

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Е.Л.Богдан

2025 г.

Регистрационный № 036-0725

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ (инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет», учреждение
«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор Стома И.О., к.м.н., доцент Малаева Е.Г.,
к.м.н., доцент Надыров Э.А., Зайцева Л.П.

Гомель, 2025

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод диагностики острого почечного повреждения при циррозе печени, основанный на цитологическом исследовании мочи, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику острого почечного повреждения у пациентов с циррозом печени.

Инструкция предназначена для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-гастроэнтерологов, врачей-урологов, врачей-нефрологов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с циррозом печени в стационарных условиях.

1. Показания к применению

– цирроз печени (K74), сопровождающийся симптомами острого почечного повреждения (одного или нескольких): снижением суточного диуреза $<0,5$ мл/кг/час за 6 часов, повышением сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или на $\geq 50\%$ от начального уровня в течение последних 7 дней.

2. Противопоказания

Противопоказания отсутствуют.

3. Перечень необходимых изделий медицинской техники и изделий медицинского назначения:

- центрифуга лабораторная для разделения жидкого биологического материала (мочи) на отдельные фракции;
- автоматизированное оборудование, предназначенное для формирования монослоя клеток на предметном стекле из жидкой клеточной субстанции, работа которого основана на принципах мембранной фильтрации, седиментации, цитоцентрифугировании;
- дозатор лабораторный;

- микроскоп проходящего света для исследования цитологических препаратов клеточного осадка мочи;
- контейнер для сбора мочи (от 120 до 250 мл);
- пробирки для центрифугирования (объемом 10 мл);
- наконечник для дозатора;
- флаконы (виалы) с фиксирующим раствором для хранения (консервирования) клеточного осадка мочи;
- одnoseкционные одноразовые (многократные) камеры;
- сменный мембранный фильтр, необходимый для работы автоматизированного процессора, цитоцентрифуги;
- предметные стекла со специальным адгезивным покрытием (допускается использовать стекла без адгезивного покрытия);
- дистиллированная вода;
- набор красителей для окрашивания цитологических препаратов по Романовскому-Гимза или Папаниколау.

4. Технология осуществления метода

Метод, изложенный в данной инструкции, реализуется в несколько этапов.

Этапы

4.1. Получение и транспортировка биологического материала

Осуществляется общепринятыми методами в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 ноября 2015 г. № 1123 «Об утверждении инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований».

Все этапы проводят в соответствии с санитарными нормами и правилами «Требования безопасности при осуществлении работ с условно-патогенными микроорганизмами и патогенными биологическими агентами, к организации и проведению их учета, хранения, передачи и

транспортировки» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.01.2017 №2).

В качестве биологического материала для цитологического исследования клеточного осадка мочи используют среднюю порцию свободно выпущенной мочи (утреннюю порцию мочи необходимо исключить из исследования вследствие лизирования клеточных элементов).

Собранный материал доставляется в цитологическую лабораторию в емкости для транспортировки. Запрещается хранить материал более 3 часов при комнатной температуре и более 12 часов при температуре +5 °С.

4.2. Пробоподготовка образцов мочи для проведения цитологического исследования:

4.2.1. Биологический материал (моча) переносится в пробирки для центрифугирования и центрифугируется в течении 5 минут в режиме 2500 оборотов в минуту.

4.2.2. Удаляется супернатант, капля осадка при помощи наконечника с дозатором наносится на предметное стекло адгезивного покрытия, высушивается на воздухе и окрашивается по Романовскому-Гимза или Папаниколау.

4.2.3. Оценка клеточности препарата: если материал малоклеточный (гипоцеллюлярный) – из оставшейся части осадка готовится цитологический препарат с использованием метода цитоцентрифугирования или метода жидкостной цитологии в зависимости от оснащения лаборатории с последующей окраской монослойных нативных цитологических препаратов по Романовскому-Гимза или Папаниколау.

4.3. Микроскопия препарата, анализ материала

С целью определения наличия и типа эпителия проводится микроскопия клеточного осадка мочи с применением объектива 10× и в последующем с целью лучшей дифференцировки эпителия – с применением объектива 100×.

4.4 Диагностика острого почечного повреждения

Диагностика острого почечного повреждения у пациентов с циррозом печени проводится при наличии уротелия глубоких слоев и/или эпителия почечных канальцев в клеточном осадке мочи.

В дальнейшем осуществляются мероприятия в соответствии с заболеванием «Цирроз печени (K74)» Клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54 и «Острая почечная недостаточность (N17)» Клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым почечным повреждением» утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.08.2021 № 93.

5. Перечень возможных осложнений или ошибок

Использование метода не связано с риском для здоровья пациента.

При точном соблюдении инструкции ошибки маловероятны.

Возможные ошибки могут быть связаны с нарушением требований к взятию и транспортировке мочи, несоблюдением условий хранения образцов биоматериала, нарушением технологии выполнения анализа. Во избежание возможных ошибок при выполнении следует соблюдать правила организации преаналитического этапа, исследования выполнять на проверенном исправном оборудовании в соответствии с инструкцией производителя.

Обоснование целесообразности практического применения метода диагностики острого почечного повреждения при циррозе печени

Патология почек и мочевыводящих путей у пациентов с циррозом печени (ЦП) представлена широким спектром острых и хронических, функциональных и органических поражений (острым почечным повреждением (ОПП), в том числе гепаторенальным синдромом (ГРС), острым почечным заболеванием, хронической болезнью почек, инфекциями мочевыводящих путей), которые оказывают влияние на течение, прогноз заболевания и лечение пациента [1–3]. В соответствии с международными согласительными документами по диагностике и тактике ведения пациентов с ЦП с патологией почек – EASL, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), International Ascites Club (IAC), Acute Kidney Injury Network (AKIN) – классификация, диагностические критерии и лечение поражений почек у пациентов с ЦП совершенствуются и проводится поиск новых методов и биомаркеров для дифференциальной диагностики типа поражения почек [1, 4–6]. Следует отметить, что у пациентов с ЦП существуют ограничения в применении некоторых диагностических методов, в частности, биопсии почек ввиду наличия коагуляционных расстройств (гипопротромбинемии, тромбоцитопении). Сывороточный креатинин не может являться надежным критерием, отражающим тяжесть поражения почек у пациентов с ЦП из-за снижения синтеза креатина в печени (предшественника креатинина), саркопении, неадекватного определения уровня креатинина в сыворотке крови колориметрическим методом у пациентов с ЦП из-за повышенного уровня билирубина. Кроме того, уточнение наличия одного из диагностических критериев ГРС в виде восполнения объема плазмы с

альбумином 1 г/кг/сут не может реализоваться на практике у большинства пациентов.

Острое почечное повреждение является морбидным, распространенным, прогностически неблагоприятным осложнением декомпенсированного ЦП и ассоциируется со значительными затратами системы здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам [7]. ОПП возникает у 19–50 % госпитализированных пациентов с циррозом и является независимым предиктором госпитальной летальности, в том числе после проведения трансплантации печени [8]. Как и другие заболевания с мультисистемной органной дисфункцией, ЦП с ОПП характеризуется неблагоприятным прогнозом: смертность пациентов с циррозом и наличием 3-й стадии ОПП составляет более 60 % в течение 3 месяцев, и более 80 % пациентов в течение 3 месяцев требуют проведения заместительной почечной терапии [7]. Важность своевременной и ранней диагностики типа ОПП обусловлена разной тактикой ведения пациентов в зависимости от типа повреждения. Например, пациентам с преренальным типом требуется назначение плазмозамещающих растворов, отмена диуретиков, и при правильно выбранной тактике такие пациенты имеют обратимое течение патологии почек и, соответственно, хороший прогноз. ГРС часто имеет персистирующее течение, неблагоприятный прогноз, но до настоящего времени является диагнозом исключения, для верификации которого используется выжидательная тактика 48 часов, что приводит к более позднему назначению основного лечения – вазоконстрикторов [1, 8]. С целью дифференциальной диагностики ГРС и острого тубулярного некроза (ОТН) изучаются и предлагаются новые биомаркеры повреждения почек: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), цистатин С, кластерин, нетрин-1,

тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и другие [7, 9, 10]. Цитологический метод исследования клеточного осадка мочи может нести дополнительную диагностическую информацию [11, 12]. В частности, при использовании фазово-контрастной микроскопии обнаружено значительное увеличение доли эпителиальных канальцевых клеток у пациентов с ОТН по сравнению с пациентами с преренальным ОПП [13]. Информативность и качество цитологических препаратов зависит от способа их приготовления: методом жидкостной цитологии, цитоцентрифугированием или традиционным (простым) центрифугированием. Цитологические препараты, приготовленные методом жидкостной цитологии, отличаются чистым фоном, расположением клеток и комплексов в виде монослоя, что позволяет получать четкую морфологическую картину, определять характер изменений ядра клетки, оценивать наличие атипии, тканевую дифференцировку и степень злокачественности, а также дополнительно проводить на данных препаратах иммуноцитохимические исследования. В связи с этим приготовление цитологических препаратов таким методом будет нести больше информации о состоянии эпителия почек и мочевыводящих путей и иметь значение для дифференциальной диагностики типа ОПП.

Информативность цитологического метода исследования мочи у пациента с ЦП высокая. Пример описания цитологического препарата клеточного осадка мочи у женщины 46 лет с декомпенсированным ЦП, гепаторенальным синдромом и неблагоприятным прогнозом: клетки уротелия поверхностного и глубокого слоев с реактивными изменениями, разрозненные мелкие (кубические) группы клеток почечного эпителия, обильная полиморфная палочковая флора, единичные выщелоченные

эритроциты [14]. Такая информация, наряду с клиническими данными и другими методами исследования, улучшает диагностику ОПП [15].

Предложенный нами метод диагностики острого почечного повреждения при циррозе печени является доступным, простым в исполнении и информативным. Применение данного метода приводит к улучшению диагностики острого почечного повреждения при циррозе печени.

Литература.

1. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure / Huang Y, Cai J, Ha F, Guo B, Xin S, Duan Z, et al. // BMC Gastroenterol. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 231.

2. Mortality, sepsis, and organ failure in hospitalized patients with cirrhosis vary by type of infection / Atteberry P, Biederman B, Jesudian A, Lucero C, Brown RS Jr, Verna E, et al. // J Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 36, № 12. – P. 3363-3370.

3. Lingiah VA. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. / Lingiah VA, Pyrsopoulos NT. // J Clin Transl Hepatol. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 32-39.

4. Velez JCQ. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis / Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. // Nat Rev Nephrol. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 137-155.

5. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis / Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, № 26. – P. 3984-4003.

6. Chancharoenthana W. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: where do we stand? / Chancharoenthana W,

Leelahavanichkul A. // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 28. – P. 3684-3703.

7. Allegretti AS. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis / Allegretti AS, Solà E, Ginès P. // Am J Kidney Dis. – 2020. – Vol. 76, № 5. – P. 710-719.

8. Simonetto DA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management / Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m2687.

9. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis / Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, et al. // JGH Open. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 970-977.

10. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: a prospective study / Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, et al. // Nephrology (Carlton). – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 170-180.

11. Wycislo KL. Urinary tract cytology / Wycislo KL, Piech TL. // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2019. – Vol. 49, № 2. – P. 247-260.

12. Urinary single-cell profiling captures the cellular diversity of the kidney / Abedini A, Zhu YO, Chatterjee S, Halasz G, Devalaraja-Narashimha K, Shrestha R, et al. // J Am Soc Nephrol. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 614-627.

13. Urinary cytology: a potential tool for differential diagnosis of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome / de Melo CVB, Tavares MB, Fernandes PN, Dos Santos Silva CA, Couto RD, Oliveira MB, et al. // BMC Res Notes. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 401.

14. Цитологический метод исследования в диагностике уринарной патологии при циррозе печени / Е. Г. Малаева, Л. П. Зайцева, А. С. Князюк, О. В. Осипкина // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 16-25.

15. Малаева, Е. Г. Патология почек при циррозе печени / Е. Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 70-77.