



Х. В. Футько, Є. С. Сірчак,
В. В. Авдєєв, Е. Й. Архій,
В. І. Русин

Ужгородський національний
університет

© Колектив авторів

ЦИСТАТИН С ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Резюме. У статті наведено результати обстеження групи хворих на декомпенсований цироз печінки (57 пацієнтів), а також 20 практично здорових осіб. Розглянуто основні сучасні методи дослідження функції нирок і проведено порівняння між біохімічними показниками крові (рівнем креатиніну та цистатину С), даними розрахункових показників швидкості клубочкової фільтрації (формули розрахунку за Cockcroft—Gaut, MDRD і цистатину С). У результаті дослідження було встановлено, що з метою виявлення ураження нирок у хворих на цироз печінки найбільш інформативними є визначення цистатину С у сироватці крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С. Менш значущими, за нашими даними, виявляються рівень сироваткового креатиніну та розрахунок за формулою Cockcroft—Gaut та MDRD.

Ключові слова: цироз печінки, гепаторенальний синдром, цистатин С.

Вступ

За даними експертів ВООЗ, на хронічні захворювання печінки страждає 4—6% всього населення Землі. Цироз як основна хронічна патологія печінки займає четверте місце серед головних причин смертності людей працездатного віку. Дана обставина в першу чергу пов'язана зі збільшенням до 60% ускладнених, декомпенсованих форм уперше встановленого захворювання [3, 10].

Цироз печінки (ЦП) є найбільш частою патологією, на фоні якої розвивається гепаторенальний синдром (ГРС) [4, 10, 12, 14], який має місце приблизно у 10% пацієнтів, госпіталізованих із приводу ЦП [7]. Вірогідність його розвитку у пацієнтів при тривалості ЦП 1, 2 і 5 років становить 18, 32 і від 39 до 41% відповідно [3, 5, 7, 8]. При гострій печінковій недостатності без попередньої патології печінки розвиток ГРС діагностується у 20—50% хворих [4, 7, 10, 14].

Основними лабораторними критеріями порушення функції нирок є рівень сироваткового креатиніну та розрахункові показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У той же час за останні роки визначено цілий ряд речовин, поява або зміна концентрації яких в крові та сечі пацієнта дозволяє раніше і з більшою точністю виявляти ниркову недостатність [6]. Серед таких речовин найбільш чутливим і, як на сьогодні прийнято світовою медичною спільнотою, найбільш точним маркером порушення функції нирок є препарат «Цистатин С» (Цис С). Цис С є ідентичним постгаммаглобуліну (post-gamma globulin) позаклітинним інгібітором цистеїнових протеїназ із невеликою (13,5 кДа) молекулярною масою, що дозволяє ефективно еліминуватись через нирки і робить його інформативним маркером для визначення ШКФ. Згідно з багаточисельними дослідженнями, в нормі рівень сироваткового Цис С зумовлений сталою швидкістю його синтезу та виведення

з організму, що визначається переважно ренальними функціями [2].

Мета дослідження — у зв'язку з тим, що дослідження ролі Цис С при ЦП у літературі відсутні, нами проведено вивчення діагностичного значення Цис С у визначенні функції нирок хворих на ЦП.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 57 пацієнтів, які лікувалися у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії та гастроентерології ЗОКЛ імені Андрія Новака м. Ужгорода за період від січня 2009 до січня 2011 року. Першу групу дослідження склали 33 хворих на ЦП, клініко-лабораторні дані яких заперечують наявність у них ГРС. Серед обстежених хворих чоловіків було 19 (57,6%) віком $46,5 \pm 6,6$ року, жінок — 14 (42,4%), віком $41,6 \pm 6,3$ року. Друга група — хворі на ЦП, ускладнений ГРС, — 18 пацієнтів, (11 (61,1%) чоловіків віком $41,3 \pm 4,8$ року і 7 (38,9%) жінок віком $48,1 \pm 3,5$ року). У пацієнтів цих груп не діагностовано захворювань нирок і цукрового діабету. У третю групу (контрольну) були включені 20 фактично здорових осіб, у яких виключили патологію печінки та нирок, віком від 19 до 56 років (середній вік — $38,2 \pm 1,8$ року). Серед них чоловіків було 12 (60%), жінок — 8 (40%).

Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту). ГРС виставлявся згідно з діагностичними критеріями International Ascites Club (табл. 1) [12].

Визначення Цис С проводилось наборами компанії «BioVendor» на біохімічному аналізаторі «Eliza» в клініко-діагностичній лабораторії Облас-



ного госпітала інвалідів війни та учасників ліквідації аварії на ЧАЕС м. Ужгорода. Була досліджена сироватка крові, отримана при венепункції, яку в подальшому центрифугували, заморожували та зберігали при температурі -20°C до проведення аналізу.

Таблиця 1

Критерії діагностики ГРС (F. Salerno, 2007)

1. ЦП з асцитом.
2. Рівень сироваткового креатиніну більше 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).
3. Відсутність нормалізації вмісту сироваткового креатиніну (досягнення рівня <133 мкмоль/л) після як мінімум 2-денної відміни діуретиків і відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) альбуміном у дозі 1 г/кг маси тіла (до максимальної дози 100 г/добу).
4. Відсутність шоку.
5. Відсутність даних про використання нефротоксичних ліків.
6. Відсутність паренхіматозних захворювань нирок, що проявляються протеїнурією більше 500 мг/добу, мікрогематурією до 50 еритроцитів у полі зору та/або зміною нирок при УЗД.

Визначення Цис С у даному наборі базується на «сендвіч»-методі імуноферментного аналізу. Референтні інтервали становлять 0,63—0,95 мг/л для чоловіків і 0,56—0,87 мг/л — для жінок без розподілу за віком. При апробації набір реагентів був адаптований до біохімічного аналізатора «Eliza» та отримані задовільні аналітичні характеристики.

Усім хворим був визначений рівень креатиніну стандартним ензиматичним методом, референтне значення для жінок приймалось 53—106 мкмоль/л, для чоловіків — 71—115 мкмоль/л.

ШКФ розраховували трьома методами:

1) за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [13]:

$$\text{ШКФ}_{\text{MDRD}} = 186 \times (Kp \div 88,4)^{-1,154} + K \times B^{-0,203},$$

де: Kp — креатинін сироватки, мкмоль/л;
 $K = 0,742$ (для жінок) і $1,0$ (для чоловіків);
 B — вік, років.

2) за формулою Cockcroft—Gault (CG) [13]:

$$\text{ШКФ}_{\text{CG}} = [(140 - B) \times M] / a \times Kp,$$

де: Kp — креатинін сироватки, мкмоль/л;
 $a = 0,8$ (для чоловіків) і $0,95$ (для жінок);
 M — маса, кг;
 B — вік, років.

3) за формулою розрахунку ШКФ з урахуванням рівня Цис С [11]:

$$\text{ШКФ}_{\text{Цис С}} = 94,652 \times \text{Цис С}^{-1,2478}$$

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили за класами тяжкості за Child—Pugh. До класу А не віднесено жодного обстеженого хворого, всі пацієнти на ЦП із ГРС були віднесені до класу В і С. До класу В увійшло 14 (42,4%) хворих I групи та 8 (44,4%) хворих II групи, до класу С — 19 (57,6%) хворих I групи та 10 (55,6%) хворих II групи.

Розподіл хворих по класах тяжкості за Child—Pugh у двох групах був однорідний (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих на цироз печінки по класах тяжкості за Child—Pugh

Ступені тяжкості за Child—Pugh	I група (n=18)		II група (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клас В (n=22)	14	42,4	8	44,4
Клас С (n=29)	19	57,6	10	55,6

За результатами проведених лабораторних досліджень середнє значення креатиніну та Цис С в I групі хворих становило $84,11 \pm 1,97$ мкмоль/л та $1,55 \pm 0,04$ мг/л, у II групі — $172,29 \pm 5,52$ мкмоль/л та $2,63 \pm 0,2$ мг/л відповідно. Був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну та Цис С ($r = 0,88$; $p < 0,05$), причому він зберігався як при підвищених значеннях креатиніну (II група), так і в осіб із нормальним його рівнем (I група) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати визначення креатиніну та цистатину С в обстежених хворих

Група обстеження	Креатинін, мкмоль/л	Цис С, мг/л	r	p
I група (n=33)	$84,11 \pm 1,97$	$1,55 \pm 0,04$	0,57	$< 0,05$
II група (n=18)	$172,29 \pm 5,52$	$2,63 \pm 0,2$	0,88	$< 0,01$
Контрольна (n=20)	$77,8 \pm 2,86$	$0,7 \pm 0,07$	0,86	$< 0,05$

При розрахунку ШКФ було виявлено зниження фільтраційної здатності нирок у хворих на ЦП I та II груп незалежно від методу розрахунку. Так, у пацієнтів I групи ШКФ_{CG} = $80,4 \pm 29,6$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла; ШКФ_{MDRD} = $70,8 \pm 43,4$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла; ШКФ_{Цис С} = $65,7 \pm 21,1$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла. У пацієнтів II групи ШКФ_{CG} = $77,7 \pm 33,0$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла; ШКФ_{MDRD} = $64,9 \pm 25,6$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла; ШКФ_{Цис С} = $48,2 \pm 32,5$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла (табл. 4).

Таблиця 4

Показники швидкості клубочкової фільтрації у хворих на цироз печінки

Показник	I група (n = 33)	II група (n = 18)
ШКФ _{CG} , мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$80,4 \pm 29,6$	$77,7 \pm 33,0$
ШКФ _{MDRD} , мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$70,8 \pm 43,4$	$64,9 \pm 25,6$
ШКФ _{Цис С} , мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$65,7 \pm 21,1$	$48,2 \pm 32,5$

Хворі на ЦП із тривалим перебігом захворювання є групою ризику розвитку ГРС, в основі якого лежить ренальна дисфункція. Між функцією нирок і ШКФ існує пряма залежність, тому її зниження свідчить або про пошкодження нефронів, або про розвиток стану, пов'язаного зі зниженням перфузії нирок [1]. На сьогодні з метою визначення ШКФ широко використовують кліренс сироваткового креатиніну. Однак при тяжких захворюваннях печінки, зокрема, при ЦП, виявити зниження ШКФ за рівнем креатиніну є досить важкою задачею, оскільки у таких хворих

знижена маса м'язової тканини, а відповідно — і синтез креатиніну. Навіть різке падіння ШКФ може супроводжуватись нормальним або незначно підвищеним рівнем сироваткового креатиніну. Подібним же чином концентрація продукуюваної печінкою сечовини може бути зниженою при печінковій недостатності [1, 7]. Ці особливості білкового обміну у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки часто призводять до встановлення хибнонегативних діагнозів [1].

Інтерес до Цис С як до потенційного маркера ниркової функції зріс останніми роками, коли були показані переваги визначення Цис С перед креатиніном [2, 11, 13]. Це пов'язано з тим, що Цис С швидше реагує на зміни ШКФ, ніж креатинін, який може залишатися на нормальному рівні навіть при 50% зниженні ШКФ [1]. Логічно припустити, що цей показник може бути з успіхом використаний у пацієнтів з ЦП, які є групою ризику за розвитком ГРС, саме для виявлення ниркових ускладнень на ранній доклінічній стадії. Літературні відомості про рівень Цис С у периферичній крові в даній групі хворих відсутні.

Отримані в нашому дослідженні результати продемонстрували підвищення рівня Цис С у хворих на ЦП. Значення Цис С були вищі за референтні у 100% випадків обстежених хворих

на ЦП, навіть при нормальному рівні сироваткового креатиніну у 33 пацієнтів I групи ($84,11 \pm 1,97$ мкмоль/л). Розрахункові величини ШКФ з-поміж вибраних і апробованих нами формул (Cockcroft—Gaut, MDRD та Цис С) продемонстрували переваги при використанні Цис С. Визначення Цис С та розрахунок ШКФ кращим чином відображають порушення функції нирок у порівнянні з рівнем сироваткового креатиніну та розрахунок ШКФ за Cockcroft—Gaut та MDRD, і може використовуватися в клінічній практиці для ранньої діагностики порушень функції нирок у хворих на ЦП.

Висновки

1. У хворих на ЦП ускладнений ГРС виявляється підвищений рівень Цис С у сироватці крові, який корелює з рівнем креатиніну.

2. В оцінці функції нирок у хворих на ЦП найбільш інформативними є розрахунок ШКФ за рівнем сироваткового Цис С, що може використовуватися у клінічній практиці для ранньої діагностики ГРС при ЦП.

3. Менш значущими для визначення функціонального стану нирок, за нашими даними, виявляються рівень сироваткового креатиніну та розрахунок ШКФ за формулою Cockcroft—Gaut.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башмаков В.А. Роль методов ядерной медицины в определении объема хирургического лечения больных раком почки. Литературный обзор / В.А. Башмаков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2010. — № 10.
2. Вельков В.В. Цистатин С — новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В.В. Вельков. — М.: ЗАО «Диакон», 2010. — 73 с.
3. Гринцов О.Г. Механізми розвитку і шляхи корекції гепаторенального синдрому / О.Г. Гринцов, Н.В. Кабанова, Ю.О. Шаповалова // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2009. — Вип. 36. — С. 73—76.
4. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 4—13.
5. Особенности подготовки и обследования пациентов перед трансплантацией печени / С.В. Журавель, О.И. Андрейцева, А.О. Чугунов, А.В. Чжао // Консилиум медиком. — 2007. — № 2.
6. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики / Ю.В. Копылова, Я.Л. Поз, А.Г. Строков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 94—99.
7. Пиманов С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома / С.И. Пиманов // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 8.
8. Продленная вено-венозная гемофильтрация в лечении гепаторенального синдрома у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Александрова, Э.И. Первакова, Л.В. Донова, В.В. Артамонов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 4. — С. 38—42.
9. Раповец В.А. Цирроз печени: обзор иностранной литературы / В.А. Раповец // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 13—14. — С. 249—250.
10. Русин В.І. Особливості формування ендотоксемії та застосування детоксикаційної терапії у хворих з хронічною печінковою недостатністю, ускладненою гепаторенальним синдромом / В.І. Русин, Н.М. Маляр // Експериментальна і клінічна медицина. — 2009. — № 4. — С. 88—90.
11. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/l / A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hansson // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2004. — Vol. 64, № 1. — P. 25—30.
12. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Gines [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1310—1318.
13. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearance / K. Karstila, A.P. Harmeinen, T.J. Lehtimäki [et al.] // Nephron Clin. Pract. — 2008. — Vol. 108, № 4. — P. 284—290.
14. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome / Soren M., Jens H. Henriksen, B. Flemming // Hepatology Int. — 2008. — № 2(4). — P. 416—428.



ЦИСТАТИН С И ЕГО
ЗНАЧЕНИЕ
В ДИАГНОСТИКЕ
ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО
СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

*К. В. Футько, Е. С. Сирчак,
В. В. Авдеев, Э. И. Архий,
В. И. Русин*

Резюме. В статье приведены результаты обследования группы больных декомпенсированным циррозом печени (57 пациентов), а также 20 практически здоровых лиц. Рассмотрены основные современные методы исследования функции почек и проведено сравнение между биохимическими показателями крови (уровнем креатинина и цистатина С), данными расчетных показателей скорости клубочковой фильтрации (формулы расчета по Cockcroft—Gaut, MDRD и цистатину С). В результате исследования было установлено, что с целью выявления поражения почек у больных циррозом печени наиболее информативными являются определения цистатина С в сыворотке крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по цистатину С. Менее значимыми, по нашим данным, оказываются уровень сывороточного креатинина и расчет по формуле Cockcroft—Gaut и MDRD.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, цистатин С.

CYSTATIN C AND
ITS IMPORTANCE IN
THE DIAGNOSIS OF
HEPATORENAL SYNDROME
IN PATIENTS WITH LIVER
CIRRHOSIS

*K. V. Futko, E. S. Sirchak,
Ye. V. Avdeyev, E. I. Arhyi,
V. I. Rusin*

Summary. The results of the survey of group patients with decompensated liver cirrhosis (57 patients) and 20 healthy individuals are shown. The main modern methods of investigation of renal function and a comparison between the biochemical parameters of blood (serum creatinine and cystatin C), design data of the glomerular filtration rate (calculation formula of Cockcroft—Gaut, MDRD and cystatin C). The study found that in order to identify kidney damage in patients with cirrhosis the most informative are the detection of cystatin C in serum, calculated glomerular filtration rate by cystatin C. Less significant for our data are the level of serum creatinine and calculation by Cockcroft—Gaut and MDRD.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, cystatin C.