

Патология почек при циррозе печени

М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.¹, Н.Б. Волошина, д.м.н., проф.¹, Н.Л. Шайде²

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61

Поражение почек у больных циррозом печени значительно ухудшает прогноз заболевания. В статье представлены диагностические критерии хронической болезни почек, острой болезни почек, острого повреждения почек и методы их лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, острое повреждение почек

В среднем у 5–7% больных циррозом печени различной этиологии ежегодно наблюдается декомпенсация заболевания [1–3]. Декомпенсированный цирроз печени – заболевание с мультиорганной (системной) дисфункцией. Декомпенсированной стадии заболевания предшествует стадия компенсации (асимптомная стадия), когда клинические симптомы заболевания отсутствуют. Средняя продолжительность жизни пациентов с компенсированной стадией заболевания – 12 лет. Существуют три стадии компенсированного цирроза печени:

- стадия 0: отсутствуют признаки портальной гипертензии и варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), измерение жесткости печени (liver stiffness measurement, LSM) > 15 , но < 20 или давление в воротной вене > 5 , но < 10 мм рт. ст.;
- стадия 1: ВРВП отсутствуют, определяется значимая портальная гипертензия – LSM ≥ 20 или давление в воротной вене ≥ 10 мм рт. ст.;
- стадия 2: имеют место ВРВП и значимая портальная гипертензия.

Декомпенсация цирроза печени (симптомная стадия) характеризуется на-

личием клинических признаков заболевания, средняя продолжительность жизни не превышает двух лет. Манифестация декомпенсированного заболевания часто сопровождается кровотечением из ВРВП. Конечная стадия декомпенсации цирроза печени характеризуется развитием рефрактерного асцита, печеночной энцефалопатии или желтухи, почечной недостаточности, присоединением инфекции [1, 3, 4]. О функциональном состоянии почек судят по уровню креатинина крови и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Критерии почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени были определены более 30 лет назад и базировались на уровне креатинина $\geq 1,5$ мг/дл, что соответствовало показателю СКФ ≤ 40 мл/мин/1,73 м². Важно, что у пациентов с заболеваниями печени даже незначительное увеличение уровня креатинина крови может вызывать заметное снижение СКФ. Тем не менее диагноз почечной дисфункции при заболеваниях печени все еще основан на показателях креатинина крови [5, 6]. В случае повышения уровня креатинина крови и снижения СКФ у пациентов с заболеванием печени

необходимо исключить хроническую болезнь почек (ХБП), острую болезнь почек (ОБП), острое повреждение почек (ОПП) или их сочетание (табл. 1). Цирроз печени может сопровождаться ХБП, обусловленной сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом, артериальной гипертензией и/или такими заболеваниями почек, как IgA-нефропатия, вирусная гломерулопатия.

Распространенность ХБП у пациентов с циррозом печени до сих пор не изучена. Диагноз ХБП основывается на снижении СКФ на протяжении трех и более лет (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). СКФ рассчитывается по формулам, учитывающим уровень креатинина, наличие (отсутствие) признаков повреждения почечной паренхимы (протеинурия, гематурия, аномальные значения ультрасонографии). Стадия ХБП определяется исходя из уровня снижения СКФ [7–9].

Критерием ОБП служит повреждение почек, зафиксированное в течение менее трех месяцев: СКФ снижается менее 60 мл/мин/1,73 м², или на 35% и более, либо уровень креатинина увеличивается на 50% и более за указанный промежуток времени.

В настоящее время вместо термина «острая почечная недостаточность» используется термин «острое повреждение почек», предложенный экспертами Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [10, 11]. При ОПП не отмечается каких-либо структурных изменений почек. Диагноз основан на увеличении уровня

креатинина сыворотки крови в 1,5 раза по сравнению с исходным (если это известно или предполагается, что увеличение уровня произошло в течение предшествующих семи дней, или абсолютное увеличение уровня креатинина на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) и более – на протяжении двух дней).

Следует подчеркнуть, что диагностика ОПП, согласно критериям KDIGO, может базироваться как на уровне креатинина сыворотки крови, так и на объеме выделяемой мочи. То есть, исходя из данных критериев, диагноз ОПП правомерен и при объеме мочи менее 0,5 мл/кг/ч за шесть часов [11–13]. Однако, согласно новому консенсусу Международного асцитического клуба (International Ascites Club), объем мочи не учитывается при диагностике ОПП у больных циррозом печени. Это объясняется тем, что больные циррозом печени с асцитическим синдромом часто страдают олигурией с выраженной задержкой натрия, несмотря на относительно нормальную СКФ, объем мочи у них может повышаться на фоне применения диуретиков [14].

Новая система разделения ОПП на стадии основана на процентном увеличении уровня креатинина сыворотки крови у больных циррозом печени по сравнению с базовым уровнем (начальная стадия) либо при пиковом значении креатинина во время госпитализации в случае прогрессирующего ОПП (пиковая стадия). У пациентов с циррозом печени значение креатинина в течение последних трех месяцев, до его повышения, следует рассматривать как базовое. Согласно критериям KDIGO, стадия 1 соответствует увеличению креатинина на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) и более, или в 1,5–2 раза от базового. Стадия 2 ОПП соответствует увеличению уровня креатинина сыворотки крови более чем в два раза, но менее чем в три раза. Стадия 3 верифицируется при увеличении уровня креатинина более чем в три раза (табл. 2) [11].

Как показали результаты недавних исследований, у пациентов с циррозом печени со стадией 1 ОПП эффективность терапии зависит от уровня креатинина сыворотки крови. Его увеличение более чем на 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л) ассоциируется с худшим прогнозом [15–17]. В отличие от системы KDIGO эксперты Международного асцитического

Таблица 1. Дефиниции заболеваний почек у пациентов с циррозом печени

Дефиниции	Нарушение функции	Структурные изменения
Острое повреждение почек	Увеличение уровня креатинина $\geq 50\%$ в течение семи дней, или $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) на протяжении двух дней	Критерии отсутствуют
Острая болезнь почек	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение менее трех месяцев, или снижение СКФ $\geq 35\%$ в течение менее трех месяцев, или увеличение уровня креатинина $\geq 50\%$ в течение менее трех месяцев	Повреждение почек в течение менее трех месяцев
Хроническая болезнь почек	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение трех и более месяцев	Повреждение почек на протяжении трех и более месяцев

Таблица 2. Стадии острого повреждения почек у больных циррозом печени

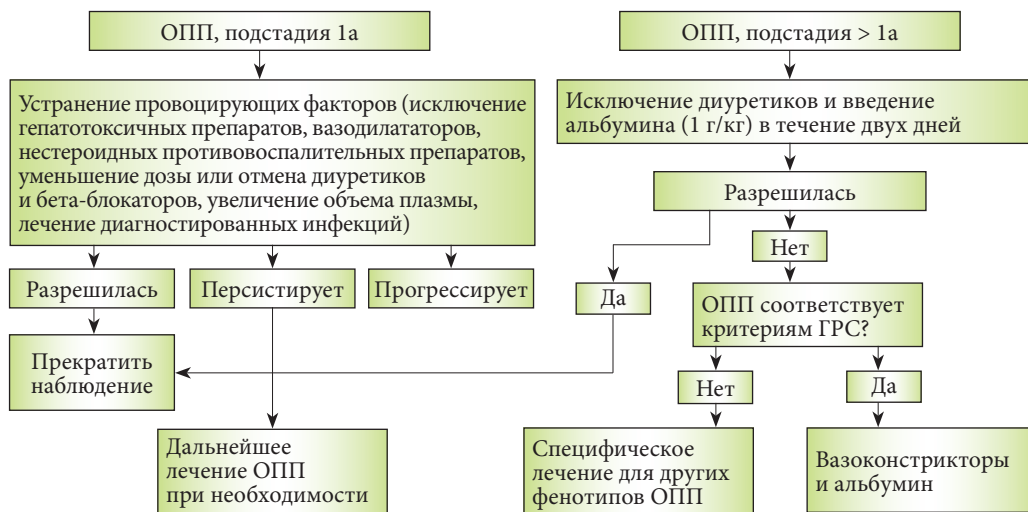
Стадия/подстадия	Дефиниции
1	Повышение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л), или в 1,5–2 раза по сравнению с базовыми показателями
1a	Уровень креатинина $< 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)
1b	Уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)
2	Увеличение уровня креатинина более чем в два, но менее чем в три раза по сравнению с базовым
3	Повышение креатинина более чем в три раза по сравнению с базовым, или уровень креатинина $\geq 4,0$ мг/дл (353,6 мкмоль/л) с резким увеличением $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии

ческого клуба предложили разделять стадию 1 на подстадии 1a (креатинин $< 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)) и 1b (креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л)) [14].

С учетом системы стадирования и результатов нескольких проспективных исследований был предложен новый алгоритм лечения ОПП у пациентов с циррозом печени (рисунок) [14]. При подстадии 1a (увеличение уровня креатинина до значений менее чем 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)) в некоторых случаях достаточно устранить провоцирующие факторы: отменить гепатотоксические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, уменьшить дозу или отменить диуретики и бета-блокаторы, увеличить объем плазмы, пролечить диагностированные инфекции. Но уже с подстадии 1b кроме полной отмены диуретических препаратов рекомендовано вводить альбумин из расчета 1 г на 1 кг веса больного на протяжении двух дней. Если после двухдневного лечения признаки ОПП сохраняются, необходимо исключить наличие у пациента гепаторенального синдрома (ГРС) или других видов ОПП. У больных циррозом печени могут наблюдаться все виды ОПП – преренальное, ГРС, ренальное, острое тубулярное, постренальное повреждение [8]. Не-

обходимо дифференцировать ГРС от острого тубулярного некроза. Конечно, возможно разграничение различных вариантов повреждения с помощью пункционной биопсии почек. В отличие от острого тубулярного некроза при ГРС отсутствуют морфологические изменения в почках. Поскольку биопсия почки редко проводится при ОПП, в настоящее время предлагают использовать биомаркеры. Для дифференциальной диагностики между острым тубулярным некрозом и ГРС целесообразно определять в моче липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов. Концентрация этого белка в моче и крови значительно повышается в первые часы после развития ОПП. Подобный анализ позволяет быстро установить диагноз и назначить адекватную терапию. Скорее всего этот тест в будущем получит широкое распространение в клинической практике [18–22].

Экспертами Международного асцитического клуба классификация ГРС была пересмотрена. Сегодня выделяют два типа ГРС. Тип 1 соответствует ГРС-ОПП, тип 2 подразумевает нарушение функции почек, соответствие критериям ГРС, но не ОПП (не-ОПП-ГРС). Согласно критериям Международного асцитического клуба, ГРС-ОПП возникает только при наличии у больных



Алгоритм наблюдения и лечения больных циррозом печени с острым почечным повреждением

NB

Диагностические критерии ГРС-ОПП, предложенные экспертами Международного асцитического клуба

- ✓ Наличие асцита у пациентов с циррозом печени
- ✓ Диагностика ОПП, согласно критериям Международного асцитического клуба (увеличение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) на протяжении 48 часов, или $\geq 50\%$ за семь дней)
- ✓ Отсутствие ответа на протяжении двух дней после отмены мочегонных препаратов и использования альбумина в дозе 1 г на 1 кг веса пациента
- ✓ Отсутствие признаков шока
- ✓ Отсутствие текущего или недавнего лечения нефротоксичными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, контрастные средства, содержащие йод, и т.д.)
- ✓ Отсутствие признаков структурного повреждения почек, а именно протеинурии (> 500 мг/сут, микрогематурии (> 50 эритроцитов в поле зрения), изменений по данным ультрасонографии почек)

декомпенсированным циррозом печени асцита и признаков ОПП (увеличение уровня креатинина на $0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) и выше на протяжении 48 часов, или на 50% и более на протяжении семи дней). При диагностике

ГРС-ОПП необходимо исключить шок, органическое поражение почек (отсутствие протеинурии и микрогематурии и структурных изменений почек по данным ультрасонографии), доказать отсутствие в анамнезе приема в бли-

жайшее время нефро- и гепатотоксических препаратов, улучшение в течение двух дней после отмены диуретических средств и назначения альбумина в дозе 1 г на 1 кг веса пациента [14, 23].

Всем пациентам с ГРС-ОПП со стадией выше 1а необходимо незамедлительно назначить вазоконстрикторы и альбумин с госпитализацией в палату интенсивной терапии. Препаратом выбора из вазопрессоров является терлипрессин (Реместип). Препарат повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул в большей степени в брюшной полости, уменьшает кровоток в гладкомышечных органах и печени, снижает давление в портальной системе. Препарат можно вводить внутривенно болюсно (1 мг каждые 4–6 часов) или непрерывно внутривенно, 2 мг/сут. Если через два дня лечения уровень креатинина снижается менее чем на 25% пикового, дозу терлипрессина следует увеличить до максимальной – 12 мг/сут. При недоступности терлипрессина его можно заменить норадреналином. Если недоступны оба препарата, можно использовать мидодрин и октреотид, хотя их эффективность ниже. Одновременно с вазопрессорами вводится 20%-ный раствор альбумина, его суточная доза – 20–40 г. Для предупреждения перегрузки кровообращения целесообразно измерять центральный объем крови с титрованием дозы альбумина [24–29]. Профилактика ГРС основана на введении раствора альбумина пациентам с асцитическим синдромом, у которых не исключен риск развития спонтанного бактериального перитонита. В случае его верификации альбумин вводят из расчета 1,5 мг на 1 кг веса, на третий день от постановки диагноза – в дозе 1 мг на 1 кг веса пациента [30, 31].

Кроме того, в качестве профилактики спонтанного бактериального перитонита и развития на его фоне ГРС-ОПП используют норфлоксацин 400 мг/сут. ●

Литература

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 2. P. 406–460.
2. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // J. Hepatol. 2006. Vol. 44. № 1. P. 217–231.
3. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 2. P. 241–242.
4. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 7. P. 1426–1437, 1437.e1–9.
5. 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. № 1. P. 164–176.

6. Piano S., Romano A., Di Pascoli M., Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. Suppl. 1. P. 116–122.
7. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. № 4. P. 605–613.
8. Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 2064–2077.
9. Salerno F., Gerbes A., Ginès P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Gut.* 2007. Vol. 56. № 9. P. 1310–1318.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012, 2013.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin. Pract.* 2012. Vol. 120. № 4. P. c179–184.
12. 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. № 2. P. R31.
13. Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A. et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* 2012. Vol. 16. № 1. P. R23.
14. Angeli P., Ginès P., Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 4. P. 968–974.
15. Fagundes C., Barreto R., Guevara M. et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 3. P. 474–481.
16. Piano S., Rosi S., Maresio G. et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 3. P. 482–489.
17. Huelin P., Piano S., Solà E. et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 438–445.e5.
18. Fagundes C., Pépin M.N., Guevara M. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. № 2. P. 267–273.
19. Belcher J.M., Sanyal A.J., Peixoto A.J. et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. № 2. P. 622–632.
20. Barreto R., Elia C., Solà E. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 1. P. 35–42.
21. Puthumana J., Ariza X., Belcher J.M. et al. Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 7. P. 1003–1013.e3.
22. Huelin P., Elia C., Solà E. et al. New diagnostic algorithm of acute kidney injury in cirrhosis that includes categorization of stage 1 and assessment of urine NGAL. Relevance for the differential diagnosis and clinical outcomes // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. № 10. P. S10–11.
23. Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A. et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 5. P. 702–709.
24. Moreau R., Durand F., Poynard T. et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. № 4. P. 923–930.
25. Ortega R., Ginès P., Uriz J. et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. № 4. Pt. 1. P. 941–948.
26. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1360–1368.
27. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
28. Cavallin M., Kamath P.S., Merli M. et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial // *Hepatology.* 2015. Vol. 62. № 2. P. 567–574.
29. Cavallin M., Piano S., Romano A. et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study // *Hepatology.* 2016. Vol. 63. № 3. P. 983–992.
30. Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F. et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150. № 7. P. 1579–1589.e2.
31. Rodríguez E., Elia C., Solà E. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 5. P. 955–961.

Renal Failure with Cirrhosis of the Liver

M.F. Osipenko, MD, PhD, Prof.¹, N.B. Voloshina, MD, PhD, Prof.¹, N.L. Shayde²

¹ Novosibirsk State Medical University

² Novosibirsk City Clinical Hospital № 12

Contact person: Marina F. Osipenko, ngma@bk.ru

Renal damage in patients with liver cirrhosis significantly worsens the prognosis of the disease. The article provides the diagnostic criteria of chronic renal disease, acute renal disease, acute renal damage and methods of their treatment.

Key words: liver cirrhosis, chronic renal disease, acute renal disease, acute renal damage