

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-66-71>

Роль печеночно-клеточной гибели и системного воспаления в развитии острого почечного повреждения при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени

Родина А.С.¹, Шубина М.Э.¹, Курбатова И.В.², Топчиева Л.В.², Дуданова О.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Россия, 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», лаборатория генетики, 185910 Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Для цитирования: Родина А. С., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Топчиева Л. В., Дуданова О. П. Роль печеночно-клеточной гибели и системного воспаления в развитии острого почечного повреждения при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 66–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-66-71

✉ Для переписки:

Дуданова Ольга Петровна
odudanova@gmail.com

Родина Алиса С., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Шубина Марина Э., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики

Топчиева Людмила Владимировна, к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Резюме

Целью исследования явилась оценка роли печеночно-клеточной гибели и системного воспаления в развитии острого почечного повреждения (ОПП) при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени (ОД АЦП).

Материалы и методы. Обследовано 125 пациентов с ОД АЦП: 20 (16,0%) (I группа) с признаками гепаторенального синдрома-острого почечного повреждения (ГРС-ОПП) в возрасте $57,13 \pm 9,08$ года, мужчин 13 (65,0%) и 105 (84,0%) пациентов (II группа) без такового синдрома в возрасте $56,3 \pm 9,6$ года, мужчин 62 (59,0%). Наряду с печеночными тестами методом ИФА определяли маркер апоптоза гепатоцитов — фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) («Biotech» Швеция), цитокины — ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия), степень и индекс острой на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН) с помощью on-line калькулятора (www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-acif).

Результаты. У пациентов с ГРС-ОПП по сравнению с пациентами без ГРС-ОПП достоверно выше были показатели печеночно-клеточной гибели: ФЦК-18 — $1609,44 \pm 542,79$ Ед/л против $975,77 \pm 607,59$ Ед/л, билирубин — $242,64 \pm 98,14$ мкмоль/л против $145,09 \pm 79,35$ мкмоль/л, показатели воспаления — ТНФ- α — $9,28 \pm 3,11$ пг/мл против $6,59 \pm 2,21$ пг/мл, ИЛ-6 — $54,79 \pm 17,7$ пг/мл против $36,71 \pm 18,05$ пг/мл, СРП — $49,68 \pm 23,23$ мг/л против $22,07 \pm 20,40$ мг/л, лейкоциты — $12,23 \pm 3,28 \times 10^9$ /л против $8,66 \pm 2,31 \times 10^9$ /л (везде $p < 0,05$). ОХПН развилась у всех (100,0%) пациентов I группы, степень ее составила $2,73 \pm 0,76$, индекс — $56,33 \pm 4,01$; ОХПН во II группе развилась только у 37 (35,2%) пациентов, степень ее составила $1,05 \pm 0,24$ ($p < 0,05$), индекс — $47,45 \pm 4,80$ ($p < 0,05$).

Заключение. Развитие ГРС-ОПП у пациентов с острой декомпенсацией АЦП ассоциировалось с достоверно более высокими показателями гепатоцитарного апоптоза, гипербилирубинемии, системного воспаления, частоты и тяжести ОХПН.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, острое почечное повреждение, гепатоцитарный апоптоз, системное воспаление, обострение хронической печеночной недостаточности

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-66-71>



The role of hepatocellular death and systemic inflammation in the development of acute kidney injury in acute decompensation of alcoholic liver cirrhosis

A.S. Rodina¹, M.E. Shubina¹, I.V. Kurbatova², L.V. Topchieva², O.P. Dudanova¹

¹ Petrozavodsk State University, 33 Lenina St., 185910, Petrozavodsk, Russia

² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IB KarRC RAS), Laboratory for Genetics, 11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Russia

For citation: Rodina A.S., Shubina M.E., Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P. The role of hepatocellular death and systemic inflammation in the development of acute kidney injury in acute decompensation of alcoholic liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 66–71. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-66-71

Alisa S. Rodina, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; ORCID: 0000-0001-6311-3772

Marina E. Shubina, candidate of Medical Sciences, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; ORCID: 0000-0002-4272-9612

Irina V. Kurbatova, Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; ORCID: 0000-0001-7620-7065, Scopus Author ID: 6603406315

Ludmila V. Topchieva, Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; ORCID: 0000-0001-8697-2086, Scopus Author ID: 15137309400

Olga P. Dudanova, Professor, Doctor of Medical Science, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; ORCID: 0000-0003-2613-5694, Scopus Author ID 6603343207

✉ Corresponding author:

Olga P. Dudanova
odudanova@gmail.com

Summary

The aim of the study was to assess the role of hepatocellular death and systemic inflammation in the development of acute kidney injury (AKI) in acute decompensation of alcoholic liver cirrhosis (AD ALC).

Materials and methods. 125 patients with ALC were examined: 20 (16.0%) (group I) with signs of hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI) at the age of 57.13 ± 9.08 years, 13 men (65.0%) and 105 (84.0%) patients (group II) without such a syndrome at the age of 56.30 ± 9.6 years., 62 men (59.0%). Along with liver tests, a markers of hepatocyte apoptosis and cytokines were determined by ELISA: fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) ("Biotech" Sweden), cytokines — TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 ("Vector-Best", Russia). Grade and index of acute on chronic liver failure (ACLF) were determined using an on-line calculator ([www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators / clif-c-aclf](http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf)).

Results. The hepatocellular death indicators were significantly higher in patients of group I with HRS-AKI compared with patients of group II without HRS-AKI: FCK-18— 1609.44 ± 542.79 U / l versus 975.77 ± 607.59 U / l, bilirubin — 242.64 ± 98.14 μ mol/l versus 145.09 ± 79.35 μ mol/l, inflammation indicators — TNF- α — 9.28 ± 3.11 pg/ml versus 6.59 ± 2.21 pg/ml, IL-6— 54.79 ± 17.7 pg/ml versus 36.71 ± 18.05 pg/ml, CRP — 49.68 ± 23.23 mg/l versus 22.07 ± 20.40 mg/l, leukocytes — $12.23 \pm 3.28 \times 10^9$ /l versus $8.66 \pm 2.31 \times 10^9$ /l (everywhere $p < 0.05$). ACLF developed in all (100.0%) patients of group I, its grade was 2.73 ± 0.76 and score — 56.33 ± 4.01 ; ACLF developed only in 37 (35,2%) patients of group II, its grade was 1.05 ± 0.24 ($p < 0,05$) and score was $47.45 \pm 4,80$ ($p < 0.05$).

Conclusion. The development of HRS-AKI in patients with acute decompensation of ALC was associated with significantly higher rates of hepatocytic apoptosis, hyperbilirubinemia, systemic inflammation, frequency and severity of ACLF.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis, acute kidney injury, hepatocytes apoptosis, systemic inflammation, acute on chronic liver failure

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) является одним из самых тяжелых осложнений декомпенсированного цирроза печени, которое сопровождается высоким уровнем летальности, достигающим 50% при медиане выживаемости около 1 месяца [1, 2]. Ранее для определения дисфункции почек при циррозе печени использовали термин «гепаторенальный синдром 1-го типа», при котором отмечалось быстрое снижение функции почек с увеличением сывороточного креатинина более 2,5 мг / дл или 50% снижением начального 24-часового клиренса креатинина до уровня ниже 20 мл / мин менее чем за 2 недели, а под «гепаторенальным синдромом 2-го типа» понималась почечная дисфункция, которая прогрессирует медленно в течение ≥ 3 мес и связана с рефрактерным асцитом. В настоящее время обществом гепатологов предложен новый термин – «гепаторенальный синдром-острое почечное повреждение» (ГРС-ОПП), критериями которого стали динамические показатели сывороточного креатинина – увеличение его уровня на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) за 48 часов и/или снижением диуреза $\leq 0,5$ мл/кг в течение 6 часов, или увеличение сывороточного уровня креатинина более чем на 50% от исходного в течение 7 дней при отсутствии гиповолемии и признаков паренхиматозного повреждения почек [1]. Это позволило на более раннем этапе диагностировать и корректировать повреждение почек при циррозе печени. Распространенность ГРС-ОПП среди госпитализированных пациентов с циррозом печени колеблется от 20 до 49% [2].

Патофизиологические механизмы ГРС-ОПП остаются до конца неясными, до сих пор не разработаны высокоэффективные терапевтические стратегии, расходы на лечение пациентов с данной патологией велики, поэтому ГРС-ОПП при циррозе печени является актуальной проблемой здравоохранения практически всех стран. В основе развития ГРС-ОПП лежат прежде всего функциональные циркуляторные нарушения. Продвинутая стадия цирроза печени характеризуется портальной гипертензией, усиленным синтезом оксида азота и простагландинов, которые вызывают спланхническую и системную вазодилатацию

и снижение эффективного артериального объема крови. В ответ на снижение сосудистого сопротивления активируются эндогенные вазоактивные системы – ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатическая, вазопрессин. Происходит спазм почечных артерий, ухудшается гломерулярный кровоток, задерживается натрий и жидкость, увеличивается сердечный выброс, формируется гиперкинетический тип кровообращения. Кишечная бактериальная транслокация вызывает локальное и системное воспаление, гиперцитокинемию, которые усугубляют существующую артериальную вазодилатацию и негативно влияют на миокард, который уже не может компенсировать неэффективный артериальный кровоток, почечная перфузия прогрессивно снижается, ухудшается микроциркуляция, перитубулярный капиллярный кровоток и развивается ОПП. [1, 3]. Кроме функционального сосудистого компонента в ОПП играют роль структурные нарушения в виде канальцевого повреждения, обусловленного провоспалительными цитокинами, окислительным стрессом и желчнокислотной токсемией [1–4]. Особенно часто ГРС-ОПП наблюдается при острой декомпенсации ЦП с формированием острой на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН), которая характеризуется системным воспалительным ответом, развитием полиорганной недостаточности и высоким уровнем ближайшей смертности [5, 6]. Роль системного воспалительного ответа при ГРС-ОПП в последние годы активно изучается с целью выявления ранних диагностических предикторов почечного повреждения и разработки новых мишеней для терапевтического воздействия [7]. Наряду с системным воспалением в развитии почечной дисфункции обсуждается роль печеночного повреждения, так как именно пораженная печень является источником свободных радикалов, желчных кислот, а также молекул гепатоцитарного некроза и апоптоза – так называемых тканевых DAMP-структур [8].

Целью исследования явилась оценка роли печеночно-клеточной гибели и системного воспаления в развитии ГРС-ОПП при острой декомпенсации АЦП.

Материалы и методы

Обследовано 125 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией АЦП, из них у 20 (16,0%) (I группа) выявлялись клинико-лабораторные признаки ГРС-ОПП, у 105 (84,0%) пациентов (II группа) таковых не было. Возраст пациентов в I группе составил $57,13 \pm 9,8$ года, мужчин было 13 (65,0%), возраст пациентов II группы был $56,30 \pm 9,6$ года, мужчин было 62 (59,0%). Диагноз АЦП верифицирован с учетом клинических, лабораторных данных, результатов фиброзофагогастроскопии и абдоминальной сонографии, результатов опросников KAGE и AUDIT и исключения вирусного, аутоиммунного, лекарственного и метаболического (неалкогольная жировая болезнь печени) генеза поражения печени.

У всех пациентов имелись клинические, эндоскопические и ультразвуковые признаки портальной гипертензии с наличием асцита и варикозного расширения вен пищевода. ГРС-ОПП диагностировалось на основании увеличения уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) за 48 часов. Из исследования исключены пациенты с гиповолемическим почечным повреждением, имевшие структурные изменения паренхимы почек при сонографии и измененный мочевой осадок в виде гематурии > 50 эритроцитов в поле зрения, протеинурии > 500 мг / день, получавшие нефротоксичные препараты, глюкокортикоиды, больные с явными очагами бактериальной инфекции, страдающие сахарным диабетом,

артериальной гипертензией. Оценивались лабораторные показатели: креатинин, натрий, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидаза (ГГТП), альбумин, холестерин, международное нормализованное отношение (МНО), глюкоза, С-реактивный протеин (СРП). Методом ИФА определялись цитокины: туморнекротический фактор альфа (ТНФ-α), интерлейкины – ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия), маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) («Biotech», Sweden). Определялась степень и индекс острой на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН) с помощью on-line-калькулятора (www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf). Степень энцефалопатии оценивалась по традиционной классификации

West-Haven. В контрольную группу вошли 39 здоровых лиц в возрасте 48,5±8,3 года, мужчин 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%). Уровень ФЦК-18 у них составил 69,9±18,3 Ед/л, ТНФ-α – 4,2±1,4 пг/мл, ИЛ-1β – 3,2±1,2 пг/мл, ИЛ-4–7,7±0,9 пг/мл, ИЛ-6–1,6±1,4 пг/мл, ИЛ-8–5,8±3,4 пг/мл.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинского института ПетрГУ, исследование соответствовало руководящим принципам по этике Хельсинкской декларации 1975 года (6-й пересмотр, 2008 г.). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Данные представлены в виде М±m. Для вычисления различий между анализируемыми группами пациентов использовали U-критерий Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

У пациентов I группы с ГРС-ОПП по сравнению с пациентами II группы без ГРС-ОПП достоверно выше были показатели печеночно-клеточного повреждения и воспаления: уровень билирубина, ФЦК-18, СРП, количество лейкоцитов, ТНФ-α, ИЛ-6, а также степень и индекс ОХПН (табл. 1). У пациентов I группы достоверно ниже были показатели синтетической функции печени: уровни альбумина, холестерина, МНО. У пациентов I группы достоверно выше был уровень креатинина, ниже уровень натрия, выше степень энцефалопатии, а также ниже удель-

ный вес мочи и выше протеинурия, чем у пациентов II группы (табл. 1). В I группе отмечалась тенденция к росту ИЛ-1β, ИЛ-8 и снижению ИЛ-4 по сравнению со II группой, но разница была недостоверной. У всех (100,0%) пациентов I группы имелись признаки ОХПН, степень ее составила 2,73±0,76, то есть у большинства имелась недостаточность минимум 2-х органов: у всех 20 (100,0%) была почечная недостаточность, у 15 (75,0%) – печеночная, у 10 (50%) – церебральная в сочетании с циркуляторной и/или коагуляционной и/или дыхательной недостаточно-

Показатели	Пациенты с ГРС-ОПП, n=20 (16,0%)	Пациенты без ГРС-ОПП, n=105 (84,0%)	p
Возраст, годы	57,13±9,08	56,3±9,6	>0,05
Мужчины, n (%)	13 (65,0%)	62 (59,0%)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	295,11±110,88	91,49±26,33	<0,05
ФЦК-18, Ед/л	1609,44±542,79	975,77±607,59	<0,05
АЛТ, Ед/л	54,15±59,8	88,67±51,71	>0,05
АСТ, Ед/л	149,74±162,90	137,44±68,54	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	242,64±98,14	145,09±79,35	<0,05
ЩФ, Ед/л	218,44±104,12	179,90±68,34	>0,05
ГГТП, Ед/л	244,06±180,23	196,85±138,87	>0,05
Альбумин, г/л	24,5±3,81	29,6±2,9	<0,05
Холестерин, ммоль/л	1,77±1,12	3,58±1,48	<0,05
МНО	2,12±0,56	1,55±0,38	<0,05
Na, ммоль/л	133,2±2,8	137,5±1,5	<0,05
Тромбоциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	121,67±56,84	152,69±53,73	>0,05
СРП, мг/л	49,68±23,23	22,07±20,40	<0,05
Лейкоциты, $\text{px}10^9/\text{л}$	12,23±3,28	8,66±2,31	<0,05
Число пациентов с ОХПН, n (%)	20 (100%)	37 (35,2%)	<0,05
Степень ОХПН	2,73±0,76	1,05±0,24	<0,05
Индекс ОХПН	56,33±4,01	47,45±4,8	<0,05
Летальный исход, n (%)	12 (60,0%)	15 (14,3%)	<0,05
ТНФ-α	9,28±3,11	6,59±2,21	<0,05
ИЛ-1β	6,79±3,04	5,09±1,64	>0,05
ИЛ-4	3,79±3,49	4,45±2,28	>0,05
ИЛ-6	54,79±17,7	36,71±18,05	<0,05
ИЛ-8	40,87±16,70	34,64±14,38	>0,05
Удельный вес мочи	1013,2±4,33	1016,8±2,5	<0,05
Протеинурия, г/л	0,24±0,11	0,15±0,13	<0,05

Таблица 1
Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острой декомпенсацией алкогольного цирроза печени с наличием и отсутствием гепаторенального синдрома-острого почечного повреждения (М±m)

стью. Индекс ОХПН составил – $56,33 \pm 4,01$ (табл. 1). Среди пациентов II группы признаки ОХПН отмечались только у 37 (35,2%) ($p < 0,05$) пациентов, степень ОХПН у них составила $1,05 \pm 0,24$ ($p < 0,05$), то есть у большинства была одна органная недостаточность: у 31 (83,8%) была печеночная недостаточность, у 18

(17,1%) – церебральная, у 15 (14,3%) – коагуляционная и/или циркуляторная. Индекс ОХПН у них составил $47,45 \pm 4,8$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Летальный исход в текущую госпитализацию в течение 28 дней наступил у 12 (60,0%) пациентов I группы и у 15 (14,3%) ($p < 0,05$) пациентов II группы

Обсуждение полученных данных

Нами оценивалось печеночное повреждение на основании показателей апоптоза и некроза гепатоцитов. Маркер апоптоза – ФЦК-18 у пациентов I группы с ГРС-ОПП достоверно превышал таковой у больных II группы. О роли апоптотической гибели клеток при ОХПН свидетельствуют исследования ряда авторов [8], а почечная недостаточность является одной из составляющих ОХПН, поэтому закономерно, что маркер апоптоза гепатоцитов у пациентов с ГРС-ОПП был выше, чем таковой у пациентов без признаков почечной недостаточности.

В отношении маркеров некроза – аминотрансфераз разница была недостоверной. Больше внимание обращалось на АСТ, так как активность АЛТ не может служить при алкогольном поражении печени показателем цитолиза из-за подавления синтеза АЛТ в условиях дефицита витамина В₆. Уровень билирубина достоверно был выше у пациентов с ГРС-ОПП. Данный показатель, с одной стороны, является маркером гепатоцитарной гибели, а с другой стороны, маркером внутрипеченочного холестаза. По данным нескольких авторов, холестическая токсемия может оказывать негативное действие на почки, в частности вызывая структурные изменения в канальцевом эпителии и образование желчных цилиндров в канальцах [9, 10]. Brasen et al (2018) [11] доказали негативное влияние холестаза на почки, выполнив прижизненную биопсию у пациентов с ЦП, и обнаружив у 17,8% больных с признаками ОПП так называемую холестическую нефропатию, которая характеризовалась структурными нарушениями канальцев и нарушенной экспрессией аквапорина-2 в собирательных трубчатках. Другие авторы в экспериментальном исследовании на животных обнаружили выраженные изменения в канальцевом эпителии крыс после перевязки общего желчного протока и поражения печени [12]. Проксимальные канальцы расширились, в эпителии канальцев уменьшилось число митохондрий, повредилась щеточная кайма, активизировался фиброз, усилилась экспрессия липокалина-2 и других маркеров повреждения канальцев и экспрессия генов провоспалительных цитокинов. Кроме того, желчные кислоты негативно влияют на миокард, благодаря своему отрицательному инотропному и хронотропному эффектам, что в последующем ухудшает перфузию почек, а отложение солей желчных кислот вызывает обструкцию канальцев нефрона [13]. Нами не исследовались биомаркеры повреждения канальцевого эпителия, но косвенным свидетельством ухудшения функции нефрона у пациентов с ГРС-ОПП было достоверное снижение удельного веса мочи и увеличение протеинурии по сравнению с таковыми показателями у пациентов без ГРС-ОПП.

Нами обнаружено более значительное увеличение цитокинов ТНФ- α , ИЛ-6, уровня СРП и лейкоцитов у пациентов с ГРС-ОПП, чем у пациентов без такового синдрома. Испанские исследователи также сообщают об увеличении. Данные факты подтверждают наличие системного воспалительного ответа при острой почечной недостаточности при декомпенсированном циррозе печени. Гиперцитокинемия способствует системной вазодилатации и ухудшению почечной перфузии, а также активирует клетки врожденного иммунитета почки, оказывая пагубное действие на эндотелий и канальцевый эпителий. В отличие от прежних взглядов о преимущественной гемодинамической составляющей развития ГРС, в настоящее время все больше доказательств роли системного воспаления и гиперцитокинемии в патогенезе ОПП.

У всех обследованных больных с ГРС-ОПП наблюдались признаки ОХПН, а степень и индекс ОХПН были достоверно выше таковых у пациентов без ГРС-ОПП. Как показали исследования последних лет, ОХПН характеризуется системным воспалительным ответом вследствие избыточного поступления прежде всего антигенов (эндотоксинов и ДНК) кишечной флоры в условиях повышенной интестинальной проницаемости при асците. Так называемые патогенассоциированные молекулы активируют клетки врожденного иммунитета кишечника, печени, а затем и других органов с освобождением провоспалительных цитокинов. Воспалительный ответ усиливается и damage-ассоциированными молекулами, поступающими из поврежденных клеток печени [14]. Все это объясняет более высокие показатели цитокинов и традиционных маркеров воспаления – СРП и лейкоцитов у пациентов I группы. Кроме того, кишечные бактериальные антигены могут непосредственно распознаваться Toll-4 рецепторами тубулярных эпителиальных клеток, эндотелиальных, мезангиальных клеток и подоцитов, инициируя ренальное воспаление [15, 16]. В экспериментальной работе на крысах с перевязанным желчным протоком и индуцированным поражением печени обнаружили наряду с гистологическими изменениями канальцевого эпителия усиленную экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ТНФ- α , ИЛ-6, МIP-1 α , МIP-2, хемокинов, маркеров фиброза – TRF- β , коллагенов 1 и 3, а в эндотелии клубочков – повышенную экспрессию молекул адгезии [12]. Поэтому все чаще говорят об оверлап-синдроме, при котором признаки ГРС-ОПП сочетаются с паренхиматозными ренальными изменениями, характерными для не-ГРС-ОПП [3].

Заключение

У пациентов с ГРС-ОПП по сравнению с пациентами без данного синдрома достоверно выше были уровни фрагментов цитокератина-18, билирубина, провоспалительных цитокинов – ТНФ-α, ИЛ-6, лейкоцитов, СРП, а также степень и индекс ОХПН, что подтверждало роль гепатоцитарной гибели, холемии и системного воспаления в развитии почечного повреждения при острой декомпенсации АЦП.

Авторы подтверждают отсутствие у них конфликта интересов. Работа выполнена в рамках «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный

университет» на период 2017–2021 годов – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровья населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка метода диагностики алкогольной болезни печени с использованием биомаркеров фиброза, апоптоза и иммунного воспаления» № 12467ГУ/2017 от 02.04.2018 и в рамках государственного задания по теме № 0218–2019–0077 на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Литература | References

1. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M. K., Parikh Ch. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019; 71 (4): 811–822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
2. Tandon P., James M. T., Abalde J. G., Karvellas C. J., Ye F., Pannu N. Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: A retrospective population-based cohort study. *PLoS One.* 2016.11(8): e0160394. doi: 10.1371/journal.pone.0160394.]
3. Amin A. A., Alabsawy E. I., Jalan R., Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):17–30. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.
4. Trawale J.-M., Paradis V., Rautou P.-E., et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int.* 2010;30(5):725–32. doi: 10.1111/j.1478–3231.2009.02182.x.
5. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144 (7):1426–37. 1437.e1–9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
6. Davenport A., Sheikh M. F., Lamb E., et al. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1058–1070. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.048.
7. Solé C., Solà E., Huelin P. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver International.* 2019;39:1246–1255. DOI: 10.1111/liv.14037.
8. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology.* 2018;67(3):989–1002. doi: 10.1002/hep.29581.
9. Krones E., Pollheimer M.J., Rosenkranz A.R., Fickert P. Cholemic nephropathy – Historical notes and novel perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Mol. Basis Dis.* 2018;1864 (4, PtB):1356–1366. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.028.
10. Fickert P., Rosenkranz A. R. Cholemic Nephropathy Reloaded. *Semin Liver Dis.* 2020;40(1):91–100. doi: 10.1055/s-0039–1698826.
11. Bräsen J. H., Mederacke Y.-S., Schmitz J., et al. Cholemic Nephropathy Causes Acute Kidney Injury and Is Accompanied by Loss of Aquaporin 2 in Collecting Ducts. *Hepatology.* 2019;69(5):2107–2119. doi: 10.1002/hep.30499.
12. Varga Z. V., Erdelyi K., Paloczi J., et al. Disruption of Renal Arginine Metabolism Promotes Kidney Injury in Hepatorenal Syndrome in Mice. *Hepatology.* 2018;68(4):1519–1533. doi: 10.1002/hep.29915.
13. Yusuf F., Weissman S., Qureshi N., et al. Bile Cast Nephropathy an Important Biliary Culprit of Kidney Injury. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(2):253–255. doi: 10.1080/20009666.2021.1877397.
14. Clària J., Stauber R. E., Coenraad M. J., et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016;64(4):1249–1264. doi:10.1002/hep.28740.
15. Jha A. K., Gairola Sh., Sourav Kundu S., et al. Toll-like receptor 4: An attractive therapeutic target for acute kidney injury. *Life Sci.* 2021;271:119155. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119155.
16. Vázquez-Carballo C., Guerrero-Hue M., García-Caballero C., et al. Toll-Like Receptors in Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):816. doi: 10.3390/ijms22020816.