

*На правах рукописи*

**ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА**

**РОЛЬ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЛЕТАЛЬНЫХ  
ИСХОДАХ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

**3.1.18. Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Казань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Карзакова Луиза Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

**Булатова Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, профессор

**Дуданова Ольга Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней и гигиены, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 и на сайте <https://kazangmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Цирроз печени (ЦП) является терминальной стадией большинства хронических заболеваний печени и ассоциируется с развитием различных жизнеугрожающих состояний и высоким риском смерти больных. Летальные исходы в основном связаны с развитием клинической декомпенсации ЦП (Moon A.M., 2020), приводящей в 20–70% случаев к развитию почечной дисфункции, основными проявлениями которой являются острое почечное повреждение (ОПП), гепаторенальный синдром (ГРС) и почечная форма идентифицированного относительно недавно осложнения, называемого «Острая на хроническую» печеночная недостаточность» (ОХПН) (Simbrunner B. et al., 2021). Анализ известных литературных данных свидетельствует о вариативности проявлений почечных дисфункций, а также большом диапазоне колебаний показателей их распространенности и летальных исходов при ЦП (Desai A.P. et al., 2020; Huelin P. et al., 2017), что определяет актуальность темы исследования, нацеленной на изучение роли почечной дисфункции в летальных исходах ЦП.

### Степень разработанности темы исследования

Известно, что основными проявлениями почечной дисфункции у пациентов с ЦП являются ОПП и ГРС. ГРС делят на ГРС-ОПП и ГРС-не ОПП (Angeli P. et al., 2019; Wong F., 2016). В составе ГРС-не ОПП выделяют ГРС-ХБП (ХБП – Хроническая болезнь почек) и ГРС-ОБП (ОБП – Острая болезнь почек). Почечная дисфункция может быть одним из проявлений ОХПН, встречающейся при тяжелой декомпенсации ЦП (Sarin S.K. et al., 2009). Данный синдром в отличие от хронической печеночной недостаточности или декомпенсированного ЦП характеризуется быстрым ухудшением состояния, приводящим к печеночной и /или внепеченочной полиорганной недостаточности с высокой краткосрочной смертностью (Kumar R. et al., 2020). Почечная дисфункция, возникающая у пациентов с ОХПН, проявляется ОПП. ГРС-ОПП и ОПП в рамках ОХПН являются специфическими, функциональными видами ОПП, вызванными исключительно патологией печени (Gupta K. et al., 2021). В основе их развития лежат спланхическая вазодилатация и гиперцитокинемия, что подтверждается данными исследований целого ряда авторов, свидетельствующими об участии в патогенезе почечных дисфункций при ЦП провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 (Albillos A. et al., 2014; Wree A. et al., 2018). Не столь очевидна роль адаптивного иммунитета в развитии почечных дисфункций у пациентов с ЦП, что требует изучения этого вопроса. Известен высокий уровень летальных исходов ЦП в случае его осложнения ГРС-ОПП и ОХПН с ОПП. Что касается данных о летальных исходах при различных видах почечной дисфункции у пациентов с ЦП, они весьма малочисленны (Desai A.P. et al., 2020; Huelin P. et al., 2017). К тому же в ранее проведенных исследованиях рассматривались лишь отдельные виды почечных дисфункций и отсутствуют работы по одномоментному изучению влияния всех известных к настоящему времени видов почечной дисфункции на госпитальную летальность при ЦП.

**Цель исследования** - изучить распространенность различных видов почечной дисфункции у больных с острой декомпенсацией ЦП и уточнить их значение в прогнозировании летальных исходов у госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность почечной дисфункции при острой декомпенсации ЦП.
2. Исследовать связь летальных исходов у госпитализированных с острой декомпенсацией ЦП пациентов с демографическими показателями, этиологическими вариантами и осложнениями ЦП.
3. Оценить показатели летальных исходов при различных видах почечной дисфункции у пациентов с острой декомпенсацией ЦП.
4. Охарактеризовать особенности адаптивного иммунного ответа и показатели содержания основных цитокинов у пациентов с ЦП при его острой декомпенсации и развитии почечной дисфункции, связанной с ГРС-ОПП и почечной формой ОХПН.
5. Выяснить характер взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями функционального состояния печени, почек и госпитальной летальностью; разработать модель прогнозирования летального исхода у пациентов с острой декомпенсацией ЦП.

#### **Научная новизна исследования**

Получены новые данные о распространенности различных видов осложнений и причин летальных исходов при острой декомпенсации ЦП. Показано, что почечная дисфункция является наиболее распространенным осложнением острой декомпенсации ЦП, обнаруживаясь у 17,5% госпитализированных пациентов, а среди различных видов почечной дисфункции наиболее часто встречаются преренальное ОПП (у 7,7%) и почечная форма ОХПН (у 6,62%). Охарактеризованы показатели и структура госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией ЦП. Почечная дисфункция развивалась в 55% случаев с летальными исходами. Максимальные показатели летальности установлены при ОПП, связанных с острым тубулярным некрозом (ОТН) (85,7%), ГРС (71,4%), ОХПН (71,4%).

Впервые установлены предикторы госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией ЦП и разработана математическая модель, включающая показатели содержания в крови креатинина, билирубина, альбумина и фибриногена, позволяющая прогнозировать наступление летального исхода у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией ЦП пациентов.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В проведенной работе продемонстрирован системный подход к прогнозированию госпитальной летальности у пациентов с декомпенсацией ЦП, предусматривающий использование лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, почек и системы гемостаза.

Разработанная математическая модель прогнозирования летального исхода у госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов позволяет оценивать вероятность риска смерти у конкретного пациента и решать вопрос об очередности проведения трансплантации печени среди пациентов, входящих в лист ожидания.

Обосновано участие механизмов адаптивного иммунитета в развитии острой декомпенсации ЦП и почечной дисфункции, ассоциированной с ГРС и ОХПН, что открывает перспективы для научных исследований по изучению возможности применения у пациентов с данной патологией иммуотропных фармакологических средств, направленных на восстановление активности Т-системы иммунитета и снижение уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4).

### **Методология и методы исследования**

На основе поставленных цели и задач были определены этапы и методы исследования. Первый этап включал ретроспективное изучение историй болезни у получивших стационарное лечение по поводу острой декомпенсации ЦП 634 пациентов, которые были разделены на две группы – группу выживших и группу умерших. Лабораторные показатели пациентов, коррелирующие со смертельным исходом, были подвергнуты ROC-анализу и бинарному логистическому регрессионному анализу с целью разработки математической модели прогнозирования летального исхода ЦП. Второй этап заключался в одномоментном исследовании – изучении особенностей адаптивного иммунитета и цитокинового профиля у 112 пациентов с острой декомпенсацией ЦП (без почечной дисфункции) и 25 пациентов с почечной дисфункцией. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с группами обследованных пациентов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При острой декомпенсации ЦП в структуре осложнений почечная дисфункция составляет 47,4%, среди различных видов которой преренальное ОПП и почечная форма ОХПН являются наиболее часто встречающимися причинами летальных исходов.

2. Доказано, что почечные дисфункции – ГРС-ОПП, ОПП, связанное с ОХПН, а также ОПП, развившееся на фоне ОТН, отличаются максимальными показателями летальности среди всех причин летальных исходов при острой декомпенсации ЦП.

3. Выявлены особенности в иммунном ответе у пациентов с ЦП при наличии почечной дисфункции (ГРС-ОПП, ОПП, связанное с ОХПН), проявляющиеся в депрессии потенциала Т-клеточного иммунного ответа на фоне повышения уровня противовоспалительного цитокина – ИЛ-4.

4. Разработанная математическая модель позволяет предсказать неблагоприятный исход у пациентов с острой декомпенсацией ЦП при наличии таких факторов риска, как повышение уровней сывороточного креатинина, билирубина и снижение содержания альбумина, фибриногена.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Репрезентативность групп исследования (634 пациента на первом этапе, 137 пациентов и 30 здоровых лиц на втором этапе исследования), использование комплекса стандартных методик обследования пациентов гепатологического профиля в сочетании с показателями адаптивного иммунитета, содержания цитокинов в периферической крови, всесторонний анализ обширного фактического материала, использование адекватных приемов статистического анализа позволяют считать полученные в ходе исследования результаты научно достоверными.

Основные положения, вытекающие из результатов проведенного исследования, были доложены на конференциях различного уровня: Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ЧГУ им. И.Н. Ульянова и ее основателю профессору К.В. Маркову (Чебоксары, 2019), Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы фундаментальной и клинической медицины: традиции и инновации», посвященной 60-летию БУ «Центральная городская больница» МЗ ЧР (Чебоксары, 2020); Научно-практической конференции с международным участием «Приволжский форум терапевтов» (Чебоксары, 2022); 17-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2022); Научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова и 45-летию Городской клинической больницы № 1 (Чебоксары, 2022); X Юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции «Современные технологии лечения и реабилитации» (Чебоксары, 2023).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования в виде практических рекомендаций внедрены в клиническую практику гастроэнтерологических и терапевтических отделений БУ «Вторая городская больница» Минздрава Чувашии, БУ «Республиканская клиническая больница» и БУ «Центральная городская больница» Минздрава Чувашии, а также в обучение студентов, ординаторов по специальности «Терапия», врачей на кафедре факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

### **Личное участие автора**

Автором были сформулированы цель, задачи исследования, проведены ретроспективное изучение историй болезни, протоколов патологоанатомических вскрытий и отбор в группы одномоментного исследования пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу острой декомпенсации ЦП. Автор лично анализировала полученные результаты, определила новизну полученных результатов, сформулировала выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

### **Публикации**

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 изданиях: 5 работ в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ (в том числе 2 – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация включает: введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение и список литературы. Диссертация содержит материал, описанный на 144 страницах машинописного текста, 11 рисунков, 32 таблицы и список литературы из 19 отечественных и 174 иностранных источников.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

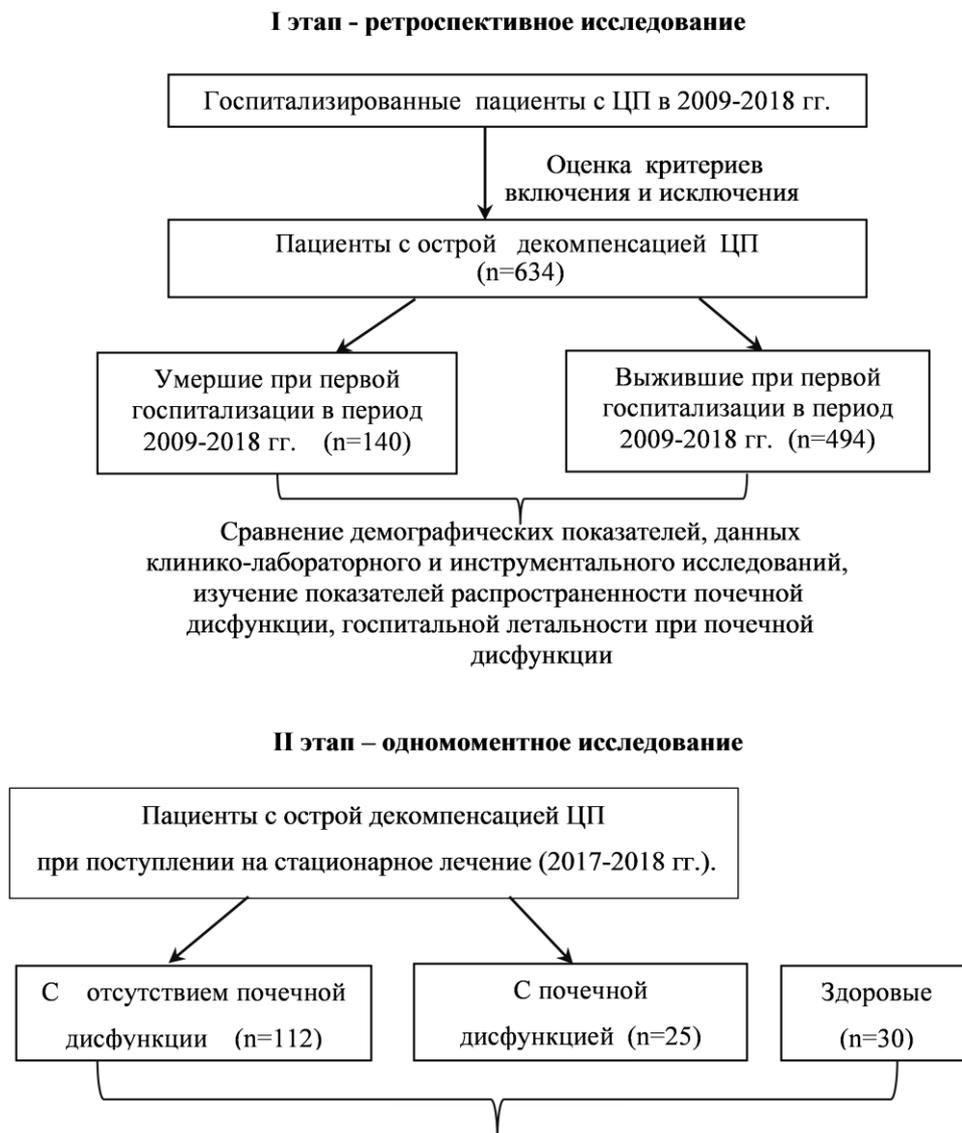
Первый этап включал ретроспективное изучение клинико-эпидемиологических показателей у 634 пациентов с ЦП, госпитализированных в гепатологическое отделение и/или в отделение анестезиологии-реанимации БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии в 2014-2018 годы. Конечной точкой исследования являлось состояние больных на январь 2019 года, когда проводили оценку летальности и выживаемости, и когорту обследованных делили на две группы – группу выживших (n=494) и группу умерших в период первой госпитализации (n=140). В пределах данных групп проводили сравнение анамнестических данных, клинико-лабораторных показателей, данных результатов инструментального исследования, полученных при обследовании больных при первой госпитализации. Показатели, коррелирующие со смертельным исходом, были подвергнуты ROC-анализу (построение характеристических кривых) и бинарному логистическому регрессионному анализу с целью разработки математической модели прогнозирования летального исхода у госпитализированных пациентов с ЦП.

Второй этап заключался в одномоментном исследовании 112 пациентов с острой декомпенсацией ЦП (без почечной дисфункции) и 25 пациентов с почечной дисфункцией по типу ГРС-ОПП и ОПП в рамках ОХПН при поступлении на стационарное лечение (2017-2018 гг.). В качестве контроля служили иммунологические показатели здоровых лиц (n=30). Пациентам проводили помимо общепринятых для пациентов с ЦП исследований специальные исследования: идентификацию Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования мононуклеарных клеток с помощью моноклональных антител. В сыворотке крови определяли концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA иммунотурбидиметрическим методом; цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica-10.0 (США) и MedCalc Software (Бельгия). При нормальном распределении данные выражали в виде средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ), при асимметричном – медианы и межквартильного размаха ( $Me / P_{25} - P_{75}$ ). Степень различий в группах оценивали в первом случае с помощью параметрического теста Стьюдента (p), в последнем случае – непараметрического U- критерия Манн-

Whitney ( $p_{m-w}$ ). Дихотомические показатели сравнивали с помощью критерия « $\chi^2$ » для четырехпольных таблиц.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.



Анамнестические данные, общеклиническое исследование, лабораторные анализы крови (общеклинические, биохимические, коагулологические), общий анализ мочи, протеинограмма крови, исследование Т- и В-систем иммунитета, определение уровней цитокинов, СКФ, инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭКГ, эластография печени)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз ЦП у больных, включенных в исследование, устанавливался в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Острой декомпенсацией ЦП считали те случаи, когда остро развивался клинически значимый асцит, требующий лечения диуретиками, возникали варикозное кровотечение, выраженная печеночная энцефалопатия (ПЭ) ( $\geq 2$  стадии) или любые комбинации этих состояний у пациентов с ЦП (Ивашкин В.Т. и др., 2021). Критерии включения: в исследование отбирались впервые госпитализированные по поводу острой декомпенсации ЦП пациенты обоих полов, в возрасте от 18 до 65 лет, с наличием или отсутствием почечной дисфункции. Критериями

исключения являлись: злокачественные опухоли; трансплантация печени; тяжелые внепеченочные осложнения, такие как тяжелая травма, инфаркт миокарда и внутримозговое кровоизлияние; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; беременность. В контрольную группу включали практически здоровых лиц обоего пола от 18 до 65 лет, с нормальными показателями функционального состояния печени и почек, у которых отсутствовали хронические заболевания и указания на острые заболевания в течение последнего месяца.

ОПП 1 стадии устанавливали в соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (Angeli P. et al., 2015): повышение сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л (или 0,3 мг/дл) менее чем за 48 часов или на 50% по сравнению с «исходным уровнем» менее чем за 7 дней. ОПП 2 и 3 стадии соответствовали повышению уровня креатинина в 2 и 3 раза соответственно. ГРС-ОПП диагностировали у пациентов с признаками ОПП 2 или 3 стадии путем исключения других типов ОПП, опираясь на следующие критерии: 1) наличие у пациентов ЦП и асцита; 2) отсутствие шока; 3) отсутствие эффекта лечения ОПП в течение двух дней после отмены терапии диуретиками и назначения альбумина; 4) отсутствие использования нефротоксических препаратов; 5) отсутствие макроскопических изменений в структурах почек, определяемое по отсутствию гематурии (число эритроцитов в моче менее 50) и протеинурии (уровень белка в моче менее 0,5 г в сутки), а также изменений при ренальной ультрасонографии (Sarin S.K. et al., 2014).

Состояния, при которых наблюдалось уменьшение СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или снижение СКФ на 35% и более в течение более чем 3 месяца у пациентов с декомпенсацией ЦП, были определены как ГРС-ХБП. Состояния, при которых наблюдалось уменьшение СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или снижение СКФ на 35% и более в течение менее чем 3 месяца у пациентов с декомпенсацией ЦП, были определены как ГРС-ОБП (Sarin S.K. et al., 2014). ОХПН устанавливали в соответствии с рекомендациями Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL), на основании обнаружения выраженной печеночной недостаточности (нарушение свертывания крови – МНО  $\geq 1,5$ , повышение уровня общего билирубина  $\geq 170$  мкмоль/л) в сочетании с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин  $\geq 176$  мкмоль/л) или внепочечной органной недостаточностью при условии наличия ПЭ (Sarin S.K. et al., 2014).

### **Общая характеристика групп обследования**

В таблице 1 приведены основные демографические показатели пациентов с ЦП, включенных в первый этап – ретроспективное когортное исследование. Средний возраст обследованных пациентов в момент первой госпитализации равнялся 53,9 $\pm$ 12,3 годам. Число пациентов мужского пола (Муж.) преобладало над числом больных женщин (Жен.) в 1,42 раза. Среди групп пациентов с ЦП различной этиологии преобладали по численности две группы – группа пациентов с алкогольным ЦП и группа пациентов с ЦП, развившимся в исходе вирусного гепатита С, на долю которых приходилось 28,9 % и 27,3% от общего

числа больных соответственно. У 580 (91,5%) пациентов был установлен асцит. На момент поступления у 78 (12,3%) пациентов наблюдалось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка. ПЭ была установлена у 138 (21,7%) пациентов, спонтанный бактериальный перитонит – у 55 (8,7%) человек, показатель жесткости паренхимы печени у обследованных пациентов варьировал в пределах 12,7-75кПа (41,3±8,2 кПа), что свидетельствует о соответствии степени фиброза печени у всех обследованных стадии F4 по шкале Метавир. У 24 человек был обнаружен гидроторакс. Пациенты имели вторую или третью степень варикозного расширения вен пищевода. У 495 (78 %) пациентов был установлен ЦП класса С по Чайлд-Пью-Теркотта, у 135 (21,3%) – класса В и у 4 (0,6%) – класса А. Число баллов, определенных в результате тестирования по шкале MELD, находилось в пределах 15-37 (24±4).

Таблица 1 - Демографические характеристики пациентов с ЦП в зависимости от этиологии

Этиологический фактор ЦП	Пациенты	Возраст, годы	Муж.	Жен.
	n (%)	M±SD	n	n
Гепатит В	36 (5,6%)	50,4±12,4	28	8
Гепатит С	173 (27,3%)	57,4±11,5	82	91
Аутоиммунный гепатит	3 (0,5%)	56,7±4,2	1	2
Алкогольная болезнь печени	183 (28,9%)	52,0±11,6	118	65
Неалкогольная жировая болезнь печени	5 (0,8%)	59,1±7,8	3	2
Первичный билиарный цирроз	13 (2%)	61,0±6,03	1	12
Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С)	9 (1,4%)	49,7±14,2	6	3
Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D)	2 (0,3%)	48,9±13,3	2	0
Гепатит В + алкогольная болезнь печени	8 (1,3%)	50,1±15,0	7	1
Гепатит С + алкогольная болезнь печени	80 (12,6%)	43,2±9,2	59	21
Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени	1 (0,2%)	35	1	0
Криптогенный цирроз печени	121(19,1%)	58,3±11,3	64	57
Итого	634 (100%)	53,9±12,3	372	262

Демографические и основные клинические показатели групп пациентов, включенных во второй этап, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографические показатели у пациентов с острой декомпенсацией ЦП

Этиологический фактор ЦП	Пациенты	Возраст годы	Мужчины	Баллы Чайлд-Пью	Баллы MELD	Степень <sup>1</sup>
	n	M±SD	n (%)	M±SD	M±SD	M±SD
Отсутствие почечной дисфункции (n=25)						
Гепатит В	26	61±9	20(77)	11±3	17±3	2,6±0,5
Гепатит С	28	58±12	16(57)	10±3	15±2	2,5±0,6
Алкогольная болезнь печени	30	54±13	19(63)	11±4	17±3	2,6±0,6

Окончание таблицы 2

Этиологический фактор ЦП	Пациенты	Возраст годы	Мужчины	Баллы Чайлд-Пью	Баллы MELD	Степень <sup>1</sup>
	n	M±SD	n (%)	M±SD	M±SD	M±SD
Отсутствие почечной дисфункции (n=25)						
Гепатит В	26	61±9	20(77)	11±3	17±3	2,6±0,5
Гепатит С	28	58±12	16(57)	10±3	15±2	2,5±0,6
Алкогольная болезнь печени	30	54±13	19(63)	11±4	17±3	2,6±0,6
Гепатит С+алкогольная болезнь печени	28	48±7	21(75)	12±3	19±3	2,5±0,6
Наличие почечной дисфункции (n=112)						
Гепатит В	6	59±10	4(67)	12±3	32±4***	2,5±0,4
Гепатит С	6	60±11	3(50)	12±3	28±3***	2,6±0,5
Алкогольная болезнь печени	7	55±15	4(57)	13±4	32±4***	2,6±0,5
Гепатит С +алкогольная болезнь печени	6	49±8	4(67)	13±3	33±4***	2,4±0,7

Примечания: <sup>1</sup> - степень варикозного расширения вен пищевода; \*\*\* –  $p_{(χ^2)} < 0,001$  относительно показателей группы пациентов с отсутствием почечной дисфункции.

Сравниваемые группы были сопоставимы по гендерному, возрастному составу, выраженности степени фиброза, а также степени варикозного расширения вен пищевода, однако выявлялись различия по результатам тестирования с использованием шкалы MELD ( $p < 0,001$ ).

### Результаты исследования

Развитие острой декомпенсации ЦП приводило в 36,9% случаев к различного рода осложнениям: к почечной дисфункции (ОПП, ГРС-ОПП, «почечная» форма ОХПН) у 17,5%, к варикозным кровотечениям у 12,3%, к тяжелой печеночной недостаточности у 3,1% (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели распространенности и летальности при различных видах почечной дисфункции у пациентов с острой декомпенсацией ЦП

Показатель	Типы почечной дисфункции							ОХПН без ОПП
	ГРС-ОПП	ГРС-ХБП	ОПП*	ОПП**		ОПП***	Всего	
				ОТН	ТИН			
Число госпитализированных пациентов, n=126	7	4	49	7	2	42	<b>111</b>	15
Доля в структуре осложнений острой декомпенсации ЦП°, %	3	1,7	20,9	3	0,8	17,9	47,4	6,4

Окончание таблицы 3

Показатель	Типы почечной дисфункции							ОХПН без ОПП
	ГРС- ОПП	ГРС- ХБП	ОПП*	ОПП**		ОПП***	Всего	
				ОТН	ТИН			
Число умерших пациентов, n=82	5	2	33	6	1	30	<b>77</b>	5
Летальность, %	71,4	50	67,3	85,7	50	71,4	69,4	33,3
Доля в структуре общей летальности <sup>oo</sup> , %	3,6	1,4	23,6	4,3	0,7	21,4	55	3,6
Число госпитализированных пациентов, n=126	7	4	49	7	2	42	<b>111</b>	15
Доля в структуре осложнений острой декомпенсации ЦП <sup>o</sup> , %	3	1,7	20,9	3	0,8	17,9	47,4	6,4
Число умерших пациентов, n=82	5	2	33	6	1	30	<b>77</b>	5
Летальность, %	71,4	50	67,3	85,7	50	71,4	69,4	33,3
Доля в структуре общей летальности <sup>oo</sup> , %	3,6	1,4	23,6	4,3	0,7	21,4	55	3,6

Примечания: ОПП\* - преренальное ОПП, ОПП\*\* - ренальное ОПП, ОПП\*\*\* - ОПП на фоне ОХПН, ° - рассчитано относительно количества пациентов, имевших различные осложнения острой декомпенсации ЦП (n=234), <sup>oo</sup> - рассчитано относительно количества умерших пациентов (n=140).

Почечная дисфункция обнаруживалась у 111 пациентов, в том числе у 107 в виде ОПП. В свою очередь, ОПП проявлялось у 49 человек по преренальному типу, у 42 – как почечный вариант ОХПН, у 9 – по ренальному типу, у 7 – по типу ГРС-ОПП. Ренальный тип ОПП был вызван у 7 пациентов ОТН, у 2 – тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН). У 4 пациентов обнаруживался ГРС-ХБП.

### *Госпитальная летальность*

За 10-летний период (2009-2018 гг.) наблюдения погибли 188 (29,6%) госпитализированных по поводу декомпенсации ЦП пациентов. 140 летальных исходов (22,1% от общего числа госпитализированных пациентов) наблюдалось в течение изучаемого 10-летнего периода. По данным разных авторов, летальность при ЦП колеблется от 7,3% (Desai A.P. et al., 2020) до 64,5% (Xiong J. et al., 2018).

Наиболее значимым оказался вклад в показатель летальности у пациентов с алкогольным ЦП, на долю которого приходилось 35,7 % от общего показателя летальности впервые госпитализированных пациентов. На втором месте в ряду показателей летальности расположилась группа пациентов с ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени) (26,4%), на третьем – группа с криптогенным ЦП (18,6%). Среди умерших пациентов мужчин было в 2,1 раза

больше, чем женщин. Этот показатель отражает мировую тенденцию преобладания мужчин среди умерших от ЦП больных (Lan Y. et al., 2023).

Наиболее часто встречающейся причиной смерти у пациентов ЦП являлись почечные дисфункции (ОПП, ГРС, почечная форма ОХПН), которые обнаруживались у 12,1% госпитализированных больных, и доля которых в структуре летальности составила 55%. На втором месте среди причин летального исхода оказались варикозные кровотечения, на третьем – выраженная печеночная недостаточность. Их доли в структуре общей летальности составили 32,8 % и 5,7% соответственно.

Максимальный уровень летальности наблюдался при ОПП, связанном с ОТН (85,7%), несколько ниже были показатели летальных исходов при ГРС-ОПП и ОПП, связанном с развитием ОХПН, составившие в обоих случаях 71,4%. В группе пациентов с ГРС-ХБП оказалось 2 умерших (50 %) из 4.

### ***Лабораторные особенности почечной дисфункции у пациентов с ГРС-ОПП и почечной формой ОХПН***

ГРС-ОПП и почечный вариант ОХПН, проявляющийся ОПП – варианты почечной недостаточности, вызванные исключительно печеночной патологией, что отличает их от других почечных дисфункций. Среди 634 пациентов с острой декомпенсацией ЦП почечная дисфункция по типу ГРС-ОПП и ОПП на фоне ОХПН встречалась у 49 человек (7,7%).

У пациентов с почечной дисфункцией были более выражены синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровней общего белка, протромбинового индекса (ПТИ), повышение содержания билирубина, трансаминаз), синдром цитолиза (повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), билирубина) (рисунок 2).

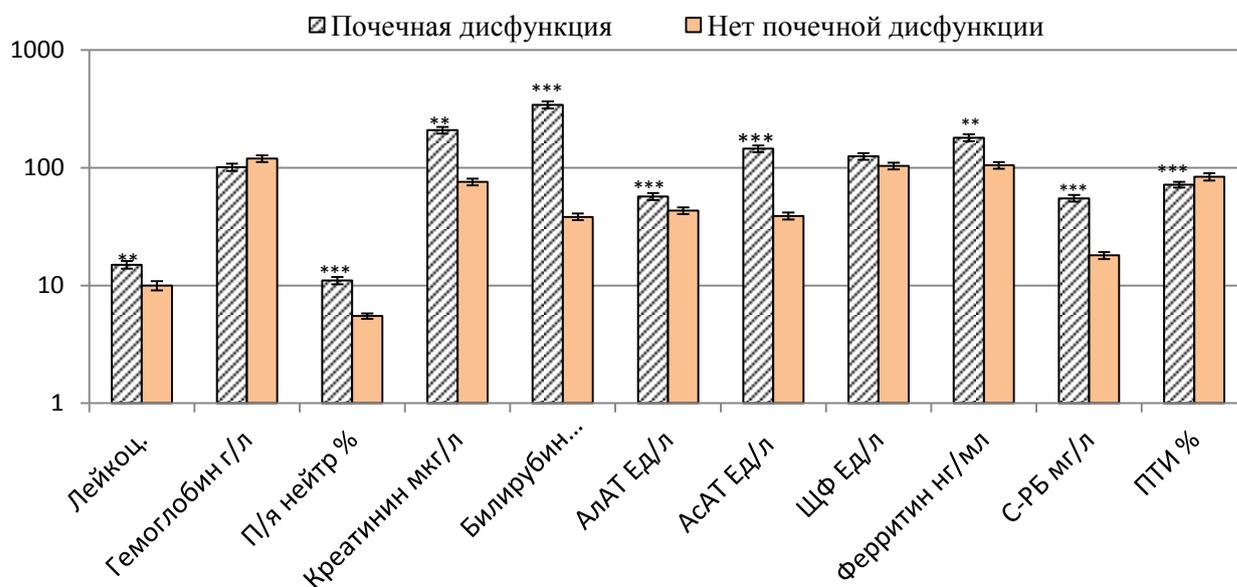


Рисунок 2 – Лабораторные показатели у пациентов с декомпенсацией ЦП в зависимости от наличия и отсутствия почечной дисфункции

Примечания: значения показателей представлены в виде  $M \pm m$ ; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Лейкоц. – лейкоциты  $\times 10^9$  /л; П/я нейтр. – палочкоядерные нейтрофилы; ЩФ – щелочная фосфатаза; С-РБ – С-реактивный белок.

У пациентов с почечной дисфункцией были повышены показатели активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) ( $p < 0,001$ ), протромбинового времени (ПТВ) ( $p < 0,01$ ), МНО ( $p < 0,001$ ) на фоне снижения ПТИ ( $p < 0,01$ ) и содержания фибриногена ( $p < 0,001$ ), что в целом характеризует склонность к гипокоагуляции крови у пациентов с ЦП, осложненным почечной дисфункцией.

Показатели иммунного статуса у пациентов с декомпенсированным ЦП свидетельствовали об изменениях как в В-, так и Т-системе иммунитета. Различия в В-системе иммунитета у пациентов с отсутствием почечной дисфункции относительно группы здоровых лиц (рисунок 3) проявлялись в увеличении числа В-лимфоцитов, повышенной продукцией иммуноглобулинов (*immunoglobulin – Ig*) – IgM, IgG, IgA. Изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета касались увеличения числа Т-хелперных клеток и активированных Т-клеток, экспрессирующих антигены HLA-DR и CD25 (рецептор для ИЛ-2), в системе цитокинов – повышения уровней ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ .

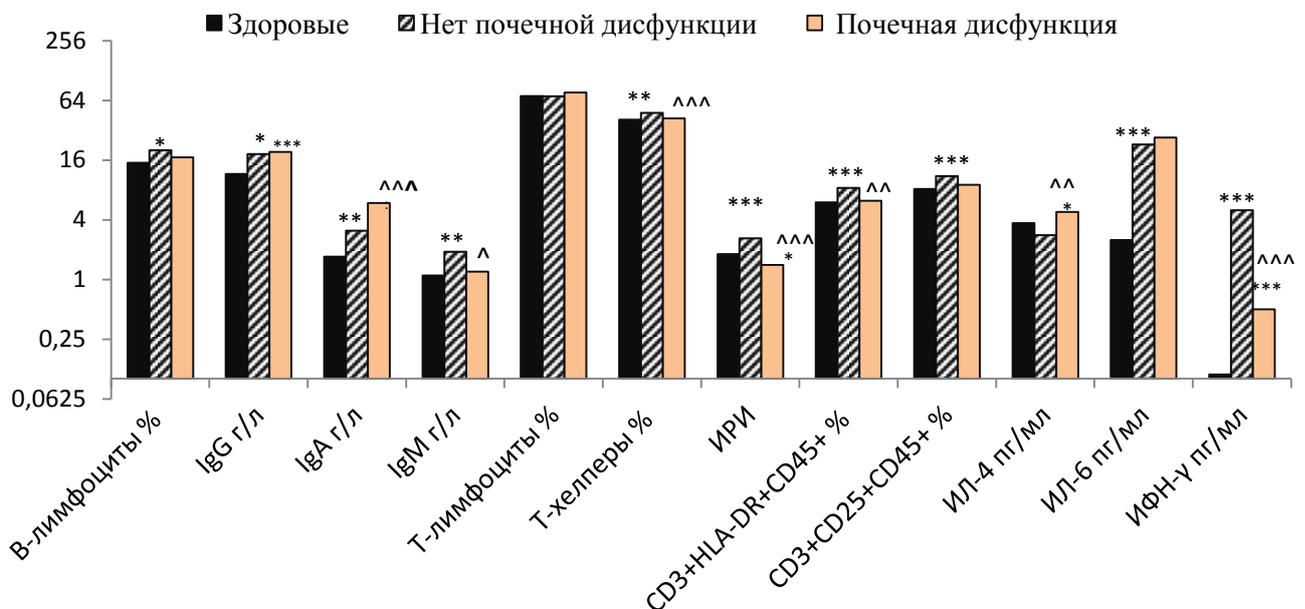


Рисунок 3 - Сравнение показателей Т-, В-систем иммунитета и содержания цитокинов у пациентов с острой декомпенсацией ЦП в зависимости от наличия и отсутствия почечной дисфункции

Примечания: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – по сравнению со здоровыми; ^-  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ , ^^ -  $p < 0,001$  – по сравнению с пациентами с отсутствием почечной дисфункции.

У пациентов с почечной дисфункцией были ниже показатели иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты), содержания активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген, IgM и ИФН- $\gamma$ . Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в группе пациентов с отсутствием почечной дисфункции не отличался от значения здоровых, а в группе пациентов с наличием почечной дисфункции был выше уровня здоровых, а также сравниваемой группы больных.

### Прогнозирование летальных исходов ЦП

Используемые для прогноза выживаемости пациентов с ЦП прогностические шкалы Чайлд-Пью-Теркотта, MELD, MELD-Na, CLIF-SOFA, CLIF-C и CLIF-C (ОХПН) имеют ряд недостатков, среди которых наиболее значимым является сложность расчета баллов из-за значительного числа используемых показателей (Rashed E., Soldera J., 2022), в связи с чем является актуальной проблема разработки эффективных систем прогноза летальных исходов при декомпенсации ЦП. Наиболее важно создание простых удобных для оценки баллов прогностических систем.

С целью выявления предикторов смертельных исходов при декомпенсации ЦП было проведено ретроспективное сравнение лабораторных показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП. В результате был выявлен ряд статистически значимых различий относительно выживших пациентов по лабораторным показателям, характеризующим функции печени, почек и состояние гемостаза (рисунок 4).

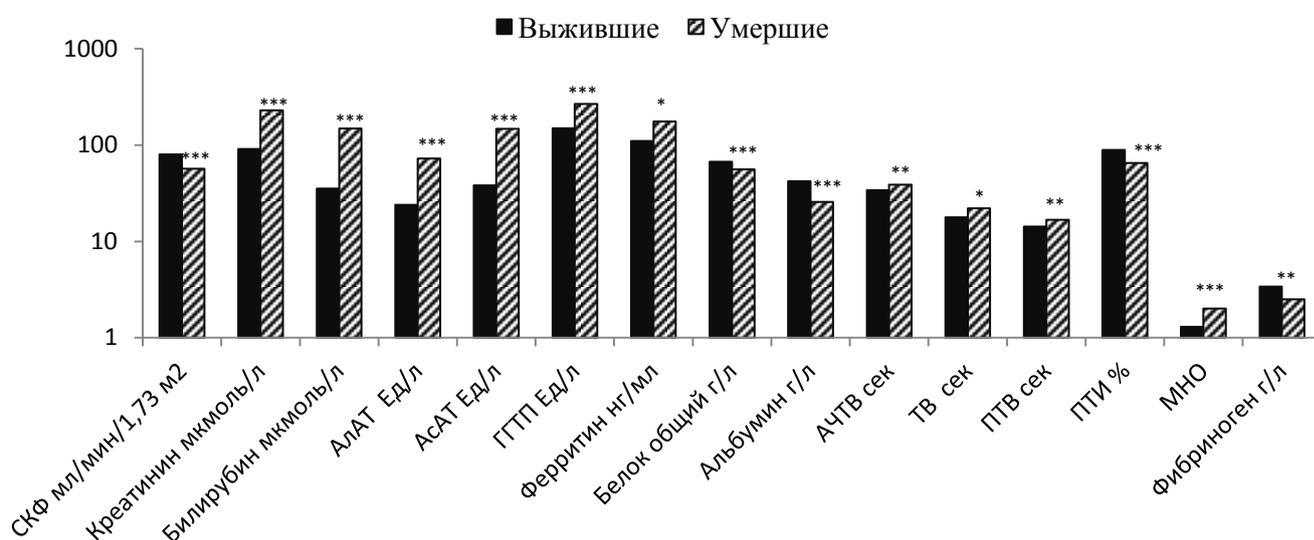


Рисунок 4 - Сравнение лабораторных показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

Примечания: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – по сравнению с выжившими пациентами.

Данные показатели были проверены на соответствие роли предикторов летального исхода в ROC-анализе с построением ROC-кривых и определения площади под ROC-кривой (рисунок 5).

Значения площадей под кривыми для показателей МНО, ПТИ, уровней креатинина, билирубина, фибриногена и сывороточного альбумина варьировали в пределах от 0,729 до 0,816, что свидетельствует о хороших прогностических свойствах данных показателей. У показателя содержания фермента АсАТ в сыворотке крови площадь под ROC- кривой составляла лишь 0,688.

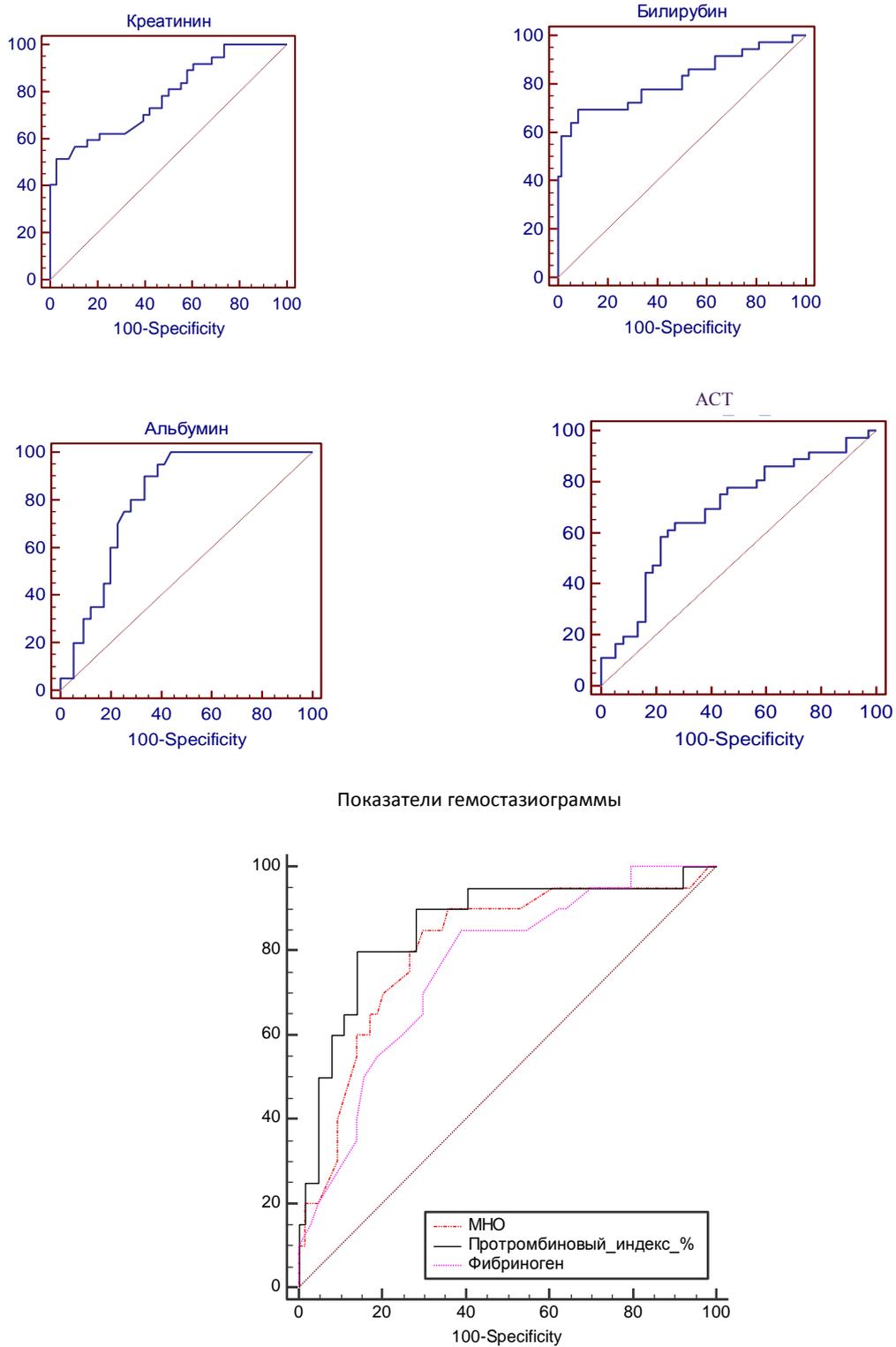


Рисунок 5 – ROC-кривые потенциальных лабораторных предикторов для прогнозирования летального исхода при острой декомпенсации ЦП

В поисках более ценного прогностического критерия летальных исходов ЦП был проведен анализ бинарной логистической регрессии с использованием выше приведенных потенциальных предикторов с целью составления прогностической математической формулы (модели). В результате была получена следующая формула:

$P = 1 / (1 + e^{-(2,8261 - 0,1277 \times X_{\text{альбум}} + 0,09948 \times X_{\text{креат}} + 0,04095 \times X_{\text{билир}} - 1,8316 \times X_{\text{фибрин}})}) \times 100\%$ , где  $P$  – вероятность летального исхода,  $e$  – основание натурального логарифма, равное 2,718,  $X_{\text{альбум}}$  – уровень сывороточного альбумина (г/л),  $X_{\text{креат}}$  – уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л),  $X_{\text{билир}}$  – уровень билирубина в сыворотке крови (мкмоль/л),  $X_{\text{фибрин}}$  – уровень фибриногена в сыворотке крови (г/л). Был установлен так называемый cut-off – порог значений  $P$ , при котором наблюдается сочетание максимально высоких значений чувствительности и специфичности сформированной модели, составивший 53,9 %. Значения  $P$  выше 53,9% ассоциированы с высоким риском летального исхода у пациентов с ЦП в период первой госпитализации по поводу декомпенсации заболевания.

Использование 4-х переменных в данной модели повысило значительно прогностическую ценность данного способа прогнозирования, о чем свидетельствуют высокие значения площади под ROC-кривой  $P$  (рисунок 6), чувствительности (91,8%) и специфичности (94,7%).

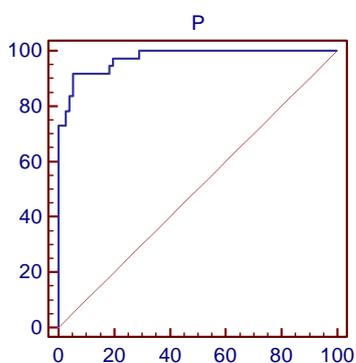


Рисунок 6 – Результаты ROC-анализа  $P$  – показателя вероятности летального исхода (площадь под кривой – 0,974).

Данный способ доступен для медицинского учреждения любого уровня ввиду того, что в модель входят рутинные лабораторные тесты и не требуется проведения помимо стандартных других дополнительных исследований.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало важную роль почечной дисфункции в летальных исходах при острой декомпенсации ЦП. Доля почечной дисфункции у пациентов с летальным исходом составила 55%. При всех формах почечной дисфункции высок риск летальных исходов, особенно при ОПП, развивающемся на фоне ОН, ГРС или ОХПН.

## Выводы

1. Почечная дисфункция является наиболее распространенным осложнением острой декомпенсации ЦП, встречаясь у 17,5% госпитализированных пациентов. Среди различных типов почечной дисфункции чаще других обнаруживаются преренальное ОПП (у 7,7% пациентов) и ОПП, связанное с развитием ОХПН (у 6,62%). Распространенность остальных видов почечной дисфункции вместе взятых (ГРС-ОПП, ГРС-ХБП, ренальное ОПП) составляет лишь 3,15%.

2. Летальность у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией пациентов с ЦП составляет 22,1%. Показатель летальности зависит от этиологии ЦП (наибольшую долю, 35,7% среди умерших, составляют пациенты с алкогольной болезнью печени), гендерной принадлежности (среди умерших в 2,1 раза больше мужчин, чем женщин), от вида присоединившихся осложнений (встречаемость почечной дисфункции в группе пациентов с летальным исходом

составляет 55%, варикозного кровотечения – 32,8%, выраженной печеночной недостаточности – 5,7%).

3. Ведущее место по показателю летальных исходов занимает группа пациентов с ренальным типом ОПП, развившимся на фоне ОН (85,7%), второе – пациенты с ГРС-ОПП (71,4%) и с ОПП, связанным с ОХПН (71,4%), третье – с преренальным типом ОПП (67,3%).

4. Острая декомпенсация ЦП ассоциирована с активацией клеточного звена иммунитета (увеличение числа Т-хелперных клеток и активированных Т-клеток, экспрессирующих антигены HLA-DR и CD25), повышением уровней иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) и провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ . Иммунный статус и уровни цитокинов у пациентов с ГРС-ОПП и ОПП, связанным с ОХПН, отличаются от таковых у пациентов с отсутствием почечной дисфункции, что проявляется в меньшей выраженности активации клеточного звена иммунитета при повышенном уровне ИЛ-4.

5. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 91,8% и специфичностью 94,7% прогнозировать летальный исход при острой декомпенсации ЦП.

### **Практические рекомендации**

1. С целью уменьшения летальных исходов ЦП необходимо проводить раннее выявление факторов риска (повышение показателей МНО, ПТИ, содержания в крови креатинина, билирубина, фибриногена, АсАТ и альбумина) развития почечной дисфункции у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП.

2. Рекомендовано для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода острой декомпенсации ЦП учитывать результаты оценки с помощью математической модели прогнозирования летального исхода ЦП с использованием рутинных лабораторных тестов (альбумин, креатинин, билирубин, фибриноген): при значениях P более 53,9%, свидетельствующих о высокой вероятности летального исхода, следует маршрутизировать пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии и усилить проводимую терапию.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Установленные особенности адаптивного иммунитета у пациентов с почечной дисфункцией (ГРС-ОПП, ОПП на фоне ОХПН), проявляющиеся в меньшей выраженности активации клеточного звена адаптивного иммунитета при повышенном уровне ИЛ-4, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с отсутствием почечной дисфункции, диктуют проведение дальнейших исследований для разработки патогенетических способов лечения почечной дисфункции с помощью иммуотропных препаратов, способных активировать клеточное звено адаптивного иммунитета и/или нейтрализовать ИЛ-4 с помощью специфических моноклональных антител.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова А.Л. Клинико-эпидемиологические особенности цирроза печени (по данным 5-летнего наблюдения в 2015-2019 гг. в Чувашии) /А.Л. Иванова, С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова //Вопросы фундаментальной и клинической медицины: традиции и инновации: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию БУ "Центральная городская больница" Минздрава Чувашии - Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2020. - С. 138-141.
2. Иммунные механизмы развития гепаторенального синдрома при циррозе печени /Л.М. Карзакова, А.Л. Иванова, С.И. Кудряшов [и др.] //Acta Medica Eurasica. - 2020. - № 3. - С. 7-19.
3. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП /В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, А.Л. Иванова [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. – № 9 (181). - С. 45-54.
4. Иванова А.Л. Особенности проявления гепаторенального синдрома у больных циррозом печени /А.Л. Иванова, Л.М. Карзакова //Терапия. - 2022. - №S1. - С. 37-38.
5. Особенности этиологической структуры цирроза печени // Совершенствование медицинской помощи: современные технологии лечения и реабилитации в практике врачей различных специальностей: материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова и 45-летию Городской клинической больницы № 1 /А.Л. Иванова, А.Н. Березкина, Л.Н. Назарова, С.И. Кудряшов. - Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2022. - С. 89-92.
6. Особенности иммунного статуса у пациентов с циррозами печени различной этиологии /А.Л. Иванова, Л.М. Карзакова, А.В. Одинцова, С.И. Кудряшов// **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32361> (дата обращения: 04.03.2023).
7. Характеристика иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией цирроза печени /А.Л. Иванова, Л.М. Карзакова, А.В. Одинцова [и др.] //Acta Medica Eurasica. - 2023. - № 1. - С. 7-19.
8. К вопросу о гепаторенальном синдроме у пациентов с циррозом печени /А.Л. Иванова, Л.М. Карзакова, И.А. Сидоров [и др.] // Современные технологии лечения и реабилитации: материалы X Юбилейной Межрегиональной науч.-практ. конференции - Чуваш. гос. ун-т им. И.Н.Ульянова. – Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2023. – С.98-102.
9. Роль дисфункции почек в летальных исходах при циррозе печени /Л.М. Карзакова, А.Л. Иванова, С.И. Кудряшов [и др.] // **Вестник современной клинической медицины.** - 2023. – Т. 16, вып. 2. – С. 23-34.
10. Иммунологические аспекты острого повреждения почек у больных циррозом печени /Л.М. Карзакова, А.Л. Иванова, И.Н. Абызов [и др.] // **Терапия.**- 2024. - №2(10). – С.14-19.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ГРС – гепаторенальный синдром  
ИЛ – интерлейкин  
ИФН – интерферон  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОПП – острое повреждение почек  
ОТН – острый тубулярный некроз  
ОХПН – «острая на хроническую» печеночная недостаточность  
ПТВ – протромбиновое время  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЭ – печеночная энцефалопатия  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦП – цирроз печени  
Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)