

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Чувашский государственный
университет им. И.Н.Ульянова»

На правах рукописи

Иванова Антонина Львовна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Карзакова Л.М.

Чебоксары – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ (Обзор литературы)..... | 13 |
| 1.1. Цирроз печени: определение, общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, классификации | 13 |
| 1.2. Декомпенсированный цирроз печени..... | 16 |
| 1.3. Виды почечной дисфункции при циррозе печени..... | 25 |
| 1.3.1. ОПП при циррозе печени..... | 25 |
| 1.3.2. Современные представления о гепаторенальном синдроме: определение, механизмы развития, классификация, диагностика..... | 26 |
| 1.4. «Острая-на-хроническую» печеночная недостаточность..... | 29 |
| 1.5. Факторы риска летальных исходов у пациентов с циррозом печени..... | 34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 40 |
| 2.1. Описание дизайна исследования..... | 40 |
| 2.2. Общая характеристика групп обследования..... | 46 |
| 2.3. Материал и методы, использованные в исследовании..... | 50 |
| 2.4. Методы статистической обработки полученных данных..... | 55 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПОЧЕЧНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ..... | 57 |
| 3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика циррозов печени в группе исследования | 57 |
| 3.2. Сравнение демографических показателей, данных клинико- лабораторных и инструментальных исследований в группах выживших и умерших пациентов с циррозом печени..... | 64 |
| 3.3. Особенности почечной дисфункции у пациентов с циррозом печени..... | 69 |
| 3.4. Роль иммунологических факторов в развитии декомпенсации цирроза | |

| | |
|--|-----|
| печени и почечной дисфункции у пациентов с циррозом печени..... | 76 |
| 3.5. Влияние почечной дисфункции на исход цирроза печени. Разработка математической модели прогнозирования летальных исходов цирроза печени..... | 79 |
| 3.6. Обсуждение результатов исследования..... | 95 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 112 |
| ВЫВОДЫ | 114 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 116 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ..... | 117 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ..... | 118 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 120 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА | 140 |
| Приложение 1. Наборы для иммуноферментного анализа. Определение цитокинов..... | 144 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Цирроз печени (ЦП) является терминальной стадией большинства хронических заболеваний печени и ассоциируется с развитием различных жизнеугрожающих состояний и высоким риском смертности больных. ЦП распространен в большей степени в развитых странах, показатели заболеваемости и смертности при ЦП имеют максимальные значения в европейских странах. Так, если ЦП занимает в Европе четвертое место среди основных причин смертности населения [43, 173], то в мире лишь десятое [90]. В соответствии с эпидемиологическими данными по ЦП, оцененными в 214 странах мира, показатель заболеваемости ЦП увеличился с 20013,4 (18538,9–21734,0) на 100 000 населения в 2009 году до 20710,1 (19127,3–22589,4) на 100 000 населения в 2019 году. В 2019 году ЦП стал причиной почти 1,5 миллиона (1,4–1,6) смертей, что почти на 0,2 миллиона больше, чем в 2009 году [173]. Смертельные случаи в основном связаны с развитием клинической декомпенсации ЦП, и у 4-12% пациентов с ЦП ежегодно наблюдается по крайней мере один эпизод декомпенсации [132]. Декомпенсация ЦП проявляется в большинстве случаев кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода или желудка, асцитом, печеночной энцефалопатией и/или желтухой [122]. Декомпенсации ЦП приводит в 20–70% случаев к развитию почечной дисфункции, основными проявлениями которой при ЦП являются острое почечное повреждение (ОПП), гепаторенальный синдром (ГРС) и относительно недавно идентифицированное осложнение, называемое «острая на хроническую» печеночная недостаточность» (ОХПН) [24, 96]. Анализ известных литературных данных свидетельствует о вариабельности клинических проявлений почечных дисфункций, а также большом диапазоне колебаний показателей их распространенности и смертности от них при ЦП [36, 55, 186], 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. Впервые термин «Гепаторенальный синдром» был применен Necker R. и Sherlock S. в 1960 году для описания почечной недостаточности вследствие системного нарушения гемодинамики, связанного с портальной гипертензией (ПГ) у пациентов с асцитом и прогрессирующим ЦП [113]. Ранее выделяли два типа ГРС – ГРС 1 типа и 2 типа [131]. В настоящее время различают ГРС, проявляющийся как ОПП (ГРС-ОПП) и ГРС-не ОПП, в составе которого выделяют ГРС-ХБП («ХБП» – от «хроническая болезнь почек» и ГРС-ОБП («ОБП» – от «острая болезнь почек»). ГРС-ОПП соответствует ОПП 2-3 стадии [140]. В отличие от других типов ОПП, ГРС является результатом функциональных изменений в почечном кровообращении и потенциально обратим при трансплантации печени или применении сосудосуживающих препаратов. Если нарушение функции почек происходит относительно медленно, то такой тип ГРС считается ГРС-не ОПП. ГРС, при котором скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин сохраняется в течение периода более чем 3 месяца, определен как ГРС-ХБП. Синдром, при котором уровень сывороточного креатинина повышается более чем на 50% или СКФ составляет ниже 60 мл/мин в течение периода менее чем 3 месяца, был назван ГРС-ОБП [84]. Данные виды почечной дисфункции в большинстве случаев связаны с декомпенсацией ЦП. Развитие ГРС у пациентов с ЦП представляет большую угрозу для жизни [158]. Медиана выживаемости пациентов с ГРС-ОПП составляет лишь 1 месяц [128]. Также повышается риск летального исхода при развитии у больных ЦП ОХПН. Данное осложнение хронического заболевания печени было идентифицировано около двух десятилетий назад, и его название «acute-on-chronic liver failure» (ACLF) предложено Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени (APASL) [23, 24, 34]. Отличительными чертами ОХПН являются: острое ухудшение функции печени под воздействием провоцирующего фактора (идентифицированного или скрытого), развитие полиорганной недостаточности и высокая краткосрочная смертность больных

[119]. ГРС-ОПП и почечная дисфункция, развивающаяся в рамках ОХПН – варианты почечной недостаточности, вызванные исключительно патологией печени [22]. Были получены убедительные данные о значительной роли в развитии ГРС и ОХПН активации врожденного иммунитета и связанной с этим гиперцитокинемии [28, 40, 171, 179]. Остается дискуссионным вопрос участия механизмов адаптивного иммунитета в декомпенсации ЦП и развитии почечных дисфункций при ЦП. Адаптивный иммунитет может иметь двойную роль при хронических заболеваниях печени – участвовать в элиминации инфекционного патогена, в том числе этиологически значимого, и в то же время способствовать развитию иммуноопосредованных механизмов повреждения гепатоцитов и продукции цитокинов профиброгенного действия [41]. Хорошо известно о повышении в сыворотке крови у больных ЦП уровней иммуноглобулинов – immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) [80] на фоне уменьшения циркулирующих в крови CD4⁺- и CD8⁺- клеток [105]. Однако не изучены количественные соотношения субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности различные активационные маркеры – CD25, антиген системы гистосовместимости человека HLA-DR (от англ. *Human Leukocyte Antigen DR*).

Показатель летальных исходов у госпитализированных пациентов с ОПП составляет от 36,1 до 47% [109, 114], по другим данным достигает 58% [160]. Уровень смертности от ОХПН колеблется от 14,6% до 78,6% в зависимости от количества вовлеченных систем органов в полиорганную недостаточность [48]. Вариабельность показателей распространенности и смертности при почечных дисфункциях у пациентов с декомпенсацией ЦП, полученных разными авторами, можно объяснить использованием различных подходов к диагностике ГРС и ОХПН. Так, были относительно недавно пересмотрены диагностические критерии ГРС, согласно которым диагноз ГРС основывается не на учете абсолютного содержания креатинина в сыворотке крови, а на оценке его прироста по сравнению с исходным уровнем [70]. Что касается ОХПН, то к настоящему времени продолжают существовать несколько разных определений и

следовательно подходов к диагностике ОХПН [101]. Итак, результаты изучения смертности при почечных дисфункциях у больных ЦП свидетельствуют о значительной вариабельности полученных разными авторами показателей. К тому же следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях рассматривались отдельные виды почечных дисфункций и не известно об одновременном изучении 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

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, предусматривающего 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.

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.

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».

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).

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 изданиях: 5 работ в журналах, рекомендуемых ВАК Минобнауки 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.

ГЛАВА 1. ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ (Обзор литературы)

1.1. Цирроз печени: определение, общие вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, классификации

ЦП – диффузное поражение печени, в основе которого лежит некротическое воспаление, фиброз, при этом происходит трансформация нормальной структуры печени, образование узлов регенерации, что приводит к гепатоцеллюлярной дисфункции и ремоделированию сосудов. ЦП является конечной стадией различных хронических печеночных заболеваний. Прогрессирование хронических заболеваний печени, независимо от этиологии, включает хроническое повреждение паренхимы, стойкую активацию воспалительного ответа, а также устойчивую активацию фиброгенеза печени и реакции регенерации поврежденной ткани с образованием узлов [37]. В патогенезе ЦП важное значение имеют воспаление и активность врожденного иммунитета. Система врожденного иммунитета включает реакцию патогенраспознающих рецепторов, преимущественно TLR (от англ. *Toll like receptor*), клеток врожденного иммунитета на консервативные молекулярные структуры микроорганизмов – PAMP (от англ. *Pathogen-associated molecular pattern*) или собственных поврежденных клеток – DAMP (от англ. *Damage associated molecular pattern*). Кроме патогенраспознающих рецепторов система врожденного иммунитета включает различные типы клеток (гранулоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки, врожденные лимфоидные клетки и др.) и гуморальные факторы (компоненты комплемента, цитокины, хемокины, различные бактерицидные и бактериостатические белки и др. [12]. Воспаление при заболеваниях печени может быть вызвано перемещением через стенку кишечника патогенов или PAMP/DAMP. Перемещенные патогены или их паттерны (PAMP), а также продукты апоптоза собственных клеток, в том числе DAMP [96], попадают в портальный и системный кровоток через поврежденный

кишечный барьер. При длительном повреждении PAMP и DAMP могут активировать звездчатые клетки печени (ЗКП) и вызывать ряд нежелательных побочных эффектов [96]. ЗКП являются источником миофибробластов и портальных фибробластов, которые запускают фиброгенный процесс [193]. В состоянии покоя ЗКП в основном действуют как «запасники» витамина А, но при активации могут в избытке секретировать белки внеклеточного матрикса и различные протеиназы, которые вызывают перестройку архитектоники печени. Фиброгенез печени – это динамический, высокоинтегрированный процесс на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, ответственный за избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса, поддерживающийся популяцией печеночных миофибробластов. Процесс фиброгенеза печени включает ряд общих и независимых от этиологии механизмов и событий, но на него также влияет в определенной степени специфическая этиология [111]. Структурные изменения печени в процессе фиброгенеза приводят к нарушению функции гепатоцитов (гепатоцеллюлярная недостаточность) и повышению внутрипеченочного давления (портальная гипертензия), что обуславливает развитие типичных клинических проявлений ЦП [184]. Переход от хронического заболевания печени к циррозу сопровождается сохранением воспалительного процесса и активацией ЗКП, что приводит к фиброгенезу – ангиогенезу и поражению паренхимы, частично из-за закупорки сосудов (рисунок 1.1) [111]. Данные изменения вызывают перестройку микрососудов печени, такую как синусоидальное ремоделирование, образование внутрипеченочных шунтов и печеночную эндотелиальную дисфункцию [157]. Эндотелиальная дисфункция изменяет нормальное выделение сосудорасширяющих средств, наиболее важным из которых является оксид азота. Кроме того, наблюдается повышенная выработка и сосудосуживающих медиаторов [118]. Все эти изменения в сочетании со структурными нарушениями вызывают повышенное сопротивление печени портальному кровотоку, что приводит к повышению портального давления с его клиническими последствиями [93, 111].

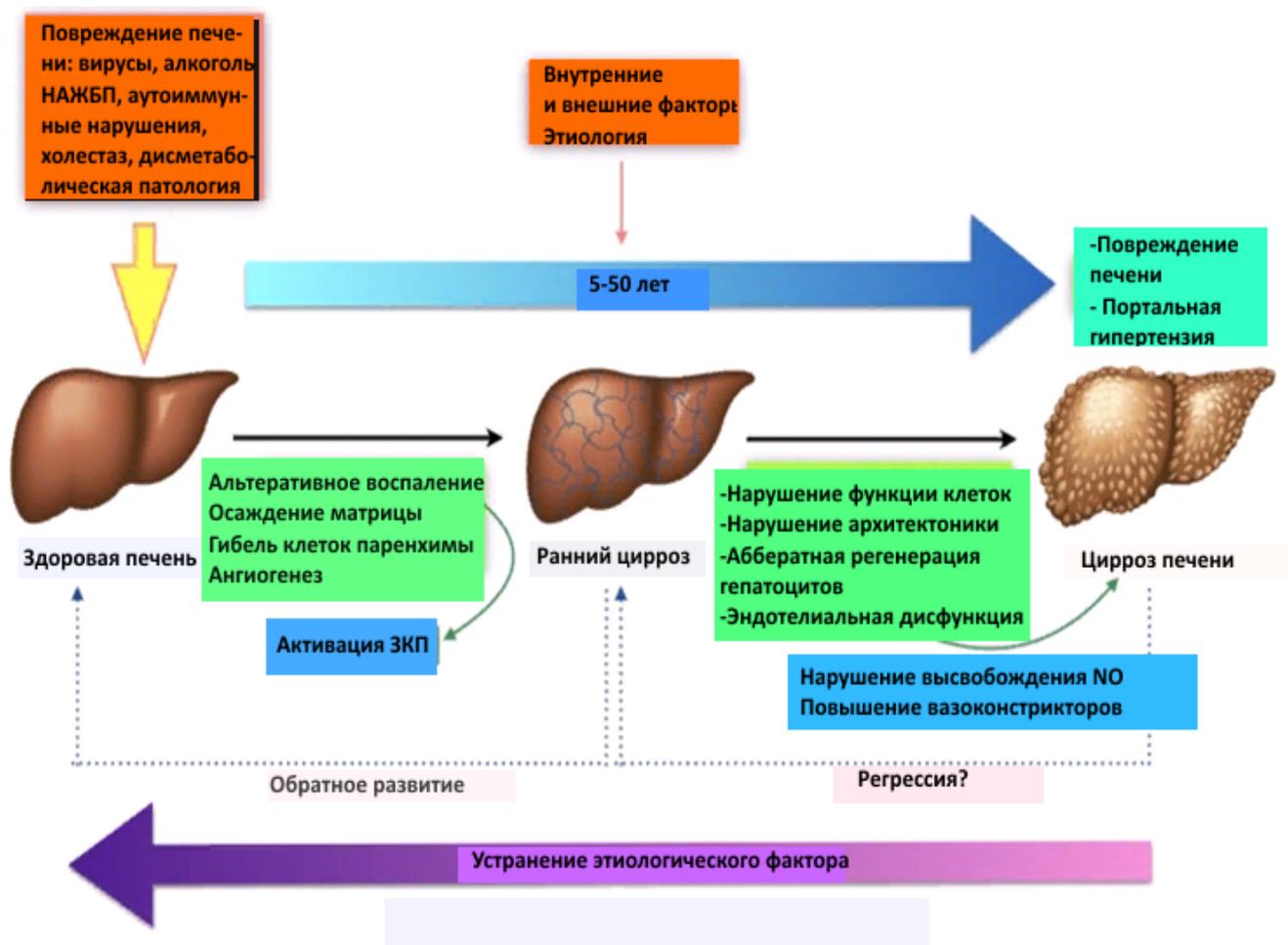


Рисунок 1.1 – Основные этапы развития ЦП (адаптирован с изменениями из рисунка de la Garza R.G. и соавторов ^[111])

Примечания: НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени, ЗКП – звездчатые клетки печени.

ЦП может оставаться годами в компенсированном состоянии, но когда прогрессирование приводит к терминальной стадии, могут появиться осложнения, приводящие к ухудшению качества жизни и смерти больного. В терминальной стадии наиболее распространенными осложнениями являются коагулопатия, желтуха, желудочно-кишечные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, ГРС, ОХПН, спонтанный бактериальный перитонит, энцефалопатия, гипогонадизм и белково-энергетическая недостаточность [121].

ЦП стал серьезной проблемой общественного здравоохранения и значительной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [82, 120]. В 2019 году число смертельных случаев в мире достигло 2 100 000 (95% ДИ: 1700000–2500000), из них 1206 100 (964 200-1464 600) случаев у мужчин и 845 400 (687 500-1016 900) у женщин [173].

Распространенными этиологическими факторами ЦП являются хронический гепатит В, алкогольная болезнь печени, хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [82]. Хронический гепатит В является наиболее распространенной причиной цирроза в большинстве стран Азии и Африки к югу от Сахары [64], тогда как алкогольная болезнь печени и хронический гепатит С являются основными причинами в большинстве развитых стран. В последние годы с ростом распространенности ожирения НАЖБП стала одной из ведущих причин ЦП в некоторых странах мира [191]. Прогноз заболевания во многом зависит от тех или иных развивающихся осложнений, к которым относятся кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, ПЭ, асцит, ГРС, инфекционные осложнения, гипонатриемия разведения.

В соответствии с современными представлениями, ЦП – динамичное и потенциально обратимое заболевание, имеющее в своем течении два периода – период компенсированного ЦП и период декомпенсированного ЦП, каждый из которых имеет свой прогноз и разные показатели выживаемости. Компенсированный ЦП протекает бессимптомно, декомпенсированный ЦП – с очевидными симптомами. Декомпенсированный ЦП является опасным для жизни заболеванием с ограниченными возможностями лечения [192].

1.2. Декомпенсированный цирроз печени

Примерно у 4-12% пациентов с ЦП ежегодно развивается по крайней мере одно событие декомпенсации, являющееся основной причиной госпитализации данных пациентов. Острая декомпенсация ЦП определяется как прогрессирование заболевания печени: острое развитие клинически значимого асцита, требующее лечения диуретиками, возникновение желудочно-кишечного кровотечения, связанного с ПГ, выраженной ПЭ (≥ 2 стадии) или любая комбинация этих состояний у пациентов с ЦП [39, 50, 150]. Следствием прогрессирования декомпенсированного ЦП являются: почечная дисфункция (ОПП, ГРС, ОХПН), легочные осложнения (гепатопульмональный синдром, печеночный гидроторакс,

гепатопульмональная гипертензия), цирротическая кардиомиопатия [125]. У 30% пациентов развивается внепеченочная органная недостаточность и ОХПН [24], которая ассоциирована с чрезвычайно высоким показателем летальных исходов. Если смертность при «простой» острой декомпенсации через 90 дней составляет 14%, то при ОХПН достигает 50%.

Острая декомпенсация часто вызывается провоцирующими факторами (инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, чрезмерное употребление алкоголя при алкогольном ЦП или лекарственное повреждение печени), которые вызывают каскад патофизиологических процессов, приводящих к срыву компенсации ЦП. При этом в 40% случаев не удается идентифицировать инициирующее событие. Непредсказуемое начало заболевания, изменчивость динамики заболевания от быстрого разрешения «простой» острой декомпенсации до быстрого прогрессирования полиорганной недостаточности и ОХПН, а также различные комбинации внепеченочных органных нарушений у пациентов с ОНХПН подчеркивают сложность заболевания [175, 179, 188].

Согласно традиционным взглядам на патофизиологические механизмы процесса декомпенсации ЦП, ключевыми патогенетическими звеньями являются прогрессирование ПГ, обуславливающее развитие спланхической и системной вазодилатации, гипердинамического кровообращения, с последующей активацией вазоконстрикторных механизмов [43]. Однако исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о значительной роли в патогенезе декомпенсации ЦП системного воспаления, митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и метаболических изменений [40, 61, 179].

Патогенетические механизмы декомпенсации ЦП

Роль портальной гипертензии

ПГ является следствием ЦП и важным фактором, определяющим течение и прогноз заболевания [148]. На компенсированной стадии развитие клинически значимой ПГ, определяемой градиентом печеночного венозного давления (ГПВД) более 10 мм рт.ст., предвещает формирование портально-системных коллатералей

и варикозного расширения вен пищевода или желудка и связано с неблагоприятным прогнозом. При повышении ГПВД выше 10 мм рт.ст. происходит декомпенсация ЦП с присоединением асцита, варикозного кровотечения, ПЭ [148].

Гемодинамические факторы

Активация ЗКП занимает центральное место в патогенезе ПГ: эти клетки продуцируют внеклеточный матрикс и коллаген, что приводит к фиброзу. Отложение коллагена, фиброз печени и образование узлов искажают анатомию сосудов печени, повышают плотность печени, приводят к капилляризации синусоидов, к закупорке сосудов и в совокупности – к ремоделированию микроциркуляции печени. Микрососудистый тромбоз может дополнительно способствовать ремоделированию сосудов, вызывая некроз и коллапс областей паренхимы, что приводит к дальнейшему повреждению тканей, которое усугубляется усиленной активацией ЗКП и отложением внеклеточного матрикса. Сокращение миофибробластов и активированных ЗКП вызывает повышение тонуса (сопротивляемость) сосудов печени, которое усугубляется дисбалансом между снижением уровня эндогенных вазодилататоров, главным образом оксида азота (NO), и повышением уровня эндогенных вазоконстрикторов, таких как норадреналин, ангиотензин-2, эндотелин и тромбоксан A₂ [45]. Изменения в портальном кровотоке вызывают противоположные изменения кровотока в печеночной артерии («буферный ответ»), который имеет тенденцию ослаблять изменения в общем печеночном кровотоке. При прогрессирующей ПГ с высоким сосудистым сопротивлением и повышенным портосистемным шунтированием печеночная артерия максимально расширяется [137], портальный приток увеличивается из-за спланхической артериальной вазодилатации, в основном обусловленной продукцией NO [145]. Другие сосудорасширяющие средства, такие как монооксид углерода, глюкагон, эндоканнабиноиды и препараты, действующие как доноры NO, могут усугублять спланхическую артериальную вазодилатацию [45]. У пациентов с декомпенсацией спланхическая артериальная

вазодилатация инициирует системные гемодинамические изменения, приводящие к снижению общего периферического сопротивления и системной гипотензии [68]. Ангиогенез, связанный с VEGF-VEGF-рецептором-2 (VEGFR2), играет важную роль в ПГ, поскольку способствует расширению спланхических сосудов, образованию портально-системных коллатералей и спленомегалии, сопровождающей ПГ [87].

Другой давно признанной особенностью прогрессирующего ЦП является гипердинамическое кровообращение, вызванное расширением периферических артерий [68]. Следствием вазодилатации периферических артерий является уменьшение эффективного объема артериальной крови. Это вызывает ряд компенсаторных событий: с одной стороны, активация барорецепторов активирует сосудосуживающие и натриевые водоудерживающие системы, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатическая нервная система и секрецию аргинин-вазопрессина; с другой стороны, увеличение общего объема крови из-за задержки натрия в почках наряду со стимуляцией β_1 -адренорецепторов способствует увеличению сердечного выброса. Однако на поздних стадиях вследствие цирротической кардиомиопатии развивается хроническая сердечная дисфункция, характеризующаяся снижением сократительной функции, изменением диастолического расслабления и электрофизиологическими нарушениями, наиболее распространенным из которых является удлинение интервала QT [79].

Роль спонтанного бактериального перитонита

Развитие декомпенсации ЦП в большинстве случаев связано со СБП, встречающимся у 10–30% пациентов с асцитом [167]. Критериями установления СБП являются: 1) обнаружение более 250 полиморфноядерных клеток в 1 мм^3 асцитической жидкости, 2) выявление бактериальной микрофлоры в асцитической жидкости в отсутствие признаков внутрибрюшной инфекции [94]. Наличие бактериальной транслокации наблюдается примерно у половины пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом [54]. В эксперименте было показано, что

меченная радиоактивной меткой *Escherichia coli*, введенная перорально лабораторным крысам с ЦП, обнаруживается не только в кишечнике, но и в асцитической жидкости, брыжеечных лимфатических узлах. Это явление известно как бактериальная транслокация – миграция бактерий из просвета кишечника через брыжеечные лимфатические узлы и воротную вену в системный кровоток. Бактериальная транслокация способствует развитию СБП. Брыжеечные лимфатические узлы являются наиболее распространенным местом транслокации, куда перемещаются такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококки и другие микроорганизмы из семейства Enterobacteriaceae [134]. Развитию СБП у пациентов с декомпенсированным ЦП способствует нарушение иммунореактивности из-за снижения фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, а также – недостаточной активации системы комплемента. В этих условиях бактерии могут распространяться из лимфатических узлов в кровоток, легкие или мочевыводящие пути и впоследствии обнаруживаться в асцитической жидкости. Помимо нарушения протективных иммунологических механизмов способствуют развитию СБП такие дополнительные факторы, как чрезмерный рост бактерий в кишечнике и нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника. У пациентов с СБП обнаруживаются изменения в микробиоте кишечника, проявляющиеся избыточным ростом патогенных штаммов бактерий. При этом наибольший вклад в развитие СБП вносит избыточный рост бактерий в тонкой кишке, чему способствуют сниженная перистальтика кишечника, гипохлоргидрия и нарушение секреции желчи [75]. *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* часто обнаруживаются у пациентов с ЦП при СБП или инфекциях мочевыводящих путей, а *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* ассоциированы с легочными инфекциями [177].

Однако полученные в последние годы данные свидетельствуют лишь о незначительном влиянии бактериальной транслокации и бактериальных инфекций на прогрессирование ПГ, что согласуется с представлением о том, что

острая декомпенсация в основном опосредуется провоспалительными факторами, а не повышением ПГ [52].

Роль системного воспаления в декомпенсации ЦП

Толл-подобные рецепторы, цитокины

Системное воспаление, ассоциированное с активацией врожденного иммунитета, и ПГ являются основными детерминантами прогрессирования декомпенсации ЦП [179]. В последние годы получила распространение гипотеза дисрегуляции иммунного ответа как основного механизма развития ГРС [5, 53]. В соответствии с данной гипотезой, основная причина декомпенсации ЦП – системная гиперцитокинемия, обусловленная активацией клеток врожденного иммунитета, в первую очередь макрофагов [14, 17, 180], способных распознавать с помощью TLR молекулы PAMP микроорганизмов (липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов и др.) и DAMP (молекулы повреждения собственных клеток: ДНК-связывающий белок – HMGB1, S100, белки теплового шока, отрицательно заряженный гликозаминогликан – гиалуронан, фибронектин, желчная кислота) [102]. Источником PAMP при декомпенсированном ЦП может служить микрофлора, которая проникает в асцитическую жидкость, системный кровоток через брыжеечные лимфатические узлы в результате повышенной проницаемости сосудов и кишечного барьера для микроорганизмов кишечника. У человека описано 10 видов патогенраспознающих рецепторов, относящихся к семейству TLR (TLR1 – TLR10) [136]. TLR4 реагируют на липополисахариды клеточных мембран грамотрицательных бактерий, выступающие в роли лигандов данных рецепторов [65]. В экспериментах показано, что как у TLR4-, так и у TLR9-дефицитных мышей подавляется процесс фиброзирования печени [176]. Опубликованы данные о связи некоторых аллелей TLR2 с развитием фиброза печени у пациентов с вирусным гепатитом С [149]. При ЦП, вызванных вирусами HCV и HBV, обнаруживали повышенную экспрессию TLR9, лигандом которых, как известно, выступают ДНК и РНК вирусов и, возможно, DAMP (HMGB1, S100,

белки теплового шока, гиалуронан, фибронектин) [102]. У пациентов с ЦП алкогольной этиологии продемонстрировано повреждающее влияние TLR2- и TLR9-опосредованной активации клеток врожденного иммунитета на гепатоциты [182]. Приведенные данные свидетельствуют о несомненной связи развития ЦП с активностью TLR4 и TLR9, в то время как данные по влиянию TLR1, TLR2, TLR3 на процессы фиброобразования печени противоречивы [64]. Что касается TLR5, то они способствуют очищению печени от бактерий и предотвращают повреждение гепатоцитов и фиброобразование печени [100].

После взаимодействия TLR с соответствующим лигандом наступает следующий этап активации клеток врожденного иммунитета – индукция каскада сигнального пути, по которому запускается продукция провоспалительных цитокинов. У больных ЦП описано повышение уровней таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6 и ИЛ-8, способных оказывать цитотоксическое и профиброгенное действие на печень [19, 26, 72].

Особенности адаптивного иммунного ответа

Адаптивный иммунитет – высокоспециализированный иммунитет, который обеспечивает длительную защиту, сохранение иммунологической памяти на антигены, что является основой для создания поствакцинального иммунитета. Адаптивный иммунитет человека представлен двумя механизмами – клеточным и гуморальным. Клеточный механизм (Т-клеточный иммунный ответ) связан преимущественно с функциями лимфоцитов – Т-хелперов 1-го типа (Th1, имеющие фенотип CD4⁺) и Т-киллеров (цитотоксические Т-лимфоциты, имеющие CD8⁺-фенотип). Гуморальный механизм (В-клеточный иммунный ответ) обеспечивается активностью Т-хелперов 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов, трансформирующихся в процессе иммунного ответа в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины различных классов [12]. Печень содержит лимфоциты, распространенные по всей паренхиме и портальным трактам. В печени CD8⁺ - Т-клетки встречаются чаще, чем CD4⁺-Т-клетки [105]. Анализ данных литературы по

изучению роли адаптивного иммунитета свидетельствует о наличии при ЦП значительных сдвигов как в гуморальном, так и клеточном звеньях адаптивного иммунного ответа. Так, показано, что по мере прогрессирования ЦП возникает дефицит общего числа Т-лимфоцитов, а также Т-хелперных ($CD4^+$) и цитотоксических клеток ($CD4^+$) [97]. В другом исследовании было показано, что при ЦП количество $CD8^+$ - клеток повышено, что способствует фиброгенному процессу [105].

При исследовании гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с прогрессирующим ЦП было обнаружено повышенное содержание иммуноглобулинов IgG и IgA в сыворотке крови. Полученные данные авторы объяснили усиленной дифференцировкой В-клеток в антителопродуцирующие клетки – плазмобласты [80]. Doi H. и соавторы описали и объяснили наблюдающуюся у пациентов с ЦП дисфункцию В-лимфоцитов снижением клеток памяти, имеющих фенотип $CD27^+IgM^+$ В-клеток [80]. Число данных клеток значительно снижается в периферической крови пациентов с ЦП в прямой зависимости от параметров, связанных с метаболической дисфункцией печени и ПГ. Сохраняющиеся В-клетки гипоактивны и слабо реагируют на стимуляцию Т-хелперами – $CD4^+$ -Т-клетками [104]. Потеря периферических В-клеток памяти может быть следствием хронической активации В-клеток и бактериальной транслокации в результате повышенной проницаемости кишечника из-за ПГ. Эти результаты проливают свет на гипореактивность к вакцинам и повышенную восприимчивость к бактериальной инфекции у пациентов с ЦП, которые могут быть устранены с помощью терапии, направленной на уменьшение микробной транслокации и блокирование хронической активации В-клеток, вызванной патогеном [80].

Определенный интерес представляют данные литературы о выявлении Hauptman S. и Tomasi T.V. Jr. специфических антител IgG, IgM и IgA к альбумину у пациентов с ЦП. Высказана гипотеза, согласно которой антиальбуминовые антитела образуются в ответ на «состарившиеся» и модифицированные белки, следовательно являются естественными антителами. Интересно, что в крови,

циркулирующей в обход портальной системы кровотока, содержится больше «стареющих» белков [73]. Видимо, антиальбуминовые антитела играют очищающую роль в организме человека и их концентрация повышается в организме человека в условиях избыточного содержания не нужных организму белков, а более высокое содержание антиальбуминовых аутоантител у пациентов с заболеваниями печени может отражать неэффективный процесс удаления из-за обхода портальной циркуляции.

Основные осложнения (проявления) декомпенсированного ЦП

Асцит

Более чем у 60% пациентов с ЦП в течение 10-летнего периода компенсированной фазы развивается асцит (скопление жидкости в брюшной полости из-за ПГ), который является наиболее часто встречающимся, зачастую первым проявлением декомпенсации ЦП [70]. Развитие асцита обычно заставляет пациента обратиться за медицинской помощью, независимо от этиологии цирроза [107]. После развития асцита могут возникнуть другие проявления декомпенсированного ЦП, которые можно классифицировать как связанные с асцитом (СБП, гипонатриемия разведения и ГРС-ОПП) и не связанные с асцитом (варикозное кровотечение, ПЭ) [107].

Кровотечение из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта

Наиболее значительным осложнением ПГ является опасное для жизни кровотечение из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта, которое часто требует госпитализации в отделение интенсивной терапии и связано со значительной госпитальной летальностью. При возникновении данного осложнения 30-дневная летальность составляет 15% [2].

Печеночная энцефалопатия

У 40% пациентов с ЦП в течение 5 лет наблюдения развивается ПЭ [21]. ПЭ относится к ряду неврологических нарушений, наблюдаемых у пациентов с ЦП. Точный механизм его развития не известен, но считается, что он связан с избытком циркулирующих токсинов (включая аммиак и глютамин), которые преодолевают гематоэнцефалический барьер. Выделяют 4 стадии ПЭ: стадия 1 (легкая – проявляется сонливостью или нарушением ритма сна больного), стадия 2 (средняя – апатия, дезориентация), стадия 3 (тяжелая: сомноленция, дезориентация), стадия 4 (кома: потеря сознания и болевой реакции) [124]. Диагноз ПЭ ставится на основании анамнеза и обследования. Наличие астериксиса («хлопающий тремор») – тремора верхних конечностей при вытягивании запястий – является диагностическим признаком ПЭ 2-3 стадий. К провоцирующим факторам ПЭ относятся инфекции, запоры, нарушение электролитного баланса (особенно гипокалиемия), седативные препараты и желудочно-кишечные кровотечения.

1.3. Виды почечной дисфункции при циррозе печени

Серьезными осложнениями декомпенсированного ЦП являются различные виды почечной дисфункции и ОХПН, определяющие чрезвычайно высокий уровень неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП. Декомпенсация ЦП приводит в 20–70% случаев к развитию почечной дисфункции, основными проявлениями которой при ЦП являются ОПП и ГРС [78, 158]. В последние годы было получено много новых данных о механизмах их развития, внесены изменения в терминологию. Данные вопросы рассматриваются в отдельно выделенных разделах, посвященных отдельным видам почечной дисфункции и ОХПН.

1.3.1. ОПП при циррозе печени

Представленные разными авторами данные о частоте встречаемости ОПП у госпитализированных пациентов с ЦП очень вариабельны – от 12,9 % до 53%

[155]. Сообщается о высоком уровне летальности у госпитализированных пациентов с ЦП, достигающем 76,1% при развитии ОПП [85]. Выделяют три типа ОПП у больных ЦП: 1) преренальное ОПП, связанное преимущественно с гиповолемией; 2) ренальное, являющееся в преобладающем большинстве случаев следствием ОТН и тубулоинтерстициального нефрита (ТИН); 3) ОПП как вариант ГРС. Международный клуб по изучению асцита (International Ascites Club) в 2011 г. определил новые критерии установления и стратификации стадий ОПП при ЦП [70], поддержанные консорциумом Европейской ассоциации по изучению печени и используемые во многих странах [84, 155, 189]. ОПП стадии 1 соответствует повышение уровня сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л менее чем за 48 часов или на 50% (в 1,5 раза) от исходного уровня менее чем за 7 дней. При повышении уровня креатинина в 2 раза устанавливают стадию 2, в 3 раза – стадию 3. За исходный уровень креатинина принимается уровень в течение последних трех месяцев до госпитализации. При наличии нескольких значений данного показателя ориентируются на последнее значение креатинина. Если не были известны уровни креатинина за последние 3 месяца, за исходный принимали уровень креатинина при госпитализации. В отличие от рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [115] в число критериев ОПП, определенных Международным клубом по изучению асцита, не входит динамика объема мочи, поскольку у пациентов с ЦП часто наблюдается олигурия с резкой задержкой натрия при сохранении функции почек.

1.3.2. Современные представления о гепаторенальном синдроме: определение, механизмы развития, классификация, диагностика

Впервые термин «ГРС» был применен Necker R. и Sherlock S. в 1960 году для описания почечной недостаточности вследствие системного нарушения гемодинамики, характеризующегося выраженной спланхической вазодилатацией, приводящей к снижению эффективного объема артериальной крови и скорости клубочковой фильтрации [116]. ГРС является наиболее тяжелым

проявлением почечной дисфункции, возникающей у пациентов с декомпенсацией ЦП. Нередко ГРС возникает и при компенсированной форме ЦП при наличии таких провоцирующих факторов, как бактериальная инфекция или сепсис, высокообъемный парацентез, желудочно-кишечное кровотечение, применение нефротоксичных препаратов, гиповолемия на фоне интенсивной терапии диуретиками [32]. ГРС не реагирует на увеличение объема жидкости и связан с крайне неблагоприятным прогнозом.

На протяжении почти века совершенствовались критерии диагностики ГРС. Ранее выделяли два типа ГРС – ГРС 1 типа и 2 типа [131]. В настоящее время различают ГРС, проявляющийся как ОПП (ГРС-ОПП) и ГРС-не ОПП. ГРС-ОПП соответствует ОПП стадии 2 или 3 [141, 155, 189]. Если нарушение функции почек происходит относительно медленно на фоне имеющихся изменений в почках, соответствующих критериям ХБП, то такой тип ГРС считается ГРС-не ОПП. В составе последнего выделяются ГРС-ОБП (ОБП – от «острая болезнь почек») и ГРС-ХБП. Синдром, при котором уровень сывороточного креатинина повышается более чем на 50% или СКФ составляет ниже 60 мл/мин в течение периода менее чем 3 месяца, был назван ГРС-ОБП. Состояние, при котором СКФ менее 60 мл/мин в течение периода более чем 3 месяца, определено как ГРС-ХБП [84]. Развитие ГРС-ОПП в большинстве случаев провоцирует бактериальная инфекция, в том числе СБП, при этом возникает тяжелая полиорганная недостаточность.

В последние годы изменились представления о механизмах развития ГРС [5, 102, 127, 172]. Долгие годы принималась как единственно верная – гипотеза гемодинамического механизма возникновения ГРС, в соответствии с которой в ответ на повышение давления в воротной вене увеличивается продукция эндогенных вазодилататоров (оксид азота, простаглицлины), вызывающих экстрапеченочную (спланхническую) вазодилатацию [155, 189], при этом уменьшается эффективный объем циркулирующей крови и, как следствие, развивается артериальная гипотония, на которую реагируют барорецепторы и включается защитный механизм – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы (РААС) – одной из основных вазоконстрикторных систем организма. В результате развивается стойкая вазоконстрикция почек, так как включается механизм порочного круга, когда дефицит кровоснабжения почек вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов и относительную ишемию почек и, как следствие уменьшаются почечная перфузия, скорость клубочковой фильтрации, возникает азотемия, повышается содержание креатинина в сыворотке крови, и в итоге формируется функциональная почечная недостаточность. В условиях активации РААС усиливается повреждение гепатоцитов, усугубляется печеночная недостаточность [144]. Долгое время считали, что морфологические изменения в почечных клубочках и канальцах при ГРС минимальны и неспецифичны, и почечную недостаточность расценивали как сугубо функциональную. В последние годы были обоснованы новые взгляды на патогенез ГРС, в соответствии с которыми ГРС-ОПП может быть обусловлена повреждением клеток почечных канальцев. Свидетельством тому является обнаружение у больных ГРС повышения уровня маркеров повреждения канальцев: молекулы-1 почечного повреждения (КИМ-1), $\alpha 1/\beta 2$ -микроглобулина, нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина, цисплатина С и др. [86].

В последние годы установлено, что основным патофизиологическим механизмом ГРС является системная гиперцитокинемия, обусловленная активацией TLR макрофагов или дендритных клеток в ответ на встречу с PAMP инфекционных патогенов или с DAMP собственных поврежденных клеток. Представлены экспериментальные данные, убедительно доказывающие роль активации врожденного иммунитета – активации TLR, сигнальных путей, обеспечивающих продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) в декомпенсации ЦП, в том числе развитии ГРС [102, 140, 142, 172]. Уровни провоспалительных цитокинов повышаются по мере прогрессирования заболевания в ответ на стерильное (неинфекционное) воспаление или инфекционное воспаление [59]. Стерильное воспаление обычно проявляется синдромом системного воспалительного ответа и в основном обусловлено опасными молекулярными паттернами, такими как белок группы высокой

подвижности В1. У пациентов с СБП воспалительный процесс вызван преимущественно РАМР в результате бактериальной транслокации кишечного происхождения, но также может быть связан с другими источниками инфекции [59]. Выраженность воспалительного ответа может рассматриваться как предиктор прогрессирования ОПП и летального исхода [168]. Кроме того, уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-6, ФНО- α , белок сосудистой адгезии-1) и моче (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов) могут помочь дифференцировать ГРС-ОПП от преренального типа ОПП.

Помимо нарушения кровообращения и воспаления, есть доказательства того, что развитию ГРС способствуют и другие факторы. Холемическая нефропатия при декомпенсированном ЦП может усугублять нарушение функции почек. ГРС у пациентов, имеющих повышенный уровень билирубина, хуже поддается лечению [139]. Однако причинно-следственная связь между холемической нефропатией и почечной дисфункцией при ГРС четко не установлена. Относительная надпочечниковая недостаточность при ЦП, ранее называвшаяся гепатоадреналовым синдромом, встречается у 24-47% пациентов с декомпенсированным ЦП. Нарушение функции надпочечников ухудшает компенсаторные процессы в условиях гипоперфузии и повышает риск ГРС-ОПП [159].

1.4. «Острая-на-хроническую» печеночная недостаточность

«Острая-на-хроническую» печеночную недостаточность» (ОХПН), от англ. *Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)*, является относительно недавно признанным и определенным синдромом, являющимся наиболее тяжелой формой декомпенсации ЦП. ОХПН обуславливает высокий уровень краткосрочной смертности [23, 119]. Он отличается от хронической печеночной недостаточности или декомпенсированного цирроза по наличию провоцирующего фактора, быстрым ухудшением состояния больного, приводящим к нарушению функции

печени и внепеченочной полиорганной недостаточности. Впервые определение ОХПН было дано Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL*) в 2009 году [163]. В настоящее время существуют два широко используемых определения ОХПН. Одним из них является определение Европейской ассоциации по изучению печени и консорциума по хронической печеночной недостаточности (*European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure – EASL-CLIF*), согласно которому ОХПН – патологическое состояние, удовлетворяющее следующим критериям: 1) развивается у пациентов с декомпенсированным ЦП; 2) присутствие в анамнезе эпизодов декомпенсации ЦП; 2) триггерами являются внутрипеченочные факторы (алкогольный гепатит) и внепеченочные факторы (инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, лекарственно-индуцированная энцефалопатия); 3) дисфункция органов затрагивает одну или несколько из шести систем (печень, почки, мозг, гемостаз, кровообращение и дыхание); 4) высокий уровень кратковременной смертности (20-80% через 28 дней) [133]. Другим является определение Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени: ОНХПН – синдром, развивающийся у пациентов с компенсированным циррозом (диагностированным или недиагностированным) или нецирротическим хроническим заболеванием печени как первый эпизод острого ухудшения состояния печени из-за острого повреждения печени, вызванного внутрипеченочными провоцирующими событиями, при этом дисфункция печени приводит к энцефалопатии и обуславливает высокую краткосрочную смертность (13-86% через 30 дней) [33]. Всемирная гастроэнтерологическая организации (WGO) сформулировала следующее определение ОХПН: «ОХПН – это синдром у пациентов с хроническим заболеванием печени с ранее диагностированным циррозом или без него, который характеризуется острой печеночной декомпенсацией, приводящей к печеночной недостаточности (желтуха и увеличение значения международного нормализованного соотношения – МНО) и недостаточности одного или нескольких внепеченочных органов, который связан с повышенной смертностью в течение от 28 дней до 3-х месяцев от начала

возникновения синдрома» [50, 190]. ОХПН, как и ГРС, может развиваться не только у пациентов с декомпенсированным ЦП, но и при компенсированном ЦП и даже в отсутствие ЦП при хроническом заболевании печени. При этом развитие ОХПН у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП приводит к более высокому риску смерти [67]. В странах западного мира основными триггерами его возникновения служат бактериальная инфекция и чрезмерное употребление алкоголя, в то время как в восточном мире наиболее часто провоцирующими факторами являются гепатит В, шистосомоз. Примерно у 40% пациентов с ОХПН не обнаруживаются никаких провоцирующих событий.

К настоящему времени нет общепринятого набора диагностических критериев для ОНХПН, однако существует клинический консенсус в отношении того, что ОХПН является отдельным синдромом острой печеночной декомпенсации, который развивается у пациентов, имеющих клинические признаки декомпенсации, включая прогрессирование асцита, желтуху, желудочно-кишечные кровотечения и ПЭ [16, 17, 31]. Также могут присутствовать признаки бактериальной инфекции, такие как инфекция мочевыводящих путей, пневмония или СБП [24]. Органная недостаточность является отличительной чертой ОХПН и может включать почечную недостаточность и ее проявления (такие как уремия, ацидоз, олигурия), дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность [50]. Помимо этих неспецифических клинических проявлений Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) предложила критерии для выявления клинических, патофизиологических типов данного синдрома [50]. В таблице 1.1 представлены характеристики трех типов синдрома. По сравнению с пациентами с ОХПН типа А и типа В, пациенты с ОХПН типа С имеют наихудший прогноз. Данные исследования консорциума «Острая на хроническую» печеночная недостаточность при циррозе печени» показывают, что общая 28-дневная смертность от ОХПН составляет 33%, в то время как показатели 28-дневной смертности от ОХПН типов А, В и С составляют 22%, 32% и 73% соответственно [48].

Таблица 1.1 – Типы А, В, С синдрома ОХПН ^[31]

| Типы | Тип А | Тип В | Тип С |
|------------------------|--|--|--|
| Фоновое заболевание | Нецирротическое поражение печени | Компенсированный ЦП | Декомпенсированный ЦП |
| Клинические проявления | Острая вспышка нецирротической хронической болезни печени, приводящая к печеночной недостаточности, включая ПЭ | Быстрое ухудшение ранее хорошо компенсированного ЦП после воздействия триггерного фактора, такого как гепатит (лекарственный, вирусный, алкогольный), инфекция или хирургическое вмешательство | Быстрое ухудшение состояния у пациентов с предшествующей печеночной декомпенсацией |

Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени разработала конкретные клинические и лабораторные критерии для подтверждения диагноза. Так, для установления ОХПН должны быть обнаружены признаки печеночной недостаточности: нарушение свертывания крови ($MHO \geq 1,5$) и повышение уровня общего билирубина ≥ 10 мг /дл, или ≥ 170 ммоль/л [163]. Ключевым признаком ОХПН является дисфункция органов, к разряду которой относится почечная недостаточность с сывороточным креатинином $\geq 2,0$ мг/дл (176 мкмоль/л) или непочечная органная недостаточность при условии сочетания с ПЭ [48]. По данным разных авторов, распространенность ОХПН у больных ЦП составляет от 12 до 24% [56, 135].

Изучение патофизиологических механизмов ОХПН привлекает внимание многих ученых. Получены данные, позволяющие считать ключевым патогенетическим звеном ОХПН воспаление, опосредованное резидентными макрофагами (клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки) [180]. Дисбаланс продукции цитокинов с избыточной выработкой провоспалительных цитокинов на локальном уровне в печени способствует гиперцитокинемии и развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) различной степени выраженности, который при высокой степени выраженности трансформируется в синдром компенсаторного

противовоспалительного ответа (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome) [28, 98, 133]. В то время как SIRS относится к чрезмерному воспалению печени и внепеченочной дисфункции органов, CARS является контррегуляторным механизмом против неадекватного гиперовоспалительного процесса (рисунок 1.2).

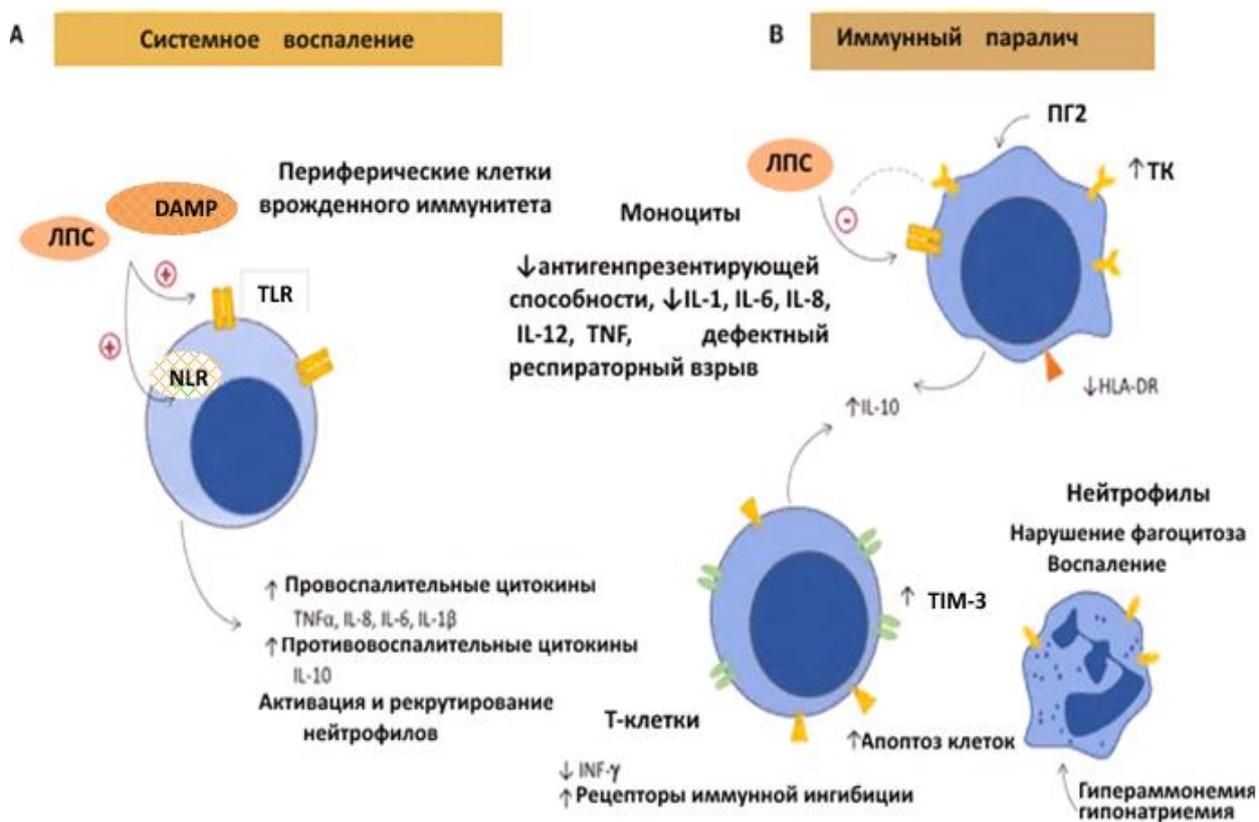


Рисунок 1.2 – Схема развития системной воспалительной реакции и анергии иммунных клеток (адаптирован с изменениями из рисунка Martin-Mateos R. и соавторов [126])

Примечания: А – системное воспаление высокой степени выраженности; В – паралич иммунных клеток; ЛПС - липополисахариды; DAMP - молекулярные структуры, связанные с повреждением клеток; TLR - Toll-подобные рецепторы; NLR - nod-подобные рецепторы; IL - интерлейкин; ПГ-2 - простагландин E2; ТК - тирозинкиназа MER; IFN- γ - интерферон- γ ; TIM-3 - Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3.

Гиперактивация клеток моноцитарно-макрофагального ряда может способствовать развитию ОПП, аналогичной септическому ОПП (ОПП, связанному с инфекционным воспалением). Предполагают, что развитие SIRS и CARS зависит от фенотипа активирующихся купферовских клеток. Если последние в процессе активации приобретают фенотип макрофагов M1, способных, как

известно, продуцировать провоспалительные цитокины, цитотоксические молекулы и участвовать в клеточных реакциях, опосредованных Т-хелперными клетками – Th1, формируется SIRS. Если же купферовские клетки поляризуются по типу фенотипа макрофагов M2, выполняющих фагоцитарные функции и участвующих в реакциях, опосредованных Th2-клетками, развивается CARS [164].

1.5. Факторы риска летальных исходов у пациентов с циррозом печени

ЦП является одной из ведущих причин смертности во всем мире. Ежегодно умирают в мире от ЦП 1,2 миллиона человек [47]. При серьезных осложнениях ЦП спасает жизнь больных лишь трансплантация донорской печени [58]. Результаты прогнозирования прогрессирования, смертности при ЦП чрезвычайно важны для планирования тактики ведения пациентов, своевременного применения хирургических методов лечения (трансьюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование, трансплантация донорской печени). Хотя биопсия печени и ГПВД позволяют провести прогноз ЦП [99, 103], однако их применение ограничено из-за инвазивности проведения процедур. Развитие асцита, желудочно-кишечных кровотечений, энцефалопатии и желтухи при ЦП свидетельствуют о декомпенсации заболевания и ухудшении прогноза [95]. У пациентов с декомпенсированным ЦП риск смерти в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией. Летальность у пациентов с ЦП значительно возрастает при варикозном кровотечении, сочетание последнего с асцитом усугубляет риск развития летальных исходов [183]. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) может ускорить смерть от заболевания ЦП на любой стадии [20]. Сообщается о возрастании летальности в случае развития ОПП у госпитализированных пациентов с ЦП, достигающем 76,1% [85]. В другом исследовании получены данные, свидетельствующие о повышении риска летальности в семь раз при возникновении ОПП. При этом половина пациентов умирает в течение месяца [160]. Опубликованы также данные, согласно которым

госпитальная летальность у пациентов с инфекциями составляла 61,4% по сравнению с 44,2% у пациентов без инфекции ($p=0,007$) [152]. Huang Y.F. и соавторы привели данные, из которых следует, что сепсис и пневмония у пациентов с ЦП значительно повышают показатель летальности в отделении интенсивной терапии [20]. Другие авторы также подтвердили ухудшение выживаемости пациентов с ЦП при присоединении бактериальной инфекции [46]. Показатель летальности был значительно выше у пациентов с саркопенией, чем у пациентов без нее [169]. Среди всех осложнений ЦП наибольший уровень летальности установлен при ГРС-ОПП и ОХПН. По данным Patidar K.R. и соавторов, летальность при ГРС-ОПП у госпитализированных больных составляла 49% [110]. У пациентов с ОХПН показатели летальности составляли через 28 и 90 дней 22-78% и 41-79% соответственно в зависимости от количества пораженных органов [109]. Для оценки тяжести и выживаемости пациентов с ЦП было разработано множество оценочных систем, среди которых широко используются в клинической практике шкала Чайлд-Пью-Теркотта (*Child-Turcotte-Pugh*) и модель оценки терминальной стадии заболевания печени (model end-stage liver disease – MELD) [166]. Шкала Чайлд-Пью-Теркотта применяется для оценки тяжести ЦП и прогноза отдаленных исходов. Так число баллов больше 12 является предиктором смертности в ближайшие 2 месяца. Шкала MELD позволяет прогнозировать краткосрочные исходы, в частности наилучшим образом прогнозирует 3-месячную выживаемость при ЦП, независимо от этиологии. Является важным инструментом решения вопроса о том, насколько срочно необходимо провести трансплантацию печени. Однако использование субъективных переменных в шкале Чайлд-Пью-Теркотта (ПЭ и асцит) и отсутствие в ряде случаев возможности оценить одновременно все 5 факторов ограничивают прогностическую ценность данной шкалы. Система оценки MELD включает три объективных параметра: уровень сывороточного билирубина, МНО протромбинового времени и уровень сывороточного креатинина, однако также имеет некоторые недостатки, в частности, вариабельность лабораторных параметров, погрешность стратификации ЦП у некоторых пациентов с низким

показателем MELD [35]. Включение показателя содержания натрия в сыворотке крови в шкалу MELD, известную как шкала MELD-Na, улучшает ее прогностическую способность, особенно у пациентов с низким показателем MELD [60].

Предложен принцип определения степени тяжести ОХПН, основанный на учете количества пораженных систем органов. По установленной степени тяжести ОХПН можно определить риск летальных исходов (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Степени тяжести ОХПН и прогноз летальных исходов

| ОХПН | 28-дневная смертность | 90-дневная смертность |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Отсутствие ОХПН (отсутствие органной недостаточности или полиорганной недостаточности (не почечной) при уровне креатинина менее 132 мкмоль/л) | 4,7 % | 14 % |
| ОХПН 1 степени (изолированная почечная недостаточность или недостаточность одного органа + почечная недостаточность / энцефалопатия) | 22,1 % | 40,7 % |
| ОХПН 2 степени (двухорганная недостаточность) | 32 % | 52,3 % |
| ОХПН 3 степени (трех- или полиорганная недостаточность) | 76,7 % | 79,1 % |

Европейская ассоциация по изучению печени и консорциума по хронической печеночной недостаточности утвердила на основе шкалы последовательного определения органной недостаточности SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), широко используемой в интенсивной терапии, систему баллов (шкалу) для оценки тяжести синдрома ОХПН [156] – CLIF(*Chronic Liver Failure* – хроническая печеночная недостаточность)-SOFA. CLIF-SOFA позволяет определить степень органной недостаточности [48]. Шкала CLIF-SOFA – вариант SOFA, специально адаптированный для пациентов с ЦП, или упрощенный показатель органной недостаточности [50]. При этом оценивается функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, степень ПЭ, выраженность коагулопатии (таблица 1.3). Шкала CLIF-C была валидизирована для пациентов с ОХПН, обозначаемая как CLIF-C (ОХПН), и для пациентов с острой декомпенсацией, показатели которых не

соответствовали критериям диагностики ОХПН, обозначаемая как CLIF-C (острая декомпенсация) [146].

Таблица 1.3 – Стратификация дисфункции систем органов при ОХПН

| Дисфункция органов/систем | Критерий | Баллы: 1 | Баллы: 2 | Баллы: 3 |
|-----------------------------|--|----------|----------|-----------------------------|
| Печень | Билирубин, мкмоль/л | <106 | 106-205 | >205 |
| Почки | Креатинин, мкмоль/л | <177 | 177-310 | >310 |
| Центральная нервная система | Энцефалопатия, степень | 0 | I, II | III, IV |
| Свертывание крови | МНО | <2,0 | 2,0–3,5 | ≥2,5 |
| Кровообращение | Среднее артериальное давление, мм рт.ст. | >70 | <70 | Использование катехоламинов |
| Дыхание | S_pO_2/F_iO_2 | >357 | 214–357 | ≤214 |
| | p_aO_2/F_iO_2 | >300 | 300–200 | <200 |

Примечания: МНО - международное нормализованное соотношение, S_pO_2 - пульсоксиметрический показатель насыщенности крови кислородом, F_iO_2 - фракция кислорода на вдохе, p_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Шкала CLIF-C (ОХПН) включает оценку баллов по шкале CLIF-C (см. таблицу 1.3), а также возраст и число лейкоцитов [49, 50]. По данной шкале значения колеблются от 0 до 100. Чем больше значение, тем выше риск смерти. Оценка CLIF-C (ОХПН) обеспечивает значительно лучшую оценку риска смерти через 28 дней, 90 дней, 6 месяцев и 12 месяцев от начала заболевания по сравнению со шкалами Чайлд-Пью, MELD, MELD-натрий [49, 57, 178].

Исследования показали, что шкала MELD не дооценивает по сравнению с CLIF-C (ОХПН) риск смерти у 20-30% больных [50]. Прогностическая модель у пациентов с острой декомпенсацией по шкале CLIF-C включала возраст, уровень натрия, уровень креатинина в сыворотке, количество лейкоцитов в крови и МНО [49]. Результат по данной модели был также значительно более точным в прогнозировании летальных исходов, чем MELD, MELD-натрий и Чайлд-Пью-Теркотта [57].

Предложен ряд прогностических биомаркеров [63, 117], определяемых в различных биологических субстратах организма с целью прогноза осложнений и

выживаемости пациентов с ЦП, наиболее перспективными из которых являются копептин [63], цистатин С [147], IL-18 [151]. В некоторых исследованиях предпринимались попытки включить прогностические биомаркеры в состав шкал Чайлд-Пью-Теркотта и MELD, что способствовало улучшению прогностической ценности последних. Однако, прежде чем описанные выше биомаркеры будут внедрены как прогностические показатели в клиническую практику, необходимо тщательно изучить их клиническую ценность, которая должна быть подтверждена большим количеством многоцентровых исследований, стандартизацией методов выявления.

РЕЗЮМЕ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ

Итак, прогрессирование ЦП знаменует переход от стадии компенсированного, зачастую бессимптомного, течения к декомпенсированной стадии, проявляющейся выраженным асцитом, тяжелой ПЭ и развитием варикозных кровотечений. Прогрессирование декомпенсированного ЦП может привести к еще более опасным осложнениям ЦП – почечной дисфункции (ОПП, ГРС) или ОХПН, ассоциированными с чрезвычайно высокой летальностью. Течение данных осложнений весьма вариабельно. Патофизиологические механизмы очень сложны и отличаются вовлечением многих органов и гомеостатических систем организма. В настоящее время хорошо изучена роль гиперактивации врожденного иммунитета и системного воспалительного процесса на фоне гиперцитокинемии в патогенезе декомпенсации ЦП и почечных дисфункций, однако значимость нарушений в адаптивном иммунитете остается актуальным дискуссионным вопросом. Анализ малочисленного ряда опубликованных работ по изучению адаптивного иммунитета позволяет выявить основные черты его изменений у пациентов с ЦП, к которым относится гипериммуноглобулинемия, уменьшение циркулирующих в крови CD4⁺- и CD8⁺-клеток. Однако не изучены активированные и иммунорегуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов при ЦП.

Полученные разными авторами эпидемиологические показатели, касающиеся почечной дисфункции (ОПП; ГРС-ОПП; ОПП, ассоциированное с ОХПН) при ЦП, отличаются большой вариабельностью, что может быть связано с использованием различных подходов к диагностике ГРС и ОХПН. Обзор данных литературы показывает, что при изучении показателей летальности у больных ЦП большинство авторов ограничивалось изучением отдельных видов почечной дисфункции, а исследования по одновременному изучению роли всех известных видов почечной дисфункции в летальных исходах у госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП не известны. Важность изучения роли различных видов почечной дисфункции в летальных исходах при ЦП подчеркивается включением показателя креатинина – важного функционального показателя почек в широко используемую в клинической практике шкалу MELD. Однако данная шкала предназначена для решения вопроса о необходимости проведения трансплантации в терминальной стадии ЦП. В последние годы для прогноза и динамического наблюдения за больными при ряде широко распространенных заболеваний человека разработаны и успешно используются многомерные математические модели, получаемые при этом показатели имеют лучшие прогностические качества – высокие уровни специфичности и чувствительности. Очевидно подобные модели необходимо разработать и для прогноза летального исхода/выживаемости у госпитализированных пациентов с декомпенсацией ЦП.

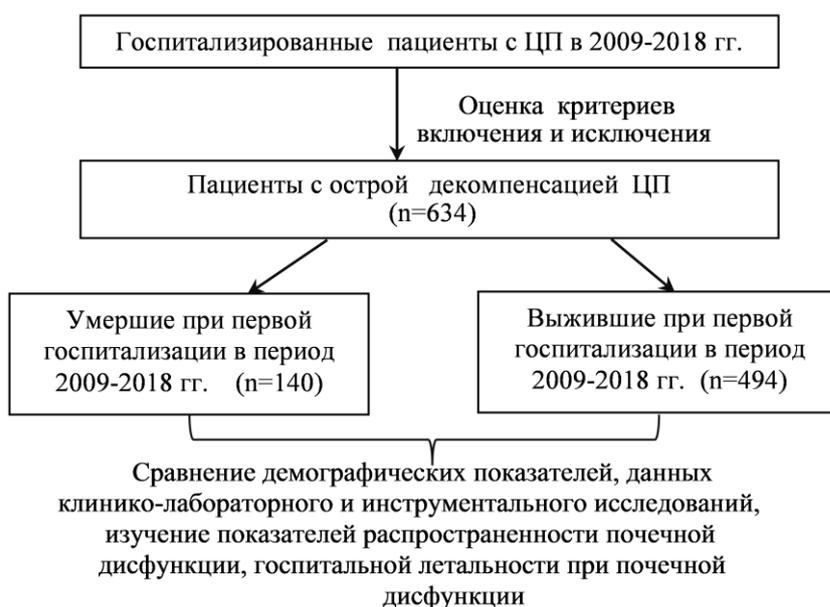
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Описание дизайна исследования

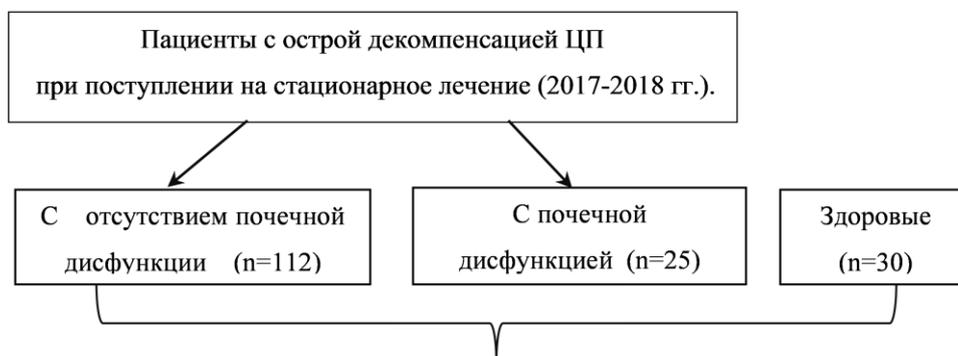
Исследование было открытое двухэтапное.

I 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 2009-2018 гг. (рисунок 2.1).

I этап - ретроспективное исследование



II этап – одномоментное исследование



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 2.1 – Дизайн исследования

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, результатов инструментальных исследований, полученных при обследовании пациентов при первой госпитализации по поводу острой декомпенсации ЦП.

II этап. Проводили отбор пациентов с острой декомпенсацией ЦП поступающих в гепатологическое отделение и/или в отделение анестезиологии-реанимации БУ «Городская клиническая больница №1». При этом выделяли 2 группы исследования – группу пациентов с декомпенсированным ЦП без почечной дисфункции и группу пациентов, у которых обнаруживалось нарушение функции почек по типу ГРС-ОПП и ОПП в рамках ОХПН. Проводили одномоментное исследование, включавшее изучение особенностей Т- и В-систем иммунитета и содержания цитокинов. В качестве контроля служили иммунологические показатели группы здоровых лиц, сопоставимой по гендерно-возрастным показателям с группой пациентов.

Диагноз ЦП у больных, включенных в исследование, устанавливался в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации на основании клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических признаков внутрипеченочной портальной гипертензии.

С целью выяснения этиологии ЦП проводили изучение маркеров вирусных гепатитов В, С, D. Гепатит В устанавливали на основании обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBV), гепатит С – выявления РНК вируса гепатита С (HCV), гепатит D – обнаружения РНК вируса гепатита D (HDV). Алкогольная этиология ЦП устанавливалась в соответствии с рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России по анамнестическим сведениям о злоупотреблении алкоголем (регулярный прием 40 г алкоголя в сутки в пересчете на чистый алкоголь у мужчин и 20 г алкоголя у женщин), с учетом выявления клинических «стигм» хронической алкоголизации

(полинейропатия, гипотрофия мышц плечевого пояса, гинекомастия, яркие сосудистые звездочки, раздражительность, тремор пальцев рук и другие) и лабораторных признаков (преобладание повышения уровня аспаратаминотрансферазы – АсАТ над уровнем аланинаминотрансферазы – АлАТ, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП, макроцитарная анемия, повышение уровня IgA в сыворотке крови и другие) [11]. Подтверждение употребления алкоголя проводилось с помощью анкет «CAGE» и «AUDIT» [1, 29]. Аутоиммунный ЦП определяли на основании критериев Международной рабочей группы по аутоиммунному гепатиту, в том числе – обнаружения антинуклеарных и антигладкомышечных аутоантител [185]. Основным условием диагностики ЦП при НАЖБП являлось наличие жировых отложений в печени, обнаруженное при инструментальных или морфологических исследованиях [10, 11, 15]. При диагностике первичного билиарного цирроза (ПБЦ) было решающим обнаружение клинико-лабораторных признаков холестаза и антимитохондриальных аутоантител [162].

Критерии включения

В исследование отбирались впервые госпитализированные в период 2009-2018 гг. по поводу острой декомпенсации ЦП больные обоих полов, в возрасте от 18 до 65 лет, с наличием или отсутствием почечной дисфункции.

Критерии исключения включали: злокачественные опухоли, в том числе гепатоцеллюлярную карциному, трансплантацию 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.

Критерии установления острой декомпенсации ЦП

Острой декомпенсацией ЦП считали те случаи, когда остро развивался клинически значимый асцит, требующий лечения диуретиками, возникали варикозное кровотечение, выраженная ПЭ (≥ 2 стадии) или любые комбинации этих состояний у пациентов с ЦП [7, 84]. Специфическими для декомпенсированного ЦП считали: 1) установление СБП (превышение содержания нейтрофилов в асцитической жидкости значения 250 клеток/мм³), 2) инфекции мочевыводящих путей (обнаружение повышенного содержания в моче лейкоцитов более 15 в поле зрения) и положительный результат бактериологического посева мочи, 3) пневмонию, проявляющуюся респираторными симптомами или признаками инфекции (температура тела выше 38° С или ниже 35° С и/ или количество лейкоцитов более 12 000 в мм³ или менее 4000 в мм³), 4) инфекции кожи или мягких тканей, диагностированные на основании положительных результатов бактериологического посева. Внутрибольничная инфекция определялась как инфекция, которой не было на момент госпитализации, но которая возникла через 2 дня после поступления в больницу или медицинское учреждение [161].

Критерии установления минимальной ПЭ (по Ивашкину В.Т. и соавторам^[7]):

- нарушение зрительного восприятия;
- снижение внимания и памяти;
- замедление процесса мышления;
- нарушение концентрации внимания;
- снижение работоспособности;
- снижение быстроты реакции;
- раздражительность.

Дифференцировали следующие формы почечных дисфункций у больных ЦП: ОПП, ГРС-ОПП, ГРС-ХБП, ГРС-ОБП, почечная форма ОХПН.

Критерии установления ОПП

ОПП 1 стадии устанавливали в соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита [70]: 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 [84]. За исходный уровень креатинина принимали уровень в течение последних трех месяцев до госпитализации пациента. ОПП 2 и 3 стадии соответствовали повышению уровня креатинина в 2 и 3 раза соответственно.

Критерии установления ГРС-ОПП

ГРС-ОПП диагностировали у пациентов с признаками ОПП 2 или 3 стадии путем исключения других типов ОПП, опираясь на следующие критерии [22, 141]: 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 переливания альбумина из расчета 1 мл на 1 кг массы тела; 4) отсутствие факта использования нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства и другие); 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.

Критерии установления ГРС-ХБП

Состояния, при которых наблюдалось уменьшение СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м² или снижение СКФ на 35% и более в течение более чем 3 месяца при отсутствии лабораторных или инструментальных признаков патологии почек у пациентов с декомпенсацией ЦП, были определены как ГРС-ХБП [84].

Критериями установления преренального ОПП служили следующие показатели: 1) удельный вес мочи более 1020; 2) концентрация натрия в моче ниже 10 ммоль/л; 3) отношение азота мочевины крови к креатинину крови более 20:1; 4) тахикардия, снижение систолического артериального давления ниже 90

мм рт. ст., ортостатическое снижение артериального давления, сухость слизистых оболочек; 5) анамнестические данные (рвота, длительная диарея, полиурия, кровотечение, инфекция, снижение ударного объема сердца и другие).

При диагностике ОТН опирались на следующие клинико-лабораторные показатели: 1) наличие зернистых и/или эпителиальных цилиндров, и/или свободных эпителиальных клеток в осадке мочи; 2) концентрации натрия в моче более 40 ммоль/л; 3) длительная гипотензия, тахикардия, сепсис или кровотечение.

Постренальная почечная дисфункция подтверждалась лучевой визуализацией гидронефроза на фоне олигурии или анурии.

Критерии установления ГРС-ОБП

Состояния, при которых наблюдалось уменьшение СКФ ниже уровня 60 мл / мин/1,73 м² или снижение СКФ на 35% и более в течение менее чем 3 месяца при отсутствии лабораторных или инструментальных признаков патологии почек у пациентов с декомпенсацией ЦП, были определены как ГРС-ОБП [84].

Критерии установления ОХПН

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 [163].

Определяли степень ОХПН в соответствии с шкалой, рекомендованной Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печеночной недостаточности (AARC) [31]: ОХПН 1 степени выставляли, если насчитывали 5-7 баллов, ОХПН 2 степени – 8-10 баллов и ОХПН 3 степени – 11-15 баллов. 1 балл соответствовал следующим клинико-лабораторным показателям: билирубин < 15 мг/дл (<256,5 мкмоль/л), ПЭ – 0, МНО < 1,8, молочная кислота (лактат) < 1,5 ммоль/л,

креатинин < 0,7 мг/дл (<61,88 мкмоль/л); 2 балла: билирубин – 15-25 мг/дл (256-427,5 мкмоль/л), ПЭ – I-II, МНО – 1,8-2,5, лактат – 1,5-2,5 ммоль/л, креатинин – 0,7-1,5 мг/дл (61,88-132,6 мкмоль/л); 3 балла: билирубин > 25 мг/дл (>427,5 мкмоль/л), ПЭ – III-IV, МНО > 2,5, лактат >2,5 ммоль/л, креатинин >1,5 мг/дл (>132,6 мкмоль/л).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом, функционирующим при медицинском факультете ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». Во второй этап исследования включали пациентов после того, когда от них получали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Требование письменного информированного согласия для группы больных, включенных в первый этап (ретроспективное исследование), было отменено этическим комитетом.

2.2. Общая характеристика групп обследования

В таблице 2.1 приведены демографические показатели пациентов с ЦП, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении и/или в отделении анестезиологии-реанимации БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии в 2009-2018 годы и включенных в первый этап – ретроспективное когортное исследование. Общее число отобранных в исследование больных составляло 634 человека. Средний возраст обследованных больных в момент первой госпитализации равнялся $53,9 \pm 12,3$ годам. Число пациентов мужского пола преобладало над числом больных женщин в 1,42 раза.

Среди групп больных ЦП различной этиологии преобладали по численности пациентов две группы – группа пациентов с алкогольным ЦП и группа пациентов с ЦП вирусной (HCV) этиологии, на долю которых приходилось 28,9 % и 27,3% от общего числа больных соответственно. Пятой части пациентов (19,1%) был выставлен криптогенный ЦП. Несколько меньше больных (12,6%) насчитывалось в группе пациентов, у которых ЦП развился в исходе гепатита С, сочетающегося с алкогольной болезнью печени.

Таблица 2.1 – Демографические характеристики пациентов с ЦП
в зависимости от этиологии

| Этиологический фактор ЦП | Пациенты | Возраст, годы | Муж. | Жен. | P _(χ²) |
|---|-------------|------------------|------|------|------------------------------|
| | n (%) | M±SD | n | n | |
| Гепатит В | 36 (5,6%) | 50,4±12,4 | 28 | 8 | 0,001 |
| Гепатит С | 173 (27,3%) | 57,4±11,5 | 82 | 91 | NS |
| Аутоиммунный гепатит | 3 (0,5%) | 56,7±4,2 | 1 | 2 | NS |
| Алкогольная болезнь печени | 183 (28,9%) | 52,0±11,6 | 118 | 65 | 0,001 |
| НАЖБП | 5 (0,8%) | 59,1±7,8 | 3 | 2 | NS |
| ПБЦ | 13 (2%) | 61,0±6,03 | 1 | 12 | 0,001 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С) | 9 (1,4%) | 49,7±14,2 | 6 | 3 | NS |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D) | 2 (0,3%) | 48,9±13,3 | 2 | 0 | NS |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени | 8 (1,3%) | 50,1±15,0 | 7 | 1 | 0,003 |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени | 80 (12,6%) | 43,2±9,2 | 59 | 21 | 0,001 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени | 1 (0,2%) | 35 | 1 | 0 | NS |
| Криптогенный цирроз печени | 121(19,1%) | 58,3±11,3 | 64 | 57 | NS |
| Итого | 634 (100%) | 53,9±12,3 | 372 | 262 | 0,001 |

Примечания: n – число больных, Муж. – мужчины, Жен. – женщины, P_(χ²) – степень статистически значимого различия гендерного состава групп больных, NS – различие статистически не значимо.

Средняя продолжительность жизни после установления диагноза «Цирроз печени» составляла 12,3±2,1 года. У 580 (91,5%) больных 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, СБП – 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, 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).

Демографические и основные клинические показатели когорты пациентов с декомпенсацией ЦП, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении и/или в отделении анестезиологии-реанимации БУ «Городская клиническая больница №1», включенных во второй этап – в одномоментное исследование, представлены в таблице 2.2. В данную группу были включены пациенты с наиболее часто встречающимися видами ЦП: развившимися в исходе HBV⁺-инфекции, HCV⁺-инфекции, алкогольной болезни печени и ЦП смешанной этиологии (HCV⁺-инфекция + алкогольная болезнь печени). При этом выделяли 2 группы исследования – группу пациентов с декомпенсированным ЦП без почечной дисфункции и группу пациентов, у которых обнаруживалось нарушение функции почек по типу ГРС-ОПП и ОПП в рамках ОХПН. Сравнимые 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 ($p < 0,001$).

Лечение участвующих в исследовании пациентов проводилось в соответствии с принципами и методами, изложенными в отечественных клинических рекомендациях по лечению декомпенсированного ЦП [7]. При острых варикозных кровотечениях использовали сосудосуживающие препараты, бета-адреноблокаторы, синтетический аналог вазопрессина – Терлипрессин (при его отсутствии использовали норадреналин), эндоскопическое лигирование кровоточащих варикозных вен пищевода и желудка, балонную тампонаду при невозможности лигирования сосудов или трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное стентирование.

Таблица 2.2 – Клинико-демографические показатели у пациентов с острой декомпенсацией ЦП

| Этиологический фактор ЦП | Пациенты | Возраст, годы | Мужчины | Баллы Чайлд-Пью | Баллы MELD | Степень ¹ |
|---------------------------------------|----------|---------------|---------|-----------------|------------|----------------------|
| | 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: ¹ - степень варикозного расширения вен пищевода; *** – $p(\chi^2) < 0,001$ относительно показателей группы пациентов с отсутствием почечной дисфункции.

Лечение асцита включало назначение гипохлоридной диеты, назначение диуретиков (антагонист альдостерона – спиронолактон в сочетании с петлевыми диуретиками – фуросемидом или торасемидом). При асците 3 степени, напряженном асците проводили лечебный парацентез в сочетании с внутривенным введением 20% раствора альбумина. При рефрактерном асците назначали антибиотик Рифаксимин, проводили повторный объемный парацентез. Схема лечения ПЭ включала назначение лактулозы, антибиотика Рифаксимин. При обнаружении СБП назначали антибиотики фторхинолоновой группы. При диагностике ОПП назначали диуретики, при установлении у пациента ГРС-ОПП отменяли диуретики, все нефротоксические препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные средства, бета-адреноблокаторы, назначали инфузии альбумина, Терлипрессина или норадреналина. При развитии легочных осложнений и дыхательной недостаточности рекомендовали оксигенотерапию.

2.3. **Материал и методы, использованные в исследовании**

Анамнестические данные. Данные анамнеза жизни и болезни (начало и продолжительность заболевания, сроки и последовательность появления жалоб, характер проявления и количество декомпенсации ЦП, сроки и число госпитализаций, наличие вредных привычек) получали на первом (ретроспективном) этапе исследования путем изучения историй болезни, протоколов патологоанатомических вскрытий, хранящихся в архиве БУ «Городская клиническая больница №1» МЗ ЧР. Данные анамнеза жизни и болезни у пациентов, включенных в одномоментное исследование на втором этапе, получали методом опроса, путем изучения амбулаторных карт, выписок из историй болезни.

Общеклиническое исследование включало общий осмотр, общее физикальное исследование по органам и системам, в том числе оценку состояния кожных покровов, слизистых оболочек (окраска, исключение или подтверждение иктеричности, кровоизлияний, сосудистых звездочек, «синячков», пальмарной эритемы и др.), пальпацию края печени, определение размеров печени по Курлову, визуальное и пальпаторное исследование отеков, визуальное и перкуторное исследование асцитического выпота, визуальную оценку признаков ПГ, определение индекса массы тела с использованием формулы Кетле.

Консультация невролога проводилась на предмет оценки симптомов ПЭ. Для выявления скрытой ПЭ проводили тест связи чисел. В норме при проведении данного теста обследуемый завершает тест в период времени, составляющий не более 40 сек. ПЭ 1 степени соответствовала продолжительность времени проведения теста от 40 до 50 с., 2 степени – 51-80 с., 3 степени – 81-120 с. и 4 степени более 120 с. при неспособности закончить тест из-за наступления комы [9].

Общеклинические, биохимические, коагулологические лабораторные анализы. Указанные лабораторные исследования проводили в Централизованной клинико-диагностической лаборатории БУ «Городская клиническая больница

№1» МЗ ЧР и были выполнены в соответствии с Номенклатурой клинических лабораторных тестов, которые были утверждены Министерством здравоохранения РФ приказом №64 от 21.02.2000 г. Забор крови для выполнения лабораторных исследований проводили из локтевой вены на первый – второй дни госпитализации больных.

Общеклинические лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи. Гематологические показатели определяли с помощью гематологического анализатора. Исследование мочевого осадка проводили с помощью автоматического анализатора клеточного состава мочи Sysmex UF500i. При оценке результатов ориентировались на следующий диапазон нормальных значений, указанный в инструкции набора реактивов для анализатора мочи SYSMEX UF-500i:

Эритроциты 0-35,4 клеток/мкл

Лейкоциты – 0-42 клеток/мкл

Эпителиальные клетки 0-51 клеток/мкл

Цилиндры – 0-3,14 штук/мкл

Бактерии – 0-452,8 клеток/мкл

Биохимические лабораторные исследования (уровни трансаминаз, билирубина прямого и непрямого, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, сахара, липидов, С-реактивного белка – С-РБ) осуществляли с помощью анализатора DxС 700 AU «Beckman Coulter», США.

Определение показателей системы гемостаза. Фибриноген, протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО) проводили с использованием автоматического анализатора – ACL TOP 700 («Instrumentation Laboratory»). МНО определяли как отношение ПТВ пациента и среднего значения нормы ПТВ, возведенное в степень международного индекса чувствительности, определяемого для используемого при определении ПТВ тромбoplastина. Протромбиновый индекс (ПТИ)

определялся по формуле: ПТВ «контрольной» плазмы / ПТВ плазмы обследуемого $\times 100\%$.

Забор крови для выполнения лабораторных исследований проводили из локтевой вены на первый – второй дни госпитализации пациентов: для определения показателей системы гемостаза в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия, для фенотипирования клеток крови – в пробирку с раствором этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), для других анализов – в сухую пробирку.

Изучение белковых фракций в сыворотке крови определяли на автоматизированном анализаторе Capillarys-2 Flex Piercing.

Оценка иммунного статуса

Проводили *идентификацию Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов* методом иммунофенотипирования мононуклеарных клеток периферической крови на проточном лазерном цитометре Fc500 с помощью моноклональных антител (CD3 (IgG1), CD4, CD8, CD19, CD25, CD45, HLA-DR), меченных различными флюоресцирующими метками - FITC (флуоресцеин изотиоцианат), PE (фикоэритрин), PE-Cy5 (фикоэритрин-Cy5), PE-Cy7 (фикоэритрин-Cy7) [18]. Были использованы цитометр и реагенты производства «Beckman Coulter» (США). Перед постановкой теста выделялась взвесь лейкоцитов с помощью стандартного раствора COULTER IMMUNOPREP Reagent System for COULTER Q-Prep Workstatio, лизирующего эритроциты, концентрация клеток во взвеси лейкоцитов доводилась до $3-10 \times 10^3$ клеток/мкл. Руководствовались методикой, предлагаемой производителем реактивов и определяли количественное содержание клеток различных иммунофенотипов:

В-лимфоциты (CD19⁺CD3⁻), $\times 10^9$ /л

В-лимфоциты (CD19⁺CD3⁻), %

Т-лимфоциты (CD3⁺CD19⁻), $\times 10^9$ /л

Т-лимфоциты (CD3⁺CD19⁻), %

Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), $\times 10^9$ /л

Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), %

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), ×10⁹/л

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), %

Иммунорегуляторный индекс (CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺)

Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2 (CD3⁺CD25⁺CD45⁺), %

Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие антиген HLA-DR (CD8⁺HLA-DR⁺CD45⁺), %.

В сыворотке крови определяли уровни иммуноглобулинов *IgM*, *IgG*, *IgA* иммунотурбидиметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора DxC 700 AU («Beckman Coulter», США).

Определение содержания цитокинов

Концентрации циркулирующих в крови цитокинов – интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), гамма-интерферона (ИФН-γ) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» согласно инструкций к наборам реагентов (в Приложении 1 приведены характеристики ИФА-тест-наборов). В качестве конъюгата использовали стрептавидин-пероксидазу хрена, красителем служил раствор тетраметилбензидина. Оптическую плотность раствора в лунках после завершения иммуноферментного анализа измеряли при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения 630 нм. Для проведения иммуноферментного анализа использовали иммуноферментный анализатор Infinite F-50 («Tecan», Швейцария).

Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек проводили с помощью ультразвукового аппарата «Mindray DC-7» (Китай). При этом оценивали размеры правой и левой доли печени, наличие очаговых образований и гиперэхогенности печени, наличие выпота в брюшной полости, диаметры воротной и печеночной вен, формирование сосудистых анастомозов, наличие ПП при исследовании в режиме доплеровского картирования. При исследовании

почек определяли их расположение, размеры, экзогенность, толщину паренхимы, размеры и структуру чашечно-лоханочной системы. Эхокардиографию проводили в стандартных позициях.

Степень фиброза печени (жесткость паренхимы) оценивали методом одномерной эластографии сдвиговой волной – транзистентной эластографии печени (Фиброскан «Echo-Sens», Франция). Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями производителя аппарата: в 7–10-й межреберьях по средне-аксиллярной линии справа (проекция правой доли печени). При этом пациент занимал горизонтальное положение на спине, правая верхняя конечность находилась за головой и была в максимально возможном отведенном положении, проводили не менее 10 измерений и фиксировали результаты в кПа, а затем переводили в значения стандартной шкалы METAVIR со значениями от 0 до 4-й степени: степень фиброза – 0 соответствует жесткости печени менее 5,8 кПа, F1 – 5,9-7,2 кПа, F2 – 7,3-9,5 кПа, F3 – 9,6-12,5 кПа, F4 - $\geq 12,6$ кПа.

Степень варикозного расширения вен пищевода устанавливали по результатам эзофагогастродуоденоскопического (ЭГДС) исследования: диаметр вен вен пищевода до 5 мм соответствовал 1 степени, от 5 до 10 мм – 2 степени, диаметр больше 10 мм в сочетании с плотной расположенностью вен друг к другу – 3 степени.

Морфологическое исследование, пункционная биопсия

Морфологическое исследование биоптата печени позволяет определять степень фиброза в соответствии с градациями шкалы METAVIR. F0 устанавливается при отсутствии фиброза, F1– при выявлении портального фиброза, F2 – при обнаружении портального и незначительно выраженного септального фиброза, F3– при наличии портального и выраженного септального фиброза, F4 – при выявлении ЦП [91].

У 5 пациентов имелись при поступлении в стационар результаты ранее выполненных морфологических исследований. В связи с тем, что госпитализировались в стационар пациенты с декомпенсацией ЦП и у

большинства госпитализированных больных имелся высокий риск кровотечений из-за нарушений в системе гемостаза (нарушение синтеза факторов свертывания крови, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови различной степени выраженности), воздерживались от проведения данного инвазивного метода исследования. К тому же морфологические исследования требуются преимущественно для диагностики компенсированных малосимптомных ЦП. Морфологическое подтверждение ЦП не целесообразно, когда присутствуют явные признаки цирроза, такие как асцит, коагулопатия и пальпация твердой, узловато-измененной печени.

Определение скорости клубочковой фильтрации

СКФ определяли расчетным методом с помощью эпидемиологической формулы для ХБП (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – CKD-EPI*) (1):

$$\text{СКФ} = 141 \times (\min \text{СК}/\gamma \text{ или } 1)^{-0,411} \times (\max \text{СК}/\gamma \text{ или } 1)^{-1,209} \times 0,993 \times \text{возраст} \quad (1)$$

СК – сывороточный уровень креатинина в мг/дл (коэффициент перевода единиц измерения составляет 88,4; $1 \text{ мг/дл} = 88,4 \text{ мкмоль/л}$)

γ – коэффициент, равный 0,9 у мужчин, 0,7 – у женщин

min – минимальное значение СК/ γ

max – максимальное значение СК/ γ [74].

2.4. Методы статистической обработки полученных данных

Для статистического анализа использовали компьютерную программу – версию Statistica-10.0 (США). Дихотомические показатели выражали в количестве случаев, при необходимости – в относительных величинах, групповые значения сравнивали друг с другом с помощью критерия « χ^2 » для четырехпольных таблиц. Совокупность количественных показателей в группах исследования проверяли на нормальность (симметричность) распределения методом Холмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные выражали с помощью средней

арифметической и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном – медианы и межквартильного размаха ($Me/P_{25} - P_{75}$). Степень различий в группах оценивали в первом случае с помощью параметрического теста Стьюдента, в последнем случае – непараметрического U- критерия Mann-Whitney (p_{m-w}).

Показатели, коррелировавшие с летальным исходом ЦП, рассматривали как потенциальные предикторы смерти больных, и их прогностические свойства оценивали с помощью ROC (Receiver Operator Characteristic)-анализа (Построение характеристических кривых) в составе программы MedCalc Software (Бельгия). Предварительно проверяли прогностические качества каждого показателя в ROC-анализе, затем для повышения прогностических свойств отобранного показателя с наивысшими прогностическими свойствами в двух группах больных – выживших и умерших – подвергали бинарному логистическому анализу для разработки математической модели – формулы, предназначенной для определения вероятности летального исхода (P) декомпенсации ЦП у госпитализированных пациентов. Модель была составлена с использованием пошагового метода, основанного на отношении правдоподобия модели для ввода или исключения переменных. После этого проводили последующую серию построения ROC-кривых определяемой величины P с использованием разработанной формулы для определения AUC (area under the ROC curve) – площади под ROC-кривой, определяли cut-off (порог отсечения) – значение показателя P, высчитываемого с помощью математической формулы, при достижении которой делается вывод о том, что при данном значении пациента ожидается летальный исход. Значение определяемого порога отсечения соответствовало максимальным значениям чувствительности и специфичности математической модели.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПОЧЕЧНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика циррозов печени в группе исследования

В течение 10 лет с 2009 года по 2018 год получили стационарное лечение в БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии 749 пациентов с декомпенсацией ЦП. В исследуемую когорту было отобрано 634 пациента, общее число госпитализаций которых в течение 10-летнего периода составляло 1672. При этом 272 пациента госпитализировались лишь единожды, а среднее число госпитализаций остальных 362 пациентов составило 3,86 в течение 10 лет. Демографические показатели данной когорты обследованных были приведены в разделе «Общая характеристика групп обследования» в таблице 2.1.

Преобладающее большинство включенных в исследование пациентов были госпитализированы в связи с декомпенсацией ЦП, возникшей в результате развития разного рода осложнений ЦП – желудочно-кишечного кровотечения, прогрессирования асцита и ПЭ, а также прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности и ОПП. Ухудшения состояния пациентов и летальные случаи часто были связаны с прогрессированием имевшихся при госпитализации осложнений или наложения на имевшиеся новых осложнений – ГРС, ОХПН и развития полиорганной недостаточности [15].

В таблице 3.1 представлены показатели распространенности различных осложнений, связанных с прогрессированием декомпенсации ЦП у госпитализированных пациентов. Наиболее часто (в 111 случаях, или у 17,5% пациентов от общего числа госпитализированных больных) встречались различного рода почечные дисфункции (ГРС-ОПП, ГРС-ХБП, ОПП, ОХПН с ОПП), доля которых в общей структуре осложнений составила 47%. Второе место по уровню распространенности занимали варикозные кровотечения (12,3%), третье – выраженная печеночная недостаточность (3,1%). Реже встречались

инфекции, острая сердечная недостаточность, объединенные в группе «прочие» (1,6%).

Таблица 3.1 – Распространенность различных видов осложнений в группах пациентов с ЦП

| Этиологический фактор ЦП | Почечная дисфункция | | «Не почечная» ОХПН | ВК | ПН | ПР | Всего |
|--|-------------------------|------------|--------------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| | (ГРС-ОПП, ГРС-ХБП, ОПП) | ОХПН с ОПП | | | | | |
| Гепатит В, n | 3 | - | - | 3 | 2 | 1 | 9 |
| Гепатит С, n | 9 | - | - | 20 | 4 | 1 | 34 |
| Аутоиммунный гепатит, n | - | - | | | 1 | - | 1 |
| Алкогольная болезнь печени, n | 23 | 18 | 7 | 19 | 4 | 3 | 74 |
| НАЖБП, n | 1 | - | | - | - | - | 1 |
| ПБЦ, n | - | - | 1 | 2 | - | - | 3 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С), n | 2 | 1 | - | - | - | 1 | 4 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D), n | - | - | - | 1 | 1 | - | 2 |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n | 1 | - | - | 1 | 1 | 1 | 4 |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 15 | 4 | 2 | 25 | 5 | 2 | 53 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 1 | - | | - | - | - | 1 |
| Криптогенный цирроз печени, n | 14 | 19 | 5 | 7 | 2 | 1 | 48 |
| Итого, n % | 69 | 42 | | | | | |
| | 111 47 | | 15 2,7 | 78 12,3 | 20 3,1 | 10 1,6 | 234 36,9 |

Примечания: n – число больных, ГРС – гепаторенальный синдром, ОПП – острое почечное повреждение, ХБП – хроническая болезнь почек, ОХПН – «острая на хроническую» печеночная недостаточность, ВК – варикозное кровотечение, ПН – печеночная недостаточность, ПР – прочие (инфекции, острая сердечная недостаточность и др.).

Из представленных в таблице 3.2 данных по частоте встречаемости различных стадий ОПП в группах пациентов с различными видами ОПП следует, что преобладали ОПП стадии 2 и 3.

Таблица 3.2 – Стратификация по стадиям групп пациентов с различными типами ОПП

| Стадия ОПП | Стадия 1 | Стадия 2 | Стадия 3 |
|------------------------|----------|----------|----------|
| Преренальное ОПП, n=34 | 3 | 6 | 25 |
| Ренальное ОПП, n=9 | - | 2 | 7 |
| ГРС-ОПП, n=7 | - | 2 | 5 |
| «Почечная» ОХПН, n= 42 | - | 7 | 35 |

В таблице 3.3. представлены данные по частоте встречаемости различных видов органной недостаточности. Печеночная недостаточность не встречалась изолированно, а сочеталась с другими видами органной дисфункции, чаще всего с почечной недостаточностью и гипокоагуляцией.

Таблица 3.3 – Частота встречаемости дисфункции различных органов и систем у пациентов с ОХПН

| Вид органной недостаточности | Пациенты с ОХПН n=57 |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Почечная недостаточность, n | 42 |
| Печеночная недостаточность, n | 57 |
| Печеночная энцефалопатия, n | 14 |
| Респираторная недостаточность, n | 3 |
| Недостаточность кровообращения, n | 15 |
| Гипокоагуляция, n | 31 |

В таблице 3.4 приведена информация по частоте ОХПН различной тяжести в группе пациентов с «почечной» ОХПН, свидетельствующая о явном преобладании у исследуемой когорты больных нетяжелой стадии ОХПН.

Таблица 3.4 – Стратификация по тяжести состояния пациентов с «почечной» формой ОХПН

| Степень ОХПН | Пациенты с «почечной» формой ОХПН (ОПП на фоне ОХПН) n |
|--------------|--|
| 1 | 36 |
| 2 | 3 |
| 3 | 3 |
| ИТОГО | 42 |

За десятилетний период наблюдения погибли 140 госпитализированных по поводу декомпенсации ЦП пациентов (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели летальных исходов в группах пациентов с ЦП

| Этиологический фактор ЦП | Умершие | | | | $P_{(\chi^2)} <$ |
|--|-----------|---------------|--------------|--------------|------------------|
| | n (%) | возраст, годы | мужчины n | женщины n | |
| Гепатит В, n | 6 (4,3) | 44,0±2,0 | 4 | 2 | NS |
| Гепатит С, n | 13 (9,3) | 55,8±4,4 | 8 | 5 | NS |
| Аутоиммунный гепатит, n | - | - | - | - | - |
| Алкогольная болезнь печени, n | 50 (35,7) | 49,7±3,4 | 29 | 21 | NS |
| НАЖБП, n | 1 (0,7) | 56,2 | 0 | 1 | NS |
| ПБЦ, n | 1 (0,7) | 54,2±4,3 | 0 | 1 | NS |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С), n | 2 (1,4) | 41±0,3 | 2 | 0 | 0,050 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D), n | 2 (1,4) | 48,9±3,3 | 2 | 0 | 0,050 |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n | 1 (0,7) | 43 | 1 | 0 | NS |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 37 (26,4) | 45,4±3,7 | 27 | 10 | 0,001 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 1 (0,7) | 35,0 | 1 | 0 | NS |
| Криптогенный цирроз печени, n | 26 (18,6) | 59,8±4,8 | 21 | 5 | 0,001 |
| Итого | 140 (100) | 51,4±3,6 | 95 | 45 | 0,001 |

Примечания: $p_{(\chi^2)}$ – степень статистической значимости различия гендерного состава групп больных, NS – различие статистически не значимо ($p_{(\chi^2)} > 0,05$).

Наибольшим оказался показатель летальности у больных алкогольным ЦП, несколько меньше у больных ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени), третью строчку занимала группа пациентов с криптогенным ЦП, на долю которых приходилось 18,6% летальных случаев. Не было отмечено госпитальных летальных исходов за наблюдаемый период при ЦП, развившемся в исходе аутоиммунного гепатита.

Результаты сравнения возрастных показателей в трех группах больных с наибольшими значениями количества умерших свидетельствовали о том, что наиболее в старшем возрасте умирали пациенты с криптогенным ЦП, а наиболее молодыми – в группе пациентов с ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени).

Анализ полового состава в группах умерших пациентов выявил наибольшее различие в группе пациентов с криптогенным ЦП, в которой насчитывалось в 4,2 раза больше лиц мужского пола, чем женского. Значительно (в 2,7 раза) преобладало число мужчин в группе, где ЦП был связан с алкогольной болезнью печени и гепатитом С. Лица мужского пола преобладали также в группах пациентов с микст-инфекцией (гепатит В + гепатит С) и (гепатит В + гепатит С + гепатит D). При этом в общей когорте умерших, объединяющей все группы больных, мужчин было в 2,1 раза больше, чем женщин.

При анализе причин летальных исходов мы тщательно изучали записи в историях болезни, протоколы и заключения патологоанатомических вскрытий, чтобы иметь возможность выделить непосредственные причины смерти больных. В результате было выяснено, что наиболее часто встречающейся причиной смерти у больных ЦП являлись почечные дисфункции (ОПП, ГРС, ОПП на фоне ОХПН), которые наблюдались у 77 человек, и их доля в структуре общей летальности составляла 55% (таблица 3.6). Группа из 46 человек, у которых прерывал жизнь геморрагический шок, связанный с варикозным кровотечением, расположилась на втором месте и по показателю летальности, и по доле значимости среди всех причин летальности. Далее следовали по числу летальных исходов группа из 8 человек и группа из 6 человек, у которых причиной смерти выступали выраженная печеночная недостаточность и «не почечная» ОХПН соответственно. Показатели летальности данных групп совпадали, однако доля в общей структуре летальности была больше в группе пациентов с печеночной недостаточностью. 2,1 % летальных исходов приходилось на долю малочисленных случаев инфекционно-воспалительных заболеваний (двусторонняя пневмония – 1 случай), фибрилляции предсердий/желудочков (1

случай) и острой коронарной недостаточности (1 случай), вызвавшие остановку сердца.

Таблица 3.6 – Показатели летальности от различных причин в группах пациентов с ЦП

| Этиологический фактор ЦП | Причины летальных исходов | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------|------|-----|-----|-------|
| | Почечная дисфункция | «Не почечная» ОХПН | ВК | ПН | ПР | Всего |
| Гепатит В, n | 2 | | 2 | 1 | 1 | 6 |
| Гепатит С, n | 3 | | 10 | - | - | 13 |
| Аутоиммунный гепатит, n | - | | - | - | - | - |
| Алкогольная болезнь печени, n | 29 | 3 | 14 | 3 | 1 | 50 |
| НАЖБП, n | 1 | | - | - | - | 1 |
| ПБЦ, n | 1 | | - | - | - | 1 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С), n | 2 | | - | - | - | 2 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D), n | - | | 1 | 1 | - | 2 |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n | - | | 1 | - | - | 1 |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 14 | 1 | 18 | 3 | 1 | 37 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 1 | | - | - | - | 1 |
| Криптогенный цирроз печени, n | 24 | 2 | - | - | - | 26 |
| Итого, n | 77 | 6 | 46 | 8 | 3 | 140 |
| Показатель летальности, % | 69,4 | 40 | 58,9 | 40 | 0,3 | |
| Доля в структуре летальности, % | 55 | 4,3 | 32,8 | 5,7 | 2,1 | 100 |

Примечания: ВК – варикозное кровотечение, ПН – печеночная недостаточность, ПР (прочие) – инфекции, острая сердечная недостаточность.

Подытоживая полученные данные, можно заключить, что из 140 смертельных случаев, наступивших при первой госпитализации пациентов с декомпенсацией ЦП, 77 случаев (55 % - доля в структуре смертности) были связаны в той или иной степени с почечными дисфункциями.

Продолжительность стационарного лечения госпитализированных больных до момента наступления летального исхода была максимальной у пациентов с преренальным ОПП (предел колебаний – от 3-х до 15 суток), минимальной – при варикозных кровотечениях (от 1 часа до 6 суток) , при этом среднее значение данного показателя всей когорты умерших больных составляло лишь 3,3 суток (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Продолжительность пребывания умерших пациентов с острой декомпенсацией ЦП на стационарном лечении

| № п/п | Причина летального исхода | Число больных n | Количество суток M±SD |
|-------|---|--------------------|--------------------------|
| 1. | ОПП преренальное | 34 | 5,8±1,9,42 |
| 2. | ОПП ренальное | 7 | 3,5±0,8 |
| 3. | ГРС-ОПП | 7 | 4,3±1,1 |
| 4. | ОХПН | 35 | 5,1±1,5 |
| 5. | Варикозное кровотечение, геморрагический шок | 46 | 1,27±0 |
| 6. | Выраженная печеночная недостаточность, ПЭ | 8 | 2,89±0,7 |
| 7. | Прочие (инфекции, острая сердечная недостаточность) | 3 | 5,1±1,0 |
| 8. | ИТОГО | 140 | 3,3±0,8 |

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в течение 10 лет были госпитализированы в БУ «Городская клиническая больница №1» МЗ ЧР, имеющую в своем составе централизованное гепатологическое отделение, 634 пациента с первым документированным случаем декомпенсации ЦП и соответствующие критериям включения и исключения настоящего исследования. Больше половины из них имели в последующем повторные госпитализации. Показатель летальности у впервые госпитализированных в 2009-2018 гг. по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов составил 22,1%. В этиологической структуре смертности пациентов с ЦП наиболее велика была доля ЦП алкогольной этиологии. Число смертельных случаев среди мужчин было в 2,1 раза больше, чем среди женщин. 55 %

летальных случаев были связаны в той или иной степени с почечными дисфункциями (ОПП, ГРС-ОПП, ОПП на фоне ОХПН), второе место среди причин смерти занимали варикозные кровотечения.

3.2. Сравнение демографических показателей, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований в группах выживших и умерших пациентов с циррозом печени

Было проведено сравнение демографических и клинических показателей, характерных для двух групп пациентов – умерших и выживших в период госпитализации по поводу первой острой декомпенсации ЦП (таблица 3.8). В результате установлено, что в группе умерших преобладали лица мужского пола. Хотя средний показатель возраста у умерших был на 3 года меньше, чем у выживших, однако эта разница не была статистически значима. У умерших чаще обнаруживались бледность и иктеричность кожи, распространенность отеков была менее выражена. Средний показатель СКФ по СКD-EPI оказался ниже, чем у выживших. Из показателей гемодинамики обращало внимание низкое значение систолического артериального давления.

Таблица 3.8 – Сравнение клинико-демографических показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | p или p _(χ²) |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | M±SD | M±SD | |
| Возраст, годы | 54,4±6,3 | 51,4±6,6 | NS |
| Мужчины, n(%) | 277(56%) | 95(68%) | p _(χ²) <0,010 |
| Женщины, n(%) | 217(44%) | 45(32%) | p _(χ²) <0,010 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 26,4±4,6 | 25,0±4,4 | NS |
| Бледность кожи, n(%) | 97(19,6%) | 42(30%) | p _(χ²) <0,010 |
| Иктеричность, «синячки» кожи, n(%) | 97(19,6%) | 70(50%) | p _(χ²) <0,001 |
| Изменения окраски кожи, баллы * | 0,9±0,08 | 1,6±0,09 | p<0,001 |
| Распространенность отеков, баллы ** | 4,2±0,3 | 3,5±0,03 | p<0,050 |
| СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ² | 79,7±6,5 | 57,0±4,3 | p<0,001 |

Окончание таблицы 3.8

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | p или p(χ^2) |
|------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| | M \pm SD | M \pm SD | |
| АД систолическое, мм рт.ст. | 143,0 \pm 8,1 | 101,9 \pm 7,6 | p<0,001 |
| АД диастолическое, мм рт.ст. | 83,6 \pm 13,5 | 72,8 \pm 9,3 | NS |
| ЧСС, частота в мин | 81,6 \pm 6,4 | 90,5 \pm 7,6 | NS |

Примечания: * - изменения окраски кожи (оценивались по 3-х-бальной шкале: физиологическая окраска -0, бледность -1, иктеричность -2, синячки -3); ** - отеки (выраженность отеков оценивалась по 5-бальной шкале: отсутствие -0, периорбитальные отеки - 1, отеки на лодыжках-2, отеки на голеньях-3, асцит-4, гидроторакс-5); АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, NS – различие статистически не значимо (p>0,05).

Анализ показателей гемограмм выявил ряд различий в анализируемых группах. Так, у умерших были больше значения лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в то время как показатели содержания тромбоцитов, эритроцитов, уровня гемоглобина – ниже (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Сравнение гематологических показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | p< |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| | M \pm SD | M \pm SD | |
| Лейкоциты $\times 10^9$ /л | 9,1 \pm 1,1 | 14,6 \pm 1,2 | 0,050 |
| Лимфоциты, % | 13,2 \pm 2,1 | 13,9 \pm 2,4 | NS |
| Нейтрофилы, % | 79,2 \pm 7,9 | 79,9 \pm 8,6 | NS |
| П/я нейтрофилы, % | 10,3 \pm 1,1 | 9,5 \pm 0,8 | NS |
| С/я нейтрофилы, % | 69,1 \pm 10,8 | 69,3 \pm 14,2 | NS |
| Эритроциты $\times 10^{12}$ /л | 4,7 \pm 0,5 | 2,8 \pm 0,3 | 0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 121 \pm 9,7 | 86,4 \pm 6,9 | 0,001 |
| Тромбоциты $\times 10^9$ /л | 169,9 \pm 14,7 | 108,4 \pm 9,5 | 0,001 |
| СОЭ мм/ч | 32,6 \pm 2,0 | 43,9 \pm 3,1 | 0,001 |

Примечания: П/я – палочкоядерные, С/я – сегментоядерные, NS – различие статистически не значимо (p>0,05).

Особый интерес представляют итоги сравнительного изучения в рассматриваемых группах биохимических показателей крови (таблица 3.10).

У умерших были выше уровни билирубина, аминотрансфераз, ГГТП, ферритина, С-РБ, креатинина, мочевины, β -глобулина, при этом были ниже уровни общего белка и альбумина.

Таблица 3.10 – Сравнение биохимических показателей крови в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | P _{m-w} < |
|-------------------------------|--|--|--------------------|
| | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | |
| Мочевина, ммоль/л | 9,0 (5,1–15,0) | 18 (13,5-23) | 0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л | 91,3(56,2–162) | 230 (193-280) | 0,001 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 35,4 (28,3-43,2) | 148,8 (56,3- 276) | 0,001 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 8,9±1,6 (7,6-12,4) | 81,5 (21,3-164,3) | 0,001 |
| АлАТ, Ед/л | 23,9 (18-51,2) | 72,3 (44,8-151,6) | 0,001 |
| АсАТ, Ед/л | 38,2 (19,2-54,6) | 147,7 (47,4-292,0) | 0,001 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 115,3 (56,3-175,3) | 125,0 (63,5-205,3) | NS |
| ГГТП, Ед/л | 150,1 (60,2-243,1) | 267,6 (170-356) | 0,001 |
| Ферритин, нг/мл | 110,6 (54,4-175,2) | 176,4 (102-250) | 0,050 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,3 (4,2-7,6) | 6,6 (4,4-7,8) | NS |
| Белок общий, г/л | 67,1 (56-78) | 55,8 (44,2-66,2) | 0,001 |
| Альбумин, г/л | 42,3 (38-50,1) | 25,6 (18,2-34,9) | 0,001 |
| α ₁ -глобулин, г/л | 3,5 (1,9-5,1) | 3,7(2,8-4,9) | NS |
| α ₂ -глобулин, г/л | 3,11 (2,3-4,6) | 3,38(2,4-4,7) | NS |
| β-глобулин, г/л | 3,7 (2,8-4,2) | 4,5 (3,9-5,9) | 0,001 |
| С-РБ, мг/л | 22,3 (16,2-30,1) | 54(44,3-64,5) | 0,001 |
| Кальций общий, ммоль/л | 2,1 (1,5-2,8) | 1,9 (1,4-2,5) | NS |
| Калий, ммоль/л | 4,0 (3,5-5,2) | 4,7 (3,7-5,4) | NS |
| Натрий, ммоль/л | 142,3(130-144) | 139,5(121-145) | NS |

Примечания: ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза, P_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (P_{m-w} >0,05).

В группе умерших были ниже значения ПТИ и фибриногена, но выше значения АЧТВ, ТВ, ПТВ и МНО (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Сравнение показателей гемостаза в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | P _{m-w} < |
|-----------------|--|--|--------------------|
| | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | |
| АЧТВ, сек | 34,1 (25,2-41,4) | 38,8 (35,4-47,3) | 0,01 |
| ТВ, сек | 17,8 (15,3-22,9) | 22,1 (17,1-26,6) | 0,050 |
| ПТВ, сек | 14,3 (10,1-18,3) | 16,7 (12,7-26,2) | 0,010 |
| ПТИ, % | 89,5 (76,3-102) | 65,2 (44,1-82,2) | 0,001 |
| МНО | 1,3 (1,0-1,6) | 2,0 (1,5-2,5) | 0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,4 (2,5-4,6) | 2,5 (1,8-3,8) | 0,01 |

Анализ лабораторных показателей мочи показал, что у умерших в моче было больше содержание белка, эпителиальных клеток, цилиндров, бактерий (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Сравнение показателей анализов мочи в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | P _{m-w} < |
|---|--|--|--------------------|
| | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | |
| Удельный вес мочи, г/мл | 1,014 (1,009-1,019) | 1,019 (1,014-1,025) | 0,01 |
| Эпителиальные клетки в моче, клетки/мкл | 1,3 (0,8-1,8) | 7,5 (5,4-7,8) | 0,001 |
| Лейкоциты в моче, клетки/мкл | 44 (33-55) | 40 (32-48) | NS |
| Эритроциты в моче, клетки/мкл | 58 (34-72) | 57 (46-68) | NS |
| Цилиндры, штук/мкл | 0,02 (0,01-0,03) | 3 (2-5) | 0,001 |
| Белок мочи, г/л | 0,05 (0,04-0,07) | 0,6 (0,4-0,09) | 0,001 |
| Бактерии, клетки/мкл | 0,4 (0,3-0,7) | 4,0 (3,0-7,0) | 0,001 |

Примечания: p_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} >0,05).

В результате применения инструментальных методов исследования установлено, что группа умерших отличалась от группы выживших большей представленностью в ней пациентов с наличием ЭХО-признаков дилатации левого предсердия и меньшей представленностью пациентов с наличием выпота в брюшной полости (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Сравнение данных инструментальных исследований в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | p или p _(χ²) |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Уменьшение размеров почек по УЗИ, n (%) | 4(0,8%) | 2(1,4%) | NS |
| Расширение чашечно-лоханочной системы по УЗИ, n (%) | 9((1,8%) | 3(2,1%) | NS |
| Повышение эхогенности паренхимы (коркового слоя) почек по УЗИ, n (%) | 27(5,4%) | 7(5%) | NS |
| Гипертрофия левого желудочка по ЭКГ, n (%) | 17(3,4%) | 22(15,7%) | NS |
| Аритмия по ЭКГ, n (%) | 15(3%) | 13(9,3%) | NS |
| Дилатация левого предсердия по эхокардиографии, n (%) | 7(1,4%) | 16(11,4%) | p _(χ²) <0,001 |
| Наличие выпота в брюшной полости по УЗИ, n (%) | 206(41,7%) | 140(100%) | p _(χ²) <0,001 |

Окончание таблицы 3.13

| Показатель | Выжившие n= 494 | Умершие n= 140 | p или p _(χ²) |
|--|--------------------|-------------------|------------------------------------|
| Диаметр воротной вены на УЗИ, M±SD мм | 16,3±1,2 | 17,7±1,9 | NS |
| Степень варикозного расширения вен пищевода по ЭГДС, M±SD | 2,6±0,9 | 2,9±0,7 | NS |

Примечание. NS – различие статистически не значимо ($p > 0,05$; $p_{(\chi^2)} > 0,05$).

РЕЗЮМЕ

В группе умерших пациентов, впервые госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП в стационар, преобладали лица мужского пола. Больные данной группы имели низкое систолическое давление, сниженный показатель СКФ на фоне повышенных уровней мочевины и креатинина, более выраженные изменения кожи в виде иктеричности, «синячков», по сравнению с группой выживших пациентов. Были обнаружены отличия и в лабораторных показателях крови, по сравнению с группой выживших – это лейкоцитоз, повышенные уровни С-реактивного белка, ферритина, СОЭ, билирубина, трансаминаз (в большей степени АсАТ), ГГТП и сниженные показатели числа эритроцитов, тромбоцитов; уровней гемоглобина, общего белка и альбуминов. Изучение показателей системы гемостаза выявило у умерших пациентов признаки гипокоагуляции (увеличение АЧТВ, ТВ, ПВ, МНО при снижении значений ПИ и содержания фибриногена). Отличия в анализах мочи в группе умерших проявлялись увеличенным содержанием эпителиальных клеток, цилиндров, белка и бактерий. В группе выживших чаще встречалось снижение удельного веса мочи, лейкоцитурия. В целом у умерших были более выражены признаки поражения печени, почек и снижения свертываемости крови по сравнению с выжившими пациентами

3.3. Особенности почечной дисфункции у пациентов с циррозом печени

В таблице 3.14 представлены результаты исследования распространенности почечных дисфункций у госпитализированных с декомпенсацией ЦП пациентов. Среди 634 пациентов у 111 (17,5%) обнаруживались разного рода почечные дисфункции, в том числе у 1,1% – ГРС-ОПП, у 0,63 % ГРС-ХБП, у 6,6% - ОПП, развившееся в рамках ОХПН и у 9,14% ОПП, не связанное с ГРС и ОХПН. В составе последней группы (больные ОПП) – 49 человек с преренальной формой ОПП и 9 – с ренальной.

В составе группы пациентов с ренальным ОПП насчитывалось 7 человек с ОТН, 2 – с ТИН. Постренальный тип ОПП не выявлялся. Общее число пациентов с ОПП всех типов составило 107 (16,9% от общего количества обследованных больных). У 11 (1,7%) пациентов обнаруживался ГРС – или по типу ГРС-ОПП, или ГРС-ХБП. Три пациента с рефрактерным ОПП были переведены в отделение гемодиализа.

ГРС и ОХПН объединяет, как известно общее происхождение – системная воспалительная реакция, связанная с избыточной гиперцитокинемией и это отличает данные синдромы от других осложнений/проявлений декомпенсации ЦП. ОПП, встречающееся при ГРС и ОХПН, представляет пример функциональной почечной недостаточности, возникающей в отсутствие структурных изменений в почках. Возникает вопрос: влияет ли присоединение к ЦП данного вида почечной дисфункции на другие проявления ЦП – клинические, лабораторные? Чтобы ответить на этот вопрос обследуемая когорта пациентов с ЦП была разделена на 2 группы – группу пациентов с наличием почечной дисфункции без структурных изменений (7 пациентов с ГРС-ОПП + 42 пациента с ОПП, связанным с ОХПН) и группу пациентов с отсутствием почечной дисфункции любого вида. Было проведено сравнение двух выделенных групп пациентов по всем изучаемым параметрам.

Таблица 3.14 - Показатели распространенности различных видов почечной дисфункции у пациентов с ЦП различной этиологии

| Этиологический фактор ЦП | Типы почечной дисфункции | | | | | N* | N** |
|--|--------------------------|---------|------|-------|------------|------|-----|
| | ГРС-ОПП | ГРС-ХБП | ОПП* | ОПП** | ОХПН с ОПП | | |
| Гепатит В, n | - | - | 2 | 1 | - | 3 | 36 |
| Гепатит С, n | 1 | 1 | 6 | 1 | - | 9 | 173 |
| Аутоиммунный гепатит, n | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Алкогольная болезнь печени, n | 3 | - | 17 | 3 | 18 | 41 | 183 |
| НАЖБП, n | - | 1 | - | - | - | 1 | 5 |
| ПБЦ, n | - | - | - | - | - | - | 13 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С), n | - | - | 2 | - | 1 | 3 | 9 |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D), n | - | - | - | - | - | - | 2 |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n | - | - | 1 | - | - | 1 | 8 |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 2 | 1 | 9 | 3 | 4 | 19 | 80 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | - | - | - | 1 | - | 1 | 1 |
| Криптогенный цирроз печени, n | 1 | 1 | 12 | - | 19 | 33 | 121 |
| Итого, n | 7 | 4 | 49 | 9 | 42 | 111 | 634 |
| % | 1,1 | 0,63 | 7,72 | 1,42 | 6,62 | 17,5 | 100 |

Примечания: n – число больных, ГРС – гепаторенальный синдром, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, ОПП* – преренальное ОПП, ОПП** - ренальное ОПП, N* - число пациентов с различными видами почечной дисфункции, N** - число госпитализированных больных.

Сравнение демографических и клинических показателей показало, что у пациентов с наличием почечной дисфункции чаще встречаются алкогольная болезнь печени и криптогенный гепатит, выше степень выраженности отеков и больше число летальных исходов (таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Различия демографических и клинико-функциональных показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p или p _(χ²) |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Возраст, годы M±SD | 52,56±11,45 | 55,05±14,45 | NS |
| Мужчины, n(%) | 28(57%) | 249(49%) | NS |
| Женщины, n(%) | 21(43%) | 259(51%) | NS |
| Гепатит В, n (%) | 0 | 33 (6,5%) | NS |
| Гепатит С, n (%) | 1 (2%) | 164 (32,3%) | p _(χ²) <0,001 |
| Аутоиммунный гепатит, n (%) | 0 | 3 (0,6%) | NS |
| Алкогольная болезнь печени, n (%) | 22 (44,8%) | 135 (26,6%) | p _(χ²) <0,010 |
| НАЖБП, n (%) | 0 | 4 (0,8%) | NS |
| ПБЦ, n (%) | 0 | 12 (2,4%) | NS |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С), n (%) | 1(2%) | 6 (1,2%) | NS |
| Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D), n (%) | 0 | 2(0,4%) | NS |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n (%) | 0 | 7 (1,4%) | NS |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n (%) | 6 (12,2%) | 59 (11,6%) | NS |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | 0 | 0 | NS |
| Криптогенный цирроз печени, n (%) | 20(40,8%) | 83(16,3%) | p _(χ²) <0,001 |
| Стаж заболевания, годы, M±SD | 9,22±2,73 | 8,74±3,89 | NS |
| АД систолическое, мм рт.ст., M±SD | 126,33±13,87 | 132,09±13,33 | NS |
| АД диастолическое, мм рт.ст., M±SD | 74,89±7,06 | 77,59±8,12 | NS |
| ЧСС в 1 мин, M±SD | 79,00±10,20 | 79,41±11,81 | NS |
| ЧДД в 1 мин, M±SD | 17,22±0,44 | 17,07±0,37 | NS |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD | 29,0±4,47 | 27,13±5,64 | NS |
| Изменения окраски кожи*, M±SD | 0,44±0,53 | 0,48±0,71 | NS |

Окончание таблицы 3.15

| Показатель | Наличие почечной дисфункции ¹ | Отсутствие почечной дисфункции ² | p или p(χ^2) |
|--|--|---|----------------------|
| Отеки**, M \pm SD | 2,33 \pm 0,14 | 0,97 \pm 0,1 | p<0,001 |
| Продолжительность стационарного лечения, дни, M \pm SD | 13,56 \pm 2,24 | 12,36 \pm 2,63 | NS |
| Число летальных исходов в период стационарного лечения, n(%) | 34(69,4%) | 57(11,2%) | p(χ^2) <0,001 |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствует нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, * - изменения окраски кожи (оценивались по 3-х-бальной шкале: физиологическая окраска -0, бледность -1, иктеричность -2, синячки -3), ** - отеки (выраженность отеков оценивалась по 5-бальной шкале: отсутствие - 0, периорбитальные отеки - 1, отеки на лодыжках-2, отеки на голенях-3, асцит - 4, гидроторакс-5), АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, ЧДД – число дыхательных движений, NS – различие статистически не значимо (p>0,05; p(χ^2)>0,05).

У пациентов с наличием почечной дисфункции обнаружено снижение в 1,3 раза среднего значения СКФ относительно сравниваемой группы (таблица 3.16).

Таблица 3.16 - Различия данных инструментально-функциональных исследований у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p или p(χ^2) |
|---|--|--|----------------------|
| СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , M \pm SD | 45,4 \pm 4,7 | 72,2 \pm 5,0 | p <0,001 |
| Наличие кист почек по УЗИ, n (%) | 0 | 6(1,3%) | NS |
| Нефроптоз по УЗИ, n (%) | 2(4%) | 4(0,8%) | NS |
| Наличие камней в почках по УЗИ, n (%) | 1(2%) | 7(1,4%) | NS |
| Гипертрофия левого желудочка по ЭКГ, n (%) | 5(10,2%) | 22(4,3%) | NS |
| Аритмия по ЭКГ, n (%) | 5(10,2%) | 13(2,5%) | p(χ^2) <0,010 |
| Дилатация левого предсердия по эхокардиографии, n (%) | 6(12,2%) | 7(1,4%) | p(χ^2) <0,001 |
| Наличие выпота в брюшной полости по УЗИ, n (%) | 43(87,7%) | 402(79,1%) | NS |
| Диаметр воротной вены на УЗИ мм, M \pm SD | 16,9 \pm 4,2 | 17,3 \pm 1,9 | NS |
| Степень варикозного расширения вен пищевода по ЭГДС, M \pm SD | 2,9 \pm 0,2 | 2,66 \pm 0,19 | NS |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствует нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, NS – различие статистически не значимо (p>0,05; p(χ^2)>0,05).

В этой же группе пациентов чаще выявлялись аритмия и дилатация левого предсердия.

Гемограммы пациентов, имевших почечную дисфункцию, отличались меньшими показателями содержания лимфоцитов (как относительного значения, так и абсолютного) и увеличением относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов на фоне более выраженного лейкоцитоза, абсолютного нейтрофилеза (таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Различия гематологических показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Здоровые n=30 | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p |
|---------------------------------|------------------|--|--|-------|
| | M±SD | M±SD | M±SD | |
| Лейкоциты ×10 ⁹ /л | 5,14±1,13 | 15,2±1,1 ^{***} | 10,3±0,9 ^{***} | 0,01 |
| Лимфоциты, % | 25,2±4,1 | 13,6±1,3 ^{***} | 22,1±1,8 | 0,001 |
| Лимфоциты ×10 ⁹ /л | 1,92±0,96 | 1,9±0,15 | 2,6±0,14 | 0,01 |
| Нейтрофилы, % | 57,3±7,4 | 67,9±6,1 | 70,9±7,2 | NS |
| Нейтрофилы ×10 ⁹ /л | 2,9±0,3 | 10,5±0,6 ^{***} | 8,3±0,4 ^{***} | 0,05 |
| П/я нейтрофилы, % | 2,2±0,16 | 11,0±0,8 ^{***} | 5,5±0,3 ^{***} | 0,001 |
| С/я нейтрофилы, % | 55,4±6,1 | 60,0±5,2 | 65,5±5,9 | NS |
| Моноциты, % | 4,4±0,4 | 5,1±0,5 | 6,2±0,7 | NS |
| Моноциты ×10 ⁹ /л | 0,25±0,03 | 0,7±0,1 ^{***} | 0,7±0, ^{***} 1 | NS |
| Эритроциты ×10 ¹² /л | 4,7±0,51 | 3,7±0,4 | 4,0±0,35 | NS |
| Гемоглобин, г/л | 138±12,1 | 101,7±7,3 | 119,8±8,05 | NS |
| MCV, фл | 93±9 | 85,9±7,6 | 85,6±8,0 | NS |
| MCH, пг | 30±4 | 29,3±1,4 | 33,1±1,7 | NS |
| Тромбоциты ×10 ⁹ /л | 228±35,3 | 104,0±13,8 ^{***} | 109,8±10,2 ^{***} | NS |
| СОЭ мм/ч | 6,8±1,1 | 25,0±2,1 ^{***} | 24,3±1,9 ^{***} | NS |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствует нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, П/я – палочкоядерные, С/я – сегментоядерные, ^{***} - p<0,001 - уровень статистической значимости различия показателя относительно группы здоровых, NS – различие статистически не значимо (p>0,05).

У пациентов с наличием почечной дисфункции были обнаружены более высокие уровни содержания в сыворотке крови мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, ферритина, С-реактивного белка, калия при сниженном

уровне общего белка в сыворотке крови, по сравнению с показателями пациентов, у которых отсутствовали признаки почечной дисфункции (таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Различия биохимических показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Здоровые n=30 | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p _{m-w} < |
|--------------------------------|--|--|--|--------------------|
| | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | |
| Мочевина в крови, ммоль/л | 4,6 (3,9-6,1) | 20,6 (15,2-26,4) | 7,93 (6,3-12,2) | 0,001 |
| Креатинин в крови, мкмоль/л | 72,4 (65,2) | 248,3 (198-290) | 75,7 (65,3-123,4) | 0,001 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 12,8 (8,7-17,4) | 142,7 (43-220) | 38,3 (29,6-55,4) | 0,001 |
| АлАТ, Ед/л | 11,2 (8,3-17,3) | 57,1 (42-106,4) | 43,3 (38,8-52,1) | 0,001 |
| АсАТ Ед/л | 16,2 (10,1-20,1) | 145,7 (95-190) | 39,5 (32,7-78,3) | 0,001 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 80,3 (69,2-91,0) | 124,8 (88-164) | 113,5 (76,5-154,3) | NS |
| ГГТП, Ед/л | 30,1 (24,1-39,1) | 187,9 (123-243) | 183,8(121-245) | NS |
| Ферритин, нг/мл | 130,4(54,2-153,7) | 180,3 (44-280) | 105,1 (38,2-127) | 0,01 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,8 (4,1-5,6) | 5,56 (4,44-6,46) | 5,74 (4,32-6,63) | NS |
| Белок общий, г/л | 69,3 (62,2-76,4) | 52,2 (47,2-61,4) | 67,1 (61,4-73,2) | 0,001 |
| Альбумин, г/л | 47,14 (40,1-58,1) | 33,4 (27,1-39,3) | 35,9 (24,9-49,6) | NS |
| α ₁ -глобулин, г/л | 2,2±0,5 (1,8-3,8) | 3,6 (1,6-5,4) | 3,87 (2,4-5,3) | NS |
| α ₂ -глобулин, г/л | 3,2 (2,9-4,1) | 3,21 (1,5-5,7) | 3,18 (2,1-4,9) | NS |
| β-глобулин, г/л | 3,6 (2,7-4,7) | 4,4 (3,1-5,6) | 3,98 (2,7-6,1) | NS |
| γ-глобулин, г/л | 15,6(12,3-19,1) | 17,9 (12,3-25,4) | 16,4 (13,2-26,1) | NS |
| С-реактивный белок, мг/л | 2,8 (2,4-4,6) | 55,3 (36,2-74,7) | 17,9 (11,1-31,4) | 0,001 |
| Кальций общий, ммоль/л | 2,3 (1,8-2,3) | 2,05 (1,6-2,19) | 2,08 (1,9-2,14) | NS |
| Калий, ммоль/л | 4,5 (3,6-5,1) | 4,7 (4,2-5,8) | 3,91(3,7-4,2) | 0,001 |
| Натрий, ммоль/л | 132 (128-144) | 144,1(131-148) | 143,3 (138-147) | NS |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствуют нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, p_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} >0,05).

Результаты изучения показателей гемостаза в сравниваемых группах, представленные в таблице 3.19, свидетельствуют о превышении в группе пациентов с наличием почечной дисфункции показателей – АЧТВ, ПТВ, МНО на фоне сниженных значений ПТИ и фибриногена.

Таблица 3.19 - Различия показателей гемостаза у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Здоровые n=30 | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p _{m-w} < |
|-----------------|------------------|--|--|--------------------|
| | M±SD | M±SD | M±SD | |
| АЧТВ, сек | 27,6 (22,3-33,8) | 36,0 (30,0-44,1) | 27,3 (20,1-34,4) | 0,001 |
| ТВ, сек | 17,2 (14,3-21,0) | 18,5 (14,3-23,5) | 17,9 (13,3-23,2) | NS |
| ПТВ, сек | 14,9 (12,5-17,1) | 17,2 (15,1-24,4) | 14,2 (11,3-17,1) | 0,001 |
| ПТИ, % | 91,4 (87,2-96,0) | 72,6 (45-84) | 83,5 (73-101) | 0,01 |
| МНО | 1,05 (0,92-1,18) | 1,8 (1,6-2,5) | 1,15 (0,85-1,4) | 0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,4 (2,7-4,1) | 2,12 (1,5-2,5) | 3,2 (2,2-3,9) | 0,001 |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствует нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, p_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} > 0,05).

Показатели общего анализа мочи в сравниваемых группах различались лишь по показателю содержания бактерий, который был больше у пациентов с наличием почечной дисфункции (таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Различия лабораторных показателей мочи у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции

| Показатель | Референс- ные значения | Здоровые n=30 | Наличие почечной дисфункции ¹ n=49 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=508 | p _{m-w} < |
|--|------------------------------|--|--|--|--------------------|
| | | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | Me (P ₂₅ -P ₇₅) | |
| Удельный вес мочи, мг/л | 1,015-1,026 | 1,017(1,011- 1,021) | 1,015(1,005- 1,016) | 1,017(1,007- 1,027) | NS |
| Эпителиальные клетки в моче, клетки/мкл | 0-51* | 0,43 (0,3-0,54) | 0,41 (0,3-0,6) | 0,53 (0,2-0,9) | NS |
| Лейкоциты в моче, клетки/мкл | 0-42* | 1,19(0,9-1,44) | 2,1 (0,7-3,5) | 2,74 (0,9-4,5) | NS |
| Эритроциты в моче, клетки/мкл | 0-35,4* | 0,5(0,4-0,7) | 0,8 (0,2-1,4) | 0,89 (0,5-1,2) | NS |
| Белок мочи, г/л | 0-0,03 | 0 (0-0,01) | 0,02 (0,01- 0,06) | 0 (0-0,02) | NS |
| Бактерии, клетки/мкл | 0-452,8* | 0,05 (0,03- 0,08) | 1,22 (0,95-1,5) | 0,11 (0-0,5) | <0,001 |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствует нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, * - диапазоны нормальных значений, указанные в инструкции к набору реагентов для автоматического анализатора клеточного состава мочи Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Corporation, Япония), p_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} > 0,05).

РЕЗЮМЕ

У пациентов с ОПП, связанным с ГРС и ОХПН, выявлен ряд различий в данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, по сравнению с больными без почечной дисфункции. В частности, у первых среди этиологических факторов ЦП преобладали алкогольная болезнь печени и криптогенный ЦП, в 6,2 раза чаще наблюдались летальные исходы, были более выражены изменения окраски кожи, признаки поражения сердца (аритмия и дилатация левого предсердия) и снижение СКФ на фоне повышенного содержания в сыворотке крови креатинина и мочевины. Кроме того отмечались более выраженные признаки воспалительного процесса (лейкоцитоз, абсолютный нейтрофилез, сдвиг лейкоформулы влево, значительное повышение уровней С-РБ и ферритина). О более выраженном поражении печени у данных больных свидетельствовали более высокие показатели билирубина, трансаминаз, гипопропротеинемия. О снижении синтетической функции печени свидетельствовало кроме снижения уровня общего белка изменение показателей гемостаза по типу гипокоагуляции.

3.4. Роль иммунологических факторов в развитии декомпенсации цирроза печени и почечной дисфункции у пациентов с циррозом печени

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 (таблица 3.21) проявлялись в увеличении числа В-лимфоцитов, повышенной продукцией IgM, IgG, IgA. Изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета касались увеличения числа Т-хелперных клеток и активированных Т-клеток, экспрессирующих антиген HLA-DR и CD25 (рецептор для ИЛ-2). Существенные сдвиги наблюдались в системе

цитокинов: при декомпенсации ЦП повышались относительно здоровых лиц уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИФН- γ .

Таблица 3.21 – Сравнение показателей иммунного статуса и содержания цитокинов у пациентов с ЦП с наличием и отсутствием почечной дисфункции

| Показатель | Здоровые n=30 | Декомпенсация ЦП | | P _{m-w} < |
|---|---------------------|--|--|--------------------|
| | | Наличие почечной дисфункции ¹ n=25 | Отсутствие почечной дисфункции ² n=112 | |
| | | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | Me (P ₂₅ –P ₇₅) | |
| В-клеточное (гуморальное) звено иммунитета | | | | |
| В-лимфоциты (CD19 ⁺ CD3 ⁺), % | 15 (8-19) | 17,0 (13-20) | 19,7(15-22) [*] | NS |
| IgG, мг/дл | 1160 (1020-1300) | 1932,7(1500-2300) ^{***} | 1834 (1000-2600) [*] | NS |
| IgA, мг/дл | 176 (130-210) | 599,4 (180-933) ^{***} | 318,3 (104-511) ^{**} | 0,001 |
| IgM, мг/дл | 114 (92-136) | 121,5 (76-154) | 194,1(86-320) ^{**} | 0,050 |
| Т- клеточное звено иммунитета | | | | |
| Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), % | 71 (62-77) | 76,9 (68-80) | 70,1 (60-76) | NS |
| Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), % | 41 (32-47) | 42,2 (35-46) | 47,7 (43-57) ^{**} | 0,001 |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺), % | 22 (15-27) | 30,9 (24-35) ^{***} | 19,2 (14-24) | 0,001 |
| Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ | 1,8 (1,4-2,1) | 1,4 (1,2-1,6) [*] | 2,6 (2,2-3,0) ^{***} | 0,001 |
| Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), % | 6 (5-8) | 6,2 (6-9) | 8,4 (6-12) ^{***} | 0,010 |
| Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), % | 8,2 (3-9,2) | 9 (6-12) | 11 (6-16) ^{***} | NS |
| Уровни цитокинов в сыворотке крови | | | | |
| ИЛ-4, пг/мл | 3,7 (2,9-4,5) | 4,8 (3,88-6,36) [*] | 2,8 (2,3-5,0) | 0,010 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,5 (2,1-3,6) | 27 (3,8-45,8) ^{***} | 23 (3,5-40,2) ^{***} | NS |
| ИФН- γ , пг/мл | 0 (0-0,12) | 0,5 (0,13-2,1) ^{***} | 1,1 (0,8-13,1) ^{***} | 0,001 |

Примечания: ¹ – пациенты с ОПП на фоне ГРС и ОХПН, ² – пациенты, у которых отсутствуют нарушение функции почек (ОПП, ГРС) и ОХПН, звездочками отмечены степени статистической значимости различий показателей больных относительно здоровых лиц по критерию Манна-Уитни, p_{m-w} – значения уровня статистической значимости по критерию Манна-Уитни, NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} > 0,05).

У пациентов с почечной дисфункцией были ниже показатели иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты), содержания Т-хелперных клеток, активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген и IgM, по сравнению с соответствующими показателями группы пациентов с отсутствием почечной дисфункции. 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 сравняваемой группы больных. Уровень провоспалительного цитокина – ИФН- γ хотя и повышался относительно значения группы здоровых, но медиана ИФН- γ была в 2 раза ниже показателя пациентов с отсутствием почечной дисфункции. Показатели содержания ИЛ-6 были повышены относительно здоровых в обеих группах больных и не отличались друг от друга.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, результаты исследования иммунного статуса у пациентов с острой декомпенсацией ЦП показали, что гуморальный и клеточный компоненты адаптивного иммунного ответа при ЦП находятся в активированном состоянии. Различия в гуморальном звене адаптивного иммунитета относительно группы здоровых лиц проявлялись в целом в увеличении числа В-лимфоцитов, повышении уровней IgM, IgG, IgA. Изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета у пациентов с отсутствием почечной дисфункции касались увеличения числа Т-хелперных клеток и активированных Т-клеток. Существенные сдвиги наблюдались в системе цитокинов: при ЦП повышались относительно здоровых уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИФН- γ .

Что касается особенностей иммунного статуса у больных с почечной дисфункцией, то среди них следует отметить снижение иммунорегуляторного индекса. При этом в отличие от группы с отсутствием почечной дисфункции не увеличивалось число Т-хелперных и активированных клеток ($CD3^+HLA-DR^+CD45^+$, $CD3^+CD25^+CD45^+$). Гуморальное звено адаптивного иммунитета характеризовалось повышением уровня IgA. Наблюдался рост продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4, а уровень провоспалительного цитокина ИФН- γ повышался гораздо в меньшей степени, чем в группе сравнения и был в 2 раза ниже показателя сравняваемой группы.

3.5. Влияние почечной дисфункции на исход цирроза печени. Разработка математической модели прогнозирования летальных исходов цирроза печени

При анализе структуры причин летальных исходов было установлено, что наиболее часто встречающейся причиной смерти у больных ЦП являлось ОПП, которое встречалось у 75 умерших (таблица 3.22). Среди общего числа пациентов с ОПП у 5 установлен ГРС-ОПП, у 33 преренальная форма ОПП, у 7 пациентов ренальный тип ОПП, связанный с развитием ОТН (у 6 человек) и ТИН (у 1 человека), у 30 ОПП являлось почечным вариантом ОХПН. Доля ОПП в структуре общей смертности составила 53,6%. На втором месте по частоте встречаемости среди причин смертности было варикозное кровотечение, доля которого в общей смертности впервые госпитализированных по поводу декомпенсации ЦП больных составила 32,8%.

Среди 35 умерших пациентов с ОХПН 30 человек имели ОПП и лишь 6 человек не имели почечной дисфункции. У последних были нарушения функции других систем (у 2 пациентов – дыхательная недостаточность в сочетании с ПЭ, у 1 – недостаточность кровообращения в сочетании с ПЭ, у 3 – нарушение свертывания крови и ПЭ). Доля летальности от ОХПН составила 25,7% среди всех причин, в том числе 21,4% от ОПП на фоне ОХПН, 4,3% - от непочечных форм ОХПН. Доля летальности от ГРС-ХБП (2 человека) составила 1,4%.

Итак, из 140 летальных случаев, наступивших при первой госпитализации пациентов с декомпенсацией ЦП, 77 случаев (55 % - доля в структуре смертности) были связаны в той или иной степени с почечными дисфункциями (ОПП, ГРС-ОПП, ГРС-ХБП, ОПП на фоне ОХПН).

Таблица 3.22 - Показатели летальности от различных причин в группах госпитализированных пациентов с декомпенсацией ЦП

| Этиологический фактор ЦП | Причины летальных исходов | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|-------------|------|-------|------|---------|------|-----|-----|-------|
| | Типы почечной дисфункции | | | | ОХПН | | ВК | ПН | ПР | Всего |
| | ГРС-ХБП | ГРС-ОПП | ОПП* | ОПП** | ОПП | без ОПП | | | | |
| Гепатит В, n | - | - | 2 | - | | - | 2 | 1 | 1 | 6 |
| Гепатит С, n | | 1 | 2 | - | | - | 10 | - | - | 13 |
| Аутоиммунный гепатит, n | | - | | - | | - | - | - | - | - |
| Алкогольная болезнь печени, n | | 2 | 10 | 3 | 14 | 3 | 14 | 3 | 1 | 50 |
| НАЖБП, n | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| ПБЦ, n | - | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 1 |
| Гепатит В + гепатит С, n | - | - | 1 | | 1 | 0 | - | - | - | 2 |
| Гепатит В + гепатит С + гепатит D, n | - | - | | - | | - | 1 | 1 | - | 2 |
| Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n | - | - | | - | | - | 1 | - | - | 1 |
| Гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | - | 1 | 7 | 3 | 3 | 1 | 18 | 3 | 1 | 37 |
| Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| Криптогенный цирроз печени, n | 1 | 1 | 12 | - | 10 | 2 | - | - | - | 26 |
| Итого, n | 2 | 5 | 33 | 7 | 30 | 6 | 46 | 8 | 3 | 140 |
| | | 75 | | | | | | | | |
| Доля (%) в структуре летальности | 1,4 | 3,6 | 23,6 | 5 | 21,4 | 4,3 | 32,8 | 5,7 | 2,1 | 100 |
| | | 53,6 | | | | | | | | |

Примечания: n – число умерших больных, ГРС – гепаторенальный синдром, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, ОХПН – «острая на хроническую» печеночная недостаточность, ВК – варикозное кровотечение, ПН – печеночная недостаточность, ПР (прочие) – инфекции, острая сердечная недостаточность, ОПП* – преренальное ОПП, ОПП** – ренальное ОПП.

В таблице 3.23 представлены обобщенные данные по распространенности и летальности у пациентов с различными формами почечной дисфункции,

имевшими место у госпитализированных пациентов с острой декомпенсацией ЦП.

Таблица 3.23 - 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 | 111 | 15 |
| Число умерших пациентов, n=82 | 5 | 2 | 33 | 6 | 1 | 30 | 77 | 5 |
| Летальность, % | 71,4 | 50 | 67,3 | 85,7 | 50 | 71,4 | 69,4 | 33,3 |
| Доля в структуре общей летальности, % | 3,6 | 1,4 | 23,6 | 4,3 | 0,7 | 21,4 | 55 | 3,6 |

Примечания: ОТН – острый тубулярный некроз, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, ОПП* - преренальное ОПП, ОПП** - ренальное ОПП, ОПП*** - ОПП, связанное с ОХПН.

Наиболее часто встречалось преренальное ОПП. Максимальные показатели летальности наблюдались при ренальной форме ОПП, развившемся на фоне ОТН, ГРС-ОПП и ОПП на фоне ОХПН, а минимальный показатель – при ОХПН без ОПП. При этом наиболее значим вклад в структуру летальности у таких осложнений острой декомпенсации ЦП, как преренальное ОПП и ОПП, связанное с ОХПН.

Выше, в разделе 3.2 были представлены результаты сравнительного изучения демографических показателей, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований в группах выживших и умерших пациентов с ЦП, которые свидетельствуют о том, что у умерших более выражены признаки поражения печени, почек и снижения свертываемости крови, по сравнению с выжившими больными. В связи с этим показатели, характеризующие функции печени, почек и состояние гемостаза, были проверены на соответствие роли предикторов развития летальных исходов в период госпитального лечения больных с помощью ROC-анализа с использованием компьютерной программы

«MedCalc Software». Программа по проведению ROC-анализа позволяет рассчитать численный показатель площади под ROC-кривой, обозначаемой как AUC (Area Under Curve). Значения AUC в пределах 0,9-1,0 характеризуют отличное прогностическое качество показателя; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее. Приближение кривой к верхнему левому углу, соответствующему 100% чувствительности (доле истинно положительных случаев), свидетельствует о высоком прогностическом качестве.

На рисунке 3.1 представлена ROC-кривая, или так называемая «кривая ошибок» для показателя МНО. Площадь под кривой составила 0,791, что свидетельствует о соответствии показателя МНО требованиям на роль предиктора для прогноза летального исхода ЦП. При этом определялась так называемая точка отсечения (*cut-off*) – порог значений показателя МНО, при котором наблюдается сочетание максимально высоких значений чувствительности и специфичности данного показателя. Точка отсечения для МНО составляла 1,33. Это означает, что увеличение значения больше данного значения повышает вероятность летального исхода.

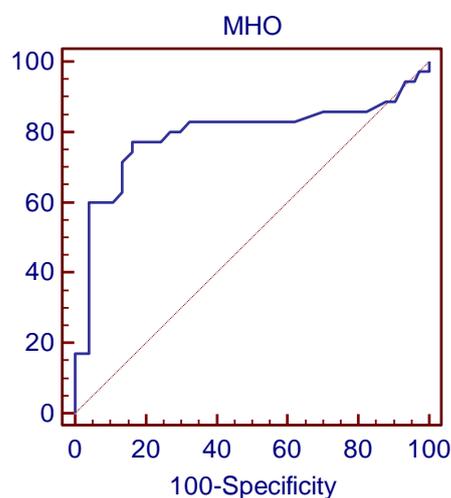


Рисунок 3.1 – ROC-кривая потенциального предиктора – показателя МНО для прогнозирования летального исхода при ЦП

Исследование прогностической способности другого показателя – уровня креатинина в сыворотке крови с помощью ROC-анализа показала лучшую

прогностическую способность данного показателя, так как площадь под кривой оказалась равной 0,816 (рисунок 3.2).

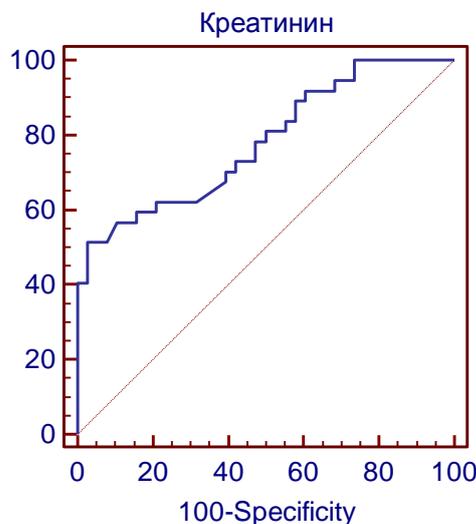


Рисунок 3.2 – ROC-кривая потенциального предиктора – уровня креатинина для прогнозирования летального исхода при ЦП

Прогностическая ценность уровня билирубина совпадала с таковой у сывороточного уровня креатинина (рисунок 3.3): площадь под ROC-кривой составляла 0,816.

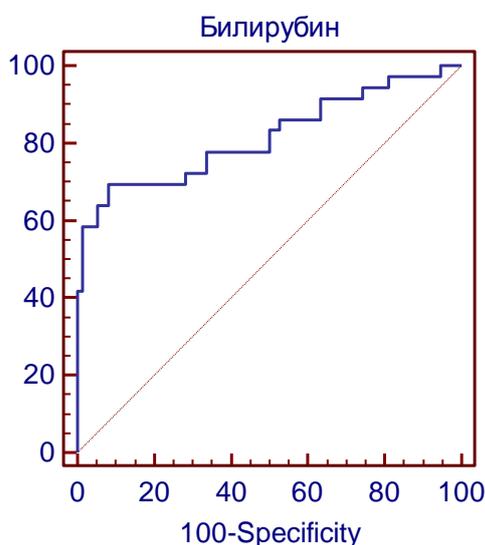


Рисунок 3.3 – ROC-кривая потенциального предиктора – уровня билирубина для прогнозирования смертельного исхода при ЦП

Прогностические свойства концентрации фибриногена оказались хуже:

площадь под ROC-кривой составила лишь 0,729 (рисунок 3.4).

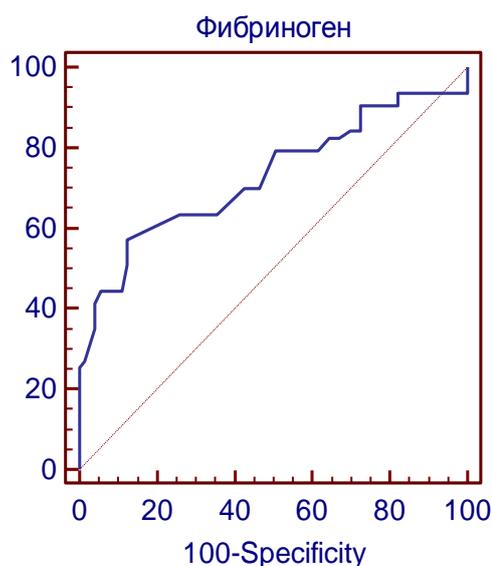


Рисунок 3.4 – ROC-кривая потенциального предиктора – концентрации фибриногена для прогнозирования летального исхода при ЦП

Несколько больше площадь под ROC-кривой у показателя уровня альбумина в сыворотке крови, равнявшаяся 0,807 (рисунок 3.5).

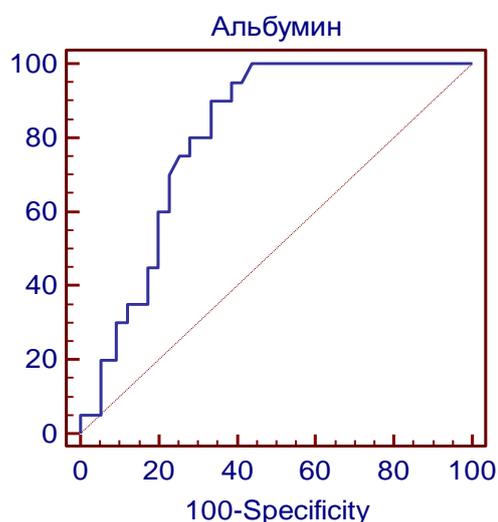


Рисунок 3.5 – ROC-кривая потенциального предиктора – уровня сывороточного альбумина для прогнозирования смертельного исхода при ЦП

Примерно на таком же уровень прогностическая ценность у показателя ПТИ: площадь под ROC- кривой – 0,803 (рисунок 3.6).

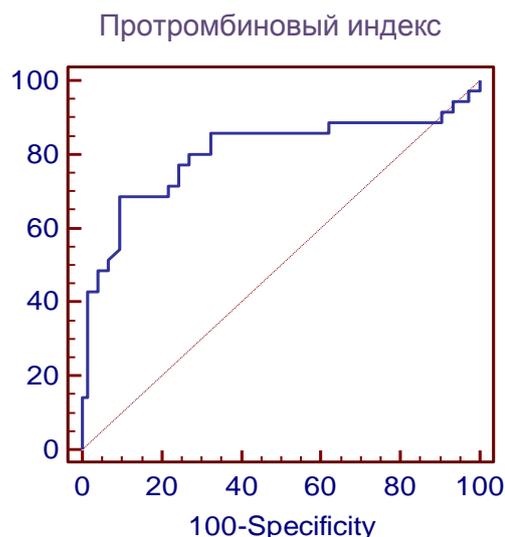


Рисунок 3.6 – ROC-кривая потенциального предиктора – ПТИ для прогнозирования летального исхода при ЦП

У показателя содержания фермента АсАТ в сыворотке крови площадь под ROC- кривой составляла лишь 0,688 (рисунок 3.7).

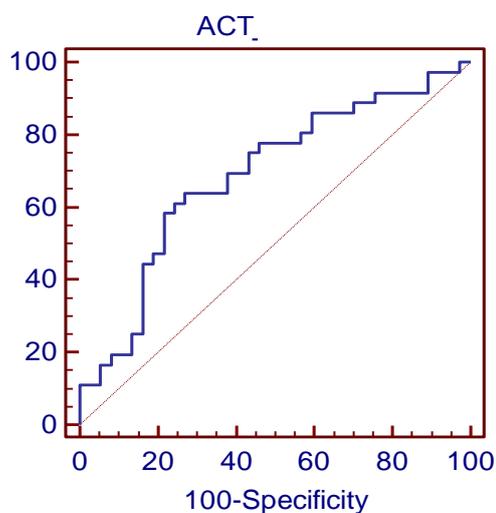


Рисунок 3.7 – ROC-кривая потенциального предиктора – уровня АсАТ для прогнозирования летального исхода при ЦП

В поисках более ценного прогностического критерия летальных исходов ЦП был проведен анализ бинарной логистической регрессии с использованием выше приведенных показателей, проявивших каждый по отдельности достаточно хорошую прогностическую ценность. Данный анализ был проведен в когорте участников исследования, включавшей 140 умерших пациентов и 494 выживших. Конечной целью данного анализа было формирование регрессионной формулы

(модели), включающей ряд показателей, для прогнозирования летального исхода. Выше приведенные показатели, обладавшие определенными прогностическими характеристиками, рассматривались как независимые переменные. Один переменный показатель – «исход» служил в используемом анализе в качестве зависимого показателя, он мог принимать два значения «0» (означавший благополучный исход) и «1» (закодирован как летальный исход). При проведении анализа была использована формула, имевшая следующий общий вид (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (2),$$

P означает вероятность летального исхода,

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n$$

a_0, a_1, a_2, \dots – коэффициенты логистической регрессии,

x_1, x_2, x_3, \dots – значения независимых показателей (предикторов),

e – основание натурального логарифма, равное 2,718.

Был использован метод последовательного пошагового включения каждого из независимых показателей в модель. Критерием включения независимого показателя в формулу являлось достижение суммарной статистической значимости $p < 0,05$. При $p > 0,05$ показатель исключали. В результате использованного принципа в состав формулы были включены такие показатели, как уровни альбумина, креатинина, билирубина и фибриногена в сыворотке крови. Были определены коэффициенты регрессии каждого из этих показателей (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Коэффициенты регрессии
потенциальных предикторов летального исхода

| Предиктор | Коэффициент регрессии | Стандартная ошибка | P |
|------------|-----------------------|--------------------|--------|
| Альбумин | -0,1277 | 0,05663 | 0,0242 |
| Креатинин | 0,09948 | 0,03559 | 0,0052 |
| Билирубин | 0,04095 | 0,01157 | 0,0004 |
| Фибриноген | -1,8316 | 0,7529 | 0,0150 |
| Constant | -2,8261 | | |

Формула приняла следующий вид (3):

$$Z = -2,8261 - 0,1277 \times X_{\text{альбум}} + 0,09948 \times X_{\text{креат}} + 0,04095 \times X_{\text{билир}} - 1,8316 \times X_{\text{фибрин}}, \quad (3)$$

где $-2,8261$ – константа, соответствующая теоретическому значению Z при нулевых значениях всех предикторов летального исхода ЦП;

$X_{\text{альбум}}$ – уровень альбумина в сыворотке крови (г/л),

$X_{\text{креатин}}$ – 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).

Вычисленное значение Z было внесено в формулу для определения показателя P (4):

$$(P=1/(1+e^{-Z})\times 100\%), \quad (4)$$

где P – вероятность летального исхода.

Окончательная формула (5):

$$P= 1/ (1+e^{-(-2,8261-0,1277\times X_{\text{альбум}} + 0,09948\times X_{\text{креат}} + 0,04095\times X_{\text{билир}} - 1,8316\times X_{\text{фибрин}})})\times 100\% \quad (5)$$

При проведении полной процедуры регрессионного анализа определялось значение « χ^2 », характеризовавшее степень влияния независимых переменных (предикторы) на зависимый показатель (исход). Данный показатель составил 92 при четырех степенях свободы, при этом $p < 0,0001$.

Были определены величины OR (*Odds ratios* – отношения шансов) и их доверительные интервалы (ДИ) для выбранных четырех предикторов (таблица 3.25). Показатели OR уровней креатинина, билирубина оказались больше 1, свидетельствуя о прямом влиянии данных показателей на летальный исход у пациентов с ЦП. Значения OR таких показателей, как альбумин, фибриноген были меньше 1, что указывало на то, что повышение значений данных показателей снижает риск летального исхода.

Таблица 3.25 – Величины OR предикторов летального исхода

| Предиктор | OR | 95% ДИ |
|------------|--------|-----------------|
| Альбумин | 0,8801 | 0,7877 – 0,9835 |
| Креатинин | 1,1046 | 1,0302 – 1,1844 |
| Билирубин | 1,0418 | 1,0184 – 1,0657 |
| Фибриноген | 0,1602 | 0,0366 – 0,7006 |

Для оценки прогностических характеристик **P** (показатель вероятности летального исхода) проводили ROC-анализ данного показателя с построением ROC-кривой (рисунок 3.8).

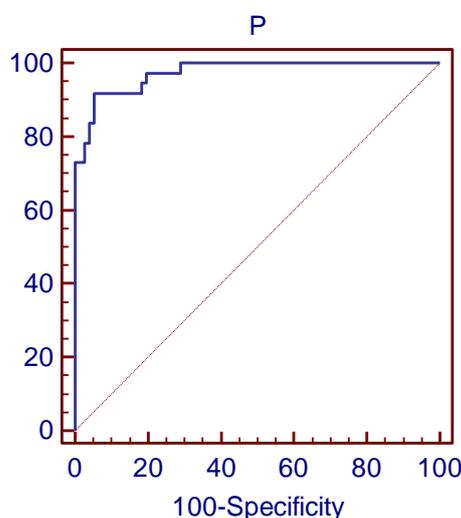


Рисунок 3.8 – ROC-кривая показателя **P** – вероятности летального исхода (площадь под кривой – 0,974)

Высокое значение площади под ROC-кривой, равное 0,974, подтверждают значительную прогностическую ценность сформированной математической модели.

Точка отсечения (*cut-off*) для значений вероятности летального исхода **P** составила 53,9 % (таблица 3.26). **При значениях выше 53,9%** имеется большая вероятность (высокий риск) летального исхода у пациентов с ЦП в период первой госпитализации по поводу декомпенсации заболевания. Чувствительность модели составила 91,9%, а специфичность – 94,7%.

Таблица 3.26 – Характеристики ROC-кривой величины **P** (вероятность летального исхода)

| Показатель | Чувствительность | 95% ДИ | Специфичность | 95% ДИ |
|---------------|------------------|--------------|---------------|-------------|
| $\geq 0,0133$ | 100,00 | 95,1 - 100,0 | 0,00 | 0,0 - 4,7 |
| $> 12,6012$ | 100,00 | 95,1 - 100,0 | 71,05 | 59,5 - 80,9 |
| $> 12,6519$ | 97,30 | 90,6 - 99,7 | 71,05 | 59,5 - 80,9 |
| $> 19,441$ | 97,30 | 90,6 - 99,7 | 80,26 | 69,5 - 88,5 |
| $> 20,0305$ | 94,59 | 86,7 - 98,5 | 80,26 | 69,5 - 88,5 |
| $> 21,5952$ | 94,59 | 86,7 - 98,5 | 81,58 | 71,0 - 89,5 |

Окончание таблицы 3.26

| Показатель | Чувствительность | 95% ДИ | Специфичность | 95% ДИ |
|----------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|
| >27,3539 | 91,89 | 83,2 - 97,0 | 81,58 | 71,0 - 89,5 |
| >53,9243 * | 91,89 | 83,2 - 97,0 | 94,74 | 87,1 - 98,5 |
| >74,7297 | 83,78 | 73,4 - 91,3 | 94,74 | 87,1 - 98,5 |
| >81,1046 | 83,78 | 73,4 - 91,3 | 96,05 | 88,9 - 99,2 |
| >81,1046 | 83,78 | 73,4 - 91,3 | 96,05 | 88,9 - 99,2 |
| >85,9847 | 78,38 | 67,3 - 87,1 | 96,05 | 88,9 - 99,2 |
| >88,2579 | 78,38 | 67,3 - 87,1 | 97,37 | 90,8 - 99,7 |
| >93,1653 | 72,97 | 61,4 - 82,6 | 100,00 | 95,3 - 100,0 |
| >95,9568 | 72,97 | 61,4 - 82,6 | 100,00 | 95,3 - 100,0 |
| >100 | 0,00 | 0,0 - 4,9 | 100,00 | 95,3 - 100,0 |

Для иллюстрации прогностических возможностей модели

приводятся примеры из клинической практики:

Пример 1.

Пациент С., 38 лет, госпитализирован в гепатологическое отделение БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии 15.11.2018г.

Поступил в приемный покой в сопровождении бригады скорой медицинской помощи с жалобами на боли и тяжесть в животе, на увеличение объема живота, желтушность кожных покровов и склер, общую слабость. Считает себя больным с октября 2018 г., когда впервые был выявлен HCV⁺ -гепатит. Обследовался амбулаторно, был установлен ЦП. Отмечались боли в животе, общая слабость. Не лечился. Злоупотреблял алкоголем. Два дня назад на фоне повторных алкогольных эксцессов состояние здоровья ухудшилось: усилились боли в животе и общая слабость.

При объективном осмотре обнаружены иктеричность склер и кожных покровов, отеки на нижних конечностях до уровня коленных суставов, живот увеличен в размере, напряжен. Над легкими: притупление перкуторного звука, ослабленное дыхание в нижних отделах легких. Артериальное давление 115/75 мм рт.ст. Увеличение размеров печени (по Курлову 14×13×11 см) и селезенки (10×6 см).

В общем анализе крови от 15.11.2018 г.: лейкоциты – $17,62 \times 10^9$ /л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 110 г/л, тромбоциты - 150×10^9 /л, СОЭ – 23 мм/ч.

Биохимические анализы крови: общий белок – 64,5 г/л, альбумин – 26,7 г/л, мочевины – 26 ммоль/л, креатинин – 155 мкмоль/л, АЛТ – 394 Ед/л, АсАТ – 798 Ед/л, ГГТП – 785 Ед/л, билирубин общий – 256 мкмоль/л, билирубин прямой – 188 мкмоль/л, С-РБ – 23 мг/л.

Показатели гемостаза: АЧТВ – 31,1 сек, ТВ – 19,8 сек, ПТВ – 17,7 сек, ПТИ – 61,6%, МНО – 1,66, фибриноген 2,7 г/л.

Магнитно-резонансная томография брюшной полости: цирроз с портальной гипертензией; подозрительных очаговых поражений печени нет.

Ультразвуковая доплерография брюшной полости: гепатомегалия, признаки ЦП и портальной гипертензии. В желчном пузыре визуализируются 2 образования 10×5 мм и 7×4 мм, утолщение стенок, перегиб желчного пузыря. Спленомегалия. Расширение селезеночной вены. Повышена эхогенность поджелудочной железы. Реканализация пупочной вены. Свободная жидкость в брюшной полости.

На рентгенограмме органов грудной клетки: свободная жидкость в плевральной полости обоих легких.

ЭГДС: признаки микозного эзофагита. Неатрофический гастродуоденит.

Тест связи чисел – 48 сек.

Тестирование по шкале Чайлд-Пью – 12 баллов.

Тестирование по шкале MELD – 24 балла.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени, смешанной этиологии (алкогольный + вирусный HCV), класс С по Чайлд-Пью (12 баллов), MELD – 24 балла, активный, декомпенсированный (асцит). Портальная гипертензия. Расширение селезеночной вены. Реканализация пупочной вены. Двусторонний гидроторакс.

Осложнения основного заболевания: Печеночно-клеточная недостаточность тяжелой формы. Гипербилирубинемия (256 мкмоль/л). Гипоальбуминемия (26,7 г/л). Гиперкреатинемия – 112 мкмоль/л. Спленомегалия. ПЭ 1 ст.

Сопутствующее заболевание: Микозный эзофагит. Хронический неатрофический гастродуоденит. Функциональная недостаточность привратника. Хронический паринхематозный панкреатит, активная фаза.

Желчекаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит, стадия обострения.

Полиорганный характер патологии (печеночная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение свертывания крови), обнаружение критериев ОХПН ($MNO \geq 1,5$ и повышение уровня общего билирубина ≥ 170 мкмоль/л) свидетельствуют в соответствии с существующими критериями по Sarin S.K. и соавторам [163] о развитии у пациента на фоне декомпенсации ЦП, асцита синдрома ОХПН, обуславливающего высокую смертность пациентов с данным синдромом.

Внесение лабораторных показателей в разработанную нами математическую модель позволило оценить вероятность развития летального исхода в период данной госпитализации пациента в гепатологическое отделение:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-2,8261 - 0,1277 \times 26,7 + 0,09948 \times 112 + 0,04095 \times 256 - 1,8316 \times 2,7)}) \times 100\% = 98\%$$
, что намного превышает значение порога P , равного 53,9, при котором наблюдается высокая вероятность летального исхода у пациентов с ЦП в период первой госпитализации по поводу декомпенсации заболевания. Следовательно, в первый же день стационарного лечения можно было ожидать летальный исход у данного пациента в ближайшее время.

Пациенту в первый же день стационарного лечения был назначен комплекс лечения в соответствии с основным заболеванием и его осложнениями. В связи с асцитом и задержкой жидкости пациент находился на диете с ограничением хлорида натрия, антибиотикотерапию (левофлоксацин), 20% раствор альбумина по 200 мл ежедневно. Однако на фоне проводимого лечения состояние пациента прогрессивно ухудшалось: уменьшался объем выделяемой мочи, снизилось

артериальное давление до 95/50 мм рт. ст. На следующий день уровень креатинина повысился до 352 ммоль/л, МНО – до 2,1, а число баллов по шкале MELD – до 35, наступила анурия. У пациента продолжала усиливаться гипотензия (артериальное давление 80/40 мм рт.ст.) и появились влажные хрипы в легких. Рентгенограмма грудной клетки выявила усиление легочного рисунка, перибронхиальные и периваскулярные муфты, линии Керли, указывающие на отек легких. На основании усиления декомпенсации ЦП пациент был переведен в отделение анестезиологии-реанимации. Была назначена вазопрессорная поддержка (норадреналин), продолжались инфузии альбумина. Однако у пациента развилась острая дыхательная недостаточность, произошла остановка дыхания и вскоре была констатирована смерть пациента.

Итак, у пациента на фоне декомпенсации ЦП, вызванной алгольными эксцессами, развилась ОХПН, являющаяся вариантом системной воспалительной реакции организма, связанной с гиперцитокинемией. ОХПН в данном случае проявилась печеночной недостаточностью, почечной дисфункцией по типу ГРС-ОПП, нарушением гемостаза. Почечная недостаточность привела к анурии, гипергидратации (усиление асцита, развитие гидроторакса, отека легких) и смерти больного на 2-й день стационарного лечения. В такой ситуации могла бы спасти пациента лишь трансплантация печени.

При патологоанатомическом вскрытии обнаружены:

Признаки хронического вирусного гепатита с исходом в мелкоузловой монолобулярный ЦП, в сочетании с алкогольным гепатитом. Макроскопическая картина: вещество печени плотное, на разрезах желтое с узлами диаметром 0,3-0,1 см, малокровное. Микроскопически активность гепатита с исходом в ЦП подтверждается.

Вены пищевода и кардиального отдела желудка расширены. В брюшной полости до 3500 мл асцитической жидкости.

Отек легких. Отек головного мозга. Вклинение ствола головного мозга в большое затылочное отверстие.

Таким образом, результаты патологоанатомического исследования позволяют исключить структурные изменения в почках. Следовательно почечная недостаточность является функциональной, развившейся в рамках ОХПН вследствие системного воспалительной реакции – гиперцитокинемии.

Пример 2.

Пациентка С., 62 года, поступила в гепатологическое отделение БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии 19.11.2018 г.

Жалобы при поступлении: на увеличение живота в объеме, отеки на нижних конечностях, сердцебиение, выраженную общую слабость. Считает себя больной с августа 2018 г., когда впервые наблюдались рвота «кофейной гущей» и стул «черного» цвета, по поводу чего прошла курс лечения в хирургическом отделении БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии. Был выявлен ЦП алкогольной этиологии. В течение последней недели возобновились рвота «кофейной гущей» и стул «черного» цвета.

Объективный статус при поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Склеры физиологической окраски. Отеки на нижних конечностях до уровня лодыжек, живот увеличен в размере. Над легкими: везикулярное дыхание, хрипов нет. Левая перкуторная граница сердца смещена на 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Артериальное давление 135/80 мм рт.ст. Увеличение размеров печени (по Курлову 12×11×10 см) и селезенки (9×6 см). Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови от 19.11.2018 г.: лейкоциты – $7,14 \times 10^9$ /л, эритроциты – $2,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 72 г/л, тромбоциты - 75×10^9 /л, СОЭ – 23 мм/ч.

Биохимические анализы крови: общий белок – 68,5 г/л, альбумин – 36,2 г/л, мочевины – 4,6 ммоль/л, креатинин - 75 мкмоль/л, АлАТ – 25 Ед/л, АсАТ – 28,3 Ед/л, ГГТП – 179 Ед/л, билирубин общий – 17,5 мкмоль/л, С-РБ – 3 мг/л.

Показатели гемостаза: АЧТВ – 20,8 сек, ТВ – 17,1 сек, ПТВ – 10,9 сек, ПТИ – 98,6%, МНО – 1,01, фибриноген – 2,2 г/л.

УЗИ органов брюшной полости и почек : признаки асцита, увеличение и диффузно-очаговые изменения печени (цирроз), утолщение стенок желчного пузыря, спленомегалия.

На рентгенограмме органов грудной клетки: патологических изменений нет.

ЭГДС: варикозное расширение вен пищевода, субкардии, желудка (?) 2 степени, стволовой тип, продолжающееся струйное кровотоечение.

Тестирование по шкале Чайлд-Пью – 7 баллов.

Тестирование по шкале MELD – 7 баллов.

В связи с продолжающимся кровотоечением пациентка переведена в хирургическое отделение.

Клинический диагноз:

Основной диагноз: Алкогольный цирроз печени (K70), класс В по Чайлд-Пью (7 баллов), MELD – 7 баллов, декомпенсированный (асцит). Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода, субкардии, желудка 2 степени, продолжающееся кровотоечение от 20.11.2018 г.

Осложнение: Фибринозный асцит.

Сопутствующий: Гиперспленизм. Гипертоническая болезнь III стадии. Гипертрофия левого желудочка. ХБП0 (СКФ 87 мл/мин/1,73 кв. м по СКД-ЕРІ).

Вероятность развития летального исхода (P) в период госпитализации :

$$P = 1 / (1 + e^{-(-2,8261 - 0,1277 \times 36,2 + 0,09948 \times 75 + 0,04095 \times 17,7 - 1,8316 \times 2,2)}) \times 100\% = 4,12\%$$
, что ниже значение порога P, равного 53,9, при котором наблюдается высокая вероятность летального исхода у пациентов с ЦП в период первой госпитализации по поводу декомпенсации заболевания. Следовательно, вероятность летального исхода у пациентки С. в ближайшее время очень низка.

20.11.2018 г. пациентке установлен зонд Блэкмора, по зонду поступает свежая кровь, в связи с чем была выполнена лапаротомия и проведена операция Пациора – прошивание вен желудка и пищевода. Пациентка получала парэнтерально мочегонные (верошпирон, фуросемид), антибиотикотерапию, 20% раствор альбумина по 200 мл ежедневно, гипотензивные препараты.

Постоперационный период протекал без осложнений. Через 12 дней пациентка была выписана на амбулаторный этап лечения.

Приведенные клинические случаи демонстрируют хорошую прогностическую ценность разработанной модели прогнозирования летального исхода ЦП на госпитальном этапе лечения.

3.6. Обсуждение результатов исследования

Эпидемиологические особенности декомпенсированного ЦП

Несмотря на заметные успехи по вакцинопрофилактике гепатита В и фармакотерапии вирусных гепатитов [186] все еще не удается остановить рост распространенности ЦП во всем мире. В 2017 году было зарегистрировано во всем мире 112 миллионов случаев компенсированного ЦП и 10,6 миллиона случаев декомпенсированного ЦП [89]. В 2019 году ЦП стал причиной почти 1,5 миллиона (1,4-1,6) смертей, что почти на 0,2 миллиона больше, чем в сравнимом 2009 году, что свидетельствует о продолжающемся росте смертности от ЦП [173]. Приведенные факты доказывают актуальность темы исследования, нацеленной на изучение проблем, связанных с летальными исходами ЦП.

На первом этапе настоящего исследования было проведено ретроспективное исследование 634 пациентов, получивших стационарное лечение по поводу острой декомпенсации ЦП в течение 10-летнего периода – с 2009 года по 2018 год. Анализ причин ЦП позволил выделить 12 этиологически различающихся групп в обследованной когорте больных: 1) ЦП в исходе гепатита В, 2) ЦП в исходе гепатита С, 3) ЦП в исходе аутоиммунного гепатита, 4) алкогольный ЦП, 5) ЦП в исходе НЖБП, 6) ПБЦ, 7) ЦП в исходе микст-вирусной инфекции (гепатит В + гепатит С), 8) ЦП в исходе микст-вирусной инфекции (гепатит В + гепатит С + гепатит D), 9) ЦП в исходе гепатита В в сочетании с алкогольной болезнью печени, 10) ЦП в исходе гепатита С в сочетании с алкогольной болезнью печени, 11) ЦП в исходе исходе микст-вирусной инфекции (гепатит В +

гепатит С) в сочетании с алкогольной болезнью печени, 12) криптогенный цирроз печени. Сопоставление эпидемиологических данных, полученных в результате проведенного исследования, с литературными данными показало, что наши данные совпадают частично с таковыми у Маевской М.В. [8] и Choi Y. J. с соавторами [155], согласно которым в России и Южной Корее основными этиологическими факторами ЦП являются вирусы гепатитов В, С и алкогольная болезнь печени. Результаты нашего исследования свидетельствуют о малой доле представленности вируса гепатита В (5,6%) в общей этиологической структуре ЦП, что можно объяснить поступательным снижением уровня заболеваемости гепатитом В в течение последних десятилетий в связи с повсеместной реализацией программы вакцинации от инфекции HBV и наличием эффективных противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов, позволяющих предотвратить развитие ЦП [76]. По данным зарубежных авторов, показатели этиологии ЦП варьируют в различных частях мира. Так, алкоголизм, гепатит С и НАЖБП являются наиболее распространенными причинами в западных странах. При этом хронический гепатит В является основной причиной ЦП в Азиатско-Тихоокеанском регионе [173], что в основном обусловлено большой распространенностью гепатита В в Китае. В Китае доля вирусного гепатита В составила 40% от всех случаев ЦП в 2009 году. Этот показатель уменьшился до 30% к 2019 году благодаря широкому внедрению вакцинопрофилактики населения [165]. Если же говорить о об общем мировом показателе доли гепатита В среди всех случаев заболеваемости ЦП, он составил в 2019 году 19,8% [173].

По данным настоящего исследования чаще всего госпитализировались с декомпенсацией ЦП пациенты с алкогольным ЦП, их доля среди всех больных составила 28,9 %, превышая на 7,7% среднее значение данного показателя по миру, равное 21,2% [15]. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости данным видом ЦП в мире сохраняет тенденцию к росту: он увеличился с 5,08 (на 100 000 населения) в 2009 году до 5,24 в 2019 году [173].

В нашем исследовании гепатит С был на втором месте по частоте встречаемости (27,3%) у пациентов с декомпенсацией ЦП, в то время как доля

данного этиологического фактора была наибольшей в структуре заболеваемости в мире, составив 26,9% в 2019 году и частота распространенности гепатита С выросла на 22,7% с 2009 года по 2019 год [173].

Пятой части пациентов (19,1%) был выставлен криптогенный ЦП. В разряд больных данной группы, как известно, включают случаи ЦП неизвестного происхождения. Важно проводить более детальное обследование пациентов данной группы с целью выяснения этиологии заболевания. Тщательный ретроспективный анализ диагностических данных пациентов за 10 лет наблюдения позволил нам уточнить диагноз в 6 случаях криптогенного ЦП и перевести пациентов из разряда ЦП неизвестного происхождения в разряд аутоиммунного ЦП (в 2 случаях) и ЦП, обусловленного НЖБП (в 4 случаях). В последние десятилетия НЖБП стала ведущей причиной хронических заболеваний печени в ряде регионов мира, частота случаев данного заболевания за 10 лет выросла на 73,1%, стандартизированный показатель распространенности увеличился с 928,3 млн в 2009 году до 1235,7 млн в 2019 году [173], самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке (30,4%) и на Ближнем Востоке (31,8%), за которыми следуют Азия (27,4%), США (24,1%) и Европа (23,7%) [115].

Данные, полученные в результате настоящего исследования, свидетельствуют о наличии значительных гендерных различий в группах пациентов с ЦП различной этиологии [15]. Так, в составе групп пациентов с ЦП вирусной (HBV), алкогольной, сочетанной алкогольно-вирусной (HBV или HCV) этиологии преобладали мужчины, в то время как в группе больных ПБЦ превалировали лица женского пола (см. таблицу 2.1). В общей когорте обследованных больных число лиц мужского пола было в 1,42 раза больше, чем женщин, что отражает мировую тенденцию преобладания мужчин среди больных ЦП. В соответствии с результатами крупномасштабного изучения эпидемиологии ЦП с охватом данных 204 стран, показатели заболеваемости и распространенности ЦП у мужчин были в 1,5 раза выше, чем у женщин [173]. Данные этого же исследования свидетельствуют о росте заболеваемости ЦП

алкогольной этиологии, это во-первых, и рост данного показателя происходит за счет заболеваемости лиц мужского пола, во-вторых. Преобладание распространенности ЦП у лиц мужского пола, по всей видимости, связано с преобладанием алкогольной этиологии ЦП и значительной степенью алкоголизации населения мужской популяции [81, 154]. Выявлялись межгрупповые различия и по возрастному показателю. Так, если наибольший средний возраст имели больные ПБЦ ($61,0 \pm 6,03$ года), то наименьший – пациенты с ЦП смешанного генеза (НСV + алкогольная болезнь печени), возраст которых составлял $43,2 \pm 9,2$ года, что в 1,4 раза меньше значения сравниваемой группы.

Прогрессирование острой декомпенсации ЦП приводило в 36,9% случаев к различного рода осложнениям: к почечной дисфункции (ОПП, ГРС, «почечная» форма ОХПН) у 17,5%, к варикозным кровотечениям у 12,3%, к тяжелой печеночной недостаточности у 3,1% (см. таблицу 3.1).

Госпитальная летальность

По результатам крупномасштабного популяционного исследования с охватом 3,6 миллиона госпитализированных больных, летальность при ЦП равнялась 7,3% [57]. Однако намного выше показатель госпитальной летальности, составивший 64,5%, получен авторами другого исследования [85]. Приведенные данные свидетельствуют о большой вариабельности показателей госпитальной летальности при ЦП. По данным настоящего исследования, показатель летальности у впервые госпитализированных пациентов по поводу острой декомпенсации в течение наблюдаемого 10-летнего периода составил 22,1% [15]. Наиболее значимым оказался вклад в показатель летальности у больных алкогольным ЦП, на долю которого приходилось 35,7 % от общего показателя летальности впервые госпитализированных больных [15], в то время как по всему миру первое место по уровню летальности занимает гепатит С с показателем 26,8%, а алкогольный ЦП – второе место с показателем 25,3% [173]. В соответствии с данными нашего исследования на втором месте в ряду показателей летальности расположилась группа больных ЦП смешанной этиологии (гепатит С

+ алкогольная болезнь печени), хотя частота распространенности данной этиологической группы ЦП занимала лишь четвертую позицию. ЦП, развившийся в исходе гепатита С, находясь на втором месте по частоте встречаемости и ненамного уступая алкогольному ЦП по распространенности, располагался на четвертом месте по показателю смертности. Данный факт свидетельствует о том, что риск смертельных исходов значительно повышается при сочетании гепатита С с алкогольной болезнью печени. Третью строчку занимала группа пациентов с криптогенным ЦП, на долю которого приходилось 18,6% летальных случаев. Высокая летальность у пациентов данной этиологической группы ЦП обусловлена по всей видимости отсутствием этиотропной терапии. Не было отмечено летальных случаев за наблюдаемый период при ЦП, развившемся в исходе аутоиммунного гепатита.

Результаты сравнения возрастных показателей в трех группах больных с наибольшими значениями количества умерших свидетельствовали о том, что наиболее в старшем возрасте умирали пациенты с криптогенным ЦП, а наиболее молодыми – в группе больных ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени). Возраст в группе умерших от ЦП вирусной (НСV) этиологии значительно больше такового в группе больных ЦП смешанной этиологии. Отсюда следует, что сочетание алкогольной болезни печени с гепатитом С значительно сокращает жизнь больных по сравнению с ЦП одной этиологии – вирусной (НСV) [15]. Другие авторы также отмечали повышение риска смертности при сочетании вирусной инфекции с алкогольной болезнью печени [175].

Анализ гендерного состава показал, что среди умерших, мужчин было в 2,1 раза больше, чем женщин, и возраст умерших был меньше, чем у выживших пациентов [15]. Этот показатель также отражает мировую тенденцию преобладания вклада показателя летальности у мужчин в общий показатель летальности от ЦП. В соответствии с данными Lan Y. и соавторов [173] показатель смертности от ЦП у мужчин был более чем в 2 раза выше, чем у женщин, а общее число смертей, связанных с ЦП, в 2019 году составило 969100

(95% ДИ: 899 200-1045 300) у мужчин и 502900 (459 200-550 900) у женщин. Полагают, что гендерные различия при ЦП связаны с более частым потреблением алкоголя и внутривенно вводимых наркотиков среди мужской популяции населения [27].

Наиболее часто встречающейся причиной смерти у пациентов с ЦП являлись почечные дисфункции (ОПП, ГРС, ОХПН), которые наблюдались у 77 человек, или у 12,1% госпитализированных пациентов (см. таблицу 3.6). На втором месте среди причин летального исхода находились варикозные кровотечения, которые были причиной смерти у 7,3% пациентов. Выраженная печеночная недостаточность служила причиной смерти у 1,3% пациентов, ОХПН без почечной дисфункции у 0,9%.

Выявлен ряд особенностей клинико-лабораторных проявлений ЦП в группе с летальным исходом, которые проявлялись уже в первые сутки госпитализации больных: низкое систолическое давление, более выраженные изменения окраски кожи в виде иктеричности, «синячков» (см. таблицу 3.8). Приведенные данные свидетельствуют о нестабильности гемодинамики и большей выраженности у умерших пациентов изменений кожных покровов, связанных с хроническим заболеванием печени. В группе умерших пациентов выявлены отличия в лабораторных показателях (см. таблицы 3.9 – 3.10), по сравнению с группой выживших – это более высокие уровни лейкоцитоза, СОЭ, С-РБ, β -глобулина, ферритина, билирубина, трансаминаз (в большей степени АсАТ), ГГТП. У умерших были снижены показатели содержания в крови гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, общего белка и альбумина. Приведенные лабораторные данные свидетельствуют о том, что в группе умерших изначально в момент госпитализации были лабораторные изменения, характерные для выраженного воспалительного процесса. Изучение показателей системы гемостаза выявило в группе умерших больных признаки гипокоагуляции: увеличение АЧТВ, ТВ, ПТВ, МНО при снижении значений содержания фибриногена, а также ПТИ. Тромбоцитопения и анемия, по всей вероятности, являются проявлениями гиперспленизма, характерного для поздних стадий

хронических заболеваний печени. Кроме того, уменьшение числа тромбоцитов и эритроцитов может быть связано со сниженной продукцией тромбопоэтина и эритропоэтина в связи с прогрессированием заболевания печени [38, 83, 92]. Замечено, что мегакариоцитопоз восстанавливается после успешной трансплантации печени [38]. Отличия в анализах мочи в группе умерших проявлялись увеличением эпителиальных клеток, что, видимо, связано с преобладанием в данной группе пациентов с ОТН, у которых, как известно, обнаруживается значительное увеличение содержания эпителиальных клеток, в том числе почечного эпителия, в моче [123]. В этой же группе был ниже средний показатель СКФ. Итак, в целом в группе умерших больных были выявлены изменения результатов клинических, лабораторно-инструментальных исследований, связанных преимущественно с поражением печени, почек и снижением свертываемости крови.

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

Если в целом хорошо изучены клинические, лабораторные проявления таких видов почечной дисфункции, как преренальное и ренальное ОПП, встречающиеся при острой декомпенсации ЦП, то мало изучены клинико-лабораторные особенности ГРС-ОПП, а также ОПП при ОХПН. ОПП, развивающееся у пациентов с ОХПН, по своей сути, механизмам развития является ГРС-ОПП. ГРС-ОПП, диагностируемый в отсутствие полиорганной недостаточности и ОПП в рамках ОХПН, диагностируемой по существующим критериям – варианты почечной недостаточности, вызванные исключительно печеночной патологией, что отличает их от других почечных дисфункций, связанных с печеночной недостаточностью, таких как преренальное ОПП и азотемический ОТН [22]. Считают, что в патогенезе обоих данных вариантов почечной дисфункции – ГРС-ОПП и ОПП, связанного с ОХПН, ключевыми звеньями являются спланхническая вазодилатация и системное воспаление на

фоне гиперцитокинемии [53]. Среди 634 пациентов с острой декомпенсацией ЦП у 49 человек (7,7%) встречалась почечная дисфункция по типу ГРС-ОПП и ОХПН. При этом среди причинных факторов ЦП чаще отмечались алкогольная болезнь печени и криптогенный ЦП, реже – гепатит С, обращало внимание преобладание среди клинических признаков отечного синдрома, инструментальные исследования выявляли чаще дилатацию левого предсердия и аритмию.

У пациентов с почечной дисфункцией было уменьшено относительно группы пациентов с отсутствием почечной дисфункции содержание лимфоцитов и увеличено относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов на фоне более выраженного лейкоцитоза и абсолютного нейтрофилеза. Результаты биохимических исследований свидетельствовали о том, что у пациентов с почечной дисфункцией были более выражены синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровней общего белка, ПТИ, повышение содержания билирубина, трансаминаз), синдром цитолиза (повышение уровней АсАТ, АлАТ, билирубина). У пациентов с почечной дисфункцией были повышены показатели АЧТВ ($p < 0,001$), 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.

Особенности адаптивного иммунитета и содержания цитокинов при острой декомпенсации ЦП

В декомпенсации ЦП большую роль играют иммунологические механизмы [105, 143]. Если достаточно хорошо изучена роль активации врожденного иммунитета, участие провоспалительных цитокинов в повреждении гепатоцитов, активации фиброгенеза, прогрессировании декомпенсации ЦП и неблагоприятном исходе ЦП [17, 62, 126], то роль факторов адаптивного иммунитета весьма дискуссионна ввиду двойственности влияния адаптивного иммунитета на течение хронических заболеваний печени. Так, адаптивный иммунитет может

блокировать их прогрессирование за счет разрушения патогенных этиологически значимых агентов инфекционного/алкогольного происхождения и в то же время может обуславливать развитие иммуноопосредованного воспаления, разрушения и фиброзирование печеночной ткани [42]. В исследуемый спектр иммунологических показателей были включены параметры адаптивного иммунитета и основные цитокины – ИЛ-4 как представитель группы противовоспалительных, иммуносупрессирующих цитокинов, ИЛ-6 как типичный провоспалительный цитокин и ИФН- γ как цитокин, характеризующий функцию клеточного звена адаптивного иммунитета –Th1-опосредованного иммунитета, одновременно являющийся провоспалительным цитокином [6]. Результаты изучения показателей иммунного статуса у пациентов с декомпенсированным ЦП в отсутствие почечной дисфункции свидетельствовали об изменениях как гуморального, так и клеточного звеньев адаптивного иммунитета [13, 18]. Различия в гуморальном звене адаптивного иммунитета относительно группы здоровых лиц проявлялись в увеличении числа В-лимфоцитов, повышенной продукции IgM, IgG, IgA. Изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета преимущественно касались увеличения числа Т-хелперных клеток и активированных Т-клеток. Активация иммунного ответа, выявленная у обследованных больных ЦП, видимо, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброз печени. Ранее в экспериментах на лабораторных животных было продемонстрировано заметное увеличение количества активированных внутрипеченочных В-клеток при прогрессирующем фиброзировании печени и угнетение процесса фиброгенеза в условиях дефицита В-клеток [130]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что В-клетки при прогрессирующем ЦП более активно реагировали на стимуляцию бактериальными паттернами продукцией иммуноглобулинов [80]. Выявленное у обследованных больных ЦП повышение уровней IgG, IgA, IgM является свидетельством активности воспалительного процесса и прогрессирования фиброгенеза печени.

Существенные сдвиги наблюдались в показателях содержания цитокинов: при декомпенсации ЦП повышались относительно здоровых лиц уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИФН- γ . Повышение уровней рассматриваемых цитокинов, как было показано ранее другими авторами, коррелировало с ростом биохимической активности печени, выраженностью цитолиза, тяжестью декомпенсации ЦП и внепеченочными проявлениями [3, 4, 69]. ИФН- γ усиливает фагоцитарную активность макрофагов, способствует выработке ими других провоспалительных цитокинов, увеличивает разрушение гепатоцитов путем индукции апоптоза. Показано, что уровень ИЛ-6 имеет прямую связь с выраженностью фиброза печени, асцита и артериальной гипертензии, и данный цитокин способствует развитию ПГ [4]. В соответствии с данными литературы, повышение уровней иммуноглобулинов при прогрессирующем ЦП не зависит от этиологических факторов ЦП [77].

Подытоживая обнаруженные при декомпенсированном ЦП лабораторные сдвиги в виде повышения уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИФН- γ , гипериммуноглобулинемии, увеличения числа В-лимфоцитов, Т-хелперных клеток, экспрессии на лимфоцитах активационного маркера HLA-DR; а также выявленные на гемограммах лейкоцитоз, нейтрофилез; повышение С-РБ можно считать их проявлениями персистирующего системного воспаления. Другие авторы также обнаружили характерные для воспалительных процессов лабораторные показатели у пациентов с декомпенсацией ЦП [28]. Полагают, что персистирующее системное воспаление может присутствовать и при компенсированном ЦП, когда стимулятором активации клеток врожденного иммунитета и продукции провоспалительных цитокинов являются паттерны повреждения собственных гепатоцитов – DAMP, при этом возникает асептическое воспаление. В случае декомпенсации ЦП инициаторами врожденного иммунитета становятся паттерны эпизодически перемещающихся из кишечника в брюшную полость бактерий – PAMP (липополисахариды, пептидогликаны и др.), активирующие с результате присоединения к TLR макрофаги, в том числе клетки Купфера в печени. Стимулированные макрофаги

начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые обнаруживаются в кровотоке, затем активируют при посредничестве дендритных клеток и макрофагов Т-хелперные клетки, включая в иммунный ответ адаптивный механизм иммунитета [28].

Особенности адаптивного иммунитета и содержания цитокинов при почечной дисфункции у пациентов с ГРС и ОХПН

Особый интерес представляют результаты сравнительного изучения иммунологических показателей в двух группах пациентов с острой декомпенсацией ЦП – в группе с наличием почечной дисфункции (ГРС-ОПП, ОХПН с ОПП) и в группе с отсутствием почечной дисфункции.

Если в группе с отсутствием почечной дисфункции увеличивалось число Т-хелперных клеток относительно здоровых, а в группе с почечной дисфункцией, число клеток данной популяции оставалось без изменения относительно здоровых (см. таблицу 3.21), но увеличилось число цитотоксических клеток ($CD3^+CD8^+$), которые, как было ранее описано в экспериментах на животных, активируют ЗКП и фиброгенез [106]. Если в группе с отсутствием почечной дисфункции уровни сывороточных иммуноглобулинов повышались относительно здоровых, то в группе с почечной дисфункцией уровень IgM оставался на уровне здоровых и был ниже значения группы с отсутствием почечной дисфункции, а медиана содержания другого класса иммуноглобулинов – IgA в 1,8 превышала аналогичный показатель в группе с отсутствием почечной дисфункции. Другой существенной особенностью группы пациентов с почечной дисфункцией явился характер изменения уровня противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, оказавшийся выше уровней здоровых, а также сравниваемой группы больных (с отсутствием почечной дисфункции). Ранее было показано, что данный цитокин, хотя и относится к группе провоспалительных цитокинов, будучи продуцируемым Th2-клетками и связанным с гуморальным звеном адаптивного иммунитета, в условиях повышенных уровней провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1-клетками, участвует в процессе фиброзирования печени, активируя ЗКП [2].

Выявленные особенности в различных звеньях иммунного ответа у пациентов с почечной дисфункцией, связанной с ГРС и ОХПН, свидетельствуют о более глубоких изменениях на уровне слизистой оболочки кишечника (повышение уровня IgA). Снижение иммунорегуляторного индекса является отражением ослабления в целом потенциала иммунного ответа. Обнаруженная неспособность гуморального механизма адаптивного иммунитета обеспечивать повышение продукции IgM, связанного, как известно, с активностью Th2-клеток, может свидетельствовать об угнетении антибактериальной защиты, ибо протективный иммунитет в отношении бактерий осуществляется преимущественно иммуноглобулинами (антителами). Как было показано ранее Albillos A. и соавторами [28], в условиях угнетения адаптивного иммунитета нарастает бактериальная антигенемия, в результате еще больше активируются клетки врожденного иммунитета и продукция провоспалительных цитокинов, растет гиперцитокинемия, приводящая к развитию системной воспалительной реакции (SIRS), а затем, когда создаются условия для персистирующей транслокации бактерий в брюшную полость вследствие гиподинамии кишечника, повышенной проницаемости стенок кишечника и выраженной стойкой антигенемии, происходит «истощение» врожденного иммунитета, снижается способность воспроизводства провоспалительных цитокинов, угнетается активность нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, повышается продукция противовоспалительных цитокинов, а протективный иммунитет, связанный с адаптивными механизмами иммунного ответа, блокируется, развивается синдром CARS и связанная с ним иммуносупрессия. Характер обнаруженных в нашем исследовании сдвигов в иммунологических показателях в целом у пациентов с почечной дисфункцией больше соответствует фенотипу CARS. В таблице 3.27 обобщены характерные лабораторные сдвиги, происходящие при развитии SIRS и ее трансформации в CARS. Группа исследователей – Laleman W. и соавторы доказали, что развитию ГРС и ОХПН предшествует бактериальная транслокация из кишечника в брюшную полость [170]. Развивающаяся при этом чрезмерная системная воспалительная реакция в

ответ на стимуляцию клеток врожденного иммунитета PAMP бактерий приводит к дисфункции органов, а формирующаяся в последующем иммуносупрессия способствует присоединению вторичной инфекции [46] и еще больше усугубляет дисфункцию органов, повышает риск смерти пациентов [112].

Таблица 3.27 – Характеристики различных фенотипов иммунной дисфункции при декомпенсации ЦП (адаптировано из таблицы Albillos A. и соавторов [28])

| Иммунологический показатель | Системная воспалительная реакция - SIRS | CARS Иммуносупрессия |
|--|---|----------------------|
| Провоспалительные цитокины (например, IL-6, IL-1 β , TNF α и др.) | ↑↑ | ↑ |
| Противовоспалительные цитокины (например, IL-10, TGF- β) | ↑ | ↑↑ |
| Фагоцитоз | ↑ | ↓ |
| Экспрессия молекул активации HLA-DR на моноцитах/макрофагах | ↑ | ↓ |

Влияние почечной дисфункции на исход ЦП

Среди 634 госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов почечная дисфункция обнаруживалась у 17,5%. Среди различных видов почечной дисфункции наиболее часто встречалось преренальное ОПП (у 7,7% пациентов) и ОПП, связанное с развитием ОХПН (у 6,6%) (см. таблицу 3.14). Распространенность остальных видов почечной дисфункции вместе взятых (ГРС-ОПП – 1,1%, ГРС-ХБП – 0,63%, ренальное ОПП – 1,42%) составила лишь 3,15%. Доля пациентов с ОПП всех типов составила 16,9% от общего количества обследованных пациентов. Данные литературы по распространенности различных типов почечной дисфункции при ЦП значительно варьируемы. Основываясь на результатах многоцентрового проспективного наблюдения за 188 стационарными пациентами с ЦП, Velcher J.M. и соавторы [117] доложили об обнаружении ГРС у 22% пациентов, а ОПП у 21%. По данным других авторов, среди 574 обследованных пациентов у 217 (37,8%) встречалось ОПП [56]. Полученные в ходе настоящего исследования данные по доле представленности ОПП среди

госпитализированных пациентов приближаются к результатам Garcia-Tsao G. и соавторов (2008), выявивших ОПП у 19% госпитализированных пациентов с ЦП [88]. Однако по данным этих же авторов, 17% пациентов имели ОПП по типу ГРС, а в нашем исследовании данный показатель составил лишь 1,1%. Но в упомянутой выше работе не выделены больные ОХПН. Похоже, что данные больные были отнесены к группе пациентов с ГРС-ОПП, равняющимся, как и ОХПН, в результате системной воспалительной реакции и при котором не выявляются структурные изменения в почках, а критерии установления ОПП совпадают. Суммирование долей ОПП в рамках ОХПН и ГРС-ОПП, рассчитанных на основе данных настоящего исследования, дает результат 7,7%, что также значительно ниже значения 17%, полученного Garcia-Tsao G. и соавторами. Но к полученному показателю вплотную приближается результат Planas R. и соавторов, которые, наблюдая за 263 пациентами с декомпенсированным ЦП в течение 41 месяца, установили ГРС у 8% пациентов, не выделяя при этом отдельно группу пациентов с ОХПН [138].

Проведенное сравнение относительных показателей распространенности почечных дисфункций позволило установить, что частота встречаемости почечных дисфункций среди умерших (55%) превышала в 3,1 раза таковую в общей когорте больных (17,5%), на основании чего можно полагать, что смертность при ЦП во многом обусловлена почечной дисфункцией. При анализе структуры причин летальных исходов было установлено, что наиболее часто встречающейся причиной смерти у больных ЦП являлась ОПП, которое наблюдалось у 75 человек, или у 11,8% госпитализированных пациентов. В общей структуре летальности у пациентов с ЦП доля ОПП составляла 53,6%. Полученный показатель близок к результатам выше упомянутого крупномасштабного популяционного исследования Desai A.P. и соавторов, в соответствии с которыми показатель госпитальной летальности от ОПП у больных ЦП равнялся 19,2%, а на его долю в структуре общей летальности приходилось 61,4% [55]. Наиболее высока доля в структуре госпитальной летальности у преренального ОПП (23,6%), несколько меньше у ОПП, связанного

с ОХПН (21,4%), еще меньше у ренального ОПП (5%), а доля ГРС-ОПП наименьшая (3,6%) среди всех видов ОПП.

По данным литературы, самый высокий уровень летальности у госпитализированных пациентов с ЦП характерен для ГРС-ОПП [55]. В соответствии с данными настоящего исследования, наибольший уровень летальности наблюдался при ОПП, связанном с ОТН (85,7%), несколько ниже был показатель летальных исходов при ГРС-ОПП и почечной дисфункции, связанной с ОХПН, составивший в обоих случаях 71,4%. В группе пациентов с ГРС-ХБП оказалось 2 умерших (50 %) из 50. У 70 пациентов были другие, отличные от почечной дисфункции осложнения (варикозные кровотечения, инфекции, выраженная печеночная недостаточность), приведшие в целом к смерти в 36 (51,4%) случаях. Что касается летальных исходов в группе пациентов с ОХПН в целом (ОХПН с ОПП+ ОХПН без ОПП), его показатель составил 61,4%, в то время как показатель в группе пациентов с ОХПН без ОПП – лишь 33,3%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наличие почечной дисфункции значительно повышает риск госпитальной летальности.

Математическая модель прогнозирования летальных исходов ЦП

Для улучшения качества медицинской помощи при ЦП крайне важно иметь возможность прогнозировать наступление летального исхода у госпитализируемых по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов. В целях оценки тяжести ЦП и выживаемости пациентов в настоящее время используются хорошо зарекомендовавшие в клинической практике шкалы Чайлд-Пью-Теркотта, MELD, MELD-Na, CLIF-SOFA, CLIF-C и CLIF-C (ОХПН) [48-51, 158, 166]. Каждая из этих шкал имеет свои недостатки и преимущества, детально описанные Rashed E., Soldera J. в систематическом литературном обзоре [158]. Отмечено, что система прогностической оценки CLIF-SOFA обеспечивает наиболее точный прогноз кратковременной летальности у пациентов с ОХПН. Точность шкалы CLIF-C аналогична шкале CLIF-SOFA при прогнозировании летальных исходов при ОХПН. Точность прогноза шкалы Чайлд-Пью-Теркотта

превосходила показатели CLIF-SOFA, CLIF-C (ОХПН), MELD и MELD-Na при оценке 30-дневной, 90-дневной и 365-дневной смертности у пациентов с ГРС. Результаты исследований Pison R.V. и соавторов демонстрировали хорошие прогностические качества шкалы CLIF-C для прогнозирования 28-дневной и 90-дневной летальности у пациентов с острой декомпенсацией ЦП без ОХПН [146]. При этом авторы отметили, что прогностическая способность данной шкалы не имела превосходства над другими системами прогностической оценки, традиционно используемыми во всем мире. Сложность расчета баллов из-за значительного числа используемых показателей ограничивает использование CLIF-SOFA, CLIF-C, CLIF-C (ОХПН) в клинической практике [158]. Недостатком шкалы Чайлд-Пью-Теркотта является включение в систему расчета баллов таких субъективных показателей как печеночная энцефалопатия и асцит, не имеющих определенного порогового значения. Погрешность в стратификации ЦП у пациентов с низким показателем MELD снижает прогностическую ценность данной шкалы [35]. В настоящее время является актуальной проблема разработки эффективных систем прогноза летальных исходов при декомпенсации ЦП [66]. 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 больных ЦП. В результате был выявлен ряд статистически значимых различий у умерших больных относительно выживших по лабораторным показателям, характеризующим функции печени, почек и состояние гемостаза (см. таблицы 3.8- 3.13). Данные показатели были проверены на соответствие роли предикторов летального исхода в ROC-анализе с построением ROC-кривых и определения площади под ROC-кривой. Площади под кривой у таких показателей, как ПТИ, альбумин, креатинин и билирубин оказались в пределах 0,803-0,816, несколько меньше у фибриногена (0,729).

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 получена следующая формула:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-2,8261 - 0,1277 \times \text{Хальбум} + 0,09948 \times \text{Хкреат} + 0,04095 \times \text{Хбилир} - 1,8316 \times \text{Хфибрин})}) \times 100\%.$$

Использование 4-х переменных в данной модели (альбумин, креатинин, билирубин, фибриноген) повысило значительно прогностическую ценность данного способа прогнозирования, о чем свидетельствует высокие значения площади под ROC-кривой (0,974), чувствительности (91,8%) и специфичности (94,7%). Значения P выше 53,9% ассоциированы с высоким риском летального исхода у пациентов с ЦП в период первой госпитализации по поводу острой декомпенсации заболевания.

Данный способ пригоден для прогнозирования госпитальной летальности у больных с острой декомпенсацией ЦП, доступен для медицинского учреждения любого уровня ввиду того, что в модель входят рутинные лабораторные тесты и не требуется проведения помимо стандартных других дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование связано с актуальными проблемами современной медицины – ростом распространенности в последние годы хронических заболеваний печени, в частности ЦП, стремительным увеличением летальных исходов ЦП. В клиническую практику была внедрена новая классификация ГРС, идентифицировано новое осложнение декомпенсированного ЦП – ОХПН. Основным проявлением как ГРС, так и ОХПН является ОПП, являющееся специфическим, функциональным видом ОПП, вызванным исключительно патологией печени. Обнаруженные в результате настоящего исследования сдвиги в адаптивных механизмах иммунного ответа и содержании цитокинов при данном типе ОПП соответствуют больше фенотипу CARs, нежели SIRS. Обнаружение значительного повышения уровня IgA свидетельствует о глубоких изменениях на уровне слизистой оболочки кишечника.

В результате проведенного исследования установлено, что доля почечной дисфункции среди осложнений остро декомпенсированного ЦП составляет 17,5%, а среди причин летального исхода 55%. Основной причиной летального исхода у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией пациентов с ЦП является ОПП, которое может реализоваться по разным механизмам: как преренальная (в 23,6%) и ренальная (в 5%) формы или по типу ГРС-ОПП (в 3,6%), или как почечная составляющая ОХПН (в 21,4%). При всех формах почечной дисфункции высок риск летальных исходов, особенно при ОПП, развивающемся на фоне ОН, несколько ниже риск летальных исходов при ГРС-ОПП и ОХПН. При перечисленных типах почечной дисфункции показатели летальности составляют 85,7%, 71,4% и 71,4% соответственно.

Выявлена прогностическая ценность ряда лабораторных показателей, характеризующих систему гемостаза (фибриноген), функциональное состояние почек (креатинин) и печени (билирубин, альбумин), для прогнозирования летального исхода ЦП. В свете современных представлений о большей прогностической ценности математических моделей, нежели отдельных

сывороточных биологических маркеров, разработана математическая модель прогнозирования летального исхода ЦП в период госпитализации больного с острой декомпенсацией заболевания, которая позволяет определить вероятность развития летального исхода в численном выражении, при этом значительно повышая чувствительность и специфичность прогностического метода.

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 ОНН (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- γ . 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГПВД – градиент печеночного венозного давления
ГРС – гепаторенальный синдром
ЗКП – звездчатые клетки печени
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
МНО – международное нормализованное отношение
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОБП – острая болезнь почек
ОПП – острое повреждение почек
ОТН – острый тубулярный некроз
ОХПН – «острая на хроническую» печеночная недостаточность
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПТВ – протромбиновое время
ПГ – портальная гипертензия
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЭ – печеночная энцефалопатия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СБП – спонтанный бактериальный перитонит
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
С-РБ – С-реактивный белок
ТВ – тромбиновое время
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦП – цирроз печени

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ - электрокардиография

CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа)

CD – cluster of differentiation (кластер дифференциации)

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (эпидемиологическая формула для ХБП)

CLIF – Chronic Liver Failure (хроническая печеночная недостаточность)

DAMP – damage -associated molecular pattern (молекулярный образ, связанный с повреждением клеток)

HBV – Hepatitis B virus – вирус гепатита В

HCV– Hepatitis C virus – вирус гепатита С

HLA-DR – Human Leukocyte Antigen DR (лейкоцитарный антиген человека DR)

IgA – immunoglobulin A (иммуноглобулин А)

IgG – immunoglobulin G (иммуноглобулин G)

IgM – immunoglobulin M (иммуноглобулин M)

MELD – model end-stage liver disease (модель оценки терминальной стадии заболевания печени)

OR – odds ratios (отношение шансов)

PAMP – pathogen-associated molecular pattern (патоген-ассоциированный молекулярный образ)

ROC – Receiver Operator Characteristic (построение характеристических кривых)

SIRS – systemic inflammatory response syndrome (синдром системного воспалительного ответа)

SOFA – sequential organ failure assessment (последовательная оценка органной недостаточности)

Th1 – Т-хелперные клетки 1-го типа

Th2– Т-хелперные клетки 2-го типа

TLR –Toll-like receptor

AUC – area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых /Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, Е.Ю. Еремина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 174. – С. 4–28.
2. Булатова И.А. Взаимосвязь цитокинового статуса с тяжестью поражения печени и кишечника /И.А. Булатова //Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т.11, № 3. – С. 8.
3. Взаимосвязь цитокинового статуса с тяжестью поражения печени и кишечника /И.А. Булатова, А.П. Щёктова, Ю.И. Третьякова [и др.] //Новости «Вектор-Бест». – 2014. – Т. 72, № 2. – С. 8-13.
4. Значение интерлейкина-6 и полиморфизма его гена (с174g) при вирусных, алкогольных и смешанных циррозах печени / И.А. Булатова, А.П. Щекотова, С.В. Падучева [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 100-103.
5. 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.
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, №6. – С. 56-102.
8. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С / М.В. Маевская //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25–38.
9. Максимова Е.В. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина /Е.В.

Максимова, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. – Инфекционная гепатология. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.

10. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия /Д.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 185. – С. 4-52.

11. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе/ Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова, И.В. Опалинская, А.Л. Иванова //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 72-77.

12. Основы общей иммунологии /Л.М. Карзакова, С.И. Кудряшов, Т.С. Луткова [и др.] Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. – 200 с.

13. 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).

14. Портальная гипертензия как триггер развития острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени / О.П. Дуданова, А.С. Родина, М.Э. Шубина [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198, № 2. – С. 48-53.

15. 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.

16. Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени / О.П. Дуданова, М.Э. Шубина, А.С. Родина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 35. – С. 19-22.

17. Системное воспаление в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени /О.П. Дуданова, А.С. Родина,

М.Э. Шубина [и др.] //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2022. – № 1-2. – С. 15.

18. 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.

19. Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии / И.А. Булатова, А.П. Щёктова, О.В. Долгих, С.В. Падучева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24755> (дата обращения: 13.08.2020).

20. A population-based cohort study of mortality of intensive care unit patients with liver cirrhosis /Y.F. Huang, C.S. Lin, Y.G. Cherng [et al.] //BMC Gastroenterol. – 2020. – Vol. 20, No 1. – P. 15.

21. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis /E.B. Tapper, N.D. Parikh, N. Sengupta [et al.] //Hepatology. – 2018. – Vol. 68, No 4. – P. 1498-1507.

22. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis / K. Gupta, A. Bhurwal, C. Law [et al.] World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, No 26. – P. 3984-4003.

23. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Condition / R. Jalan, R. Moreau, P.S. Kamath, V. Arroyo //Semin. Liver Dis. – 2016. – Vol. 36, No 2. – P. 107-108.

24. Acute-on-chronic liver failure: an update /R. Hernaez, E. Solà, R. Moreau, P. Ginès //Gut. – 2017. – Vol. 66, No 3. – P. 541-553.

25. Acuteon-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) /S.K. Sarin, A. Kumar, J.A. Almeida [et al.] //Hepatol. Int. – 2009. – Vol. 3. – P. 269-282.

26. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis /J. Trebicka, A. Amoros, C. Pitarch [et al.] //Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 476.

27. Age, gender and geographic differences in global health burden of cirrhosis and liver cancer due to nonalcoholic steatohepatitis / T. Zhang, J. Xu, L. Ye [et al.] //J. Cancer. – 2021. – Vol. 12. – P. 2855–2865.
28. Albillos A. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance /A. Albillos, M. Lario, M. Álvarez-Mon // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 61, No 6. – P. 1385-1396.
29. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): Validation of the Persian version in an Iranian population / H. Rafiemanesh, K. Yazdani, S. Nedjat [et al.] //Alcohol. – 2020. – Vol. 83. – P. 127-133.
30. Alterations of gut microbiota in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: A distinctive diagnostic feature / Z. Zhou, H. Lv, J. Lv [et al.] //Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 999418.
31. Amin A. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management /A. Amin, R.P. Mookerjee //Frontline Gastroenterol. – 2020. – Vol. 11. – P. 458-467.
32. Angeli P. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis / P.Angeli, C.Merkel //J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – Suppl. 1. – P. S93-S103.
33. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party, Choudhury A., et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update /S.K. Sarin //Hepatology International. – 2019. – Vol. 13, No 4. – P. 353-390.
34. Arroyo V. Acute-on-Chronic liver failure /V. Arroyo, R. Moreau, R. Jalan // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 2137-2145.
35. Assessing the Prognostic Performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin Scores in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Large Asian Cohort from Gastroenterology Department / S.Z. Wan, Y. Nie, Y. Zhang [et al.] //Dis Markers. – 2020. – Vol. 15. – P. 5193028.

36. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis / J.M. Belcher, G. Garcia-Tsao A.J. Sanyal [et al.] //Hepatology. – 2013. – Vol. 57. – P. 753-762.
37. Aydın M.M. Liver fibrosis /M.M. Aydın, K.C. Akçalı //Turk. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 29, No 1. – P. 14-21.
38. Baseline thrombopoietin level is associated with platelet count improvement in thrombocytopenic chronic hepatitis C patients after successful direct-acting antiviral agent therapy / Y.C. Chen, P.H. Ko, C.C. Lee [et al]. BMC Gastroenterol. – 2021. – Vol. 21, No 1. – P. 30.
39. Baveno VIF. Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao [et al.] //J. Hepatol. – 2022.– Vol. 76. – P. 959–974.
40. Bernardi M. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis / M. Bernardi, P.Caraceni //Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 15. – P. 753-764.
41. Bertolotti A. HBV as a target for CAR or TCR-T cell therapy / A. Bertolotti, A.T. Tan //Curr. Opin. Immunol. – 2020 – Vol. 66. – P. 35-41.
42. Bertolotti A. Protection or damage: a dual role for the virus specific cytotoxic T lymphocyte response in hepatitis B and C infection? / A. Bertolotti, M.K. Maini // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – Vol. 12. – P. 403-408.
43. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension / A. Berzigotti // BMC Med. – 2017. – Vol. 15. – P. 200.
44. Bile acids and the gut microbiome / J.M. Ridlon, D.J. Kang, P.B. Hylemon, J.S. Bajaj //Curr. Opin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 30. – P. 332–338.
45. Bosch J. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments /J. Bosch, R.J. Groszmann, V.H. Shah //J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62. –S121–S130.
46. Bunchorntavakul C. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance /C. Bunchorntavakul, N. Chamroonkul, D. Chavalitdhamrong //World J. Hepatol. – 2016. – Vol. 8. – P. 307-321.

47. Burden of liver diseases in the world /S.K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton [et al.] //J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70, No 1. – P. 151-171.

48. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis /R. Moreau, R. Jalan, P. Gines [et al.] //Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – P. 1426-1437.

49. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis /T. Gustot, J. Fernandez, E. Garcia [et al.] //Hepatology. – 2015. – Vol. 62, No 1. – P. 243-252.

50. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure /R. Jalan, F. Saliba, M. Pavesi [et al.] //J Hepatol. – 2014. – Vol. 61, No 5. – P. 1038-1047.

51. CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-CADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure /R. Jalan, M. Pavesi, F. Saliba [et al.] //J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, No 4. – P. 831-840.

52. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis / L. Turco, G. Garcia-Tsao, I. Magnani [et al.] //J. Hepatol. – 2018. – Vol. 68. – P. 949-958.

53. Chancharoenthana W. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? /W.Chancharoenthana, A.Leelahavanichkul //World J. Gastroenterol. – 2019 – Vol. 25, No 28. – P. 3684-3703.

54. Changes in Gut Bacterial Populations and Their Translocation into Liver and Ascites in Alcoholic Liver Cirrhotics / S. Tuomisto, T. Pessi, P. Collin [et al.] //BMC Gastroenterol. – 2014. – Vol. 14. – P. 40.

55. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis – a US population-based study / A.P. Desai, S.M. Knapp, E.S. Orman [et al.] //J. Hepatol. – 2020. – Vol. 73, No 5. – P. 1092-1099.

56. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure / Y. Huang, J. Cai, F. Ha [et al.] //BMC Gastroenterol. – 2022. – Vol. 22, No 1. – P. 231.
57. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B /H. Li, L.Y. Chen, N.N. Zhang [et al.] //Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25487.
58. Characterization of acute-on-chronic liver failure and prediction of mortality in Asian patients with active alcoholism / H.Y. Kim, Y. Chang, J.Y. Park [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 31, No 2. – P. 427-433.
59. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis / C. Solé, E. Solà, M. Morales-Ruiz [et al.] //Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 32341.
60. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India / G. Acharya, R.M. Kaushik, R. Gupta, R. Kaushik // Inflamm Intest Dis. – 2020. – Vol. 5, No 1. – P. 1-10.
61. Cirrhosis-associated immune dysfunction /A. Albillos, R. Martin-Mateos, S. Van der Merwe et al. //Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – P. 112-134.
62. Cirrhosis-associated immune dysfunction /S. van der Merwe, R. Wiest, R. Jalan, M. Álvarez-Mon //Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – P. 112–134.
63. Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival /A.J.C. Kerbert, H.W. Verspaget, A.A. Navarro [et al.] // Critical Care. – 2017. – Vol. 21, No 1. – P. 321.
64. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis / H.J. Zhangdi, S.B. Su, F. Wang [et al.] //World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, No 33. – P. 4835–4849.

65. Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis / S.N. Chen, Y. Tan, X.C. Xiao [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2021. – Vol. 42, No 10. – P. 1610-1619.
66. Development of a novel prognostic assessment model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure based on reexamination results / D. Gan, Y. Zeng, K. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, No 11. – e33252.
67. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure / T. Wu, J. Li, L. Shao [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, No 12. – P. 2181–2191.
68. Development of hyperdynamic circulation and response to beta-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genesca [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63. – P. 197–206.
69. Dhar D. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer / D. Dhar, J. Baglieri, T. Kisseleva // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2020. – Vol. 245, No 2. – P. 96-108.
70. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites / P. Angeli, P. Gines, F. Wong [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62. – P. 968-974.
71. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Ginès [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2008. – Vol. 84. – P. 662-670.
72. Diagnostic and Prognostic Role of Serum Interleukin-6 in Malignant Transformation of Liver Cirrhosis / M. Yakut, H.F. Özkan, M. Karakaya, H. Erdal // *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* – 2018. – Vol. 8, No 1. – P. 3023-3057.
73. Diemel G.A. Reduced clearance of proteins labeled with diisopropylfluorophosphate in portacavalshunted rats / G.A. Diemel, N.F. Cruz // *Metabolic Brain Disease*. – 2014. – Vol. 29, No 4. – P. 1041-1052.
74. Differences in glomerular filtration rate estimated with the new eGFRcr CKD EPI age and sex 2021 vs. the eGFRcr CKD EPI 2009 formula / C.R. Campillo, M.P.

Sanz de Pedro, S.A. Barcelo [et al.] //Adv. Lab. Med. – 2022. – Vol. 3, No 3. – P. 313-316.

75. Dong T.S. Microbial Profiles of Cirrhosis in the Human Small Intestine / T.S. Dong, J.P. Jacobs, S.K. Hussain. //Curr. Gastroenterol. Rep. – 2019. – Vol. 21, No 10. – P. 50.

76. Dunn R. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them / R. Dunn, A. Wetten, S. McPherson, M.C. Donnelly // J. Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, No 1. – P. 76-95.

77. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population /H. Doi, T.K. Iyer, E. Carpenter [et al.] //Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – P. 709-719.

78. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis //J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69, No 2. – P. 406-460.

79. Electrophysiological changes in patients with liver cirrhosis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan / O. Parkash, G.R. Mohyuddin, A. Ayub [et al.] // Med. Coll. Abbottabad. – 2016 Vol. 28, No 4. – P. 676-679.

80. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia /H. Doi, E. Hayashi, J. Arai [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – 10.1111/jgh.14123. Advance online publication.

81. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III / B.F. Grant, R.B. Goldstein, T.D. Saha [et al.] //JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72, No 8. – P. 757-766.

82. Epidemiology of Liver Cirrhosis /C. Stasi, C. Silvestri, F. Voller, F. Cipriani //J. Clin. Exp. Hepatol. – 2015. – Vol. 5, No 3. – P. 272.

83. Erythropoietin in Predicting Prognosis in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure / T. Alempijevic, S. Zec, V. Nikolic [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2016. – Vol. 25, No 4. – P. 473-479.

84. 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, No 2. – P. 406-460.

85. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU / J. Xiong, L. Pu, H. Xiong [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, No 12. – P. 1590-1596.
86. Francoz C. Kidney biomarkers in cirrhosis / C. Francoz, M.K. Nadim, F.J. Durand // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 65, No 4. – P. 809-824.
87. Gana J.C. Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension / J.C. Gana, C.A. Serrano, S.C. Ling // *Ann. Hepatol.* – 2016. – Vol. 15, No 3. – P. 303-313.
88. Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, C.R. Parikh, A. Viola // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 2064-2077.
89. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, No 3. – P. 245-266.
90. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1204-1222.
91. Ghany M. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? / M. Ghany, E. Doo // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, No 4. – P. 759-761.
92. Giannini E.G. Platelet Dysfunction: Status of Thrombopoietin in Thrombocytopenia Associated with Chronic Liver Failure / E.G. Giannini, M. Peck-Radosavljevic // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol. 41, No 5. – P. 455-461.
93. Gracia-Sancho J. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension / J. Gracia-Sancho, G. Marrone, A. Fernandez-Iglesias // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 221-234.
94. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / G.P. Aithal, N. Palaniyappan, L. China [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, No 1. – P. 9-29.
95. Gülcicegi D.E. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives / D.E. Gülcicegi, T. Goeser, P. Kasper // *Front. Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1268102.

96. Gut-liver axis signaling in portal hypertension /B. Simbrunner, M. Mandorfer, M. Trauner, T. Reiberger //World. J. Gastroenterol. 2019. – Vol. 25. – P. 5897–5917.
97. Hasa E. Liver cirrhosis and immune dysfunction / E. Hasa, P. Hartmann, B. Schnabl // Int. Immunol. – 2022. – Vol. 34, No 9. – P. 455-466.
98. Hensley M.K. Acute on chronic liver failure and immune dysfunction: a mimic of sepsis. Seminars in Respiratory and Critical Care /M.K.Hensley, J.C. Deng //Medicine. – 2018. – Vol. 39, No 5. – P. 588-597.
99. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Further Decompensation in Cirrhosis Patients with Acute Esophageal Variceal Bleeding / M. Vaishnav, S. Biswas, A. Anand [et al.] //Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, No 14. – P. 2385.
100. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease / L. Etienne-Mesmin, M.Vijay-Kumar, A.T. Gewirtz, B. Chassaing //Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 2.– P. 584-604.
101. Hepatorenal syndrome in acute-on-chronic liver failure with acute kidney injury: more questions requiring discussion / S. Liu, Q. Meng, Y. Xu, J. Zhou //Gastroenterol Rep (Oxf). – 2021. – Vol. 9, No 6. – P. 505-520.
102. Heymann F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease /F. Heymann, F. Tacke // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 13. – P. 88-110.
103. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis /S. Nagula, D. Jain, R.J. Groszmann, G. Garcia-Tsao //J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, No 1. – P. 111–117.
104. Hyperactive Follicular Helper T Cells Contribute to Dysregulated Humoral Immunity in Patients With Liver Cirrhosis / J. Zhao, J. Shi, M. Qu [et al.] //Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1915.
105. Immune dysfunction in cirrhosis / N. Sipeki, P. Antal-Szalmas, P.L. Lakatos, M. Papp //World. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 2564–2577.
106. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes /R. Safadi, M. Ohta, C.E. Alvarez [et al.] //Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, No 3. – P. 870-882.

107. Implementation of a 'care bundle' improves the management of patients admitted to hospital with decompensated cirrhosis /J.K. Dyson, P. Rajasekhar, A. Wetten [et al.] //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 44. – P. 1030-1038.

108. Incidence and mortality of acute-on-chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis /N. Mahmud, D.E. Kaplan, T.H. Taddei, D.S. Goldberg //Hepatology. – 2019. – Vol. 69, No 5. – P. 2150-2163.

109. Incidence and mortality of renal dysfunction in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis / Z. Bai, M. Primignani, X. Guo [et al.] // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 13, No 12. – P. 1181–1188.

110. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US / K.R. Patidar, J.M. Belcher, K.R. Regner [et al.] //J. Hepatol. – 2023. – Vol. 79, No 6. – P. 1408-1417.

111. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment /R.G. de la Garza, L.A. Morales-Garza, I. Martin-Estal, I. Castilla-Cortazar //J. Clin. Med. Res. – 2017. – Vol. 9, No 4. – P. 233-247.

112. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure / W. Bernal, C. Karvellas, F. Saliba et al. //J. Hepatol. – 2021. – Vol. 75. – Suppl 1. –S163-S177.

113. Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options /R. Jalan, R. Williams //Blood Purif. – 2002. – Vol. 20, No 3. – P. 252-261.

114. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients / M. Bıyık, H. Ataseven, Z. Bıyık et al. //Turk. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 27, No 2. – P. 173-179.

115. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury //Kidney Int. – 2012. – Suppl. 2. – P. 1–138.

116. Kiani C. Recent advances in pathophysiology, diagnosis and management of hepatorenal syndrome: A review / C. Kiani, A.G. Zori //World J. Hepatol. – 2023. – Vol. 15, No 6. – P. 741-754.

117. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury /J.M. Belcher, A.J. Sanyal, A.J. Peixoto [et al.] //Hepatology. – 2014. – Vol. 60, No 2. – P. 622-632.
118. Kreisel W. Cyclic GMP in Liver Cirrhosis-Role in Pathophysiology of Portal Hypertension and Therapeutic Implications / W. Kreisel, A. Lazaro, J. Trebicka [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, No 19. – P. 10372.
119. Kumar R. Acute-on-chronic liver failure / R. Kumar, G. Mehta, R. Jalan //Clin Med (Lond). – 2020. – Vol. 20, No 5. – P. 501-504.
120. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis /A.A. Mokdad, A.D. Lopez, S. Shahrzaz [et al.] //BMC Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 145.
121. Liver cirrhosis. / P. Ginès, A. Krag, J.G. Abraldes [et al.] //Lancet. – 2021. – Vol. 398, No 10308. – P. 1359-1376.
122. Long B. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis / B. Long, A. Koyfman //Am. J. Emerg Med. – 2018. – Vol. 36, No 4. – P. 689-698.
123. Long-term Renal Outcome of Biopsy-proven Acute Tubular Necrosis and Acute Interstitial Nephritis / H. Kim, S.K. Jo, S.Y. Ahn [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2020. – Vol. 35, No 26. – e206.
124. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital / M.D. Leise, J.J. Poterucha, P.S. Kamath [et al.] //Mayo Clin Proc. – 2014. – Vol. 89. – P. 241–253.
125. Mansour D. Management of decompensated cirrhosis /D. Mansour, S. McPherson //Clin Med. – 2018. – Vol. 18. – P. 60–65.
126. Martin-Mateos R. Dysfunctional Immune Response in Acute-on-Chronic Liver Failure: It Takes Two to Tango / R. Martin-Mateos, M. Alvarez-Mon, A. Albillos //Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 973.
127. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis / M. Bernardi, R. Moreau, P. Angeli [et al.] //J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63. – P. 1272–1284.

128. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation / C. Alessandria, O. Ozdogan, M. Guevara [et al.] //Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 1282-1289.

129. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis / K. Friedrich, S. Nüssle, T. Rehlen [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 31, No 6. – P. 1191-1195.

130. Microbiota-driven activation of intrahepatic B cells aggravates NASH through innate and adaptive signaling / F. Barrow, S. Khan, G. Fredrickson [et al.] – Hepatology. – 2021. – Vol. 74. – P. 704-722.

131. Mindikoglu A.L. New Developments in Hepatorenal Syndrome [published correction appears in Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun;16(6):988] /A.L. Mindikoglu, S.C. Pappas //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16, No 2. – P. 162-177.

132. Moon A.M. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis /A.M. Moon, A.G. Singal, E.B. Tapper //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18. – P. 2650-2666.

133. Moreau R. The pathogenesis of ACLF: the inflammatory response and immune function /R. Moreau //Seminars in Liver Disease. – 2016. – Vol. 36, No 2. – P. 133-140.

134. Morris C.J. Recurrent Klebsiella bacteremia due to chronic strongyloidiasis in the context of cirrhotic hepatopulmonary syndrome / C.J. Morris, Z. Mosher, A. McKeon, R. Jain //BMJ Case Rep. – 2023. – Vol. 16, No 8. – e255656.

135. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy / S. Bruno, S. Saibeni, V. Bagnardi [et al.] //Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 1112-1122.

136. My D88 in hepatic stellate cells enhances liver fibrosis via promoting macrophage M1 polarization / J. Zhang, Y. Liu, H. Chen [et al.] //Cell. Death. Dis. – 2022. – Vol. 13, No 4. – P. 411.

137. Nair H. Emerging therapies for portal hypertension in cirrhosis /H. Nair, A. Berzigotti, J. Bosch //Expert. Opin. Emerg. Drugs – 2016. – Vol. 21. – P. 167-181.
138. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites /R. Planas, S. Montoliu, B. Balleste [et al.] //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 1385-1394.
139. Nayak S.L. Bile Cast Nephropathy in Patients with Acute Kidney Injury Due to Hepatorenal Syndrome: A Postmortem Kidney Biopsy Study / S.L. Nayak, M. Kumar, C. Bihari //J Clin Transl Hepatol. – 2017. – Vol. 5. – P. 92–100.
140. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document / P. Angeli, G. Garcia-Tsao, M.K. Nadim, C.R. Parikh // J Hepatol. – 2019. – Vol. 71. – P. 811–822.
141. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document /P. Angeli, G. Garcia-Tsao, M.K. Nadim, C.R. Parikh // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 71. – P. 811-822.
142. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: roles of IL-17 and TNF in mice / A. Wree, M.D. McGeough, M.E. Inzaugarat [et al.] //Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – P. 736–749.
143. Noor M.T. Immune Dysfunction in Cirrhosis / M.T. Noor, P. Manoria //J. Clin. Transl. Hepatol. – 2017. – Vol. 5, No 1. – P. 50-58.
144. Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis /V. Arroyo, M. Bernardi, M. Epstein [et al.] // J. J Hepatol. – 1988. – Vol. 6. – P. 239-257.
145. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction / C. Engelmann, J. Clària, G. Szabo [et al.] //J. Hepatol. – 2021. – Suppl . – S49-S66.
146. Picon R.V. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients / R.V. Picon, F.S. Bertol, C.V. Tovo // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, No 28. – P. 5237-5245.

147. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis /D. Markwardt, L. Holdt, C. Steib [et al.] //Hepatology. – 2017. – Vol. 66, No 4. – P. 1232-1241.

148. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao, J.G. Abraldes, A. Berzigotti, J.Bosch //Hepatology. – 2017. – Vol. 65, No 1. – P. 310-335.

149. Possible relationship between IL28B rs12979860 and TLR2 -196 to -174 del/ins polymorphisms and the liver fibrosis stage in hepatitis C patients / Z. Öksüz, E. Üçbilek, M.S.Serin [et al.] //Arch. Virol. – 2022. – Vol. 167, No 1. – P. 153-161.

150. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis / J. Trebicka, J. Fernandez, M. Papp [et al.] //J. Hepatol. – 2021. – Vol. 74, No 5. – P. 1097–1108.

151. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients /S. Nisula, R. Yang, M. Poukkanen [et al.] // Survey of Anesthesiology. – 2015. – Vol. 59, No 6. – P. 460–468.

152. Predictors and Outcomes of Infections in ICU Patients With Cirrhosis: A Single-Center Observational Study / A. Kulkarni, K. Rakam, M. Avadhanam [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, No 10. – e47151.

153. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure /K. Sargenti, H. Prytz, E. Nilsson [et al.] //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2015. – Vol. 50, No 7. – P. 875-883.

154. Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions /B.F. Grant, S.P. Chou, T.D. Saha [et al.] //JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74, No 9. – P. 911-923.

155. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal / Y.J. Choi, Y.J. Kim, J.K. Koo [et al.] //Clin. Mol. Hepatol. – 2014. – Vol. 20, No 2. – P. 185-191.

156. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis / Z. Liu, Z. Meng, Y.Li [et al.] //Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2019. – Vol. 27, No 1. – P. 51.

157. Ramirez-Pedraza M. Interplay Between Macrophages and Angiogenesis: A Double-Edged Sword in Liver Disease / M. Ramirez-Pedraza, M. Fernández // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2882.

158. Rashed E. CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review /E. Rashed, J. Soldera //World J. Hepatol. – 2022. – Vol. 14, No 12. – P. 2025-2043.

159. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome) / R.R. Singh, R. Walia, N. Sachdeva et al. // Dig Liver Dis. – 2018. – Vol. 50, No 11. – P. 1232-1237.

160. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis / G. Fede, G. D'Amico, V. Arvaniti [et al.] //J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 810-818.

161. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide; 2011/ B. Allegranzi, S. Bagheri Nejad, G.G. Castillejos [et al.] Geneva: World Health Organisation (Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501>)

162. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis /V.I. Reshetnyak //World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, No 25. – P. 7683-7708.

163. Sarin S.K. APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) /S.K.Sarin, C.K. Kedarisetty, Z. Abbas //Hepatol. Int. – 2014. – Vol. 8, No 4. – P. 453-471.

164. Secretory leukocyte protease inhibitor: A pivotal mediator of anti-inflammatory responses in acetaminophen-induced acute liver failure / C.G. Antoniades, W. Khamri, R.D. Abeles [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59 – P. 1564–1576.

165. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination / P. Huang, L.-G. Zhu, Y.-F. Zhu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 7842-7850.

166. Short-term mortality in patients with cirrhosis of the liver and acute kidney injury: A prospective observational study / U. Kumar, R. Kumar, S.K. Jha [et al.] // *Indian J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 39, No 5. – P. 457-464.

167. Singal A.K. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalized patients in the United States / A.K. Singal, H. Salameh, P.S. Kamath // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 40. – P. 105–112.

168. SIRS at Admission Is a Predictor of AKI Development and Mortality in Hospitalized Patients with Severe Alcoholic Hepatitis / R. Maiwall, S.S. Chandel, Z. Wani [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61. – P. 920–929.

169. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatorsis) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis/ M. Ebadi, C. Tsien, R.A. Bhanji [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, No 8. – P. 1345.

170. Systemic inflammation and acute-on-chronic liver failure: too much, not enough / W. Laleman, J. Claria, S. Van der Merwe [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 10.

171. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure / J. Claria, R.E. Stauber, M.J. Coenraad [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 1249–1264.

172. Szabo G. Inflammasome activation and function in liver disease / G. Szabo, J. Petrasek // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 387–400.

173. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / Y. Lan, H. Wang, H. Weng [et al.] // *Hepatol. Commun.* – 2023. – Vol. 7, No 2. – e0026.

174. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 593-608.

175. The contribution of alcohol use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: An international study / M. Alavi, N.Z. Janjua, M. Chong [et al.] // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68, No 3. – P. 393-401.

176. The contribution of toll-like receptor signaling to the development of liver fibrosis and cancer in hepatocyte-specific TAK1-deleted mice / I.J. Song, Y.M. Yang, S. Inokuchi-Shimizu [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 142, No 1. – P. 81-91.

177. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome / A. Tripathi, J. Debelius, D.A. Brenner [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 15, No 7. – P. 397-411.

178. The need for histological subclassification of cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / G. Kim, S.S. Lee, S.K. Baik [et al.] // *Liver Int.* – 2016. – Vol. 36. – P. 847–855.

179. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology / J. Trebicka, J. Fernandez, M. Papp M. [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, No 4. – P. 842-854.

180. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure / E. Triantafyllou, K.J. Woollard, M.J.W. McPhail [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2948.

181. Thrombocytopenia after liver transplantation: Should we care? / K. Takahashi, S. Nagai, M. Safwan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, No 13. – P. 1386-1397.

182. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration / Y.S. Roh, B. Zhang, R. Loomba, E. Seki // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2015. – Vol. 309, No 1. – P. 30-41.

183. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: role of predisposing factors and precipitating events / T. Gustot, V. Stadlbauer, W. Laleman [et al.] // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 75. – S36–48.

184. Tsochatzis E.A. Liver cirrhosis /E.A. Tsochatzis, J. Bosch, A.K. Burroughs //Lancet. 2014. – Vol. 383, No 9930. – P. 1749–1761.
185. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing / J. Galaski, C. Weiler-Normann, M. Schakat [et al.] //J. Hepatol. – 2021. – Vol. 74, No 2. – P. 312-320.
186. Update on the management and treatment of viral hepatitis / P.H. Almeida, C.E.L. Matielo, L.A. Curvelo [et al.] //World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, No 23. – P. 3249-3261.
187. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure /P. Huelin, S. Piano, E. Solà [et al.] //Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 15, No 3. – P. 438-445.
188. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure / C. Engelmann, K.L. Thomsen, N. Zakeri [et al.] //Crit. Care – 2018. – Vol. 22. – P. 254.
189. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients /F. Wong // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2016. – Vol. 62, No 3. – P. 253-266.
190. World Gastroenterology Organization Working Party. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure /R. Jalan, C. Yurdaydin, J.S. Bajaj [et al.] //Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147. – P. 4-10.
191. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective / Z.M. Younossi //J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70, No 3. – P. 531-544.
192. Younossi Z.M. The Global Burden of Liver Disease / Z.M. Younossi, G. Wong, Q.M. Anstee, L. Henry //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2023. – Vol. 21, No 8. P. 1978-1991.
193. Zhang C.Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets /C.Y. Zhang, W.G. Yuan, P. He //World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – P. 10512–10522.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

| | | |
|---------------|--|----|
| Рисунок 1.1 – | Основные этапы развития ЦП (адаптирован с изменениями из рисунка Garza R.G. и соавторов ^[111]) | 15 |
| Таблица 1.1 – | Типы А, В, С синдрома ОХПН ^[31] | 32 |
| Рисунок 1.2 – | Схема развития системной воспалительной реакции и анергии иммунных клеток (адаптирован с изменениями из рисунка Martin-Mateos R. и соавторов ^[126])..... | 33 |
| Таблица 1.2 – | Степени тяжести ОХПН и прогноз летальных исходов..... | 36 |
| Таблица 1.3 – | Стратификация дисфункции систем органов при ОХПН..... | 37 |
| Рисунок 2.1 – | Дизайн исследования..... | 40 |
| Таблица 2.1 – | Демографические характеристики пациентов с ЦП в зависимости от этиологии | 47 |
| Таблица 2.2 – | Клинико-демографические показатели у пациентов с острой декомпенсацией ЦП | 49 |
| Таблица 3.1 – | Распространенность различных видов осложнений в группах пациентов с ЦП..... | 59 |
| Таблица 3.2 – | Стратификация по стадиям групп пациентов с различными типами ОПП..... | 59 |
| Таблица 3.3 – | Частота встречаемости дисфункции различных органов и систем у пациентов с ОХПН | 59 |
| Таблица 3.4 – | Стратификация по по тяжести состояния пациентов с «почечной» формой ОХПН | 59 |
| Таблица 3.5 – | Показатели летальных исходов в группах пациентов с ЦП | 60 |
| Таблица 3.6 – | Показатели летальности от различных причин в группах пациентов с ЦП..... | 62 |
| Таблица 3.7 – | Продолжительность пребывания умерших пациентов с острой декомпенсацией ЦП на стационарном лечении | 63 |

| | | |
|----------------|--|----|
| Таблица 3.8 – | Сравнение клинико-демографических показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар) | 64 |
| Таблица 3.9 – | Сравнение гематологических показателей в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)..... | 65 |
| Таблица 3.10 – | Сравнение биохимических показателей крови в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар) | 66 |
| Таблица 3.11 – | Сравнение показателей гемостаза в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар) | 66 |
| Таблица 3.12 – | Сравнение показателей анализов мочи в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар)..... | 67 |
| Таблица 3.13 – | Сравнение данных инструментальных исследований в группах умерших и выживших пациентов с ЦП (при поступлении в стационар) | 67 |
| Таблица 3.14 – | Показатели распространенности различных видов почечной дисфункции у пациентов с ЦП различной этиологии | 70 |
| Таблица 3.15 – | Различия демографических и клинико-функциональных показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 71 |
| Таблица 3.16 – | Различия данных инструментально-функциональных исследований у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 72 |
| Таблица 3.17 – | Различия гематологических показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 73 |
| Таблица 3.18 – | Различия биохимических показателей у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 74 |

| | | |
|----------------|---|----|
| Таблица 3.19 – | Различия показателей гемостаза у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 75 |
| Таблица 3.20 – | Различия лабораторных показателей мочи у пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции | 75 |
| Таблица 3.21 – | Сравнение показателей иммунного статуса и содержания цитокинов у пациентов с ЦП с наличием и отсутствием почечной дисфункции..... | 77 |
| Таблица 3.21 – | Показатели иммунного статуса и цитокинового профиля у больных ЦП алкогольной и смешанной этиологии | 82 |
| Таблица 3.22 – | Показатели летальности от различных причин в группах госпитализированных пациентов с декомпенсацией ЦП | 80 |
| Таблица 3.23 – | Показатели распространенности и летальности при различных видах почечной дисфункции у пациентов с острой декомпенсацией ЦП..... | 81 |
| Рисунок 3.1 – | ROC-кривая потенциального предиктора – показателя МНО для прогнозирования смертельного исхода при ЦП..... | 82 |
| Рисунок 3.2 – | ROC-кривая потенциального предиктора – уровня креатинина для прогнозирования смертельного исхода при ЦП..... | 83 |
| Рисунок 3.3 – | ROC-кривая потенциального предиктора – уровня билирубина для прогнозирования смертельного исхода при ЦП | 83 |
| Рисунок 3.4 – | ROC-кривая потенциального предиктора – концентрации фибриногена для прогнозирования смертельного исхода при ЦП..... | 84 |
| Рисунок 3.5 – | ROC-кривая потенциального предиктора – уровня сывороточного альбумина для прогнозирования смертельного исхода при ЦП | 84 |
| Рисунок 3.6 – | ROC-кривая потенциального предиктора – ПТИ для | |

| | | |
|----------------|--|-----|
| | прогнозирования смертельного исхода при ЦП..... | 85 |
| Рисунок 3.7 – | ROC-кривая потенциального предиктора – уровня АсАТ для прогнозирования смертельного исхода при ЦП | 85 |
| Таблица 3.24 – | Коэффициенты регрессии потенциальных предикторов летального исхода | 86 |
| Таблица 3.25 – | Величины OR предикторов летального исхода..... | 87 |
| Рисунок 3.8 – | ROC-кривая показателя Р – вероятности летального исхода (площадь под кривой – 0,974) | 88 |
| Таблица 3.26 – | Характеристики ROC-кривой величины Р (вероятность летального исхода) | 88 |
| Таблица 3.27 – | Характеристики различных фенотипов иммунной дисфункции при декомпенсации ЦП (адаптировано из табл. Albillos A. и соавторов ^[28]) | 107 |

Приложение 1 – Наборы для иммуноферментного анализа.

Определение цитокинов

| <i>Кат. №</i> | <i>Название</i> | <i>Кол-во определений</i> | <i>Образец</i> | <i>Дополнительная информация</i> |
|---------------|--|---------------------------|----------------|---|
| А-8752 | Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2017/6008 | 12×8 | Сыворотка | Определение концентрации гамма- интерферона Чувствительность: 2,0 пг/мл Диапазон измерений: 0-1000 пг/мл |
| А-8754 | Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2017/6009 | 12×8 | Сыворотка | Определение концентрации интерлейкина-4 Чувствительность: 0,4 пг/мл Диапазон измерений: 0-100 пг/мл |
| А-8768 | Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ РУ № ФСР 2008/02195 | 12×8 | Сыворотка | Определение концентрации интерлейкина-6 Чувствительность: 0,5 пг/мл Диапазон измерений: 0-300 пг/мл |