

УДК 616.36-004-06:616.61-02]-008.6-07-08-035

Н.О. Сливка, Н.Г. Вірстюк*, І.А. Плеш, Л.Д. Борейко, В.А. Гайдуков, Г.І. Кшановська

МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИВищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
*Вищий державний навчальний заклад України «Івано-Франківський національний державний медичний університет»

Резюме. Вступ. Цироз печінки алкогольної етіології (АЦП) часто ускладнюється гепаторенальним синдромом (ГРС), що призводить до летальних наслідків. Проте кількість досліджень щодо діагностичної цінності ранньої комплексної діагностики ГРС є недостатньою, тому вивчення діагностичних можливостей доплерографії ниркових судин, поєднаної з визначенням рівня цистатину С (ЦС), є надзвичайно актуальною.

Мета дослідження. Оцінити діагностичні можливості ультразвукового доплерівського дослідження ниркового кровоплину та визначення ЦС у пацієнтів з АЦП для ранньої діагностики ГРС.

Матеріал і методи. Всього обстежено 152 пацієнти, що були розподілені на дві групи відповідно до методу діагностики: група 1 – лише доплерографія ниркових судин (n=74), група 2 – доплерографія ниркових судин+визначення ЦС (n=78). Проводилося визначення сечовини, креатиніну та рівня цистатину С плазми крові та доплерографія судин нирок.

Результати дослідження та їх обговорення. Доплерографічні показники ниркового кровоплину у групі 1 та групі 2 не мали статистично значимих відмінностей. Порівняно із контрольною групою дослідна група

продемонструвала суттєве зниження V_{mean} , V_{min} у правій та лівій НА, а також зростання RI та PI у правій та лівій НА. Тільки значення V_{max} у правій та лівій НА не мали статистично значимих змін. Сурогатні маркери ниркової функції, такі, як сечовина, креатинін та ЦС плазми крові, корелювали із показниками доплерографії ниркових судин. При порівнянні діагностичної значущості застосованих методів діагностики ГРС у пацієнтів із АЦП для пацієнтів 2-ї групи були отримані наступні результати: чутливість – 85 % (95 % ДІ 54,1-100), специфічність – 59,5 % (95 % ДІ 18,5 – 42,6). Для 1-ї групи чутливість становила 79 % (95 % ДІ 58,9-100), специфічність – 29,5 % (95 % ДІ 7,8-95,2).

Висновок. Отримані у нашому дослідженні дані свідчать про високу діагностичну цінність комплексної діагностики гепаторенального синдрому у хворих на алкогольний цироз печінки шляхом поєднання доплерографії ниркових судин із визначенням рівня цистатину С у плазмі крові.

Ключові слова: гепаторенальний синдром, алкогольний цироз печінки, доплерографія судин нирок, цистатин С.

Вступ. Цироз печінки алкогольної етіології (АЦП) часто ускладнюється ГРС, особливо за умов асцити та портальної гіпертензії, на тлі діуретичної терапії та надмірного діурезу або видалення великої кількості рідини при парацентезах (без введення альбуміну); при кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу або прямої кишки; а також при спонтанному бактеріальному перитоніті [4-6, 8].

Гепаторенальний синдром (ГРС) — це гостре прогресуюче зниження ниркового кровоплину та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) функціонального характеру, є формою ниркової недостатності, що розвивається на тлі гострої або хронічної (декомпенсованої) хвороби печінки за відсутності хвороби нирок [5, 7].

Одним із неінвазивних методів, який дозволяє прогнозувати розвиток ГРС у хворих на цироз печінки, є УЗ-доплерівське дослідження з визначенням показника опору артеріального русла нирок [2]. Значно підвищений показник (індекс опору понад 0,9) може бути раннім діагностичним маркером ГРС у хворих на цироз печінки з асцитом і нормальним рівнем креатиніну сироватки крові. За допомогою УЗ-дослідження при ГРС можливе виключення обструкції сечовідних шляхів і хвороб нирок [5].

Серед лабораторних методів діагностики ГРС одним із найновіших є визначення цистатину С (ЦС). ЦС є низькомолекулярним інгібітором цистеїнових протеїназ, що в нормі синтезується

із постійною швидкістю усіма ядровмісними клітинами. ЦС вільно фільтрується через клубочкову мембрану, майже повністю всмоктується і метаболізується в нирках, і не секретується проксимальними канальцями [1]. Згідно з численними дослідженнями, у нормі сироваткові рівні ЦС зумовлені постійною швидкістю його синтезу, що практично не залежить від віку, статі, маси тіла, а також - постійною швидкістю його виведення з організму, яка визначається переважно ренальними функціями [1, 9]. При патології його рівень у крові підвищується. Чим важчою є ренальна патологія, тим гірше ЦС фільтрується в нирках і тим вищий його рівень в крові, при меншій залежності від позаниркових чинників [1].

Проте кількість досліджень щодо діагностичної цінності комплексної діагностики ГРС є недостатньою, тому вивчення діагностичних можливостей доплерографії ниркових судин, поєднаної з визначенням рівня ЦС, є надзвичайно актуальною.

Мета дослідження. Оцінити діагностичні можливості ультразвукового доплерівського дослідження ниркового кровоплину та визначення цистатину С у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки для ранньої діагностики гепаторенального синдрому.

Матеріал і методи. Всього обстежено 152 пацієнти із АЦП, госпіталізованих у гастроентерологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці у період із січня 2013 по серпень 2016

р. Діагноз встановлювався на підставі клінічних даних та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження. Усі пацієнти були розподілені на дві групи відповідно до методу діагностики: група 1 – лише доплерографія ниркових судин (n=74), група 2 – доплерографія ниркових судин+визначення ЦС (n=78). Для порівняння досліджуваних показників із базовими значеннями була також сформована контрольна група (n=20) хворих на АЦП без ГРС.

Діагноз ГРС встановлювався за критеріями Міжнародного клубу асцити (2005) [8]:

- 1) цироз печінки з асцитом;
- 2) рівень сироваткового креатиніну понад 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);
- 3) відсутність збільшення ШКФ (досягнення рівня сироваткового креатиніну \leq 133 мкмоль/л) після, як мінімум, дводенної відміни сечогінних і введення альбуміну — доза, що рекомендується, — 1 г на 1 кг маси тіла на день (до максимальної дози 100 г/день);
- 4) відсутність шоку;
- 5) відсутність даних про використання нефротоксичних препаратів;
- 6) відсутність будь-яких паренхіматозних хвороб нирок, які проявляються протеїнурією, макрогематурією і/або відповідними УЗ-ознаками.

Крім стандартних клінічних та біохімічних лабораторних обстежень, додатково визначали екскрецію натрію із сечею (мкмоль/24год), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ, мл/хв), нормалізовану швидкість клубочкової фільтрації (нШКФ \times 1,73/площа тіла, мл/хв).

Критеріями винятку були: хронічні захворювання нирок (базовий рівень КР 4,0 мг/дл), термінальні стани, літній вік, неалкогольна етіологія цирозу, шлунково-кишкова кровотеча упродовж останніх 8 тижнів, гостра алкогольна інтоксикація, хірургічні втручання, тромбоз ворітної вени, обтураційна жовтяниця, декомпенсація супутньої патології.

Дослідження проводились згідно з основними біоетичними вимогами Фундаментальних Вказівок до проведення клінічних досліджень (Fundamental Guidelines for Clinical Research): ICH GCP 1996, а також Гельсінської Декларації (Declaration of Helsinki 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2005/28/EC.

Комплексне ультразвукове (УЗ) обстеження проводилось одним дослідником згідно зі стандартним протоколом. Заміри виконувалися на УЗ сканері Aloka SSD 4000, конвексним датчиком із частотою 2,5–5,0 МГц, низькочастотним фільтром 100 Hz, з кутом нахилу доплерівського променя 50°, та спектральним вікном 2-3,5-5 мм, що становило не менше третини діаметра судини. При доплерографії вивчали серії із принаймні трьох подібних, послідовних доплерівських сигналів на висоті затримки дихання для кожної ни-

рки шляхом послідовних замірів правої (ПНА) та лівої (ЛНА) НА у верхній, середній та нижній частині нирки, з подальшим обчисленням середнього показника для обох нирок.

Оцінені наступні доплерографічні параметри печінкового та ниркового кровоплину (см/с): максимальна систолічна швидкість у НА (V_{max} НА), мінімальна і діастолічна швидкість у НА (V_{min} НА), середня швидкість у НА (V_{mean} НА), резистивний індекс у НА (RI НА= V_{max} НА – V_{min} НА/ V_{max} НА), пульсаційний індекс у НА (PI НА= V_{max} НА- V_{min} НА/ V_{mean} НА) [4].

Забір венозної крові в 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 нефелометрі (Siemens), що має приблизний коефіцієнт варіації 2 % [3].

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 \pm 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 розвитку ГРС використовували уніваріантний аналіз. Значення $p < 0,05$ розглядалося як статистично значуще. 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. Як критерій первинних наслідків захворювання обрано композитну кінцеву точку (ККК) у вигляді летального наслідку та/або діалізу терапії.

Результати дослідження та їх обговорення.

Клінічна характеристика обстежених хворих: середній вік пацієнтів на момент включення у дослідження становив 49,3 \pm 12,6 року; середня тривалість перебігу АЦП – 3,5 \pm 1,5 року; середній стаж зловживання алкоголем (перебування на обліку в Обласному наркологічному диспансері) 8,4 \pm 3,5 року; гендерний розподіл: 84,2 % (n=128) чоловіків, 15,8 % (n=24) – жінок ($p < 0,05$) (табл. 1).

З усіх обстежених хворих – 32 (21,1 %) пацієнти померли, 24 (15,8 %) – переведені на діаліз, із них – в 11 (7,2 %) зареєстровано як діаліз, так і смерть.

Показники ниркового кровоплину, за винятком V_{max} лівої та правої НА, показали суттєву різницю порівняно з базовими значеннями у контрольній групі (табл. 2).

Доплерографічні показники ниркового кровоплину у групі 1 та групі 2 не мали статистично значимих відмінностей. Порівняно з контрольною групою дослідна група продемонструвала суттєве зниження V_{mean} , V_{min} у правій та лівій

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих на алкогольний цироз печінки

Показники	Усі пацієнти (n=152)	Група 1 (n=74)	Група 2 (n=78)
Вік ($\bar{x}\pm SD$)	49,3 \pm 12,6	46,4 \pm 12,7	52,1 \pm 11,3
Стать (ч/ж)	128/24	61/13	67/11
Тривалість захворювання, рр	3,5 \pm 1,5	3,2 \pm 1,7	3,8 \pm 1,9
ВРВС (n):			
Так/ні	140/12	67/7	72/5
Асцит (n):			
Так/ні	152/0	74/0	78/0
Енцефалопатія (n):			
Так/ні	145/7	71/3	74/4

Таблиця 2

Доплерографічні показники ниркового кровоплину у пацієнтів із алкогольним цирозом печінки

Показники	Контрольна група (n=20) Mean \pm SD	Дослідна група (n=152) Mean \pm SD	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
V _{max} ПНА	56,1 \pm 11,2	53,5 \pm 11,3	p>0,05
V _{max} ЛНА	55,8 \pm 12,4	52,1 \pm 11,6	p>0,05
V _{mid} ПНА	31,6 \pm 7,4	26,7 \pm 6,6 p=0,046	p>0,05
V _{mid} ЛНА	31,1 \pm 7,6	26,2 \pm 6,5 p=0,040	p>0,05
V _{min} ПНА	19,7 \pm 5,4	15,0 \pm 5,1 p=0,013	-0,400 p=0,001
V _{min} ЛНА	18,7 \pm 5,3	14,2 \pm 4,8 p=0,031	-0,298 p=0,014
RI ПНА	0,6 \pm 0,6	0,93 \pm 0,3 p=0,001	0,456 p=0,0001
RI ЛНА	0,7 \pm 0,7	0,94 \pm 0,3 p=0,033	0,349 p=0,004
PI ПНА	1,2 \pm 0,3	1,7 \pm 0,5 p=0,0001	0,532 p=0,001
PI ЛНА	1,3 \pm 0,2	1,8 \pm 0,4 p=0,002	0,489 p=0,001

НА, а також зростання RI та PI у правій та лівій НА. Тільки значення V_{max} у правій та лівій НА не мали статистично значимих змін.

Сурогатні маркери ниркової функції, такі, як сечовина, креатинін та ЦС плазми крові, корелювали із показниками доплерографії ниркових судин (табл. 3).

Аналіз даних показав більш виражену кореляцію показників ниркового кровоплину із рівнем ЦС, ніж із рівнями сечовини та креатиніну. Оцінка показників ниркового кровоплину в пацієнтів із АЦП в основному базується на визначенні індексу резистентності в ниркових артеріях [6, 7]. Ниркова вазоконстрикція у пацієнтів з АЦП підтверджена у кількох клінічних дослідженнях саме на основі цього показника. [1]. У пацієнтів із рефрактерним асцитом, так само як і в пацієнтів із нормальними рівнями креатиніну, підвищен-

ний RI корелює з високим ризиком подальшого погіршення ниркових функцій [5-7, 9].

На другому етапі виконано порівняння діагностичної значущості застосованих методів діагностики ГРС у пацієнтів із АЦП. Для пацієнтів 2-ї групи отримані наступні результати: чутливість – 85 % (95 % ДІ 54,1-100), специфічність – 59,5 % (95 % ДІ 18,5 – 42,6). Для 1-ї групи чутливість становила 79 % (95 % ДІ 58,9-100), специфічність – 29,5 % (95 % ДІ 77,8-95,2). Порівняння площі під кривою (ППК) для 1-ї та 2-ї груп представлено в таблиці 4.

Площа під кривою для групи 2 відповідала моделі відмінної якості. Даний показник був статистично значуще вищим порівняно з групою 1, що за свідчує про більш високу діагностичну цінність поєднання доплерографії ниркових судин із визначенням рівня ЦС у плазмі крові для діагностики ГРС у хворих на АЦП.

Таблиця 3

Кореляції між сурогатними маркерами ниркової функції та показниками ниркового кровоплину в обстежених пацієнтів

Сурогатні маркери ниркової функції	Параметри	Коеф. кореляції Пірсона	p
Сечовина	Vmid ЛНА	-0,294	0,036
	Vmin ЛНА	-0,313	0,025
	RI ПНА	0,297	0,035
	RI ЛНА	0,292	0,035
	PI ПНА	0,296	0,035
	PI ЛНА	0,280	0,046
Креатинін	Vmid ЛНА	-0,346	0,005
	Vmin ЛНА	-0,326	0,008
	RI ПНА	0,350	0,004
	RI ЛНА	0,317	0,010
	PI ПНА	0,284	0,037
	PI ЛНА	0,286	0,042
Цистатин С	Vmid ЛНА	-0,684	0,003
	Vmin ЛНА	-0,679	0,004
	RI ПНА	0,751	0,002
	RI ЛНА	0,752	0,002
	PI ПНА	0,684	0,003
	PI ЛНА	0,686	0,003

Таблиця 4

Порівняння площі під кривою двох шкал у II групі

Шкала	ППК	95 %ДІ	p
Група 1	0,66	0,54-0,77	0,015
Група 2	0,97	0,89-0,99	

Висновок

Отримані в нашому дослідженні дані засвідчують про високу діагностичну цінність комплексної діагностики гепаторенального синдрому у хворих на алкогольний цироз печінки шляхом поєднання доплерографії ниркових судин із визначенням рівня цистатину С у плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень. Особливу цікавість становить питання змін рівнів цистатину С залежно від віку та статі, а також кореляція його значень із показниками доплерографії судин нирок на етапах прогресування гепаторенального синдрому.

Література

1. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department / K. Soto, S. Coelho, B. Rodrigues [et al.] // *Clinical J. of the Am. Society of Nephrology.* – 2012. – Vol. 5, № 10. – P. 1745-1754.
2. Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of morphological and hemodynamic changes in liver vasculature in alcoholic patients / S. Cosar, S. O. Oktar, B. Cosar [et al.] // *Eur. J. of Radiology.* – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 393-399.
3. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver /

A.L. Gerbes, V. Gülberg, M. Bilzer [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, № 1. – P. 106-110.

4. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension / L. Annet, R. Materne, E. Danse [et al.] // *Radiology.* – 2013. – Vol. 229, № 2. – P. 409-414.
5. Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome / A. Bardi, J. Sapunar, D. Oksenberg [et al.] // *Revista Medica de Chile.* – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 173-180.
6. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis / A. Berzigotti, A. Casadei, D. Magalotti [et al.] // *Radiology.* – 2015. – Vol. 240, № 2. – P. 581-586.
7. Renovascular impedance and esophageal varices in patients with child-pugh class a cirrhosis / A. Colli, M. Fraquelli, R. Pometta [et al.] // *Radiology.* – 2011. – Vol. 219, № 3. – P. 712-715.
8. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis/ C. Francoz, D. Glotz, R. Moreau [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 605-613.
9. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension / F. Piscaglia, G. Donati, C. Serra [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 893-899.

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Н.А. Сливка, Н.Г. Вирстюк, И.А. Плеш, Л.Д. Борейко, В.А. Гайдуков, Г.И. Кшановская*

Резюме. Введение. Цирроз печени алкогольной этиологии часто осложняется гепаторенальным синдромом (ГРС), что приводит к летальному исходу. Однако, количество исследований по диагностической ценности комплексной диагностики ГРС недостаточно, поэтому изучение диагностических возможностей доплерографии почечных сосудов, сочетанное с определением уровня цистатина С (ЦС), является чрезвычайно актуальным.

Цель исследования. Оценить диагностические возможности ультразвукового доплерографического исследования почечного кровотока и определения ЦС у пациентов с АЦП для ранней диагностики ГРС.

Материал и методы. Всего обследовано 152 пациентов, которые были разделены на две группы в соответствии с методом диагностики: группа 1 – только доплерография почечных сосудов (n=74), группа 2 – доплерография почечных сосудов+определение ЦС (n=78). Проводилось определение ЦС плазмы крови и доплерография сосудов почек.

Результаты исследования. Между доплерографическими показателями почечного кровотока в группе 1 и группе 2 не было статистически значимых различий. По сравнению с контрольной группой подопытная группа продемонстрировала существенное снижение V_{mean} , V_{min} в правой и левой ПА, а также рост RI и PI в правой и левой ПА. Только значение V_{max} в правой и левой ПА не имели статистически значимых изменений. Суррогатные маркеры почечной функции, такие как мочевина, креатинин и ЦС плазмы крови, коррелировали с показателями доплерографии почечных сосудов. При сравнении диагностической значимости применяемых методов диагностики ГРС у пациентов с АЦП для пациентов 2-ой группы были получены следующие результаты: чувствительность – 85 % (95 % ДИ 54,1 – 100), специфичность – 59,5 % (95 % ДИ 18,5 – 42,6). Для 1-ой группы чувствительность составила 79 % (95 % ДИ 58,9-100), специфичность – 29,5 % (95 % ДИ 77,8 – 95,2).

Вывод. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности комплексной диагностики гепаторенального синдрома у больных алкогольным циррозом печени путем объединения доплерографии почечных сосудов с определением уровня цистатина С в плазме крови.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, алкогольный цирроз печени, доплерография сосудов почек, цистатин С.

THE POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

N.O. Slyvka, N.G. Virstjuk, I.A. Plesh, L.D. Boreiko, V.A. Haidukov, G.I. Kshanovska*

Abstract. Introduction. Alcoholic liver cirrhosis (ALC) is often complicated with hepatorenal syndrome (HRS), which leads to the fatal consequences. However, the number of studies on the diagnostic value of complex HRS diagnosis is insufficient, so the study of diagnostic possibilities of renal dopplerography, combined with cystatine C level detection (CC), is extremely important.

Objectives. The aim of our study was to evaluate the diagnostic capability of renal dopplerography and identification of CC in patients with ALC for early diagnosis of HRS.

Material and methods. Totally, we examined 152 patients who were divided into 2 groups according to the diagnostic method: group 1 – only renal dopplerography (n=74), group 2 – renal dopplerography +determination of CC (n=78). Renal dopplerography and serum CC detection were performed.

Results. Doppler indices of renal blood flow in group 1 and group 2 had no statistically significant differences. Compared with the control group the experimental group has shown a significant reduction of V_{mean} , V_{min} in the right and left RA, and increase RI and PI in right and left RA. Only V_{max} values of the right and left RA had no statistically significant changes. Surrogate markers of renal function, such as urea, creatinine and CC plasma parameters correlated with the parameters of renal dopplerography. When comparing the diagnostic value of the applied methods of HRS diagnosis in ALC patients, the following results were obtained: sensitivity – 85 % (95 % CI 54,1-100), specificity – 59,5 % (95 % CI 18.5 – 42,6). For group 1 the sensitivity was 79 % (95 % CI 58,9-100), specificity – 29,5 % (95 % CI 77,8-95,2).

Conclusions. The data obtained in our study indicate a high diagnostic value of integrated diagnostics of hepatorenal syndrome in patients with alcoholic liver cirrhosis by combining renal dopplerography and detection of serum levels of cystatine C.

Key words: hepatorenal syndrome, alcoholic liver cirrhosis, renal dopplerography, cystatine C.

Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

*Higher Educational Institution of Ukraine "National State Medical University" (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 149-153

Надійшла до редакції 23.12.2016 року