

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНЫХ СЛУЧАЕВ

Д.И. Гавриленко², Н.Н. Силивончик¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты ретроспективного исследования частоты и видов острого повреждения почек у 212 умерших пациентов с циррозом печени (142 – в стационаре, 70 – вне стационара). В 96 случаях, по данным патологоанатомического исследования, имел место острый тубулярный некроз, в том числе среди пациентов, умерших в стационаре, – у 70, амбулаторных – у 26. Основным вариантом острого повреждения почек при жизни у стационарных пациентов был гепаторенальный синдром – 95 случаев. Из 70 пациентов с обнаруженным на аутопсии острым тубулярным некрозом у 54 при жизни уставлен гепаторенальный синдром, у 11 – хронический пиелонефрит/интерстициальный нефрит с наличием или отсутствием азотемии, у 5 признаки поражения почек и азотемия отсутствовали. Шансы развития острого тубулярного некроза у стационарных пациентов увеличиваются в 5,3 раза при инфекционных осложнениях суммарно и в 6,6 раза на фоне пневмонии. У амбулаторных пациентов инфекционные осложнения увеличивают шансы острого тубулярного некроза в 4 раза по сравнению с пациентами с циррозом печени без инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цирроз печени,
острое повреждение
почек,
острый тубулярный
некроз,
гепаторенальный
синдром

KEYWORDS

cirrhosis,
acute kidney injury,
acute tubular necrosis,
hepatorenal syndrome

The results of a retrospective study of the frequency and type of acute kidney injury in 212 patients who died from cirrhosis of the liver (142 – in the hospital, 70 – outside the hospital) are presented. In 96 cases, according to the postmortem examination, there was a acute tubular necrosis, including among patients who died in hospital – 70, out – in 26. The main option of acute kidney injury in hospitalized during the life of the patients had hepatorenal syndrome – 95 cases. Of the 70 patients with detected at autopsy acute tubular necrosis in 54 when life is filled by hepatorenal syndrome, 11 – chronic pyelonephritis/interstitial nephritis with or without azotemia, and 5 symptoms kidney damage and azotemia were absent. Chances of developing acute tubular necrosis in hospitalized patients increased by 5,3 times in infectious complications in total and 6,6 times on a background of pneumonia. Outpatient infectious complications increase the chances of acute tubular necrosis in 4 times in comparison with patients with cirrhosis without infections.

В исследованиях цирроза печени (ЦП) последних лет патологии почек уделяется особое внимание, что связано как с большой частотой и клинической значимостью проблемы, так и с новыми подходами к острой почечной недостаточности в нефрологии. В 2004 г. вместо понятия «острая почечная недостаточность» (ОПН) было предложено «острое повреждение почек» (ОПП). Новое определение подчеркивает более широкий спектр клинических и лабораторных проявлений почечной недостаточности, чем при ранее обозначаемой ОПН, требующей проведения почечнозаместительной терапии или трансплантации почки. По последним представлениям, ОПП – это синдром внезапно наступивших структурных изменений в почках, сопровождающихся нарушением их суммарной функции, при которых снижается диурез и/или повышается уровень креатинина сыворотки крови на срок до трех месяцев [1]. В последние годы термин «острое повреждение почек» используют для обозначения любого спектра острого нарушения функции почек

и рассматривают более приемлемым для обозначения синдрома, ранее называемого «острая почечная недостаточность (ОПН)». В январе 2011 г. состоялась Международная рабочая междисциплинарная встреча по ревизии классификационной системы почечной дисфункции у пациентов с ЦП [1]. Необходимость обсуждения данного вопроса обусловлена назревшими проблемами, среди которых – слишком строгие действующие критерии гепаторенального синдрома (ГРС), возрастание у пациентов с ЦП числа случаев структурных изменений почек, прежде всего острого тубулярного некроза (ОТН), наличие большого числа случаев острого, но небольшого повышения уровня сывороточного креатинина с неудовлетворительным прогнозом. Кроме того, на поздних стадиях ЦП у пациентов со сниженной мышечной массой оценка функции почек с помощью сывороточного креатинина является неадекватной и диктует необходимость учета не актуального уровня, а его динамики. Цель совещания – изучение возможности включиться

в классификацию почечной дисфункции, применяемую в нефрологии, при ЦП. Предлагаемые диагностические критерии почечной дисфункции при ЦП (уровень D – мнение экспертов):

острое повреждение почек: увеличение сывороточного креатинина на 50 % от исходного или увеличение сывороточного креатинина на $> 26,4$ мкмоль/л за < 48 ч; ГПС 1-го типа – специфическая форма острого повреждения почек;

хроническая болезнь почек (ХБП): клубочковая фильтрация < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев, рассчитанная с помощью формулы MDRD6; ГПС 2-го типа – специфическая форма хронической болезни почек;

острая-на-хроническую болезнь почек (эмпирическое определение): увеличение сывороточного креатинина > 50 % от исходного уровня или увеличение сывороточного креатинина $> 26,5$ мкмоль/л в течение < 48 ч у пациентов с циррозом печени, у которых клубочковая фильтрация < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев, рассчитанная с помощью формулы MDRD6.

Цель исследования – установление частоты и видов ОПП у умерших пациентов с ЦП.

Материал и методы. Проанализированы материалы патологоанатомического исследования 212 умерших пациентов с ЦП (142 – в стационаре

и 70 – вне стационара). Исследование выполнено в Гомельском государственном медицинском университете на базе Гомельской городской клинической больницы № 3, патологоанатомического бюро г. Гомеля, Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз в 2008–2011 гг. Исследование одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета. Группа пациентов с ЦП, умерших в стационарах г. Гомеля, была сформирована в результате ретроспективного анализа 142 протоколов патологоанатомического исследования и медицинских карт стационарных пациентов. Диагноз ЦП был подтвержден при вскрытии, кроме того, учитывались прижизненные клинические данные. Группа пациентов с ЦП, умерших вне стационара, была сформирована в результате ретроспективного анализа 70 протоколов судебно-медицинского исследования. Общие данные пациентов с ЦП представлены в табл. 1.

Умершие в стационаре пациенты имели декомпенсированный ЦП: класс тяжести В – у 17 пациентов (12 %), С – у 125 (88 %). Клинические данные умерших вне стационара отсутствовали.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ видов патологии почек у стационарных и амбулаторных пациентов с ЦП по клиническим и секционным данным (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика умерших пациентов с циррозом печени							
Параметры	n (%)	Me	Q1	Q3	95 % ДИ	min	max
Умершие в стационаре							
Возраст, лет	–	53	44	58	49,9–53,3	28	75
Мужчины	96 (67,6)	53	44	59	49,0–53,5	28	74
Женщины	46 (32,4)	54	47	56	49,8–54,9	19	75
Длительность госпитализации, дн.	142 (100)	6	2	12	7,8–9,9	1	49
Умершие вне стационара							
Возраст, лет	–	53	42	58	47,6–53,3	27	80
Мужчины	39 (55,7)	50	39	58	44,7–52,4	27	67
Женщины	31 (44,3)	54	44	59	48,5–57,2	30	80

Таблица 2

Виды патологии почек у стационарных и амбулаторных пациентов с циррозом печени по клиническим и секционным данным			
Параметры	Стационарные пациенты (n = 142)		Амбулаторные пациенты (n = 70) Секционные данные
	Секционные данные	Клинические данные	
Острый тубулярный некроз, абс. (%; 95 % ДИ)	26 (37,1; 25,9–49,5)	0	70 (49,3; 40,8–57,8)
Хронический пиелонефрит/интерстициальный нефрит, абс. (%)	7 (10,0)	16 (11,3)	8 (5,6)
Гепаторенальный синдром, абс. (%; 95 % ДИ)	0	95 (66,9; 58,5–74,6)	0

Как показал анализ результатов посмертного морфологического исследования, в 96 случаях (45,3 %; 95 % ДИ 38,5–52,3) имел место ОТН, в том числе среди пациентов, умерших в стационаре, – у 70 (49,3 %; 95 % ДИ 40,8–57,8), амбулаторных – у 26 (37,1 %; 95 % ДИ 25,9–49,5). Согласно клиническим данным, основным вариантом ОПП при жизни у стационарных пациентов с ЦП был ГРС – 95 случаев (66,9 %; 95 % ДИ 58,5–74,6). Кроме того, у умерших в стационаре и вне стационара имели место случаи интерстициального нефрита, в том числе установленные при жизни.

Далее проведено сопоставление выявленных на секции случаев ОТН с имеющимися прижизненными данными о патологии почек (рисунок).

Как видно из диаграммы, из 70 пациентов с обнаруженным на аутопсии ОТН у 54 (77 %) при жизни был установлен ГРС, у 11 (16 %) – хронический пиелонефрит/интерстициальный нефрит с наличием или отсутствием азотемии, у 5 (7 %) признаки поражения почек и азотемия отсутствовали.

Следует отметить, что ГРС диагностирован более чем у половины стационарных пациентов с ЦП – в 95 случаях (66,9 %; 95 % ДИ 58,5–74,6). При этом из 95 случаев в 54 (56,8 %; 95 % ДИ 46,3–67,0) на секции были обнаружены признаки ОТН. Фактически такая ситуация отражает интерпретацию азотемии при отсутствии данных морфологического исследования почки в реальной практике: клинически в соответствии с большими критериями International Ascites Club устанавливался ГРС. Новая терминология и критерии ОПП являются более простым инструментом в отношении диагностики почечной дисфункции, в том числе у пациентов с ЦП. Тем не менее, установление формы ОПП – важное условие, которое определяет тактику лечения. Наши данные подтверждают сложность прижизненного разграничения структурного поражения почек (ОТН) и функционального (ГРС). В большинстве случаев у пациентов с 1-м и 2-м типом ГРС на аутопсии при гистологическом исследовании был обнаружен ОТН. Здесь следует обсудить возможности диагностики ОТН. Традиционно выявить ОТН при жизни можно с помощью биопсии почки. На практике в большинстве случаев при наличии ОПП биопсия почки не требуется [2]. Исключением являются ситуации, когда по результатам лабораторных и радиологических исследований исключены причины преренальной и постренальной азотемии, что предполагает повреждение паренхимы почки. Кроме того, расстройства коагуляции, часто выявляемые у пациентов с ЦП, могут быть противопоказанием для чрескожной биопсии почки, делая эту процедуру небезопасной. Другой способ – неинвазивные маркеры повреждения почек (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, цисплатин С, интерлейкин-18, β_2 -микроглобулин и др.) [3]. Также своеобразным клиническим паттерном более глубокого (структурного) повреждения почек является прогрессирование почечной недостаточности и отсутствие эффекта от использования вазоконстрикторов, с чем часто встречаются клиницисты при курации пациентов с декомпенсированным ЦП. Отсутствие ответа на терапию вазопрессорами может использоваться



Рисунок. Установленная при жизни патология почек у пациентов с выявленным на секции острым тубулярным некрозом

для дифференцирования ГРС от ОТН [4]. Тактика лечения в таком случае требует рассмотрения возможности использования почечной заместительной терапии.

Представляет интерес возможность ГРС служить фактором развития ОТН. Что касается роли ГРС в генезе ОТН, четких доказательств, что длительная вазоконстрикция как основа ГРС приводит к некрозу канальцевого эпителия, в литературе не приводится [8].

Проанализированы обстоятельства, которые сопутствовали ОТН. Известна роль сепсиса как причины ОТН [5–7]. В нашем исследовании инфекционные осложнения у стационарных пациентов на секции выявлены в 58 случаях (40,1 %; 95 % ДИ 32,7–49,4). Была предпринята попытка оценить роль инфекций, а также других доступных ретроспективному анализу факторов в развитии ОТН. С этой целью выполнен сравнительный анализ некоторых характеристик пациентов с ЦП с ОТН и без (табл. 3).

Как видно из представленных данных, у больных ЦП с ОТН инфекционные эпизоды суммарно ($\chi^2 = 20,96$), а среди них пневмония ($\chi^2 = 23,90$) обнаруживались статистически значимо чаще ($p < 0,001$) по сравнению с группой без ОТН.

Можно было ожидать, что в группе пациентов с ОТН будет больше случаев кровотечений. Однако при ОТН суммарно верхние гастроинтестинальные кровотечения обнаруживались у пациентов реже ($p = 0,094$), при этом варикозные кровотечения – статистически значимо реже ($\chi^2 = 4,06$, $p = 0,044$). При этом установлено, что пациенты с ОТН в сравнении с пациентами без ОТН более длительно находились в стационаре до развития летального исхода ($p = 0,044$). Анализ обстоятельств случаев кровотечений показал, что из 76 пациентов 34 умерли в первые или вторые сутки после поступления в стационар. Это объясняется

тяжестью кровотечений, а короткий период от начала кровотечения до летального исхода, вероятно, недостаточен для развития ОН. Ранее нами было показано, что у пациентов с фатальными варикозными кровотечениями в сравнении с пациентами без кровотечений длительность госпитализации до развития летального исхода была короткой и реже обнаруживались инфекции [9].

С учетом полученных данных дополнительно проведена оценка степени связи ОН с инфекциями и кровотечениями, для чего выполнен расчет отношения шансов (OR) (табл. 4).

Как показал анализ, шансы такого опасного осложнения, как ОН, у пациентов с ЦП увеличиваются в 5,3 раза (95 % ДИ 2,52–10,93) при инфекционных осложнениях суммарно и в 6,6 раза (95 % ДИ 2,97–14,59) при пневмонии. Шансы ОН у пациентов с варикозным кровотечением ниже по сравнению с пациентами без таковых (OR 0,51; 95 % ДИ 0,26–0,98). Шансы ОН в общей группе пациентов с верхним гастроинтестинальным кровотечением оказались менее 1 (выше

были показаны недостаточно сильные различия их частоты между группами с ОН и без, $p = 0,094$), однако диапазон 95 % ДИ (0,29–1,11) указывает на существующий риск ОН и косвенно – на неоднородность групп (включены пациенты как с минимальными эрозивно-язвенными кровотечениями, когда пациенты могли находиться в стационаре долго и иметь инфекционные осложнения, так и с фатальными варикозными кровотечениями с коротким периодом от начала кровотечения до летального исхода).

У амбулаторных пациентов инфекционные осложнения обнаружены в 24 (34,3 %; 95 % ДИ 23,2–45,4), гастроинтестинальные кровотечения (все варикозные) – в 15 (21,4 %; 95 % ДИ 12,5–32,8) случаях. В связи с отсутствием прижизненных результатов лабораторных и инструментальных методов исследования в данной группе выполнялась лишь оценка степени связи инфекционных осложнений и варикозных кровотечений с ОН (табл. 5).

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями

Таблица 3

Сравнительный анализ стационарных пациентов с острым тубулярным некрозом и без			
Параметры	Пациенты с ОН (n = 70)	Пациенты без ОН (n = 72)	U/ χ^2 (p)
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	53 [46; 58]	54 [44; 59]	232,0 (0,730)
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	47 (67,1)/ 23 (32,9)	49 (68,1)/ 23 (31,9)	0,01 (0,907)
Длительность нахождения в стационаре до летального исхода, дн., Me [Q1; Q3]	7 [2; 12]	4 [1; 10]	2031,5 (0,044)
Всего случаев с инфекциями, абс. (%)	42 (60,0)	16 (22,2)	20,96 (< 0,001)
Пневмония, абс. (%)	38 (54,3)	11 (15,3)	23,90 (< 0,001)
Пиелонефрит, абс. (%)	4 (5,7)	4 (5,6)	(1,000)
Сепсис, абс. (%)	2 (2,9)	0 (0)	(0,241)
Верхнее гастроинтестинальное кровотечение, абс. (%), из них:			
варикозное кровотечение,	36 (51,4)	47 (65,3)	2,80 (0,094)
неварикозное кровотечение	29 (41,4) 7 (10,0)	42 (58,3) 5 (7,0)	4,06 (0,044) (0,362)
Асцит, абс. (%)	58 (82,9)	59 (81,9)	0,02 (0,886)
Прочие, абс. (%)	7 (10,0)	4 (5,6)	(0,363)

Таблица 4

Отношение шансов наличия острого тубулярного некроза у пациентов с циррозом печени, умерших в стационаре				
Патологические изменения	Острый тубулярный некроз			
	есть (n = 70)	нет (n = 72)	p	OR (95 % ДИ)
Инфекционные осложнения (всего), абс. (%)	42 (60,0)	16 (22,2)	< 0,001	5,25 (2,52–10,93)
Пневмония, абс. (%)	38 (54,3)	11 (15,3)	< 0,001	6,59 (2,97–14,59)
Верхнее гастроинтестинальное кровотечение (всего), абс. (%)	36 (51,4)	47 (65,3)	0,094	0,56 (0,29–1,11)
Варикозное кровотечение, абс. (%)	29 (41,4)	42 (58,3)	0,044	0,51 (0,26–0,98)

шансы ОТН увеличены в 4 раза. В отношении варикозных кровотечений и ОТН у амбулаторных пациентов получены данные, аналогичные таковым при анализе стационарных случаев. Смерть пациента с варикозным кровотечением вне стационара указывает на его тяжесть, а меньшее число случаев ОТН при кровотечениях подтверждает роль определенного периода для развития ОТН.

Предположительно, изменения канальцевого эпителия, по нашим данным, связаны с интоксикацией на фоне тяжелых инфекций. Фактически при отсутствии других очевидных причин ОПП ОТН можно считать ассоциированным с инфекциями. Как следствие обнаруживаемого при аутопсии ОТН в группе пациентов с инфекциями в причинах смерти чаще указывалась острая почечная недостаточность (табл. 6).

Анализируя полученные результаты, следует заключить, что при ОПП у пациентов с ЦП в каждом случае необходимо исключить другие очевидные причины, прежде чем диагностировать ГРС. Потенциально у пациентов с ЦП имеется много причин гемодинамического или токсического характера, любая из которых может привести к ОТН, краткосрочный и долгосрочный прогноз при котором значительно отличается от других вариантов ОПП. Так, в одном из последних оригинальных исследований продемонстрировано, что выживаемость спустя 1 и 5 лет после трансплантации печени у пациентов с ОТН в сравнении с пациентами с ГРС была ниже. При этом число случаев ХБП 4-й и 5-й стадии было выше в группе с ОТН (56 % vs 16 %) [4]. В литературе подчеркивается важность выявления ОТН как причины ОПП [10]. Учитывая тот факт, что биопсия почки не может быть рутинным исследованием для диагностики ОТН у пациентов с ЦП, актуальным представляется внедрение неинвазивных маркеров повреждения почек. Так,

в недавней отечественной статье опубликованы положительные результаты использования определения нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина для диагностики диабетической нефропатии и оценки степени повреждения ренальных функций у пациентов с диабетом [11]. Таким образом, внедрение валидированных маркеров повреждения почек у пациентов с ЦП позволит использовать дополнительный инструмент для диагностики и лечения осложнений ЦП.

Выводы:

1. По результатам посмертного морфологического исследования 212 пациентов с ЦП в 96 случаях (45,3 %; 95 % ДИ 38,5–52,3) имел место ОТН, в том числе среди стационарных пациентов – у 70 (49,3 %; 95 % ДИ 40,8–57,8), амбулаторных – у 26 (37,1 %; 95 % ДИ 25,9–49,5).

2. Согласно клиническим данным, основным вариантом ОПП при жизни у стационарных пациентов с ЦП был ГРС – 95 случаев (66,9 %; 95 % ДИ 58,5–74,6). Из 95 случаев установленного при жизни у стационарных пациентов ГРС в 54 (56,8 %; 95 % ДИ 46,3–67,0) на аутопсии были обнаружены признаки ОТН.

3. Из числа 70 пациентов с обнаруженным на аутопсии ОТН у 54 (77 %) при жизни был установлен ГРС, у 11 (16 %) – хронический пиелонефрит/интерстициальный нефрит с наличием или отсутствием азотемии, у 5 (7%) признаки поражения почек и азотемия отсутствовали.

4. Шансы развития ОТН у стационарных пациентов с ЦП увеличиваются в 5,3 раза (95 % ДИ 2,52–10,93, $p < 0,001$) при инфекционных осложнениях суммарно и в 6,6 раза (95 % ДИ 2,97–14,59, $p < 0,001$) на фоне пневмонии. У амбулаторных пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями шансы ОТН увеличиваются в 4 раза (95 % ДИ 1,4–11,3, $p = 0,008$) по сравнению с пациентами с ЦП без инфекций.

Таблица 5

Отношение шансов острого тубулярного некроза у пациентов с циррозом печени, умерших вне стационара

Параметры	Острый тубулярный некроз			
	есть (n = 26)	нет (n = 44)	p	OR (95 % ДИ)
Инфекционные осложнения, абс. (%)	14 (53,8)	10 (22,7)	0,008	3,97 (1,4–11,3)
Варикозные кровотечения, абс. (%)	1 (4,0)	14 (32,0)	0,005	0,09 (0,01–0,70)

Таблица 6

Причины смерти у пациентов с инфекционными осложнениями и без

Причины смерти по заключению эксперта	Пациенты с инфекциями (n = 24)		Пациенты без инфекций (n = 46)		P
	абс.	%	абс.	%	
Острая почечная недостаточность на фоне цирроза печени	18	75	17	37	0,006
Печеночная недостаточность	5	21	16	35	0,350
Кровотечение из варикозных вен	1	4	13	28	0,014

ЛИТЕРАТУРА

1. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis / F. Wong [et al.] // *Gut*. 2011; 60: 702–709.
2. Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Acute renal failure // *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1448–1460.
3. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis / A.A. Qasem [et al.] // *Nephrology*. 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376795>.
4. Moreau R., Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD // *Hepatology*. 2003; 37: 233–243.
5. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome / M.K. Nadim [et al.] // *Liver Transplantation*. 2012; 18: 539–548.
6. Schrier R.W., Wang W. Acute renal failure in sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 159–169.
7. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score / C. Terra [et al.] // *Gastroenterology*. 2005; 129: 1944–1953.
8. Schrier R.W., Shchekochikhin D., Gines P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2625–2628.
9. Jalan R., Gines P., Olson J.C et al. Acute-on-chronic liver failure // *J. Hepatol.* 2012; 57: 1336–1348.
10. Гавриленко Д.И. Бактериальные осложнения у пациентов с циррозом печени // *Лечебное дело*. 2012; 4 (26): 58–63.
11. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О.Н. Василькова [и др.] // *Здравоохранение*. 2014; 11: 48–52.

Поступила 12.01.2015

