

# Оглавление

<b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	5
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1</b>	
<b>ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ</b> .....	8
Введение .....	8
Определение, классификация, диагностика .....	9
Азиатско-Тихоокеанский консенсус: альтернатива или разумное дополнение? .....	14
<b>ГЛАВА 2</b>	
<b>ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ</b> .....	20
Острая почечная недостаточность и острое почечное повреждение: дефиниции и классификации .....	20
Острое почечное повреждение: особенности диагностики при циррозе печени .....	25
Почечная дисфункция у больных циррозом печени .....	30
Гепаторенальный синдром: новые данные.....	32
Биомаркеры диагностики острого повреждения почек у больных циррозом печени .....	36
<b>ГЛАВА 3</b>	
<b>ЛЕЧЕНИЕ</b> .....	42
Градации доказательности и рекомендаций .....	42
Лечение острого повреждения почек .....	42
Лечение гепаторенального синдрома 1-го типа .....	45
Сердечно-легочная дисфункция.....	47
Профилактика и лечение инфекций .....	51
Нарушения гемостаза .....	56

Печеночная энцефалопатия.....	61
Новые возможности лечения печеночной энцефалопатии ...	71
Особенности питания больных циррозом печени.....	72
Сложности и ошибки в лечении цирроза печени.....	76
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	79
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	81

# Диагностика острого повреждения почек и гепаторенальных расстройств

---

## Острая почечная недостаточность и острое почечное повреждение: дефиниции и классификации

Острая почечная недостаточность (ОПН) — известное осложнение декомпенсированного ЦП. Многие годы гепатологи использовали традиционные диагностические критерии ОПН при гепаторенальном синдроме.

В определении ОПН среди нефрологов единство отсутствует, существует не менее 35 вариантов ее критериев [24, 25]. Сложность диагностики ОПН заключается в наличии у почек многоплановых адаптивных реакций и в отсутствии, в отличие от печени, существенного функционального резерва при диффузном структурном повреждении. Нарушение функции почки по тем или иным параметрам проявляется на самой ранней стадии ее повреждения. В то же время нет единого простого, доступного в практической работе, надежного показателя, маркера или системы оценки повреждения функции почек [26]. В качестве такового обычно рассматриваются СК, диурез и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Однако оценка любого из этих показателей не является достаточной для объективной характеристики почечной недостаточности.

Как отмечают ведущие нефрологи, «снижение СКФ не всегда наблюдается даже в случаях тяжелого паренхиматозного повреждения почек, что, например, может иметь место при волчаночном нефрите» [26]. Изменения количества мочи и СКФ, будучи признаками почечной недостаточности, не служат в ряде случаев ни необходимыми, ни достаточными условиями для диагностики почечной патологии [25]. Тем не менее именно эти показатели наиболее распространены для оценки функции почек.

Группой нефрологов и реаниматологов, являющихся экспертами по острой почечной дисфункции (ADQI), в 2002 г. было предложено определение ОПН, которое стало общепринятым: ОПН — это внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации, или объема мочи, или того и другого вместе [28].

При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 мес., может рассматриваться как «острая». Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 сут. Критерием «устойчивости» дисфункции служит ее регистрация в течение 24 ч и более [25]. Традиционно ОПН разделяется на три варианта (фенотипа): 1) преренальная ОПН, являющаяся следствием снижения перфузии почек (шок, падение артериального давления [АД]) при отсутствии гистологических изменений в почках; 2) интратенальная, развивающаяся в результате канальцевого некроза и гломерулонефрита; 3) постренальная, вызванная обструкцией мочевыводящих путей.

Неудовлетворенность имеющимися критериями ОПН привела к появлению ряда классификаций и критериев повреждения почек. Экспертами ADQI в 2004 г. была предложена система стратификации тяжести и исходов ОПН — система критериев RIFLE, т. е. Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность) и два исхода — Loss (потеря функции) и End Stage Kidney Disease (терминальная почечная недостаточность). Три стадии тяжести определяют на основе динамики креатинина сыворотки крови и количества выделяемой мочи. Исходы устанавливаются по продолжительности отсутствия функции почек (табл. 4) [29].

Особую сложность при оценке СК и СКФ в соответствии с классификациями ОПН вызывает понятие исходного, или базального, уровня. Совершенно ясно, что в большинстве случаев он неизвестен. В конечном итоге, после сложных обсуждений, для диагностики ОПН эксперты рекомендовали использовать условное значение СКФ, равное 75 мл/мин/м<sup>2</sup>, и соответствующие величины СК, приведенные в табл. 5 с учетом возраста пациентов [29].

Критерии RIFLE неплохо зарекомендовали себя на практике, хотя при их использовании исследователи натолкнулись на ряд проблем. Основная из них состоит в том, что эти критерии не рассчитаны на применение при первичных заболеваниях почек, таких как гломерулонефриты [25]. Еще в 2004 г. экспертами ADQI и ряда международных нефрологических обществ была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП). ОПП рассматривалось как более широкое понятие, чем ОПН. Термин «острое повреждение почек» призван выразить обратимую природу повреждения органов в большинстве случаев. *ОПП рассматривается как острое снижение функции почек в результате их повреждения, которое вызывает функциональные или структурные изменения в этих органах.* Рабочая группа экспертов различных специальностей, касающихся острых повреждений почек (Acute Kidney Injury Network [AKIN]), в 2007 г. сформулировала определение ОПП и модифицировала критерии RIFLE [30]. Эти изменения следующие:

- 1) к категории «риск» отнесены пациенты с повышением концентрации креатинина в крови, начиная с 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л), даже если это увеличение не достигает 50 % от базового значения;
- 2) устанавливается 48-часовой интервал времени для документирования любого критерия;

**ТАБЛИЦА 4.** Определение и классификации острого повреждения почек

Вариант классификации (критериев)	Стадии ОПП						
	по сывороточному креатинину						
	I	II	III	I	II	III	
<b>AKIN (2007)</b>	Повышение СК $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч, или $\geq 1,5$ раза от исходного уровня в течение 48 ч, или диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч	Повышение СК в 1,5–1,9 раза от исходного или СК увеличился на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) и более	Повышение СК в 2,0–2,9 раза от исходного	Повышение СК в 3,0 раза от исходного или СК увеличился на 353,6 мкмоль/л (4,0 мг/дл) и более с острым повышением не менее чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл)	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч (как критерий «или»)	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за 12 ч (как критерий «или»)	Диурез $< 0,3$ мл/кг/ч за 24 ч и более или анурия 12 ч и более (как критерий «или»)
<b>KDIGO (2012)</b>	Повышение СК $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч, или повышение его значения в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем (если известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч	Повышение СК в 1,5–1,9 раза от исходного или на $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л)	Повышение СК в 2,0–2,9 раза от исходного	Повышение СК в 3,0 раза от исходного или до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) либо начало заместительной почечной терапии (у взрослых)	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за $\geq 12$ ч	Диурез $< 0,3$ мл/кг/ч за $\geq 24$ ч или анурия в течение $\geq 12$ ч
Российские национальные рекомендации (2015)	Быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстра-ренальных повреждающих факторов	Соответствуют критериям KDIGO					

<p>ADQI для ЦП, 2010</p>	<p>Повышение СК <math>\geq 26,5</math> мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или <math>\geq 1,5</math> раза от исходного уровня. Тип 1 ГРС является специфической формой ОПП</p>	<p>Повышение СК <math>\geq 26,5</math> мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или <math>\geq 1,5</math>–2 раза от исходного уровня</p>	<p>Повышение СК более чем в 3 раза от исходного уровня, или <math>\geq 354</math> мкмоль/л (4 мг/дл), или острый подъем <math>&gt; 44</math> мкмоль/л (0,5 мг/дл), или заместительная почечная терапия</p>	<p>– – –</p>
<p>ICA (ICA-AKIN) для ЦП, 2015</p>	<p>Повышение СК <math>\geq 26,5</math> мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или <math>\geq 50</math> % от исходного уровня, который известен или предполагается возможным в последние 7 дней</p>	<p>Повышение СК <math>\geq 26,5</math> мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или <math>\geq 1,5</math>–2 раза от исходного уровня</p>	<p>Повышение СК более чем в 3 раза от исходного уровня, или <math>\geq 354</math> мкмоль/л (4 мг/дл), или острый подъем <math>&gt; 44</math> мкмоль/л (0,5 мг/дл), или заместительная почечная терапия</p>	<p>– – –</p>
<p>RIFLE, 2002</p>	<p>Повышение СК более чем в 1,5 раза (<math>&gt;50</math> %) от исходного уровня в течение 7 дней, или снижение СКФ <math>&gt; 25</math> %, или диурез <math>&lt; 0,5</math> мл/кг/ч за 6 ч</p>	<p>Категория «Риск»: повышение СК более чем в 1,5–2,9 раза от исходного уровня; или диурез <math>&lt; 0,5</math> мл/кг/ч за 6 ч. Категория «Повреждение»: повышение СК в 2,0–2,9 раза от исходного уровня; или снижение СКФ составляет 50–75 %; или диурез <math>&lt; 0,5</math> мл/кг/ч за 12 ч. Категория «Недостаточность»: повышение СК более чем в 3,0 раза от исходного уровня; или снижение СКФ составляет 50–75 %; или СК <math>&gt; 353,5</math> мкмоль/л (4,0 мг/дл) от исходного уровня с острым повышением не менее чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл); или диурез <math>&lt; 0,3</math> мл/кг/ч в течение 24 ч и более; или анурия 12 ч или более</p>	<p>Категория «Риск»: повышение СК более чем в 1,5–2,9 раза от исходного уровня; или диурез <math>&lt; 0,5</math> мл/кг/ч за 6 ч. Категория «Повреждение»: повышение СК в 2,0–2,9 раза от исходного уровня; или снижение СКФ составляет 50–75 %; или диурез <math>&lt; 0,5</math> мл/кг/ч за 12 ч. Категория «Недостаточность»: повышение СК более чем в 3,0 раза от исходного уровня; или снижение СКФ составляет 50–75 %; или СК <math>&gt; 353,5</math> мкмоль/л (4,0 мг/дл) от исходного уровня с острым повышением не менее чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл); или диурез <math>&lt; 0,3</math> мл/кг/ч в течение 24 ч и более; или анурия 12 ч или более</p>	<p>– – –</p>
<p>Общепринятые раннее критерии ОПН при ЦП</p>	<p>Повышение СК на 50 % или более от исходного уровня и достижение его конечного уровня <math>&gt; 133</math> мкмоль/л (1,5 мг/дл)</p>	<p>Не устанавливаются</p>	<p>–</p>	<p>–</p>

Примечание: «повышение СК  $\geq$  ...» означает повышение на указанную величину или большее значение.

## Биомаркеры диагностики острого повреждения почек у больных циррозом печени<sup>1</sup>

Как уже отмечалось в предыдущих разделах, СК и СКФ, будучи важными показателями почечной дисфункции, не совсем точно ее отражают при ЦП и не позволяют прогнозировать развитие почечного повреждения. Однократное измерение СК не позволяет отличить ОПП от ХБП или от преренальной азотемии. Ключевое значение имеет дифференциальная диагностика преренального объем-зависимого ОПП, ГРС-ОПП, с одной стороны, и ОПП с канальцевым некрозом у больных ЦП — с другой. Кроме того, важно оценить прогноз появления и восстановления почечной дисфункции. В последние годы с этой целью стали использоваться новые биомаркеры, отражающие локальное морфологическое поражение почечных структур.

Биомаркеры представляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек в условиях острого повреждения этого органа. Наиболее известные биомаркеры канальцевого некроза — цистатин С, молекула-1 повреждения почек, интерлейкин-18 и НГАЛ. Эти биомаркеры позволяют определить время возникновения, тяжесть, продолжительность существования повреждения, выявить его этиологию. Рост концентрации креатинина сыворотки крови отмечается существенно позднее [24, 25].

*Сывороточный цистатин С* — эндогенный ингибитор цистеиновой протеиназы с низким молекулярным весом. Как эндогенный маркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты по сравнению с СК. При ОПП цистатин С определяется в моче и может быть инструментом количественной оценки тяжести канальцевых нарушений. При ОПП цистатин С мочи позволяет с высокой достоверностью предсказать дальнейшую потребность в заместительной почечной терапии. В то же время в целом не выявлено диагностических преимуществ цистатина С перед СК, за исключением случаев СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при наличии асцита [37]. В соответствии с руководством KDIGO комбинация цистатина С и СК дает хорошие результаты в подтверждении диагноза ХБП.

*Молекула-1 поражения почек* — трансмембранный гликопротеин 1-го типа, который в норме присутствует в почечной ткани в минимальном количестве. В то же время в ряде работ продемонстрировано значительное увеличение его присутствия в клетках проксимальных почечных канальцев в ответ на ишемическое или нефротоксическое острое поражение почек [42]. Таким образом, молекула-1 повреждения почек служит ранним неинвазивным биомаркером для острого поражения почек, связанного с повреждением проксимальных почечных канальцев.

<sup>1</sup> Раздел написан совместно с Л.А. Гавриленко.

По последним данным, исследователи не находят в показателях молекулы-1 повреждения почек специфичности при различных вариантах ОПП [37].

Экспериментальные исследования показали, что *интерлейкин-18*, будучи провоспалительным цитокином и, возможно, медиатором поражения канальцев, может продуцироваться в проксимальных канальцах и определяться в моче больных с ишемическим ОПП [24]. Недостаток этого маркера — его неспецифичность.

*Белок L-FABP* (печеночная фракция белка, связывающего жирные кислоты, — liver-type fatty acid binding protein) экспрессируется в эпителии проксимальной части канальцев. Белок L-FABP в моче служит показателем повреждения митохондрий канальцев при ОПП и ХБП.

*Остеопонтин* представляет собой гликопротеид, один из основных неколлагеновых белков костной ткани, имеющий значение при повреждении тканей и участвующий в регуляции продукции цитокинов. Сывороточный остеопонтин служит предиктором ранней смертности у критических больных независимо от причины ОПП. Остеопонтин в моче повышается при остром канальцевом некрозе и может быть показателем обратимости ОПП после трансплантации почки.

В последние годы также изучаются другие новые биомаркеры почечного повреждения:  $\beta_2$ M (почечный  $\beta_2$ -микроглобулин); кластерин (аполипопротеин, син.: димерный кислый гликопротеин, репрессируемый тестостероном маркер простаты-2, сульфатированный гликопротеин-2 и ингибитор лизиса, опосредованного комплементом); TLRs (клеточные рецепторы toll-like типа); TTF3 (trefoil factor 3); CCL2 (C-C motif ligand 2) или MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 — monocyte chemoattractant protein 1) — цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов ( $\beta$ -хемокинов), наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих; кальбиндин-D9k (кальций-связанный белок семейства S100) и другие [41–45].

Особое внимание в последние годы уделяется такому маркеру ОПП, как НГАЛ, который принадлежит к семейству более чем 20 секретируемых белков родственной структуры. Впервые НГАЛ был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и, соответственно, был назван, как оказалось в дальнейшем, не совсем удачно. Более детальные исследования показали, что хотя НГАЛ действительно выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в различных типах их клеток. У НГАЛ много важных функций. Прежде всего он компонент острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных; 2) противодействие бактериальным инфекциям.

НГАЛ экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, как полагается, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления, а также при ишемии, неопластической пролиферации, в тканях, подверженных инволюции (деградации). При стрессе НГАЛ активно синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками



предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов. НГАЛ принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой — в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур. В комплексе с микробными сидерофорами НГАЛ оказывает бактериостатическое действие и тормозит развитие инфекций. Показано, что при ОПП происходит быстрое и массовое повышение (в 1000 раз) синтеза мРНК, кодирующей НГАЛ, в восходящем колене петли Генле и в собирательных трубках.

При повреждении почечных канальцев происходит повышение уровня НГАЛ как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз).

Уровни НГАЛ в сыворотке (или плазме) крови (с-НГАЛ) и в моче (м-НГАЛ) тесно коррелируют как друг с другом, так и с тяжестью ренальных нарушений. Считается, что именно уровень м-НГАЛ особенно высок после ишемических ренальных повреждений, тяжесть которых достаточна для того, чтобы вызвать: 1) ОПП; 2) острый тубулярный некроз; 3) острую тубулоинтерстициальную нефропатию [42].

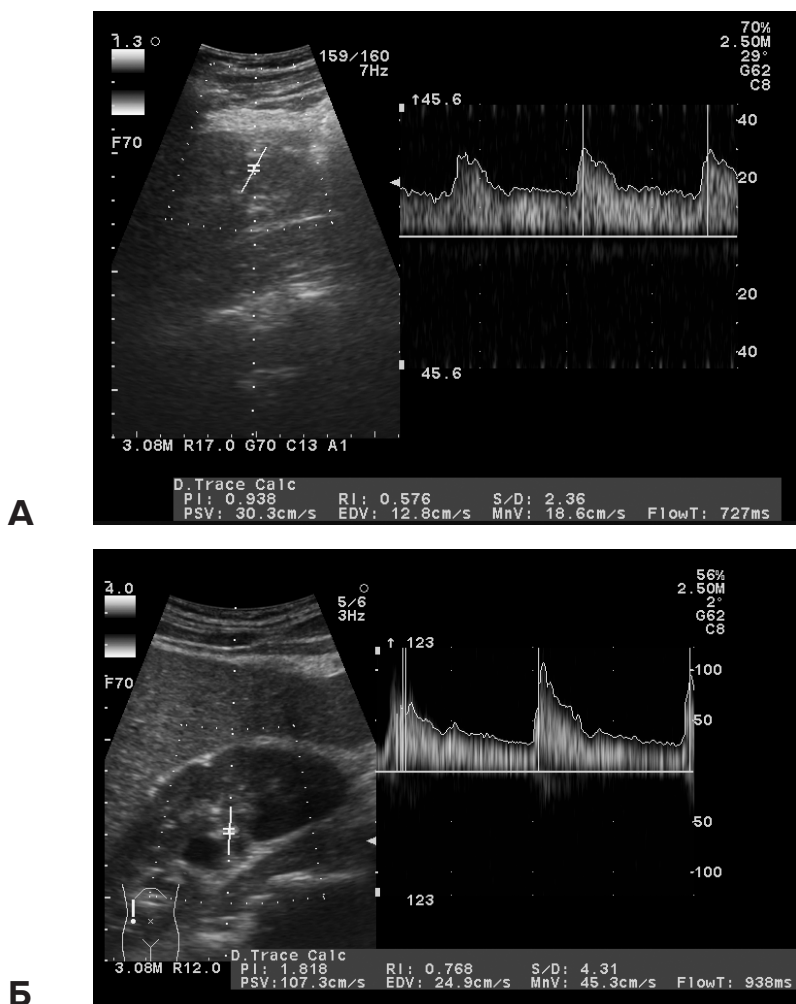
По данным метаанализа, посвященного изучению диагностических возможностей НГАЛ, установлено: 1) уровни НГАЛ являются диагностическими и прогностическими по отношению к ОПП; 2) уровни с-НГАЛ и м-НГАЛ имеют сходное диагностическое и прогностическое значение; 3) для рутинного измерения НГАЛ с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень (точка cut-off), составляющий 150 нг/мл [43].

Диагностическая ценность НГАЛ заключается в том, что это ранний прогностический маркер повреждения почечных канальцев. При различных критических состояниях уровень НГАЛ возрастает за 24–72 ч до появления общепринятых клинических признаков ОПП [42].

Важное значение имеет мониторинг с-НГАЛ после трансплантации почки. При восстановлении почечных функций наблюдается быстрое снижение уровня с-НГАЛ. При медленном снижении или повышении с-НГАЛ развиваются осложнения, причем их тяжесть можно оценить по уровню показателя. Высокие значения с-НГАЛ свидетельствуют также об отсроченной функции трансплантата и необходимости диализа.

Одно из последних исследований, посвященных оценке диагностической возможности НГАЛ как маркера ОХПеН, проведено под эгидой исследования CANONIC и EASL CLIF Consortium. Установлено, что у больных ОХПеН значение м-НГАЛ служит независимым предиктором ОХПеН. Уровень с-НГАЛ при ОХПеН хотя и статистически значимо, но в меньшей степени отличался от такового без этой патологии, чем м-НГАЛ [44].

По нашим предварительным данным, диагностическая значимость уровня НГАЛ возрастает при комбинации оценки этого показателя с величиной индекса резистентности внутривисцеральных артерий, определенного при ультразвуковом доплеровском исследовании (рис. 6). В рекомендациях Европейской федерации



**РИС. 6.** Допплеровское ультразвуковое исследование в оценке почечного кровотока. (А) Допплерограмма, полученная при триплексном исследовании междолевой артерии почки у пациента с нецирротическим фиброзом печени и портальной гипертензией при препеченочном блоке;  $RI = 0,576$ , скорость кровотока = 30,3 см/с, т. е. оба показателя в пределах нормы; норморкинетический тип кровообращения с нормальным сердечным выбросом. (Б) Аналогичное доплерографическое исследование у пациента с декомпенсированным циррозом печени;  $RI = 0,768$  — умеренное повышение показателя, скорость кровотока = 107,3 см/с, т. е. резко повышена, имеется гиперкинетический тип кровообращения, в случае прогрессирования имеющихся изменений возможно развитие гепаторенального синдрома:

RI — индекс резистентности.