

УДК [616.36-002.12:578.891]-06:616.61-07

Хронический гепатит В и риск повреждения почек

М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Chronic hepatitis B and risk of kidney involvement

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о причинах, патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе поражения почек при *хроническом гепатите В* (ХГВ).

Основные положения. Поражение почек при хроническом гепатите В можно рассматривать с нескольких позиций. В первую очередь, это ВГВ-ассоциированный гломерулонефрит, развивающийся как системное проявление инфекции и представленный, как правило, мембранозной нефропатией у детей и мезангиокапиллярным гломерулонефритом у взрослых, у 30% которых развивается *хроническая почечная недостаточность* (ХПН), а 10% требуется программный гемодиализ. Кроме того, поражение почек могут вызывать сами лекарственные средства, применяющиеся в лечении ХГВ, за счет прямой нефротоксичности таких препаратов, как адефовир или тенофовир, развития интерферон-индуцированного гломерулонефрита и др.

Известна связь с инфицированием *вирусом гепатита В* (ВГВ) узелкового периартериита – некротизирующего васкулита, ишемической нефропатии.

Важное значение проблема ХГВ имеет и у лиц, находящихся на заместительной терапии – гемодиализе или после трансплантации почек. Большинству инфицированных пациентов из этой категории показано проведение противовирусной терапии, возможности которой, вместе с тем, ограничены исходно сниженной функцией почек, нефротоксичностью некоторых лекарственных препаратов или одновременным назначением иммуносупрессоров после трансплантации органов. При формировании

The aim of review. To present data on causes, pathogenesis, clinical manifestations and prognosis of renal disease at *chronic hepatitis B* (CHB).

Key points. Renal disease at chronic hepatitis B can be assessed from several points of view. First of all, it is HBV-associated glomerulonephritis developed as systemic manifestation of infection and presented, as a rule, by membranous nephropathy in children and mesangiocapillary glomerulonephritis in adults, resulting in chronic renal failure (CRF) in 30% of cases, while program hemodialysis is required in 10% of patients. Moreover, renal disease may be caused by medications used for CHB treatment, e.g. direct nephrotoxicity of adefovir or tenofovir, alpha interferon-induced glomerulonephritis, etc.

Relation of HBV-infection to periarteritis nodosa - necrotizing vasculitis, ischemic nephropathy is known. Issue of CHB is important in patients who are undergoing substitution treatment: hemodialysis or post kidney transplantation. Antiviral therapy is indicated to the most of these patients which potential, at the same time, is limited by initially decreased renal function, nephrotoxicity of some drugs or simultaneous prescription of immunosuppressants after organ transplantation. At development of *liver cirrhosis* (LC) and its decompensation one more aspect of renal disease at CHB arises i.e. risk of *hepatorenal syndrome* (HRS) of the 1st or 2nd type that is a poor prognostic marker and requires individual therapeutic approach.

Conclusion. HBV-associated renal disease can develop as glomerulonephritis within systemic CHB

Тихонов Игорь Николаевич – врач-терапевт Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ
Tikhonov Igor N. – physician of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

цирроза печени (ЦП) и его декомпенсации возникает еще один аспект поражения почек при ХГВ – риск развития *гепаторенального синдрома* (ГРС) 1-го или 2-го типа, который является плохим прогностическим маркером и требует дифференцированного терапевтического подхода.

Заключение. Поражение почек ВГВ возможно в виде развития гломерулонефрита как системного проявления ХГВ или как осложнения интерферонотерапии из-за нефротоксичности ряда противовирусных препаратов, или инфицирования пациентов в процессе заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почек и т. п.), а также в виде острого повреждения почек или ХПН (ГРС 1-го или 2-го типа) у пациентов с декомпенсированным ЦП в исходе ХГВ.

Среди новых противовирусных агентов препаратом выбора для лечения пациентов с ВГВ, имеющих повышенный риск поражения почек, можно считать телбивудин, который демонстрирует не только отсутствие нефротоксичности, но и доказанное прогнозируемое улучшение почечной функции.

Ключевые слова: хронический гепатит В, поражение почек, гломерулонефрит, гепаторенальный синдром, противовирусная терапия, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Формы ВГВ-ассоциированного нефрита

Хронический гломерулонефрит как системное проявление инфекции. Связь между хронической инфекцией *вирусом гепатита В* (ВГВ) и заболеваниями почек была описана еще в 1971 г. С тех пор выделены различные варианты ВГВ-ассоциированного повреждения почек, включая мембранозную нефропатию, мезангиокапиллярный и мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Кроме того, встречаются IgA-нефропатия и нефрит в рамках смешанной криоглобулинемии. Среди них наиболее изучена мембранозная нефропатия, более того, показано, что HBsAg и HBeAg вируса гепатита В играют в этом патологическом процессе важную патогенетическую роль за счет образования иммунных комплексов, содержащих сами антигены вируса и антитела к ним [1, 68].

Чаще мембранозная нефропатия встречается в эндемичных зонах у детей, страдающих *хроническим гепатитом В* (ХГВ). Среди детей с мембранозным нефритом частота HBs/HBeAg-емии может достигать 60–90% [68]. Вместе с тем данный вариант нефрита актуален и для взрослых пациентов, несмотря на то, что поражение почек у них развивается на фоне более длительно существующей хронической инфекции и представлено, как правило, мезангиокапиллярным гломерулонефритом. Актуальность подчеркивается и тем, что у детей, например, более чем в 50% случаев в течение 6 мес наступает спонтанная ремиссия почечного процесса, в то время как у взрослых

manifestation or as complication of interferon-therapy due to nephrotoxicity of some antiviral agents, or as infection during replacement renal therapy (hemodialysis, transplantation of kidneys, etc.), as well as acute damage of kidneys or CRF (HRS of the 1st or 2nd type) in patients with decompensated LC at CHB outcome.

Telbivudine is a drug of choice among new anti-HBV agents for treatment of patients, having high risk of renal disease, which demonstrates not only absence of nephrotoxicity, but also the proved predictable improvement of renal function.

Key words: chronic hepatitis B, renal disease, glomerulonephritis, hepatorenal syndrome, antiviral therapy, nucleoside/nucleotides analogues.

этот показатель не превышает 10%, кроме того, приблизительно в 30% случаев поражение почек прогрессирует с развитием почечной недостаточности, а 10% больных будут нуждаться в постоянном гемодиализе [1, 12, 37, 71]. Сведения о частоте IgA-нефропатии противоречивы, выявлено от 1 до 16% случаев, ассоциированных со стойкой HBsAg-емией [26].

Проблема внепеченочных проявлений поражения печени активно изучалась и изучается в клинике нефрологии, внутренних и профболезней им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова. По данным исследования, проведенного в клинике, среди 203 пациентов с HBsAg-емией у 20,5% определялись: кожная пурпура, миалгии, нефротический и мочевого синдромы как признаки поражения почек, синдром Шегрена и др., что соотносится с данными мировой литературы [33, 36, 66].

Лечение ВГВ-ассоциированного гломерулонефрита включает в себя противовирусные препараты – интерферон альфа, ламивудин, энтекавир, телбивудин, адефовирадипивоксил, тенофовир и иммуносупрессанты – *глюкокортикостероиды* (ГКС), мофетиламикофенолат и др. Еще в 1991 г. было опубликовано исследование [46], цель которого заключалась в изучении влияния иммуносупрессивной и противовирусной терапии на течение мембранозной нефропатии, ассоциированной с ВГВ. В исследование был включен 21 человек с персистирующей HBsAg-емией и доказанной ассоциацией повреждения почек с хроническим гепатитом В. Средний период наблюдения составил 5 лет. Восемь пациентов получали лечение пред-

низолоном, пять — человеческим рекомбинантным интерфероном альфа, оставшиеся принимали либо диуретики, либо дипиридамол (курантил), либо динамически наблюдались и не получали каких-либо лекарственных препаратов.

В результате исследования было показано, что преднизолон приводил к повышению уровня вирусной нагрузки, интерферонотерапия также не оказывала определенного положительного эффекта (влияния на значения альбумина плазмы и уровень протеинурии). До сих пор роль иммуносупрессоров в лечении патологии почек остается противоречивой, поскольку их применение может способствовать вирусной репликации, повреждению печени и даже усугублять поражение почек [71].

Имеются данные о том, что достижение стойкой сероконверсии по е-антигену при ведении пациентов с ВГВ-ассоциированным гломерулонефритом связано с ремиссией почечного процесса и отсутствием рецидивов заболевания [2, 68].

Влияние противовирусных препаратов на почечную функцию. С появлением ингибиторов полимеразы для лечения ХГВ число пациентов, получающих *противовирусную терапию* (ПВТ), увеличилось, что связано с безопасностью и удобством применения данного класса препаратов (один раз в день перорально). Однако необходимость их продолжительного приема предопределяет развитие определенных нежелательных реакций. Одной из таких реакций, связанной с тем, что все пероральные препараты выводятся почками, является нарушение почечной функции. Например, доза адефовирадипивоксила лимитирована его нефротоксичностью, тенофовир обладает способностью повышать уровень сывороточного креатинина, что связано с обратимым отрицательным дозозависимым влиянием обоих препаратов на проксимальные почечные каналцы и/или с развитием канальцевого ацидоза, сходного с синдромом Фанкони [45, 67].

Повреждение почек возможно и при назначении препаратов интерферона альфа. При этом нефропатия представлена мембранопротрофическим гломерулонефритом, клинически проявляющимся артериальной гипертензией и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью с гломерулярным синдромом (протеинурия, гематурия). В таких случаях показана полная отмена интерферона с возможным назначением ГКС [29].

Ранними маркерами тубулярной дисфункции могут служить глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия, β 2-микроглобулин, а также новый маркер — отношение $TmPO_4/СКФ$ (скорость клубочковой фильтрации), отражающий способность проксимальных канальцев к реабсорбции фосфатов. К поздним маркерам относят снижение СКФ, протеинурию, гипофосфатемия, поражение костей и остеопороз [28]. Показано, что прием

индивинавира (ингибитор протеазы, активный и в отношении ВИЧ-1) может ассоциироваться с развитием нефролитиаза. При проведении ПВТ следует учитывать способность самого ВГВ вызывать иммуноопосредованное поражение почек иммунными комплексами, содержащими HBsAg, а также тот факт, что функция почек постепенно ухудшается с возрастом [17, 43, 53].

Интересны результаты проведенного в 2011 г. исследования, в котором оценивалось влияние различных противовирусных средств на почечную функцию у больных с ВГВ. Изучались следующие группы препаратов, назначаемых ранее не леченым пациентам с моноинфекцией вирусом гепатита В: ламивудин ($n=36$), адефовир ($n=32$), энтекавир ($n=32$), тенофовир ($n=37$). В исследование также были включены HBsAg-положительные пациенты, не получавшие терапии ($n=60$). Группу контроля составили ВИЧ-инфицированные лица, получавшие тенофовир ($n=120$) или зидовудин ($n=52$) как основные компоненты *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРТ) с учетом возможного отрицательного влияния этих препаратов на почечную функцию. Кроме того, к группе контроля были присоединены больные, не получавшие препараты для борьбы с ВИЧ-инфекцией (81 человек с высокой и 28 человек с низкой вирусной нагрузкой). Пациенты с ранее существовавшим заболеванием почек в исследовании не включались.

Функцию почек оценивали методом расчета *прогнозируемой СКФ* (пСКФ) с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), которая в отличие от формул Cockcroft-Gault или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) применима для расчета СКФ у пациентов не только с нарушенной, но и исходно нормальной функцией почек. Было рассчитано прогнозируемое изменение СКФ в течение года у лиц, получавших те или иные противовирусные препараты. Установлена высокодоверительная разница в прогнозируемой СКФ у получавших и не получавших ПВТ пациентов. Все аналоги нуклеозидов/нуклеотидов приводили к уменьшению пСКФ. Снижение данного показателя >20 мл/мин от исходного наблюдалось у 2 из 60 нелеченых пациентов, у 2 из 36 больных, получавших ламивудин, у 2 из 32 получавших энтекавир, ни у одного из 32 получавших адефовир и у 1 из 37 получавших тенофовир. Пациенты с пСКФ <60 мл/мин (стадия 3 хронической болезни почек) встречались редко, и их количество не различалось в представленных группах лечения (рис. 1). В противоположность полученным данным тенофовир в группе контроля (инфицированные ВГВ + ВИЧ) приводил к наиболее заметному снижению пСКФ в сравнении с зидовудином (оба препарата входили в схему ВААРТ) и в сравнении с показателями у нелеченых пациентов. В то же

время зидовудин значимо не влиял на пСКФ по сравнению с таковой в группе нелеченных больных [53].

Лечение ВГВ-ассоциированного нефрита. В 2012 г. был опубликован мета-анализ материалов исследований за период с июня 1980 г. по декабрь 2010 г., посвященный проблеме комбинированной терапии ВГВ-ассоциированного гломерулонефрита у взрослых пациентов. Поводом для его выполнения послужили весьма противоречивые данные об отсутствии должного эффекта лечения данной патологии почек только иммуносупрессорами либо только противовирусными средствами. В понятие комбинированной терапии входило назначение иммуносупрессоров (преднизолона, мофетиламикофенолата, лефлунамида) и противовирусных препаратов (интерферона, ламивудина, энтекавира и адефовира-

дипивоксила). Такие препараты, как телбивудин и тенофовир в указанный мета-анализ не были включены.

В качестве основных критериев эффективности лечения использовались следующие параметры: уменьшение протеинурии, повышение уровня сывороточного альбумина, клиренс HBeAg. Дополнительными критериями служили активность сывороточных трансаминаз, сывороточный креатинин, уровень вирусной нагрузки, изучавшийся методом количественного определения ДНК вируса.

В мета-анализ вошли 12 исследований, общее количество пациентов составило 331, все они имели гистологически подтвержденный диагноз ВГВ-ассоциированного гломерулонефрита (обнаружение иммунных комплексов). Наиболее частым патологическим типом повреждения почек

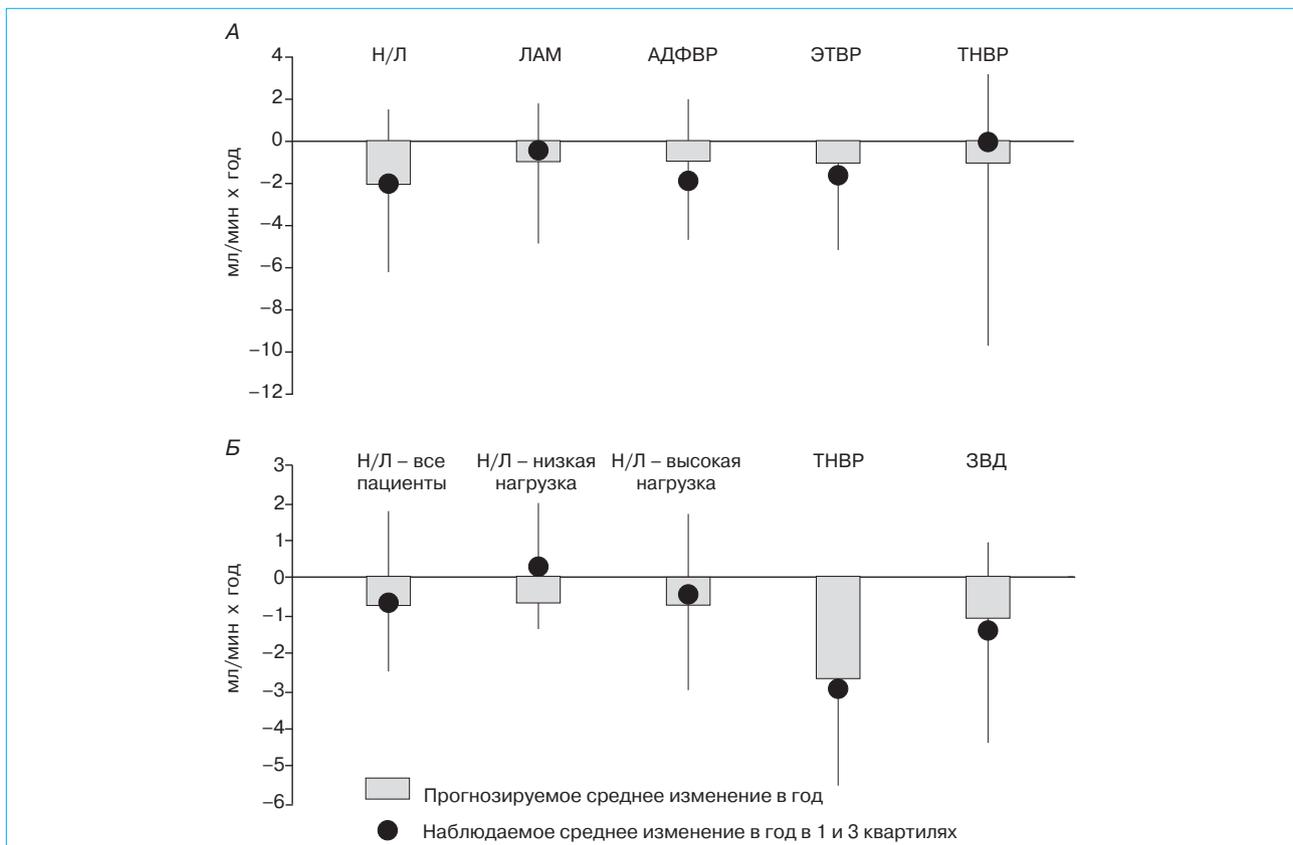


Рис. 1. Влияние различных противовирусных препаратов на почечную функцию у пациентов с ВГВ Н/Л – нелеченные, ЛАМ – ламивудин, АФВР – адефовир, ЭТВР – энтекавир, ТНВР – тенофовир, ЗВД – зидовудин

На рисунке отображены результаты проведенного в 2011 г. исследования, в котором оценивалось влияние различных противовирусных препаратов на почечную функцию у больных с ВГВ. Ранее не леченным пациентам с моноинфекцией ВГВ проводилась терапия ламивудином, адефовиром, энтекавиром, тенофовиром. Также были включены HBeAg-позитивные пациенты, не получавшие лечения. Группу контроля составили ВИЧ-инфицированные лица, получавшие зидовудин или зидовудин как основные компоненты ВААРТ, и не получавшие препаратов для борьбы с ВИЧ-инфекцией. Функция почек оценивалась методом расчета прогнозируемой СКФ (пСКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ в течение года. Отмечалась высокостойкая разница в прогнозируемой СКФ у получавших и не получавших ПВТ пациентов. Все аналоги нуклеоз(т)идов обеспечивали снижение пСКФ. В группе контроля тенофовир приводил к наиболее заметному снижению пСКФ в сравнении с зидовудином и в сравнении с нелечеными пациентами, однако сам зидовудин значимо не влиял на пСКФ [53]

Таблица 1

Эффективность телбивудина у пациентов с ВГВ-ассоциированным нефритом ($n=7$) [34]

Показатель	Неделя 0	Неделя 4	Неделя 12
Креатинин, мкмоль/л (среднее \pm СО)	108,2 \pm 42,7	110,5 \pm 36,4	91,3 \pm 32,9
24-часовая протеинурия, г/л (среднее \pm СО)	5,3 \pm 2,9	4,3 \pm 2,7	2,1 \pm 1,8

СО – стандартное отклонение.

была мембранозная нефропатия (50% случаев), далее в сопоставимых пропорциях – мезангиокапиллярный и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит.

Согласно результатам мета-анализа, комбинированная терапия достоверно снижала уровень протеинурии и увеличила показатели сывороточного альбумина без клинически значимого влияния на функцию печени и почек. Достоверной активации репликации вируса гепатита В, о чем можно судить по уровню вирусной нагрузки, выявлено не было. Какой-либо разницы в эффективности лечения в зависимости от типа гломерулонефрита также не отмечено. Установлено, что ВГВ-ассоциированный гломерулонефрит в полтора-два раза чаще встречается у мужчин в сравнении с женщинами. Тем не менее, сделанные из данного мета-анализа выводы требуют дальнейшего изучения на больших группах пациентов [71].

В обсуждаемом аспекте следует упомянуть результаты исследования, представленного в 2012 г. на ежегодной встрече Европейского общества по изучению печени [34]. В исследование было включено 7 пациентов с ВГВ-ассоциированным нефритом, которые получали лечение одним из современных противовирусных препаратов – телбивудином в дозе 600 мг в день в течение 52 нед в сочетании со стандартной иммуносупрессивной терапией. Результаты исследования оказались очень хорошими: у всех больных ДНК исчезла на 12-й неделе терапии, 3 пациента достигли сероконверсии по НВе-антигену. Среднее значение белка в моче и сывороточного креатинина снизилось от исходного после 12 или 24 нед лечения, что означало улучшение функции почек (табл. 1). В то же время необходимы и ожидаются исследования по изучению эффективности телбивудина в свете ВГВ-ассоциированного поражения почек, в том числе влияния на прогнозируемый показатель СКФ, на большей когорте больных.

Поражение почек при узелковом периартериите. Несомненно, заслуживает внимания такое заболевание, как *узелковый полиартериит* (УП), который относится к категории системных некротизирующих васкулитов. Этиологическую роль в его развитии играют различные вирусы, включая вирус гепатита В. Анализ популяции пациентов с ХГВ продемонстрировал, что УП встречается при этом заболевании в 0,4–2% случаев. Однако

взгляд на эту проблему с другой стороны и анализ когорты больных УП показывает, что ассоциация с ВГВ отмечается в 30–50% случаев. ВГВ-индуцированный УП может развиваться на фоне как острой, так и хронической форм гепатита. О связи УП с данной вирусной инфекцией свидетельствует и факт неуклонного снижения числа новых случаев заболевания в странах, где проводится специфическая вакцинация.

У 60–80% больных в патологический процесс вовлекаются почки (ишемическая нефропатия), что клинически проявляется мочевым синдромом (как правило, микрогематурией), протеинурией, а также артериальной гипертензией, которая в 30–50% носит злокачественный характер [4, 6, 33, 66]. Поражение почек достаточно быстро прогрессирует, *хроническая почечная недостаточность* (ХПН) развивается в течение 1–3 лет у каждого нелеченого больного УП. По данным исследования, проведенного в клинике нефрологии, внутренних и профболезней им. Е.М. Тареева с участием 71 больного УП, при вирусологическом анализе в 83,6% случаев выявлены маркеры ВГВ. В структуре смертности в исследованной группе ХПН занимает 18%. Пятилетняя выживаемость при естественном течении УП составляет не более 5%, в то время как при лечении с применением только ГКС или ГКС и *цитостатиками* (ЦС), либо при проведении иммуносупрессивной и противовирусной терапии – 18, 48 и 77% соответственно [1, 5, 6] – рис. 2.

Поражение почек, ассоциированное с ВГВ, у диализных больных и реципиентов донорских органов. Еще одной группой, заслуживающей внимания, являются лица, находящиеся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, трансплантация почки и т. п.), у которых повышен риск инфицирования вирусными гепатитами. Частота ВГВ-инфекции, определяемая по выявлению HBsAg, у пациентов, находящихся на гемодиализе, достигает, согласно последним сообщениям, 6,6% в западных и 5% в азиатских странах [20, 30, 44]. Такого снижения частоты инфицирования удалось достичь благодаря широкому внедрению профилактических мероприятий, в первую очередь вакцинации против ВГВ. Тем не менее, необходимо иметь в виду, что эффективность выработки достаточного титра защитных антител у диализных больных и реципиентов

почек на 30–40% ниже, чем в общей популяции [13, 43].

В настоящее время по-прежнему недостаточно данных о противовирусном лечении пациентов, находящихся на гемодиализе. Несмотря на результаты проведенного рандомизированного исследования применения интерферона альфа у больных гломерулонефритом [49], безоговорочно рекомендовать этот препарат в качестве терапии первой линии не представляется возможным вследствие потенциальных фармакодинамических изменений у лиц с терминальной ХПН [21, 25]. Несколько небольших исследований показали эффективность применения ламивудина [15, 19, 63], резистентность к которому достигала 39% при средней продолжительности лечения 16,5 мес, что сопоставимо с таковой у пациентов с сохраненной функцией почек [31]. Для предупреждения развития резистентности обсуждалась возможность добавления к терапии адефовира [32]. Предпочтение на сегодняшний день можно отдать энтекавиру или тенофовиру, учитывая профиль их безопасности и эффективности, продемонстрированный на общей популяции пациентов с ВГВ [51]. Необходим тщательный выбор и коррекция дозы адефовира и тенофовира, учитывая их потенциальную нефротоксичность, требуется также осторожное назначение лекарственных препаратов, способных нарушать функцию почек [42, 45, 67].

Вторым аспектом заместительной терапии у нефрологических пациентов является трансплантация почек и дальнейшая возможность инфицирования реципиента вирусом гепатита В. По данным, полученным в Москве в 2005 г., распространенность ВГВ среди реципиентов почечного трансплантата ($n=807$) составила 22,3% [23]. Пятилетняя выживаемость HBsAg-положительных реципиентов ниже таковой у HBsAg-негативных и достигает 80% (рис. 3).

В одном исследовании, проведенном в период с 1997 по 2009 г. на группе пациентов после трансплантации почек, изучалось влияние ВГВ на долгосрочную выживаемость реципиентов и трансплантата. В исследование были включены 94 реципиента, инфицированных ВГВ, и 282 сопоставимых по возрасту и полу реципиента без маркеров ВГВ-инфекции. Средний период наблюдения составил 75,7 мес. Пятилетняя и десятилетняя выживаемость реципиентов с доказанным наличием ДНК ВГВ в крови были ниже, чем у пациентов без ДНК ВГВ (89 и 78% против 94 и 88% соответственно, $p=0,031$), при этом показатели выживаемости трансплантата были сопоставимы (86 и 73% против 92 и 81%, $p=0,113$). Мультивариантный анализ полученных данных показал, что наличие HBsAg является значимым фактором риска смерти реципиентов, но не оказывает существенного влияния на выживаемость трансплантата. Из 26 HBeAg-положительных реципиентов у 14 отмечена

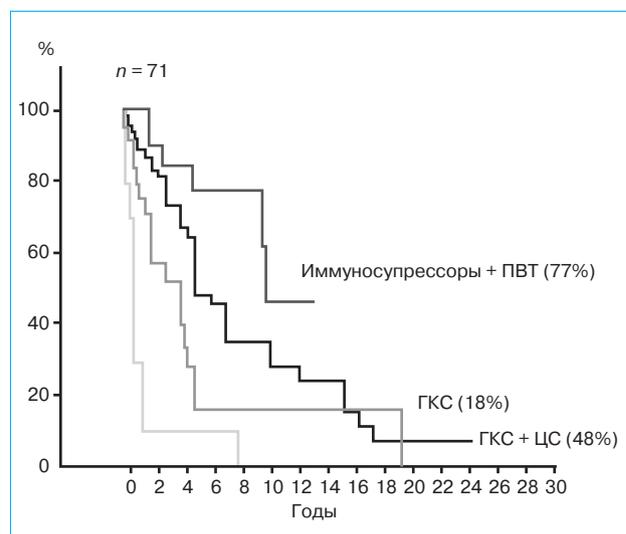


Рис. 2. Выживаемость при ВГВ-индуцированном узелковом полиартериите
ПВТ – противовирусная терапия, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦС – цитостатики

По представленным на графике данным обследования 71 больного узелковым периартериитом, пятилетняя выживаемость при естественном течении заболевания составляет не более 5%, в то время как при лечении с применением только ГКС либо ГКС в сочетании с цитостатиками, либо при проведении иммуносупрессивной и противовирусной терапии – 18, 48 и 77% соответственно [1]

реактивация ВГВ, вместе с тем ни у одного из них не было отклонений в печеночных тестах. Из 57 HBeAg-положительных пациентов 12 умерли, однако у оставшихся 45 не было обнаружено изменений в биохимических показателях функции печени [9].

Важным вопросом является выбор противовирусной терапии у данной группы больных. В 2010 г. было проведено исследование с участием следующих групп реципиентов почечного трансплантата: HBsAg-негативные ($n=1988$), HBsAg-положительные, получавшие ($n=27$) и не получавшие ($n=39$) лечение ламивудином. Показано, что пятилетняя выживаемость HBsAg-положительных реципиентов при применении ламивудина сопоставима с таковой для группы HBsAg-негативных пациентов, в то время как прогноз HBsAg-положительных реципиентов без противовирусной терапии значительно хуже – пятилетняя выживаемость в этой группе не превышает 55%. Важно отметить, что долгосрочный прогноз у леченых HBsAg-положительных пациентов, получавших ламивудин, благоприятен: даже на 10-м году после трансплантации почек он превышает 80% и сопоставим с достигнутым у HBsAg-негативных реципиентов (рис. 4) [3].

Недавно опубликованы результаты исследования применения энтекавира у инфицированных ВГВ реципиентов почек в период с 2007 по 2012 г. В исследование были включены 27 HBsAg-положительных реципиентов, среди них 18 (67%) были нелечеными, а 9 (33%) – ранее леченные

ламивудином без появления YMDD-мутантных штаммов. В группу сравнения вошли пациенты, получавшие ламивудин. Энтекавир продемонстрировал хорошие показатели в отношении эффективности и безопасности, в том числе сохранения функции трансплантата, а также устранения вероятности развития лактат-ацидоза, миопатии, невропатии и лекарственной резистентности ВГВ к терапии, что сравнимо с данными, полученными на общей популяции пациентов с ХГВ [52]. На 12, 24, 52, 104-й неделях вирусная ДНК не определялась соответственно у 70, 74, 96, 100% нелеченных ранее больных из первой группы без развития лекарственной резистентности, а у леченных ранее ламивудином – у 32, 37, 63 и 63% [43, 58].

Гепаторенальный синдром. При прогрессировании ХГВ с формированием *цирроза печени* (ЦП) или его декомпенсацией возникает еще один аспект поражения почек у пациентов с ВГВ – возможность развития ГРС, а также острого канальцевого некроза [40]. Среди госпитализированных больных с декомпенсированным ЦП признаки ХПН выявляются в 1% случаев, признаки ОПН – в 29%, среди них поражение почек примерно в 3% представлено ГРС 1-го типа, а в 1,2% – ГРС 2-го типа [35]. По последним данным, ГРС наблюдается у 18% пациентов в течение первого года после установления диагноза ЦП, а в последующие 5 лет частота его развития достигает 40% [38].

Наличие ГРС является важным прогностическим фактором: медиана выживаемости у нелеченных больных составляет 2 нед для ГРС 1-го типа и 4–6 мес для ГРС 2-го типа (рис. 5) [11, 39]. В целом, нарушение функции почек у пациентов с ЦП ассоциировано с высокой смертностью – до 84% [7, 8, 27].

Гепаторенальный синдром представляет собой уникальную форму повреждения почек со сложным патогенезом, возникающую в результате

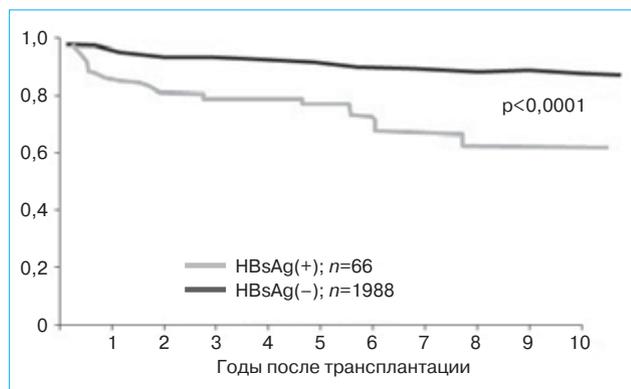


Рис. 3. Выживаемость HBsAg(+) и HBsAg(-) реципиентов почечного трансплантата

Распространенность ВГВ среди реципиентов почечного трансплантата составила 22,3% (данные 2005 г., Москва). Пятилетняя выживаемость в группе HBsAg-положительных реципиентов ниже таковой у HBsAg-негативных и достигает 80% [23]

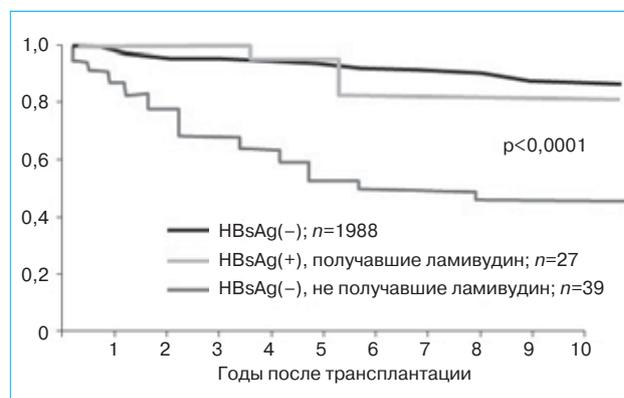


Рис. 4. Выживаемость HBsAg(+) и HBsAg(-) реципиентов почечного трансплантата в зависимости от применения противовирусной терапии ламивудином

Как видно на представленном графике, пятилетняя выживаемость HBsAg-положительных реципиентов после трансплантации почек при применении ламивудина сравнима с таковой для группы HBsAg-негативных пациентов, в то время как прогноз HBsAg-положительных реципиентов без противовирусной терапии значительно хуже – у них этот показатель не превышает 55%. У HBsAg-положительных пациентов, получавших ламивудин, долгосрочный прогноз сопоставим с таковым для HBsAg-негативных реципиентов – даже на 10-м году после трансплантации почек он превышает 80% [3]

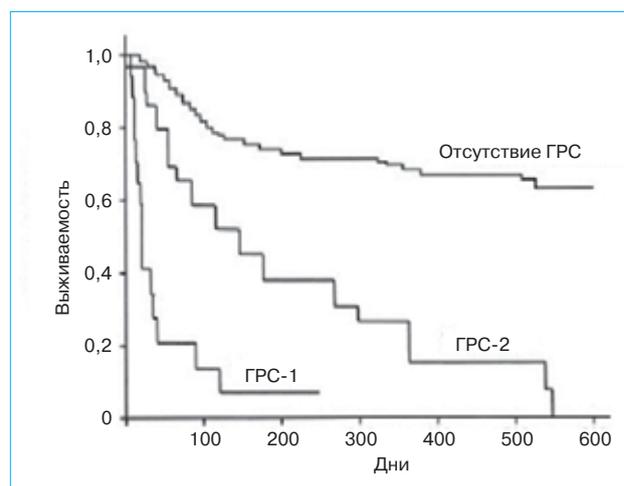


Рис. 5. Выживаемость пациентов после установления диагноза гепаторенального синдрома 1-го и 2-го типа [11]

Наличие ГРС является важным прогностическим фактором, что демонстрирует представленный график: медиана выживаемости у нелеченных пациентов составляет 2 нед для ГРС 1-го типа и 4–6 мес для ГРС 2-го типа [10]. В целом, нарушение функции почек у пациентов с ЦП ассоциировано с высокой смертностью – до 84% [39]

почечной вазоконстрикции и уменьшения эффективного кровотока в ответ на системную вазодилатацию, в первую очередь спланхических сосудов, вследствие развития и нарастания портальной гипертензии у больных с декомпенсирован-

Таблица 2

Модифицированные критерии гепаторенального синдрома (IAC*, 2007) [62]

Наличие цирроза печени и асцита

Сывороточный креатинин (СК) >1,5 мг/дл

Отсутствие:

- шока;
- положительной динамики СК ($\leq 1,5$ мг/дл) через 2 дня после отмены диуретиков или восполнения эффективного объема крови с помощью раствора альбумина (рекомендуемая доза – 1г/кг/сут в течение первых 2 дней, максимально – 100 г/сут);
- приема нефротоксичных препаратов (в настоящее время или в ближайшем прошлом);
- паренхиматозных болезней почек, на которые могут указывать: протеинурия >0,5 г/сут, микрогематурия (>50 эритроцитов в поле зрения); и/или нормальная УЗ-картина в почках

*Международный клуб по изучению асцита (International Ascities Club).

ным ЦП. Состояние сопровождается снижением эффективного артериального объема крови, активацией нейрогуморальных систем, приводящей к задержке натрия и воды в организме. Пусковыми факторами ГРС могут служить также обострение ХГВ, бактериальные инфекции (например, инфицированный асцит), септические и шоковые состояния, синдром системного воспалительного ответа небактериальной природы, гиповолемия (неадекватная диуретическая терапия, желудочно-кишечное кровотечение, диарея, объемный парцентез) или прием нефротоксичных лекарственных препаратов.

Традиционно выделяют ГРС 1-го и 2-го типа. В случае быстрого ухудшения почечной функции, проявляющейся в виде нарастания концентрации сывороточного креатинина более чем на 100% от исходной до уровня 2,5 мг/дл и выше в течение 2 нед, речь идет о ГРС 1-го типа, в то время как ГРС 2-го типа отмечается у пациентов с рефрактерным асцитом и характеризуется умеренным нарушением функции почек, не подходящим под критерии ГРС 1-го типа, или имеет место повышение уровня креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл [40].

Понятие и определение ГРС были представлены Международным клубом по изучению асцита еще в 1996 г. [11], а затем пересмотрены в 2007 г. (табл. 2). Широкое применение такого диагностического и прогностического критерия, как превышение уровня сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл ограничивалось наличием пациентов с умеренным нарушением функции почек, и в 2004 г. были введены определение и критерии *острого повреждения почек* (ОПП), заменившего термин «острая почечная недостаточность». Речь идет о критериях RIFLE, опирающихся на динамику концентрации сывороточного креатинина и/или диуреза [14].

К 2007 г. стало известно, что даже незначительно увеличение содержания креатинина ($\geq 0,3$ мг/дл в абсолютных значениях) ассоциировано с неблагоприятным исходом [48], в связи с чем определение и критерии ОПП были

модифицированы [54] и используются в таком виде по сей день для пациентов с ЦП и острым нарушением функции почек, независимо от причинного фактора – функционального или органического (табл. 3). У больных, находящихся в тяжелом состоянии, ОПП, выявленное согласно модифицированным критериям RIFLE, является предиктором внутрибольничной выживаемости. Важно отметить, что расчетная СКФ, вычисленная по формулам Cockcroft-Gault, MDRD, СКД-EP1 или на основании концентрации цистатина С в моче, как правило, является завышенной и не отражает истинных функциональных нарушений в почках. Таким образом, следует критически оценивать данные показатели у пациентов с ЦП [16, 18, 22, 50, 57, 60, 61, 64, 65].

Стоит иметь в виду возможность развития ОПП на фоне уже существующего хронического заболевания почек у пациентов с ЦП. В таком случае диагностическими критериями являются нарастание сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл менее чем за 48 ч или более 50% от исходного уровня, или стойкое снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD-6*, менее 60 мл/мин на протяжении ≥ 3 мес [70].

Лучшие результаты в лечении ГРС 1-го типа обеспечивает назначение системных вазоконстрикторов. Рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализ имеющихся данных продемонстрировали эффективность комбинации терлипессина и альбумина в отношении обратимости ГРС и улучшения почечной функции. Альтернативными вазоконстрикторами являются норадреналин, вазопрессин или сочетание октреотида с мидодрином [41, 47, 55, 56]. В то же время сведений о положительном влиянии названных препаратов на выживаемость пациентов недостаточно, хотя имеются предположения для улучшения данных показателей после проведения трансплантации печени. Другим методом лечения ГРС у больных

* Прим. ред. СКФ = $170 \times \text{креатинин (мг/дл)}^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times 0,762$ (для женщин) \times азот мочевины сыворотки $^{-0,170} \times \text{альбумин}^{0,318}$

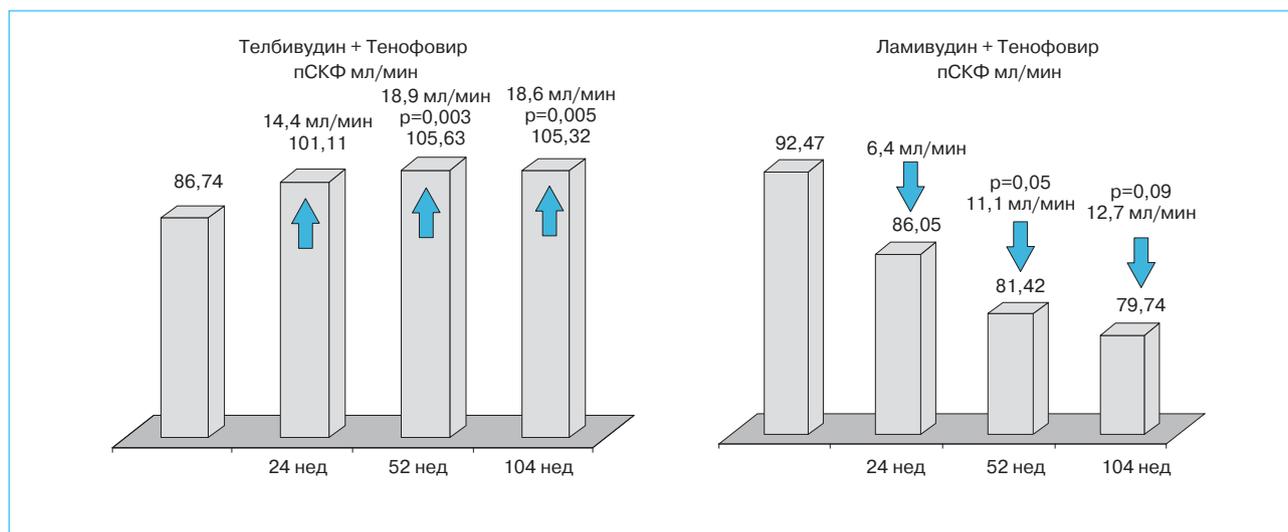


Рис. 6. Влияние телбивудина на среднюю прогнозируемую скорость клубочковой фильтрации пСКФ у пациентов, имевших опыт противовирусной терапии, на 24, 52 и 104-й неделях терапии [59]

На графиках представлены результаты исследования IV фазы 2410, построенного по принципу дорожной карты, в котором оценивались эффективность и безопасность применения у взрослых HBeAg-позитивных пациентов телбивудина в дозе 600 мг/сут в виде монотерапии или с добавлением тенофовира дизопроксилон на 24-й неделе терапии (в зависимости от динамики вирусной нагрузки на фоне приема телбивудина). Отчетливо видно улучшение исходно нарушенной (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) функции почек: на 104-й неделе терапии прирост СКФ составил 11,4 и 14,1 мл/мин/1,73 м², а нормализация СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²) отмечена у 47,1% (8/17) и 35,7% (5/14) в группах, получавших телбивудин и телбивудин + тенофовир соответственно

Таблица 3

Модифицированные критерии RIFLE* (критерии ADQI**) для диагностики острого повреждения почек [54]

Стадия ОПП	Динамика сывороточного креатинина	Диурез
1 (повышенный риск)	Повышение концентрации СК $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 ч или в 1,5–2 раза от исходных значений	<0,5 мл/кг/ч в течение >6 ч
2 (повреждение)	Повышение содержания СК в 2–3 раза от исходного	<0,5 мл/кг/ч в течение >12 ч
3 (недостаточность)	Повышение уровня СК ≥ 3 раза от исходного, или $\geq 4,0$ мг/дл с острым повышением на 0,5 мг/дл, или наличие показаний к заместительной почечной терапии	<0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия на протяжении 12 ч

*От англ. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage.

**Инициативная группа по изучению качества проведения диализа по срочным показаниям (англ. The Acute Dialysis Quality Initiative).

ЦП, не включенных в лист ожидания трансплантации печени, является трансплантация почек, которая повышает раннюю выживаемость при тяжелом ОПП, позволяет достичь компенсации функции печени, а также может служить промежуточным этапом перед ее трансплантацией [69].

Противовирусная терапия у пациентов с циррозом печени и повышенным риском поражения почек. Выбор ПВТ у пациентов с циррозом печени и нарушенной функцией почек в исходе ХГВ является краеугольным камнем. С одной стороны, сами противовирусные средства могут вызывать поражение почек, что описано выше. С другой, важным свойством лекарственных препаратов в данном случае оказывается безопасность

длительного применения и возможность улучшать почечную функцию и таким образом улучшать прогноз на терминальных стадиях ХГВ.

Недавно были представлены результаты исследования IV фазы 2410, построенного по принципу дорожной карты [59], в котором оценивались эффективность и безопасность применения телбивудина в дозе 600 мг/сут в виде монотерапии или с добавлением тенофовира дизопроксилон на 24-й неделе терапии (в зависимости от уровня вирусемии) у взрослых HBeAg-позитивных больных. В исследование было включено 105 пациентов, из них статистической обработке подверглись 100 человек (у одного была выявлена мутация M204I, четверо выпали из периода наблюдения после 104-й

недели). Первичной конечной точкой (критерием эффективности) являлся неопределяемый уровень ДНК ВГВ (<3000 копий/мл) на 52-й и 104-й неделе терапии. На 24-й неделе у 55% больных не определялась ДНК ВГВ, остальным 45% к терапии был добавлен тенофовир. На 104-й неделе ДНК ВГВ не выявлена у 94% пациентов, у 50% отмечен клиренс HBeAg, у 44% – сероконверсия. Общее улучшение почечной функции, которое оценивалось по расчетной СКФ (MDRD), составило +6,6 и +7,8 мл/мин/1,73 м² в группах, получавших монотерапию телбивудином или комбинацию телбивудин + тенофовир соответственно. В целом, результаты исследования оказались хорошими. Было отчетливо показано улучшение исходно нарушенной (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) функции почек: на 104-й неделе терапии прирост СКФ составил 11,4 и 14,1 мл/мин/1,73 м², а нормализация СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²) отмечена у 47,1% (8/17) и 35,7% (5/14) больных в группах, получавших телбивудин и телбивудин + тенофовир соответственно (рис. 6).

С целью изучения влияния долгосрочного приема телбивудина на почечную функцию другой группой авторов [34] был проведен анализ 7 масштабных клинических исследований, в том числе исследования GLOBE и расширенное до 4 лет исследование 2303. В исследовании было включено более 2500 пациентов с компенсированным/декомпенсированным ЦП в исходе ХГВ, которые получали терапию ламивудином, телбивудином или телбивудином в сочетании с тенофовиром. Дополнительный анализ исследования GLOBE показал существенный прирост СКФ в группе телбивудина по сравнению с ламивудином. Как видно на рис. 7, при лечении телбивудином отмечался прирост расчетной СКФ (MDRD) в общей популяции больных (+8,5%). Наиболее показательна данная динамика наблюдалась в подгруппах лиц старше 50 лет (+11,4%) и тех, кто имел исходно сниженную СКФ (+17,2%) У пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение или незначительное увеличение СКФ (везде $p < 0,0001$).

Влияние телбивудина на почечную функцию, наряду с противовирусной активностью препарата, изучалось и в другом исследовании, в которое были включены 38 пациентов, леченных ранее ламивудином в виде монотерапии либо в сочетании с адефовиром, у которых произошел вирусологический прорыв. Пациенты были разделены на две группы: получавшие телбивудин 600 мг/сут + тенофовир 300 мг/сут ($n=12$) и ламивудин 100 мг/сут + тенофовир 300 мг/сут ($n=19$). В то время как динамика вирусной нагрузки была сравнима в обеих группах, у пациентов, получавших телбивудин и тенофовир, отмечено улучшение функции почек по сравнению с исходной уже на 24-й неделе терапии – увеличение расчетной (MDRD) СКФ составило 14,4 мл/мин. К 52-й

неделе СКФ возросла на 18,9 мл/мин ($p=0,003$) и сохранялась на том же уровне (+18,6 мл/мин) и на 104-й неделе лечения ($p=0,005$). Напротив, в группе, получавшей ламивудин и тенофовир, наблюдалось прогрессирующее ухудшение функции почек: на 24-й неделе терапии СКФ снизилась на 6,4 мл/мин, на 52-й неделе – на 11,1 мл/мин ($p=0,045$), а на 104-й неделе – на 12,7 мл/мин ($p=0,09$). В выводах авторы также подчеркнули, что улучшение почечной функции не коррелирует с противовирусным эффектом представленных препаратов [34].

На Тайване проведено исследование, в котором сравнивалось влияние энтекавира и телбивудина на почечную функцию у больных с острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической. В исследование был включен 21 пациент с признаками тяжелого повреждения печени (АлАТ>180 ЕД/л, общий билирубин >2 мг/дл, МНО $\geq 1,3$): 9 из них был назначен телбивудин 600 мг/сут, остальным 12 – энтекавир 0,5 мг/сут. Биохимические показатели и расчетная СКФ отслеживались от исходных значений на протяжении 2, 4, 8, 12 нед терапии и затем каждые 3 мес. Изучались две подгруппы – выжившие и умершие. В целом, в подгруппе

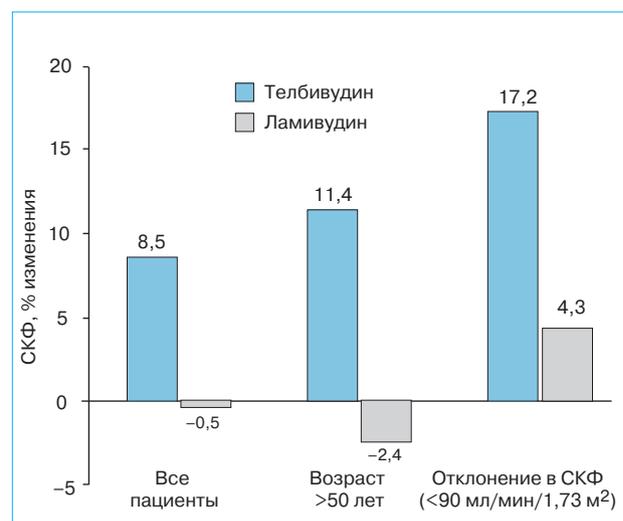


Рис. 7. Эффект телбивудина, оказываемый на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ХГВ и потенциальным риском почечной дисфункции (дополнительный анализ исследования GLOBE)

Дополнительный анализ исследования GLOBE, в которое включались пациенты с ВГВ, получавшие телбивудин или ламивудин, показал существенный прирост СКФ, а значит, и возможность улучшения функции почек, в группе телбивудина по сравнению с ламивудином. При применении телбивудина отмечался прирост расчетной СКФ (MDRD) в общей популяции пациентов (+8,5%). Наиболее отчетливо это проявлялось у лиц старше 50 лет (+11,4%) и у имевших исходно сниженную СКФ (+17,2%). У пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение или незначительное увеличение СКФ [34]

умерших на 2-й неделе повышение креатинина сыворотки было значительно выше по сравнению с группой выживших (+0,49 и +0,08 мг/дл соответственно, $p=0,049$), а снижение СКФ – менее выражено в подгруппе выживших: $-85,5$ и -16 мл/мин/1,73 м² (MDRD), $p=0,008$ и $-35,5$ и $-6,0$ мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ) соответственно, $p=0,049$. Важно отметить, что на 2-й неделе терапии в группе пациентов, получавших телбивудин, наблюдалась выраженная тенденция к сохранению исходной СКФ по сравнению с динамикой, обнаруженной в группе энтекавира [24]. Имеются данные о том, что при назначении телбивудина для устранения реактивации ВГВ-инфекции при химиотерапии опухолей функция почек остается стабильной [34].

Заключение

Можно выделить несколько аспектов поражения почек при ВГВ-инфекции: развитие гломеру-

лонефрита как системного проявления ХГВ или как осложнения интерферонотерапии, поражение почек ввиду нефротоксичности ряда противовирусных препаратов, инфицирование пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почек и т. п.), а также развитие острого повреждения почек или ХПН (ГПС 1-го или 2-го типа) у больных с декомпенсированным ЦП в исходе ХГВ.

Среди новых противовирусных агентов препаратом выбора для лечения пациентов с ВГВ, имеющих повышенный риск поражения почек, можно считать телбивудин, который демонстрирует не только отсутствие нефротоксичности, но и доказанное прогнозируемое улучшение почечной функции по сравнению с другими противовирусными средствами. Точные механизмы данного феномена требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – С. 122–129.
1. *Abdurakhmanov D.T.* Chronic hepatitis B and D. – М.: Geotar-media, 2010. – P. 122–129.
2. *Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 13–20.
2. *Galimova S.F., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern approaches to treatment of chronic hepatitis B patients // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 13–20.
3. *Зубкин М.Л., Балакирев Э.М., Червинко В.И., Баранова Ф.С.* Проблемы вирусного гепатита в нефротрансплантологии: влияние на отдаленные результаты // Вестн. транспл. иск. орг. – 2005. – № 3. – С. 12–13.
3. *Zubkin M.L., Balakirev E.M., Chervinko V.I., Baranova F.S.* Issue of viral hepatitis in nephrotransplantation: effect on long-term results // Vestn. transpl. isk. org. – 2005. – N 3. – P. 12–13.
4. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 122–129.
4. *Nasonova V.A., Astapenko M.G.* Clinical rheumatology: Manual for physicians. – М.: Medicine, 1989. – P. 122–129.
5. *Семенкова Е.А.* Системные васкулиты. – М.: Медицина, 1988. – С. 8–32.
5. *Semenkova Ye.A.* Systemic vasculites. – М.: Medicine, 1988. – P. 8–32.
6. *Семенкова Е.А., Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н.* Узелковый периартериит и инфицирование вирусом гепатита В // Тер. арх. – 1992. – № 11. – С. 116–121.
6. *Semenkova Ye.A., Aprosina Z.G., Lopatkina T.N.* Periarteritis nodosa and hepatitis B virus infection // Ter. arh. – 1992. – N 11. – P. 116–121.
7. *Федоскина Е.А.* Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
7. *Fedos'ina Ye.A.* Course of disease and the prognosis for life in patients with liver cirrhosis with ascites: MD degree thesis. – М., 2006.
8. *Федоскина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 46–55.
8. *Fedos'ina Ye.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Principles of portal hypertension treatment in patients with liver cirrhosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5. – P. 46–55.
9. *Ahn H.J., Kim M.S., Kim Y.S.* et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pretransplant hepatitis B surface antigen // J. Med. Virol. – 2007. – Vol. 79. – P. 1655–1663.
10. *Arroyo V.* Seminar in liver disease. – 2008. – Vol. 1. – P. 81–95.
11. *Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L.* et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.
12. *Baig S., Alamgir M.* The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. // J. Coll. Phys. Surg. Pak. – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 451–455.
13. *Beleed K., Wright M., Eadington D.* et al. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease // Postgrad. Med. J. – 2002. – Vol. 78. – P. 538–540.
14. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A.* et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
15. *Ben-Ari Z., Broida E., Kittai Y.* et al. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3579–3583.
16. *Berenguer-Pina J.J., Noguera J., Cañizares F.* et al. Cystatin C: a marker of glomerular filtration rate in liver transplantation // Transplant. Proc. – 2002. – Vol. 34. – P. 268–269.
17. *Berg T., Marcellin P., Zoulim F.* et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1207–1217.

18. *Boudville N., Salama M., Jeffrey G.P., Ferrari P.* The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 2926–2930.
19. *Boyacioglu S., Gür G., Gürsoy M., Ozdemir N.* Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection // *Transplant. Proc.* – 2002. – Vol. 4. – P.2131–2132.
20. *Burdick R.A., Bragg-Gresham J.L., Woods J.D.* et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2222–2229.
21. *Campistol J.M., Esforzado N., Martinez J.* et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 2704–2709.
22. *Caregaro L., Menon F., Angeli P.* et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 201–205.
23. *Chan H.L., Chen Y.C., Gane E.J.* et al. Telbivudine (LDT) treatment effect on glomerular filtration rate (GFR) in chronic hepatitis B (CHB) patients with potential risks of renal dysfunction // *J. Viral. Hepat.* – 2012. – Vol. 19 (10). – P. 732–743.
24. *Chan H.L., Heathcote E.J., Marcellin P.* Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis with Telbivudine or Adefovir: A Randomized Trial // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 2–11.
25. *Chan T.M., Ho S.K., Tang C.S.* et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection // *Nephrology.* – 2007. – Vol. 9. – P. 11–17.
26. *Cheng H.F., Yu Y., Wang H.Y.* Is hepatitis B the pathogenetic antigen of IgA nephropathy? // *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* – 1990. – Vol. 29. – P. 663–665.
27. *De Jongh F.E., Janssen H.L., de Man R.A.* et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103 (5). – P. 1630–1635.
28. *Denker B.M., Miller J.T., Chaix M.L.* et al. Azotemia and Urinary Abnormalities. Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed. – Philadelphia: Saunders, 2004.
29. *Fairhurst A.M., Tranaeus A.* Systemic IFN-alpha drives kidney nephritis in B6.Sle123 mice // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38 (7). – P. 1948–1960.
30. *Finelli L., Miller J.T., Tokars J.I.* et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States 2002 // *Semin. Dial.* – 2005. – Vol. 18. – P. 52–61.
31. *Fontaine H., Thiers V., Chretien Y.* et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 69. – P. 2090–2094.
32. *Fontaine H., Vallet-Pichard A., Chaix M.L.* et al. Efficacy and safety of adefovirdipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 80. – P. 1086–1092.
33. *Fux C.A., Simcock M., Wolbers M.* Swiss HIV Cohort Study. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study // *Antivir. Ther.* – 2007. – Vol. 12. – P. 1165–73.
34. *Gane E., Amarapurkar D., Chen Y.-C.* et al. Telbivudine (LDT) treatment effect on glomerular filtration rate (GFR) in chronic hepatitis B (CHB) patients with potential risks of renal dysfunction // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 221–224.
35. *Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A.* Acute kidney injury in cirrhosis // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48 (6). – P. 2064–2077.
36. *Ghorbani G.A., Alishiri G.H., Pour H.K.* High hepatitis B virus load in a patient with severe polyarthritis nodosa // *Hepatology.* – Vol. 10 (4). – P.306–309.
37. *Gilbert R.D., Wiggelinkhuizen J.* The clinical course of hepatitis B virus infection // *Ped. Nephrol.* – 1999. – Vol. 8. – P. 11–14.
38. *Ginès A., Escorsell A., Ginès P.* et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites // *Gastroenterology.* – 1993 – Vol. 105. – P. 229–236.
39. *Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rodes J.* Hepatorenal syndrome // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1819–1827.
40. *Gines P., Schrier R.W.* Renal failure in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1279–1290.
41. *Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A.* Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 576–584.
42. *Ha N.B., Ha N.B., Garcia R.T.* et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovirdipivoxil // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 727–734.
43. *Hu T.H., Tsai M.C., Chien Y.S.* et al. A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients // *Antivir. Ther.* – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 745–753.
44. *Johnson D.W., Dent H., Yao Q.* et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009 – Vol. 24. – P.1598–1603.
45. *Kahn J., Lagakos S., Wulfsohn M.* et al. Efficacy and safety of adefovirdipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2305–2312.
46. *Kahn J., Tang S., Lai F.M.* et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1457–1463.
47. *Kiser T.H., Maclaren R., Fish D.N.* Treatment of hepatorenal syndrome // *Pharmacother.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1196–1211.
48. *Lasnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M.* et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1597–1605.
49. *Lin C.Y.* Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – P. 225–230.
50. *Ling Q., Xu X., Li J.* A new serum cystatin C based equation for assessing glomerular filtration rate in liver transplantation // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 405–410.
51. *Lok A.S., McMahon B.J.* Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.
52. *Manns M.P., Akarca U.S., Chang T.T.* et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901 // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2012. – Vol. 11 (3). – P. 361–368.
53. *Mauss S., Berger F., Filmann N.* Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis // *Br. J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – 1235–1240.
54. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V.* et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 31.
55. *Moller S., Bendtsen F., Henriksen J.H.* Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 491–500.
56. *Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A.* et al. ADQI Workgroup. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality

- Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 23.
57. *Orlando R., Floreani M., Padrini R., Palatini P.* Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 51. – P. 341–347.
58. *Park K.S., Han D.J., Park J.B.* et al. Long-term outcome of Hepatitis B-positive renal allograft recipients after development of antiviral treatment // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 78 (5). – P. 391–398.
59. *Piratvisuth T., Komolmit P., Tanwandee T.* et al. 2-year results of telbivudine (LDT) roadmap study verify the optimal efficacy and safety results in HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) patients // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 71–77.
60. *Pöge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B.* et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 660–664.
61. *Roy L., Legault L., Pomier-Layrargues G.* Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure // *Clin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 50. – P. 342–346.
62. *Salerno F., Gerbes A.* Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1310–1318.
63. *Schmilovitz-Weiss H., Melzer E., Tur-Kaspa R., Ben-Ari Z.* Excellent outcome of Lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 37. – P. 64–67.
64. *Schück O., Gottfriedova H., Maly J.* et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol. 8. – P. 594–599.
65. *Sherman D.S., Fish D.N., Teitelbaum I.* Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 269–278.
66. *Terrier B., Cacoub P.* Hepatitis B-related autoimmune manifestations // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 125–137.
67. *Van Rompay K.K., Durand-Gasselín L., Brignolo L.L.* et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 3144–3160.
68. *Wang Y.G., Song M.T.* Clinical diagnosis of glomerulonephritis associated with hepatitis B, a clinical analysis of 275 HBsAg (+) and (–) cases // *Acta Acad. Med. Wuhan.* – 1982. – Vol. 11. – P. 19–24.
69. *Witzke O., Baumann M., Patschan D.* et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1369–1373.
70. *Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A.* et al. Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 702–709.
71. *Xiao-Yong Zheng* et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (8). – P. 821–832.