗПТ

Gibney N. et al. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (3): 876-880

Показатель	Характеристика	Абсолютное/ относительное
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютное
	К > 6 ммоль/л	Относительное
	К > 6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютное
	Диснатриемия	Относительное
	Mg > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH > 7,15	Относительное
	pH < 7,15	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Анурия/олигурия	RIFLE класс R	Относительное
	RIFLE класс I	Относительное
	RIFLE класс F	Относительное
Гиперволемиа	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

Раннее начало ЗПТ предпочтительнее,

ELAIN Randomized Clinical Trial A.Zarbock и соавт. JAMA 2016;315(20):2190-2199

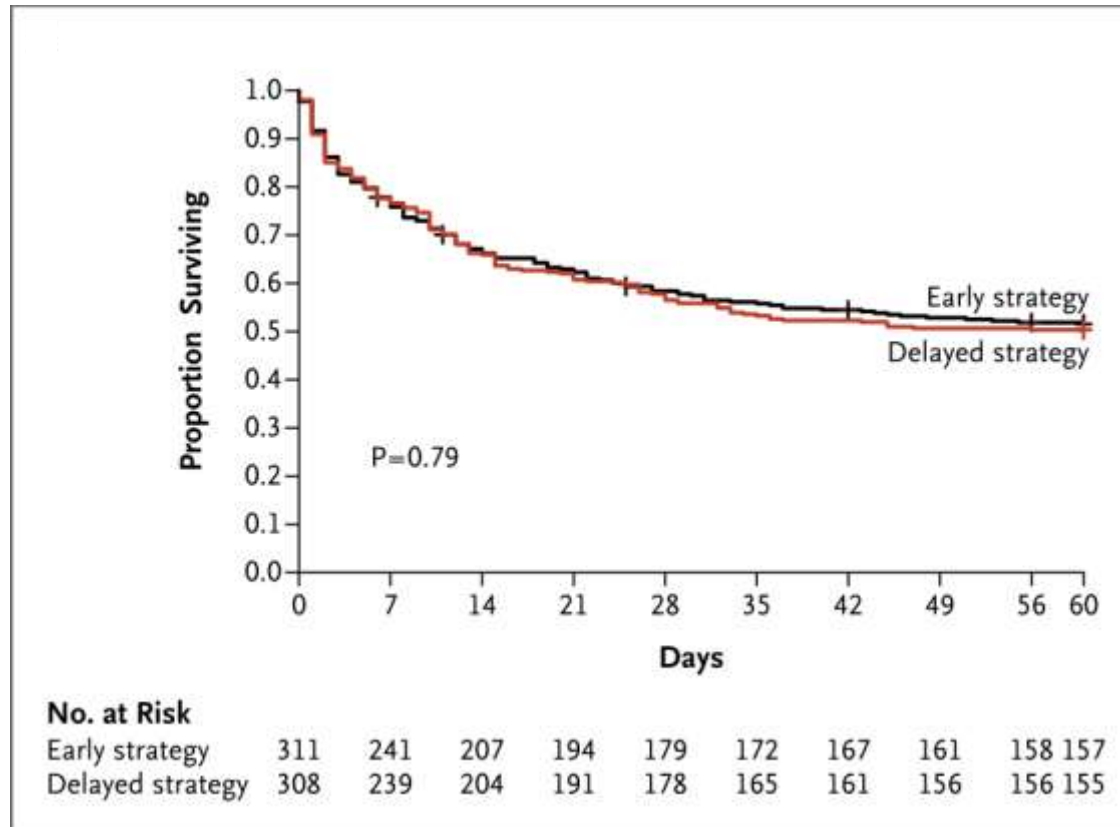


No. at risk										
Early RRT	112	92	82	78	75	73	69	69	66	55
Delayed RRT	119	90	79	70	63	62	59	58	54	48

Ранняя ЗПТ в течение 8 часов ОПП 2 ст (KDIGO, 2012: диурез <0.5 мл/кг/ч ≥ 12 ч или $Cr > 2$ р выше базального).

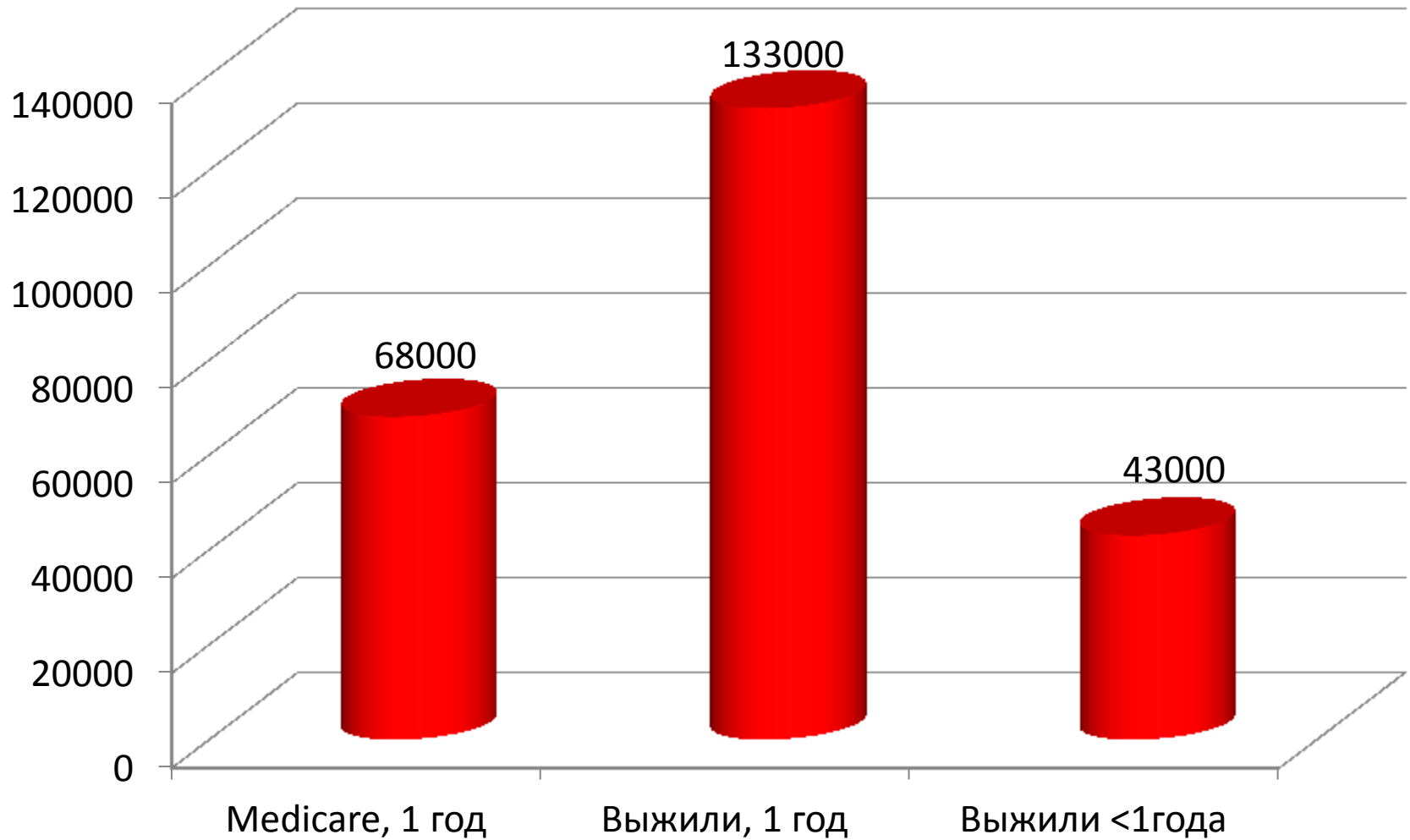
Отсроченная ЗПТ в течение 12 часов ОПП 3 ст (KDIGO, 2012: диурез <0.3 мл/кг/ч ≥ 24 ч и/или $Cr > 3$ р выше базального или $Cr \geq 354$ мкмоль/л с увеличением ≥ 44 мкмоль/л/ за 48 часов или абсолютные показания для ЗПТ).

Показания для начала ЗПТ такие же как и при других причинах развития ОПП, S.Gaudry et al. N Engl J Med. 2016;375(2):122-133



Ранняя ЗПТ ОПП 2 ст (KDIGO, 2012: диурез <0.5 мл/кг/ч ≥ 12 ч или Cr > 2 р базального).
Отсроченная ЗПТ ОПП 3 ст (KDIGO, 2012: диурез <0.3 мл/кг/ч ≥ 24 ч и/или Cr >3 р базального или Cr ≥ 354 мкмоль/л с увеличением ≥ 44 мкмоль/л/ за 48 часов или абсолютные показания для ЗПТ).

Стоимость ЗПТ



ПРЕТЕСТОВАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ T.E.Warkentin In Heparin Induced Thrombocytopenia. 2004:53-106

Показатель	Баллы		
	2	1	0
Острая тромбоцитопения	20-100×10 ⁹ /л или острое снижение на 30%	10-19×10 ⁹ /л или острое снижение на 30-50% или >50% после кардиохирургической операции	<10×10 ⁹ /л или острое снижение на >50%
Период снижения числа тромбоцитов или развитие тромбоза после назначения гепарина	Вероятно 5-10 сут (or <1 сут, если до этого гепарин применяли <30 сут)	Вероятно 5-10 сут (или <1 сут, если до этого применяли гепарин в течение 31-100 сут), или >10 сут	<4 сут при отсутствии использования гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый тромбоз, некроз кожи или острая системная реакция после в/в болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозное изменение кожи	Нет
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Другие причины возможны	Другие причины очевидны

Высокая вероятность 6-8 баллов; средняя вероятность 4-5 баллов;
низкая вероятность 0-3 балла

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

I типа: активация Тг под воздействием гепарина. Умеренное снижение числа Тг, не требует отмены препарата.

II типа: выработка АТ к комплексам гепарина с тромбоцитарным фактором 4. На фоне выраженного падения числа Тг развивается синдром ДВС. Формирование «светлых» тромбов Во время сеанса ГД в экстракорпоральной системе после введения гепарина.

ЧТО ДЕЛАТЬ?

- **РЕГИОНАРНАЯ ГЕПАРИНИЗАЦИЯ** с инактивацией гепарина протамина-сульфатом в венозной магистрали перед возвращением крови пациенту: Период полураспада протамина-сульфата < гепарина, по окончании процедуры ↑ риск «синдрома рикошета», когда высвобождающийся гепарин может спровоцировать кровотечение.
- **РЕДУЦИРОВАННАЯ ГЕПАРИНИЗАЦИЯ**: болюс при подключении в дозе 20-30 МЕ/кг с последующей инфузией 5-10 МЕ/кг в час под контролем АЧТВ)
- **БЕЗГЕПАРИНРВЫЙ ДИАЛИЗ** с введением болюса 20-30 МЕ при замедлении кровотока.
- **НИКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ** (частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении снижается ≥ 3 раза [Martel N. et al. Blood. 2005; 106: 2710-2715; R.Charif., A.Davenport Hemodial. Int. 2006; 10: 235-240]).

НЕДОСТАТКИ ЦИТРАТА НАТРИЯ

У пациентов с ГРС ↑ риск развития цитратной токсичности:

- ❖ соотношения $Ca_{\text{общ}}/Ca_{\text{ион}}$ ммоль/л >2,5
- ❖ метаболический ацидоз
- ❖ ↑ анионной разницы.

Введение солевых растворов малоэффективно, т.к. большая часть Ca связывается с цитратом.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ