

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-17-21

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

А.Г. Строчков¹, Я.Л. Поз¹, В.Н. Попцов¹, А.О. Шевченко², Н.П. Шмерко¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Подтвердить предположение о том, что значимые концентрации цистатина С в моче реципиентов сердечного трансплантата являются проявлением канальцевой дисфункции, и соответственно, тяжести почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** В исследование были включены 33 реципиента сердечного трансплантата (6 женщин и 27 мужчин в возрасте от 24 до 68 лет) с наличием факторов риска острого повреждения почек (ОПП): концентрация креатинина крови >113 мкмоль/л и/или потребность в механической поддержке кровообращения (отмечалась у 20 пациентов, в 14 случаях – уже в предоперационном периоде). Концентрацию цистатина С определяли при помощи лабораторных наборов «Cystatin C FS» производства DiaSys (Германия). **Результаты.** При разделении пациентов на две группы в зависимости от уровня цистатурии было показано, что при обнаружении в моче реципиентов сердечного трансплантата значимых, более 0,18 мг/л, концентраций цистатина С вероятность развития ОПП, требующего заместительной почечной терапии (ЗПТ), возрастает в 2,5 раза, а продолжительность ЗПТ увеличивается более чем на порядок. У двух из 16 пациентов со значимой цистатурией отмечался переход ОПП в терминальную почечную недостаточность. **Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что значимая цистатурия является маркером острого канальцевого некроза, требующего пролонгированной ЗПТ. Для подтверждения подобной зависимости необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: трансплантация сердца, острое повреждение почек, цистатин С.

CYSTATIN C IN THE DIAGNOSTICS OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEART TRANSPLANTATION

A.G. Strokov¹, Ya.L. Poz¹, V.N. Poptsov¹, A.O. Shevchenko², N.P. Shmerko¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. To examine the assumption that significant concentrations of cystatin C in urine are the manifestation of the tubular necrosis and, respectively, the severity of kidney damage after heart transplantation (HTx). **Materials and methods.** In this study we evaluated 33 heart recipients (6 women and 27 men, aged from 24 to 68 years old) who had risk factors of acute kidney injury: serum creatinine level >113 μmol/l and/or mechanical circulatory support requirement (20 patients, in 14 cases before HTx). Cystatin C concentration in serum and in urine was measured by DyaSis particle-enhanced immunoturbidimetric assay test «Cystatin C FS». **Results.** Recipients were divided into two groups according to the levels of cystatinuria. In the group with the significant (more than 0.18 mg/l) urinary cystatin C concentrations the requirement of renal replacement therapy (RRT) was 2.5-fold higher, and the mean duration of RRT was more than 10-fold longer. In 2 patients with the significant cystatinuria acute kidney injury (AKI) has transformed into end-stage renal disease (ESRD). **Conclusion.** Due to data obtained we may suppose that significant concentrations of cystatin C in urine are the marker of the tubular necrosis with the prolonged RRT requirement. Further studies are needed to justify this relationship.

Key words: heart transplantation, acute kidney injury, cystatin C.

Для корреспонденции: Строчков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 158-22-33. E-mail: medick@bk.ru.

For correspondence: Strokov Alexander Grigor'evich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 158-22-33. E-mail: medick@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Почечная дисфункция является одним из наиболее распространенных осложнений трансплантации сердца (ТС), возникновение которого существенно осложняет прогноз у реципиентов сердечного трансплантата. Генез острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде носит многофакторный характер: влияние длительного искусственного кровообращения; дисфункция сердечного трансплантата со снижением перфузии почек и наличием венозного застоя; потребность в механической поддержке кровообращения; нефротоксическое воздействие иммуносупрессии, прежде всего ингибиторов кальциневрина – каждый из этих факторов может оказывать отрицательное воздействие на функцию почек [1, 2].

Диагностика ОПП традиционно основывается на классических показателях азотемии (сывороточные концентрации креатинина и мочевины) и величине диуреза. Данные показатели, однако, подвержены широким индивидуальным колебаниям, связанным с полом, возрастом, величиной мышечной массы, особенностями диеты, наличием сопутствующих заболеваний, статусом гидратации. За последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые маркеры повреждения почек, одним из которых является цистатин С. Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при $\text{pH} = 9,3$; относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Этот белок синтезируется всеми ядерными клетками; скорость синтеза не зависит от диеты, наличия воспаления и уровня катаболизма. Цистатин С свободно фильтруется через гломерулярную мембрану; полностью реабсорбируется проксимальными почечными канальцами, в которых и подвергается катаболизму [3]. Повышение сывороточных концентраций цистатина С рассматривается как проявление сниженной клубочковой фильтрации. Данные о динамике данного биомаркера почечного повреждения при ТС весьма ограничены [4]. Имеются сообщения о возможности более ранней и точной диагностики острого повреждения почек в послеоперационном периоде на основе сывороточных концентраций цистатина С в сравнении с креатинином [5, 6]. Сообщений о динамике концентрации цистатина С в моче у реципиентов сердечного трансплантата нет.

Настоящее исследование было основано на предположении, что значимые концентрации цистатина С в моче являются проявлением канальцевой дисфункции и могут рассматриваться как признак глубины почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде у реципиентов сердечного трансплантата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для участия в данном пилотном исследовании были отобраны 33 реципиента сердечного трансплантата с наличием факторов риска острого повреждения почек, к которым относили повышение уровня креатинина в предоперационном периоде и потребность в механической поддержке кровообращения в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, – 6 женщин и 27 мужчин в возрасте от 24 до 68 (в среднем – 45,9) лет. Показанием к трансплантации сердца служили: дилатационная кардиомиопатия – у 18, ишемическая кардиомиопатия – у 15 больных. Потребность в механической поддержке кровообращения отмечалась у 20 пациентов, в 14 случаях – уже в предоперационном периоде. Повышение концентрации креатинина свыше 113 мкмоль/л наблюдалось у 13 пациентов. У 10 пациентов имелось наличие двух указанных факторов риска. Механическая поддержка кровообращения в большинстве случаев заключалась в использовании бивентрикулярного обхода сердца, дополненного мембранной оксигенацией. Бивентрикулярный обход осуществляли по схеме: нижняя полая вена – бедренная артерия. Во всех случаях в контур бивентрикулярного обхода был включен полиметилпептенный мембранный оксигенатор. Для обеспечения циркуляции крови использовали центрифужные насосы Rotaflow Centrifugal Pump (Maquet, Германия). У двух пациентов в предоперационном периоде применялись имплантируемые осевые системы обхода левого желудочка «АВК-н» отечественного производства. Заместительная почечная терапия в послеоперационном периоде в виде постоянной вено-венозной гемофильтрации с объемом замещения 48–72 л в сутки проводилась на аппаратах «Multifiltrat» (Fresenius Medical Care, Германия). При сохраняющейся потребности в заместительной терапии по мере стабилизации состояния реципиентов постоянные методики конверсировали в интермиттирующие – гемодиализацию online, сеансы которой выполнялись на аппаратах 4008S (Fresenius Medical Care, Германия) ежедневно по 5–6 часов с объемом замещения 18–21 л за процедуру.

Определение концентрации креатинина в сыворотке крови и цистатина С в сыворотке крови и моче производили на биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (США). Концентрацию креатинина определяли методом Jaffé с использованием лабораторных наборов «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия), трижды в неделю, в раннем послеоперационном периоде – ежедневно. Измерение концентрации цистатина в сыворотке и моче производили при помощи лабораторных наборов «Cystatin C FS» производства DiaSys (Германия) в первые сутки

после трансплантации, в последующем – дважды в неделю. У восьми пациентов проводилось определение концентраций цистатина в сыворотке и моче в предоперационном периоде. Верхней границей нормальной концентрации цистатина С в сыворотке крови считали 1,13 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе проб крови была отмечена значимая корреляция концентраций цистатина С и креатинина ($r = 0,75$), корреляция концентраций цистатина С и мочевины была гораздо менее определенной ($r = 0,32$). Была отмечена тенденция к более раннему повышению сывороточной концентрации цистатина С в сравнении с концентрацией креатинина. Тем не менее выявить статистическую достоверность повышения сывороточной концентрации цистатина С как предиктора развития острого повреждения почек нам не удалось в связи с незначительным количеством подобных наблюдений. При восстановлении почечной функции и отказе от заместительной почечной терапии нормализация концентраций цистатина С в сыворотке происходила позже в сравнении с концентрациями креатинина (рис. 1).

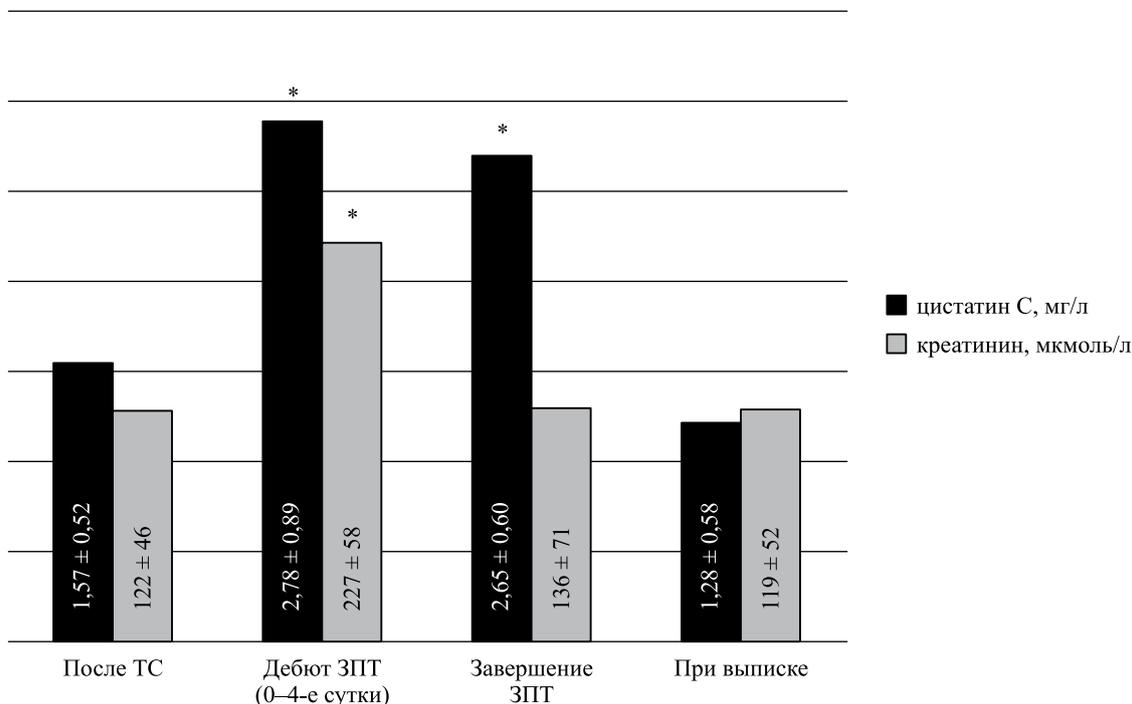
При анализе концентрации цистатина С в моче 32 пациента были разделены на две группы – с концентрацией менее или более 0,18 мг/л. Один пациент был исключен из анализа в связи с анурией, развившейся непосредственно после трансплантации.

В первой группе, у пациентов которой концентрация цистатина С в моче не превышала 0,18 мг/л ($n = 16$), заместительная почечная терапия потребовалась в 6 случаях из 16, при этом продолжительность ее была незначительной – от 1 сеанса до 7 дней лечения, в среднем – 3,6 суток.

У пациентов с концентрацией цистатина С в моче более 0,18 мг/л заместительная терапия применялась во всех случаях, и потребность в таком лечении сохранялась длительное время – от 19 до 158 дней, в среднем – $50,3 \pm 18,1$ дня. При этом во второй группе пациентов в динамике, на фоне применения заместительной терапии отмечались высокие показатели цистатурии, достигавшие 3–5 мг/л и снижавшиеся до величин менее 0,18 мг/л ко времени отказа от заместительной терапии. У двух пациентов второй группы отмечалась хронизация почечного повреждения с развитием терминальной почечной недостаточности и потребностью в программном гемодиализном лечении.

Частота потребности в механической поддержке функции сердца также была различна в данных двух группах пациентов: в первой группе она составила 6 случаев из 16, во второй группе – 14 из 16. Кроме того, одному пациенту первой группы потребовалась ретрансплантация сердца в связи с дисфункцией первичного трансплантата.

Концентрации цистатина С в сыворотке крови в данных двух группах пациентов исходно отли-



* – достоверное отличие от исходного уровня.

Рис. 1. Средние величины концентраций цистатина С и креатинина в сыворотке крови у реципиентов с ОПП

Fig. 1. Mean serum cystatin C and creatinine concentration in heart recipients with AKI

чались незначительно: $1,55 \pm 0,46$ в первой группе против $1,69 \pm 0,86$ (мг/л) во второй, данное отличие не достигало статической значимости. В динамике, при развитии клинической картины острого повреждения почек с потребностью в длительной заместительной почечной терапии сывороточные концентрации цистатина С у пациентов второй группы возрастали в среднем до $2,89 \pm 0,92$ мг/л ($p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем). В первой группе показатели сывороточной концентрации цистатина С значимых изменений не претерпевали и в среднем составляли $1,59 \pm 0,53$ мг/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Острое повреждение почек является одним из самых частых осложнений при трансплантации сердца, оказывающим существенное влияние не только на конечные результаты лечения, но и на тактику ведения реципиентов сердечного трансплантата. Цистатин С наряду с другими современными маркерами почечного повреждения рассматривается в качестве перспективного показателя ранней диагностики данного осложнения [7]. Имеются сообщения о повышении сывороточных концентраций цистатина С после трансплантации сердца, предшествующем повышению традиционных маркеров почечной функции, таких как креатинин, и являющемся достоверным предиктором развития ОПП [6]. В нашем случае мы не смогли выявить та-

кой зависимости, что, очевидно, связано с особенностями отбора пациентов для данного пилотного исследования. Тем не менее была отмечена тенденция к более раннему повышению сывороточных концентраций цистатина С в сравнении с показателями креатинина при развитии ОПП и достоверно более высокие концентрации цистатина С в сравнении с исходными данными на момент прекращения ЗПТ.

Более интересные закономерности были выявлены при изучении содержания цистатина С в моче реципиентов сердечного трансплантата, при повышении которого свыше 0,18 мг/л отмечалось существенное, более чем в два раза, увеличение частоты потребности в ЗПТ и более чем на порядок – продолжительности диализного лечения (рис. 2).

Такую зависимость можно объяснить уникальностью ренальной экскреции цистатина С, при которой данное вещество свободно фильтруется в гломерулах и подвергается распаду в клетках проксимальных канальцев. Соответственно, появление значимых концентраций цистатина С в моче можно рассматривать в качестве проявления значимой канальцевой дисфункции или канальцевого некроза – ключевого компонента развития ОПП. В литературе понятие ОПП трактуется не всегда однозначно и в большинстве случаев описывается как увеличение сывороточной концентрации креатинина в полтора раза и/или снижение диуреза, а также потребность в ЗПТ. В то же время отмечается, что концентрация

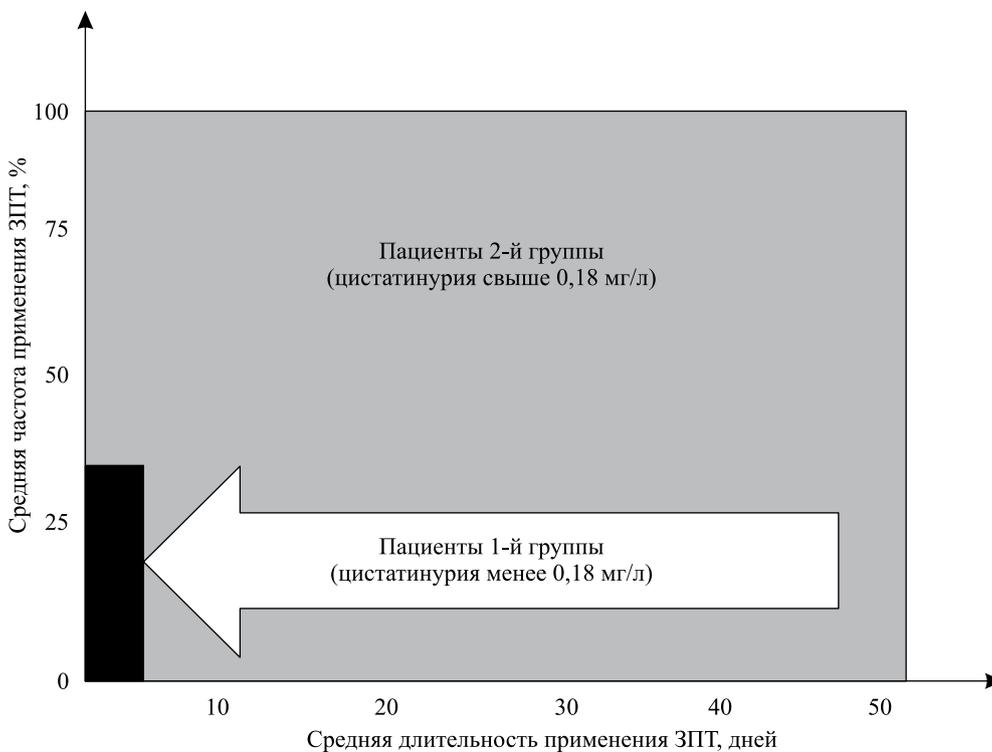


Рис. 2. Частота применения и средняя продолжительность ЗПТ в зависимости от величины цистатинурии

Fig. 2. Average frequency and length of RRT depending on cystatinuria

креатинина при развитии ОПП не может служить надежным маркером почечной функции, а потребность в ЗПТ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью часто обусловлена наличием гиперволемии [8].

Ишемическое повреждение почек – далеко не единственный механизм, потенциально способный привести к развитию ОПП у реципиентов сердечного трансплантата. Немалая роль, в соответствии с результатами последних исследований, отводится венозной ренальной гипертензии, нередко наблюдающейся при дисфункции сердечного трансплантата. Это подтверждается и наблюдениями о более частом развитии ОПП при потребности в механической поддержке насосной функции сердца, выявленном и в нашем исследовании [9]. В подобной ситуации клиническая значимость такого критерия, как повышение концентрации цистатина С в моче, становится еще более явной, поскольку данный показатель позволяет разграничить органическое повреждение почек с развитием острого канальцевого некроза и обратимое, потенциально устранимое снижение почечной функции, что может оказать влияние на выбор тактики лечения.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, не позволяющих отнести его результаты в разряд строго доказанных. Это касается и отбора пациентов, тенденциозного в отношении фактора риска развития ОПП, и того обстоятельства, что не рассматривалось влияние иммуносупрессивной терапии на частоту развития ОПП, и ограниченное количество наблюдений. Тем не менее в данном пилотном исследовании была показана ценность изучения концентрации цистатина С в моче реципиентов сердечного трансплантата. Значимые величины цистатурии могут рассматриваться как проявление острого канальцевого некроза с необходимостью длительной ЗПТ; напротив, отсутствие цистатина С в моче даже при наличии повышенной его концентрации в сыворотке свидетельствует скорее о функциональной почечной дисфункции, устранимой при четком контроле статуса гидратации и адекватной поддержке сердечной функции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ojo AO*. Renal Disease in Recipients of Nonrenal Solid Organ Transplantation. *Seminars in Nephrology*. 2007; 27 (4): 498–507. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.03.010.
2. *Gude E, Andreassen AK, Arora S, Gullestad L, Grov I, Hartmann A et al*. Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clin. Transplant*. 2010; 24: E207–E213. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01225.x.
3. *Turk V, Stoka V, Turk D*. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci*. 2008; 13: 5406–5420. PMID: 18508595.
4. *Шевченко О, Халилулин Т, Шевченко А, Захаревич В, Кунцевич Н, Муминов Э*. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца. *Врач*. 2013; 5: 76–79. *Shevchenko O, Khalilulin T, Shevchenko A, Zakharevich V, Kuntsevich N, Muminov E*. Nelipidnye i protivovospalitel'nye efekty rozuvastatina u retsipientov serdtsa. *Vrach*. 2013; 5: 76–79.
5. *Kniepeiss D, Wagner D, Wirnsberger G, Roller RE, Wasler A, Iberer F et al*. Serum cystatin C is an easy to obtain biomarker for the onset of renal impairment in heart transplant recipients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010; 140 (3): 688–693. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.031.
6. *Hořková L, Franeková J, Málek I, Kautzner J, Szárszoi O, Antonín Jabor A et al*. Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann. Transplant*. 2016; 21: 329–335. doi: 10.12659/AOT.896700.
7. *Franeková J, Hořková L, Sečnik P Jr, Pazderník M, Kotrbatá M, Kubiček Z et al*. The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2016; 54 (2): 339–344. doi: 10.1515/cclm-2014-1218.
8. *Ostermann M, Philips BJ, Forni LG*. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care*. 2012; 16 (5): 233.
9. *Pronschinske KB, Qiu S, Wu C, Kato TS, Khawaja T, Takayama H et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C for the prediction of clinical events in patients with advanced heart failure and after ventricular assist device placement. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (12): 1215–1222. doi:10.1016/j.healun.2014.06.007.

*Статья поступила в редакцию 19.01.2017 г.
The article was submitted to the journal on 19.01.2017*