

Сливка Н.О.,  
кандидат медичних наук, асистент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

Вірснюк Н.Г.,  
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини  
стоматологічного факультету  
ВДНЗ «Івано-Франківський національний державний медичний університет»

Самсонюк В.О.,  
кандидат медичних наук, головний лікар  
КМУ «Чернівецький обласний наркологічний диспансер»

### ЗНАЧЕННЯ ЦИСТАТИНУ С ЯК РАНЬОГО МАРКЕРА ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ

Дана робота спрямована на вивчення доцільності використання цистатину С (ЦС) для своєчасної діагностики гепаторенального синдрому (ГРС). Було виконано проспективне багатоцентрове дослідження із вивченням рівнів ЦС та плазмового креатиніну (КР), як предикторів композитної кінцевої точки (гемодіаліз та/або смертність), у хворих на алкогольний цироз печінки на ранніх етапах розвитку ГРС. Результати нашого дослідження підтвердили, що значення ЦС більш тісно корелюють із початковими проявами ГРС та його композитною кінцевою точкою, ніж зміни рівня КР. ЦС є важливим маркером ГРС і дозволяє вчасно виявляти пацієнтів з ризиком розвитку несприятливих наслідків даного захворювання.

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

Данная работа направлена на изучение целесообразности использования цистатина С (ЦС) для своевременной диагностики гепаторенального синдрома (ГРС). Было выполнено проспективное многоцентровое исследование с изучением уровней ЦС и плазменного креатинина (КР), как предикторов композитной конечной точки (гемодиализ и/или смертность), у больных алкогольным циррозом печени на ранних этапах развития ГРС. Результаты нашего исследования подтвердили, что значения ЦС более тесно коррелируют с начальными проявлениями ГРС и его композитной конечной точкой, чем изменения уровня КР. ЦС является важным маркером ГРС и позволяет своевременно выявлять пациентов с риском развития неблагоприятных последствий данного заболевания.

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

The research was aimed to investigate the use of cystatin C (CysC) for early detection of hepatorenal syndrome (HRS) in cirrhotics. We conducted a prospective multi-center study in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparing changes in CysC and serum creatinine (SCr) immediately following onset of HRS as predictors of a composite endpoint of dialysis or mortality. The results of our study confirmed, that changes in CysC levels early in HRS are more closely associated with eventual dialysis or mortality, than SCr and may allow more rapid identification of patients at risk for adverse outcomes.

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

**Актуальність.** Гепаторенальний синдром (ГРС) є частим ускладненням у хворих із алкогольним цирозом печінки (АЦП) і асоціюється із високою смертністю, пропорційно до прогресування ступеню тяжкості ГРС [1, с. 893]. Проте, найбільш поширений індикатор ниркової недостатності креатинін (КР), може бути ненадійним сурогатним маркером швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у зв'язку із впливом позаниркових детермінант, таких як стать, раса, вік, будова тіла, вживання лікарських засобів. В умовах гострого зниження ШКФ, КР не є чутливим до мінімальних функціональних порушень, а його зростання може відставати від реального пошкодження нирок на кілька днів. Ці недоліки КР є більш вираженими у пацієнтів із АЦП, оскільки у них, як правило, спостерігається затримка рідини в організмі та тенденція до вторинного зменшення продукції Кр через атрофію м'язів і печінкову дисфункцію, що додатково поглиблює дисоціацію між значеннями КР та ШКФ [2, с. 527]. Завдяки великому функціональному резерву нирок, концентрація КР може не змінюватися у тих випадках, коли велика частина ниркової тканини вже не функціонує. При погіршенні клубочкової фільтрації відбувається компенсаторне посилення каналцевої секреції КР, в результаті чого відбувається оманливо завищена

оцінка функції нирок. При будь-яких гострих змінах функції нирок КР недостатньо точно відображає реальну картину до тих пір, поки не досягнеться деяка стабілізація стану, що найчастіше відбувається тільки через два-три дні після ініціації поразки. Точність КР у відображенні ШКФ знижується також паралельно зі зростанням стадії цирозу печінки [3, с. 758] і може бути додатково скомпрометована підвищеним рівнем білірубину, який впливає на точність визначення КР [4, с. 1750]. У той же час, АЦП сам по собі може призводити до зростання КР, не пов'язаного із нирковою недостатністю, що призводить до несвоечасного призначення відповідної терапії. Зміни рівнів сироваткового КР є дуже інерційними, вони не дозволяють оцінювати швидкі зміни ШКФ, зокрема, при погіршенні або поліпшенні ренальних функцій, тоді як низка експериментальних досліджень вказує на той факт, що ГРС потребує ефективного втручання саме в той момент, коли рівень сироваткового КР ще навіть не почав збільшуватися. Літературні дані свідчать, що виникнення ГРС при АЦП асоціюється зі зростанням смертності [5, с. 3286]. Тому, розробка більш точних способів своєчасної діагностики ранніх проявів ГРС дозволить покращити результати лікування таких хворих та покращити їх прогноз.



Н.О.,  
«жеститет»Н.Г.,  
«щитину  
тету  
тет»В.О.,  
«лікар  
інсер»

ГО

остити  
рівнів  
, у хво-  
ли, що  
к зміни  
вих на-ленной  
ание с  
диализ  
его ис-  
компо-  
менноз (HRS)  
hanges  
dialysis  
ed with  
es.их змі-  
ражає  
ається  
«васть-  
разки.  
ся та-  
ечинки  
тована  
ває на  
ке час,  
ня КР,  
о при-  
відної  
е інер-  
кі змі-  
шенні  
нталь-  
потре-  
г, коли  
збіль-  
нення  
тності  
особів  
дозво-  
сворих

Цистатин С (ЦС) є низькомолекулярним інгібітором цистеїнових протеїназ, що в нормі синтезується із постійною швидкістю усіма ядромісними клітинами. ЦС вільно фільтрується через клубочкову мембрану, майже повністю всмоктується і метаболізується у нирках, і не секретується проксимальними канальцями [6, с. 3099]. ЦС блокує активність цистеїнових протеїназ та здійснювану ними деградацію позаклітинного матриксу. Таким чином, він стимулює синтез або розпад позаклітинних структур. Згідно з численними дослідженнями, в нормі сироватковий рівень ЦС обумовлений постійною швидкістю його синтезу, що практично не залежить від віку, статі, ваги, а також – постійною швидкістю його виведення з організму, яка визначається переважно ренальними функціями. При патології, його рівень в крові підвищується. Чим важчою є ренальна патологія, тим гірше ЦС фільтрується в нирках і тим вищий його рівень в крові [7, с. 108].

Початково високі при народженні рівні ЦС у перший рік життя знижуються, і залишаються стабільними до 50 років, а потім знову підвищуються [8, с. 85]. У більшості досліджень виявлено, що референтний інтервал значень концентрації ЦС у сироватці становив (5 і 99 перцентиль) 0,52-0,90 мг/л для жінок із середнім значенням 0,71 мг/л, і 0,56-0,98 мг/л – для чоловіків, середнє значення – 0,77 мг/л (5 і 99 перцентиль) [9, с. 304].

Позаниркові чинники менше впливають на вміст ЦС у плазмі крові, ніж на вміст КР, тому ЦС був запропонований як більш чутливий маркер ШКФ. При ГРС рівень ЦС зростає швидше, ніж рівень КР, і виявляє більш тісну кореляцію із первинними наслідками захворювання. За даними деяких дослідників, у ранній діагностиці ГРС ЦС за рекомендацією себе краще, ніж КР [10, с. 704]. Зміни рівнів ЦС тісно корелюють із тривалістю перебігу ГРС, та потребою у гемодіалізі, а також – із показниками короткострокової та довгострокової смертності від ГРС [11, с. 931]. Пацієнти із підвищенням обох показників – ЦС та КР – демонстрували значно гірший прогноз (результати), ніж пацієнти ті, що мали збільшений тільки один із цих показників [12, с. 662].

У пацієнтів із АЦП ЦС показав більш точну кореляцію зі ШКФ, аніж КР та формули з його застосуванням [13, с. 1169]. При АЦП ЦС також є більш чутливим, ніж КР, для виявлення найменших змін ШКФ і перевершує його в прогнозі розвитку ГРС або смертності упродовж найближчих 3-х місяців [14, с. 567]. Незважаючи на всі ці атрибути, питання діагностичної та прогностичної цінності ЦС у пацієнтів із ГРС на тлі АЦП було складним для вивчення, у зв'язку з відсутністю задокументованих референтних значень даного показника. Відсутність підтверджених нормальних величин робить ЦС неефективним у клінічній практиці для діагностики ГРС, оскільки важко дати оцінку абсолютним чи відносним змінам без порівняння із базовим значенням показника.

**Мета.** Тому, метою даного дослідження було порівняти діагностичну та прогностичну цінність ЦС та КР на ранніх стадіях розвитку ГРС у хворих на АЦП.

**Матеріал та методи.** Це проспективне когортне дослідження було проведене за період із 2014 по 2016 рік у гастроентерологічному та реанімаційному відділеннях Чернівецької обласної клінічної лікарні та у Чернівецькому обласному наркологічному диспансері. Критерії включення: встановлений діагноз АЦП та наявність задокументованих значень КР упродовж як мінімум 1 року до початку ГРС. Критерії виключення: хронічні захворювання нирок (базовий рівень КР 4,0 мг/дл), вагітність, термінальні стани, похилий вік, неалкогольна етіологія цирозу, супутні захворювання у стадії декомпенсації. Дослідження було виконане з дотриманням усіх вимог біоетики.

Забір венозної крові у кількості 10 мл проводили щодня упродовж трьох днів після початку ГРС. Зразки були негайно охолоджені, а потім центрифуговані при 5000 g упродовж 10 хв при температурі -4°C. Визначення ЦС проводили на BN II нефелометри (Siemens), що має приблизний коефіцієнт варіації 2% [7, с. 107]. КР визначали за допомогою стандартних біохімічних методик. Лабораторні вимірювання проводилися медичним персоналом, що не мав доступу до інформації про пацієнтів.

Діагноз АЦП встановлювали на підставі загальноклінічних, ультрасонографічних, лабораторних та ендоскопічних даних, а також – за даними прицільної пункційної біопсії печінки (за згодою пацієнта).

Критерії гострої ниркової недостатності Acute kidney injury network (AKIN) були застосовані для діагностики ГРС відповідно до рекомендацій робочої групи, що складається із Міжнародного клубу асцити International Ascites Club (IAC) та Ініціативи якісного гострого гемодіалізу Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [3, с. 759]. AKIN квантифікує тяжкість ГРС на основі ступеня збільшення в сироватці КР по відношенню до базової лінії і визначається наступним чином: 1-й етап – збільшення КР на 0,3 мг/дл або 50%; 2-й етап – 2-3-х кратне збільшення; 3-й етап – 3-х кратне збільшення, або КР 4,0 мг/дл після підвищення щонайменше до 0,5 мг/дл, або гострої потреби діалізу. За вихідний рівень сироваткового КР приймалося його середнє значення, що реєструвалося упродовж року до поступлення хворого в стаціонар.

У день першого забору крові хворим розраховувався показник тяжкості стану основного захворювання за шкалою MELD та показник стадії АЦП за Child-Pugh.

Для документування демографічних та клінічних даних пацієнтів використовували базову описову статистику за допомогою програми SPSS 17.0 (Чикаго, Іллінойс, США). Результати виражені у вигляді середніх значень ± стандартне відхилення, або у вигляді медіан (інтерквартильних діапазонів). Порівняння між групами проводили за допомогою U критерію Манна-Уїтні або двостороннього критерію, у відповідних випадках, для визначення статистичної значущості. Для виявлення можливих предикторів відповіді на терапію ГРС використовували уніваріантний аналіз. Значення  $p < 0,05$  розглядалося як статистично значуще. Показники зі значною уніваріантною асоціацією були проаналізовані також за допомогою багатоваріантної бінар-



ної логістичної регресії для визначення незалежних факторів. Метод оцінки Каплана-Мейера був застосований для розрахунку медіани виживаності, а логарифмічний ранговий критерій був використаний для оцінки статистичної значущості при порівнянні двох кривих виживаності. Багатофакторний аналіз чинників, що впливають на одномосячне виживання, проводили з використанням регресійної моделі Кокса. У якості критеріїв первинних наслідків захворювання було обрано композитну кінцеву точку (ККК) у вигляді летального наслідку та/або діалізу терапії.

**Результати.** Всього було обстежено 192 пацієнтів із ГРС, що розвинувся на тлі АЦП. У 106 із них забір венозної крові був виконаний щонайменше двічі (група 1). У решті 86 пацієнтів це не вдалося зробити або через відмову дати згоду на забір крові, або через дотермінову необхідність розпочати діаліз (група 2). Обидві групи були співставні за демографічними показниками. Середній вік пацієнтів склав  $46,3 \pm 7,2$  років, 66% із них були чоловіки. 37 пацієнтів (35%) упродовж своєї госпіталізації досягли ККК. Із них – 28 пацієнтів померли, 22 були переведені на діаліз, із них – у 13 зареєстровано як діаліз, так і смерть. При аналізі чутливості не було відмічено статистично значимої різниці між 1 та 2 групами пацієнтів за показниками смертності – 28/106 (26%) у порівнянні з 22/86 (26%), або поєд-

нання смерті та діалізу – 37/106 (35%) у порівнянні з 30/86 (35%), відповідно ( $p > 0,05$ ).

У більшості пацієнтів спостерігалися й інші ускладнення цирозу – асцит (63%), печінкова енцефалопатія (6%), кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу (23%), спонтанний бактеріальний перитоніт (12%). На момент реєстрації пацієнтів середній показник за Child-Pugh був 10, за MELD – 26,4, без суттєвої між групою різниці ( $p > 0,05$ ).

По три проби крові були зібрані в 77 (73%) хворих, а у решті 29 (27%) було зібрано тільки по дві проби. Перший зразок був зібраний у середньому впродовж  $2 \pm 2,3$  днів після появи перших ознак ГРС. У той час, як рівні ЦС та КР у першому зразку помірно корелювали, то кореляція між значеннями ЦС та КР у першому та останньому зразках була значно меншою. Ми виявили сильну кореляцію між рівнями ЦС та КР в початкових зразках, а також між абсолютними і відносними їх значеннями між зразками ( $p < 0,05$ ). ЦС виявив меншу варіабельність між зразками, ніж КР, із інтерквартильним діапазоном для КР від -17 до +11%, в порівнянні з ЦС в діапазоні від -9 до +12% ( $p < 0,05$ ). Відхилення у 10% спостерігалось у 35/106 (33%) пацієнтів за рівнем КР, і у 53/106 (50%) пацієнтів – за рівнем ЦС. Показники ЦС достовірно відрізнялися у пацієнтів, що досягли ККК + 6% (квартильний інтервал від -2 до +14%), і тих, хто не досяг ККК -3% (-9 до +9%) ( $p < 0,05$ ).

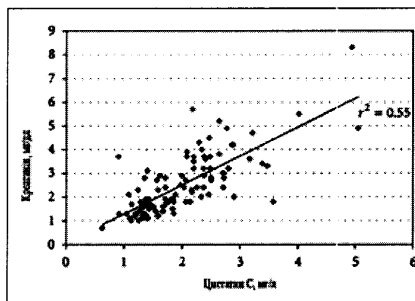


Рис. 1. Кореляція між рівнями креатиніну та цистатину С при першому заборі зразків

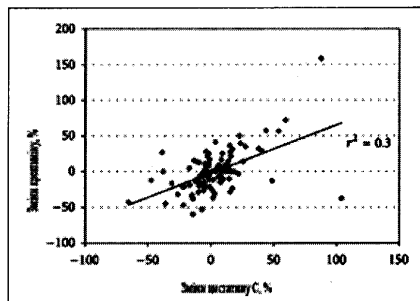


Рис. 2. Кореляція між відносними змінами значень креатиніну та цистатину С від першого до останнього забору зразків

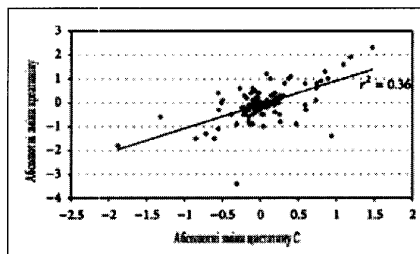


Рис. 3. Кореляція між абсолютними змінами значень креатиніну та цистатину С від першого до останнього забору зразків



[illegible][illegible][illegible]

**Nitrotyrosine:**

1. Cholongitas E, Different methods of serum creatinine measurement significantly affect MELD scores / E. Cholongitas, L. Marzilli, A. Kerry et al. // Liver transplantation, - 2007, 13, № 4, - P. 523-529.
2. Belcher J.M., Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis / J.M. Belcher, G. Garcia-Tsao, A. Samayal, et al. // Hepatology, - 2012, - Vol. 57, № 2, - P. 753-762.
3. Coelho S., Rodrigues B. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology, - 2010, - Vol. 5, № 10, - P. 1745-1754.
4. Negai M., Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Negai, J.W. Pickering, R.J. Walker, Z.H. Endre // Nephrology Dialysis Transplantation, - 2010, - Vol. 25, № 10, - P. 3283-3289.
5. Bell M., Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury / M. Bell, F. Granath, J. Intenstion, E. Lberg, A. Ekblom // Nephrology Dialysis Transplantation, - 2009, - Vol. 24, № 10, - P. 3096-3102.
6. Gerbes A.L., Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver / A.L. Gerbes, V.G. Iberg, M. Bilzer, M. Vogeser // Gut, - 2002, - Vol. 50, № 1, - P. 106-110.
7. Demrita S., Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome / S. Demrita, A. Bozba, A. Akday, Y. Yavuz, // Clinica Chimica Acta, - 2001, - Vol. 311, № 2, - P. 81-89.
8. Chung, D.W., Jun, S.A., Sung S.Y., Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis / M.Y. Chung, D.W. Jun, S.A. Sung // The Korean Journal of Hepatology, - 2010, - Vol. 16, № 3, - P. 301-307.
9. Wong, F. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis / F. Wong, M.K. Nadim, J.A. Kallum et al. // Gut, - 2011, - Vol. 60, № 5, - P. 702-709.
10. Davernport / Intensive Care Medicine, - 2011, - Vol. 37, № 6, - P. 930-932.
11. Pge, T., Gerhardt, B., Stoffel-Wagner, H.U., Klein // Hepatology Dialysis Transplantation, - 2006, - Vol. 21, № 3, - P. 660-664.
12. Kim S.G., Kim S.G., Kim et al. // Hepatology, - 2012, - Vol. 59, № 16, - P. 1168-1173.
13. Kim S.G., Cystatin C is a good predictor of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis who have normal serum creatinine levels / Y.S. Kim, S.G. Kim et al. // Journal of Critical Care, - 2011, - Vol. 26, № 6, - P. 566-571.
14. Kwon S.H., Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit / S.H. Kwon, J. Hyun, J.S. Jeon, H. Noh // Journal of Critical Care, - 2011, - Vol. 26, № 6, - P. 566-571.