

© Х.В. Футько, Є.С. Сірчак, Е.Й. Архій, В.І. Русин, 2011

УДК: 616.36-004:616.61]-008.64-074:577.112

Х.В. ФУТЬКО, Є.С. СІРЧАК, Е.Й. АРХІЙ, В.І. РУСИН

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; кафедра хірургічних хвороб, Ужгород*

## МАРКЕРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

І надалі є актуальним виділення ранніх доклінічних маркерів розвитку гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки. У дослідження включено 86 хворих на цироз печінки та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Проводили визначення рівня сироваткового креатиніну, цистатину С та натрію у крові та сечі. За результатами проведених досліджень у 35% хворих на цироз печінки з нормальним рівнем креатиніну виявили підвищення концентрації сироваткового цистатину С та у 42,6% хворих із гіпонатріємією. При повторному обстеженні дисфункція нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові понад 133 мкмоль/л) розвинулась у 89,5%, а гепаторенальний синдром – у 63,2% хворих, у яких при первинному обстеженні була підвищена концентрація цистатину С у сироватці крові та гіпонатріємія.

Таким чином, виявлення гіпонатріємії у поєднанні з підвищенням концентрації сироваткового цистатину С може виступати в ролі раннього доклінічного маркера розвитку гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки, навіть при нормальному рівні креатиніну в сироватці крові.

**Ключові слова:** цироз печінки, гепаторенальний синдром, доклінічні маркери, цистатин С, натрій

**Вступ.** На сьогодні в більшості наукових оглядів та рекомендацій під терміном гепаторенальний синдром (ГРС) розуміють потенційно зворотне погіршення функції нирок у хворих термінальним цирозом печінки (ЦП) або фульмінантною печінково-клітинною недостатністю, за умови відсутності будь-яких інших причин ниркової недостатності [3, 13 – 15, 22]. При цьому морфологічно нирки практично не змінені, за винятком зменшення кількості мезангіальних клітин [7 – 9, 11, 20]. Функціональний характер ниркової недостатності при ГРС був підтверджений відновленням функції нирок у хворих після трансплантації печінки [10, 14, 15, 21].

Розвиток ГРС у хворих на ЦП з асцитом призводить до 80 – 100% летальності [4, 6]. У зв'язку з чим своєчасність його діагностики та оцінка ренальних функцій безпосередньо впливають на наслідки ГРС [3].

З метою оцінки функціонального стану нирок у клінічній практиці найширше використовується контроль діурезу та розрахунок показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Однак у хворих на ЦП, у зв'язку зі зниженням маси м'язової тканини, а відповідно і синтезу креатиніну, навіть різке зниження клубочкової фільтрації може супроводжуватись нормальним або незначно підвищеним рівнем креатиніну, що не можна сказати про гіпонатріємію, яка завжди супроводжує ГРС [7, 16].

За даними J.A. Kellum, зміни кількості сечі та ШКФ, будучи ознаками ниркової недостатності, не служать ні необхідними, ні достатніми умовами для діагностики ниркової патології [18]. Не дивлячись на це, пропорційне збільшення концентрації сироваткового креатиніну та контроль діурезу протягом багатьох років і до сьогодні залишаються

важливими показниками зниження функції нирок [16].

В останні роки виявлений цілий ряд речовин, поява або зміна концентрації яких в крові та сечі пацієнта дозволяє раніше і з більшою точністю виявляти ниркову недостатність. Серед таких речовин можна виділити цистатин С (Цис С) [2, 5, 12, 17, 19]. Однак даних про можливість використання Цис С у хворих на ЦП нами не знайдено.

**Мета дослідження.** Встановити зв'язок Цис С з гіпонатріємією в діагностиці ГРС у хворих на ЦП.

**Матеріали та методи.** В дослідження було включено 86 хворих на ЦП з асцитом, які лікувалися у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії та гастроентерології ЗОКЛ ім. Андрія Новака (м.Ужгород) із січня 2009 по березень 2011 року. Критерії виключення: наявність паренхіматозних захворювань нирок та цукрового діабету. Першу групу дослідження склали 54 хворих на ЦП, не ускладнений ГРС. Серед обстежених I групи чоловіків – 35 (64,8%), віком 46,5±6,6 років, жінок – 19 (35,2%), віком 41,6±6,3 років. Друга група – хворі на ЦП, ускладнений ГРС (32 пацієнтів). Серед них чоловіків – 21 (65,6%), віком 41,3±4,8 років і 11 (34,4%) жінок, віком 48,1±3,5 років. У третю групу (контрольну) були включені 20 практично здорових осіб, у яких виключили патологію печінки та нирок, віком від 19 до 56 років, середній вік яких складав 38,2±1,8 років. Серед них чоловіків було 14 (70%), жінок – 6 (30%).

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).

Діагноз ГРС виставлявся згідно діагностичних критеріїв International Ascites Club (F.Salerno, 2007) [20]:

1. ЦП з асцитом.
2. Рівень сироваткового креатиніну понад 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 в 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 в полі зору та/або зміною нирок при УЗД.

Всім хворим визначено рівень сироваткового креатиніну стандартним кінетичним методом. Референтне значення для жінок приймалось у межах 53-106 мкмоль/л, для чоловіків – 71-115 мкмоль/л.

Визначення рівня натрію у крові та сечі хворих на ЦП проводилось на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), з використанням реагентів компанії "Pliva Lachema" для імунотурбодиметричного методу визначення в клініко-діагностичній лабораторії "Ге-

моМедика". Референтні інтервали рівня натрію в крові становлять 135,0-145,0 ммоль/л, в сечі 20,0-110,0 ммоль/л без розподілу за віком та статтю.

Визначення концентрації Цис С проводилось наборами компанії "BioVendor" на біохімічному аналізаторі Eliza в клініко-діагностичній лабораторії Обласного 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.

Визначення Цис С в даному наборі ґрунтується на "сендвіч"-методі імуноферментного аналізу. Референтні інтервали складають 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.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили по класам важкості за Child-Pugh. До класу А не віднесено жодного обстеженого пацієнта. До класу В увійшло 31 (57,4%) хворий І групи та 14 (43,7%) хворих ІІ групи, до класу С – 23 (42,6%) хворих І групи та 18 (56,3%) хворих ІІ групи. Розподіл хворих по класам важкості за Child-Pugh у двох групах був однорідний (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на цироз печінки по класам важкості за Child-Pugh

Ступені важкості по Child-Pugh	І група (n=54)		ІІ група (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клас В (n=45)	31	57,4	14	43,7
Клас С (n=41)	23	42,6	18	56,3

За результатами проведених лабораторних досліджень середнє значення сироваткового креатиніну в І та ІІ групах дослідження склав 84,11±1,97 мкмоль/л та 172,29±5,52 мкмоль/л відповідно. Рівень сироваткового Цис С у І та ІІ групах хворих склав 1,28±0,3 мг/л та 2,63±0,12 мг/л відповідно. У контрольній групі дослідження середнє значення сироваткового креатиніну склало 77,8±2,86

мкмоль/л, сироваткового Цис С – 0,7±0,07 мг/л. Середнє значення натрію у крові хворих І та ІІ груп склало 136,6±2,71 ммоль/л та 109,63±0,51 ммоль/л відповідно. Концентрація натрію у сечі в І та ІІ групах – 50,31±3,17 ммоль/л та 18,67±1,13 ммоль/л відповідно. У контрольній групі середнє значення натрію в крові склало 140,62±1,97 ммоль/л, натрію у сечі – 81,44±2,47 ммоль/л (табл. 2).

Таблиця 2

Результати лабораторних досліджень у обстежених групах хворих

Показники	Групи обстеження		
	І група (n=54)	ІІ група (n=32)	Контрольна (n=20)
Креатинін, мкмоль/л.	84,11±1,97*	172,29±5,52 **	77,8±2,86
Цистатин С, мг/л.	1,28±0,3**	2,63±0,12 **	0,7±0,07
Натрій крові, ммоль/л.	136,6±2,71*	109,63±0,51 **	140,62±1,97
Натрій сечі, ммоль/л.	50,31±3,17**	18,67±1,13 **	81,44±2,47

Примітка: \* – не виявлена вірогідна різниця між показниками контрольної групи та групою хворих на цироз печінки (p>0,05); \*\* – виявлена достовірна різниця між показниками контрольної групи та групою хворих на цироз печінки (p<0,05).

У всіх обстежених хворих II групи рівень сироваткового креатиніну та Цис С був вищим за референтні значення. Окрім того, у 19 (35,2%) хворих I групи дослідження при нормальному рівні креатиніну, рівень сироваткового Цис С був підвищений. Збільшення концентрації Цис С, незважаючи на нормальний рівень сироваткового креатиніну у даних пацієнтів, вказує на можливість розвитку у них ГРС, що також корелює зі зменшенням концентрації натрію у крові та сечі.

Відомо, що Цис С швидше реагує на зміни ШКФ, ніж креатинін [1]. Тому підвищений рівень Цис С у крові свідчить про ураження ниркових клубочків, а саме про порушення їх фільтраційної функції, що і лежить в основі розвитку ГРС у хворих на ЦП.

Оцінка ниркової функції у хворих на декомпенсований ЦП повинна включати визначення рівнів сироваткових та сечових електролітів, особливо натрію [9, 16]. При ГРС завжди наявна гіпонатріємія. Якщо підвищений рівень креатиніну крові супроводжується нормальним рівнем натрію, діагноз ГРС сумнівний [9].

У всіх пацієнтів II групи дослідження виявлена гіпонатріємія та знижена концентрація натрію в сечі, що підтверджує діагноз ГРС. У пацієнтів ж I групи – концентрація натрію в сечі була в межах референтних значень у всіх хворих, а в крові – у 42,6% (23 хворих) спостерігалась гіпонатріємія, яку можна розглядати в якості предиктора розвитку ГРС при ЦП. При цьому зниження сироваткової концентрації натрію призводить, з одного боку, до наростання системної артеріальної гіпотензії, з іншого – зумовлює подальшу активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та поглиблює порушення

внутрішньониркової гемодинаміки, що лежать в основі розвитку ГРС [3]. Але низька концентрація натрію в сечі не є діагностичним критерієм, бо при гострому канальцевому некрозі може спостерігатись як підвищена, так і знижена екскреція натрію з сечею [9].

Наявність гіпонатріємії у хворих на ЦП, навіть при нормальній концентрації сироваткового креатиніну та натрію в сечі, свідчить про порушення клубочкової фільтрації у цих хворих.

При повторному обстеженні дисфункція нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові понад 133 мкмоль/л) розвинулась у 89,5% (17 хворих), а ГРС – у 63,2% (12 хворих) I групи дослідження, у яких при первинному обстеженні була підвищена концентрація Цис С у сироватці крові та гіпонатріємія.

Таким чином, виявлення гіпонатріємії у поєднанні з підвищенням концентрації сироваткового Цис С може виступати в ролі раннього доклінічного маркера розвитку ГРС у хворих на ЦП, навіть при нормальному рівні креатиніну в сироватці крові.

#### Висновки.

1. Оцінка стану нирок у хворих на ЦП за рівнем сироваткового Цис С дозволяє на більш ранньому етапі виявити порушення їх функції, у порівнянні з креатиніном, який може залишатися на нормальному рівні навіть при зниженні клубочкової фільтрації.

2. Гіпонатріємія у поєднанні з підвищеним рівнем сироваткового Цис С є раннім маркером розвитку ГРС у хворих на ЦП.

Перспективи подальших розробок. Вивчення можливостей лабораторно-інструментальних показників у прогнозуванні розвитку ГРС у хворих на ЦП.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

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 рентгено-радиологии. — 2010. — № 10. — С. 10—14.
2. Вельков В.В. Цистатин С — новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В.В. Вельков. — Москва: ЗАО «ДИАКОН», 2010. — 73 с.
3. Гепаторенальный синдром / От редакции // Клиническая нефрология. — 2010. — № 1. — С. 4—10.
4. Грінцов О.Г. Механізми розвитку і шляхи корекції гепаторенального синдрому / О.Г. Грінцов, Н.В. Кабанова, Ю.О. Шаповалова // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2009. — Випуск 36. — С.73—76.
5. 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. — Том 12, № 1. — С. 94—99.
6. Гепаторенальный синдром: можливі шляхи немедикаментозної корекції / П.П. Кузів, О.Є. Кузів, О.Й. Бакалюк [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2009. — Випуск 36. — С.26—29.
7. 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.
8. Гепаторенальный синдром: диагностика, лечение / Е.В. Митина, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов // Земский Врач. — 2010. — № 2. — С. 34—38.
9. Пиманов С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома / С.И.Пиманов // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 8. Режим доступа до журн.: <http://www.consilium—medicum.com/article/16001>

10. Поликарпова Т.С. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина / Т.С. Поликарпова, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — № 4. — С. 80—86.
11. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [Русин В.І., Авдеев В.В., Румянцев К.Є. та ін.]. — Ужгород: Карпати, 2011. — 360 с.
12. Тишко А.Н. Цистатин С и его значение в диагностике поражения почек у больных с длительно текущим ревматоидным артритом / А.Н. Тишко // Медико—биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 1. — С. 74—79.
13. Angeli P. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis / P. Angeli, C. Merkel // J Hepatol. — 2008. — Vol. 48, (Suppl. 1). — S. 93—103.
14. Arroyo V. Advances in the pathogenesis and treatment of type—1 and type—2 hepatorenal syndrome / V. Arroyo, C. Terra, P. Gines // J Hepatol. — 2007. — Vol. 46 (Suppl. 5). — P. 935—946.
15. Arroyo V. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome / V. Arroyo, J. Fernandez, P. Gines // Semin Liver Dis. — 2008. — Vol. 28. — P. 81—95.
16. Gines P. Renal failure in cirrhosis / P. Gines, R.W.Schrier // N Engl J Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1279—1290.
17. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? / S. Herget-Rosental, A. Bokenkamp, W. Hofmann [et al.] // Clin Biochem. — 2007. — Vol. 40, (Is. 3—4). — P. 153—161.
18. Kellum J.A. Acute kidney injury / J.A.Kellum // Crit Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P. S141—S145.
19. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta—analysis / J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett [et al.] // Clin Biochem. — 2007. — Vol. 40, (Is. 5—6). — P. 383—391.
20. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Gines [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1310—1318.
21. Venkat D. Hepatorenal syndrome. / D. Venkat, K.K. Venkat // South Med J. — 2010. — Vol. 103, (Is. 7). — P. 654—661.
22. Wong F. Hepatorenal syndrome: current management. / F. Wong // Curr Gastroenterol Rep. — 2008. — Vol. 10, (Is. 1). — P. 22—29.

K.V. FUTKO, E.S. SIRCHAK, E.I. ARHIY, V.I. RUSIN

*Uzhgorod National University, Faculty of Medicine, Department of Propaedeutics; Department of Surgical Diseases, Uzhhorod*

The selection of early preclinical markers of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis retains its relevance. The study included 86 patients with cirrhosis and 20 healthy persons (control group). Determining of serum creatinine, cystatin C and sodium levels in the blood and urine were conducted. According to the results of the studies in 35% of patients with liver cirrhosis with a normal creatinine level serum cystatin C showed increasing of concentrations and also it was determined in 42.6% of patients with hyponatremia. At re-examination of renal functions their insufficiency (increase in serum creatinine over 133 micromol / l) developed in 89.5%, and hepatorenal syndrome – in 63.2% patients with primary established elevated cystatin C level.

Thus, detection of hyponatremia in combination with increasing concentrations of serum cystatine C can be an early preclinical marker of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis, even at a normal level of creatinine in serum.

**Key words:** cirrhosis, hepatorenal syndrome, preclinical markers, cystatin C, sodium

**Стаття надійшла до редакції: 25.05.2011 р.**