

УДК 616.36+616.33/342-085.874.24

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Кузів П.П., Кузів О.Є., Бакалюк О.Й., Кузів О.І., Радецька Л.В., Ярема Н.З.

Медичний Центр національного економічного університету, м. Тернопіль; Державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль

РЕЗЮМЕ: у статті наведені клінічні та експериментальні дані, які обґрунтовують можливість використання дозованого лікувального голодування (розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ)) у поєднанні з ентеросорбцією у комплексному лікуванні гепаторенального синдрому на певних етапах його розвитку.

Ключові слова: розвантажувально-дієтична терапія, гепаторенальний синдром, ентеросорбція.

Вступ. Гепаторенальний синдром (ГРС) найбільш часто розвивається у пацієнтів з печінковою недостатністю та портальною гіпертензією. Симптоматика ураження печінки поєднується з клініко-лабораторними критеріями порушення функції нирок за типом преренальної ниркової недостатності з переважанням ознак ураження каналцевих ниркових структур. У його основі – зниження активності ендогенних вазодилаторних систем з одночасним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, негативним впливом ангіотензину-II на нирковий кровотік, підвищення локального артеріального тиску у поєднанні зі системною гіпотензією, зростання периферійного судинного опору, порто-системне шунтування крові [1]. Його лікування ґрунтується на тривалому призначенні агоністів рецепторів до вазопресину (орніпресин, терліпресин), вазодилаторів (простагландин Е), альбуміну [8]. Прогноз при ГРС вкрай несприятливий – смертність сягає 80-100 %. Власне тому вкрай актуальним є питання подальшої розробки можливих шляхів корекції вказаного синдрому на різних етапах його розвитку.

Мета дослідження. Вивчити можливість використання дозованого лікувального голодування (розвантажувально-дієтичної терапії, РДТ) в комплексній терапії ГРС на певних етапах його розвитку. При вирішенні поставленого завдання нами взяті до уваги дані літератури [4, 5], а також власних досліджень про високу ефективність РДТ при різноманітній патології органів травлення (протягом 20 років методом РДТ нами проведено лікування 842 пацієнтам з вказаною патологією [6]).

Матеріали та методи. У даному повідомленні наведені клінічні та експериментальні дані, отримані нами при вивченні ефективності РДТ у 38 пацієнтів у віці 35-60 років з хронічним гепатитом з трансформацією в цироз з клінічними та ультразвукографічними ознаками портальної гіпертензії і порушенням функціонального стану нирок за типом преренальної ниркової недостатності.

РДТ проводилася за загальноприйнятою методикою, тривалість розвантажувального періоду складала 14-21 день. Ентеросорбцію проводили з

використанням високопористого мікросферичного вугільного сорбенту СКНП-2 у добовій дозі 30-45 г, починаючи з 3-5 дня розвантажувального періоду, протягом 7-10 днів [7, 9]. Отримані у процесі роботи дані біохімічних досліджень оброблені статистично, різниця показників вважалася достовірною при $P < 0,05$ за критеріями Стьюдента.

Експериментальну частину роботи виконано на 220 зрілих білих щурах. Токсичний гепатит викликали за допомогою класичної гепатотропної отрути – чотирихлористого вуглецю, 50 % розчин якого на олії вводили підшкірно в дозі 2 г суспензії на кг маси тіла тварини протягом 4-х днів. Сорбент СКНП-2 призначали в дозі 0,2 г/кг маси тіла тварини шляхом його введення у шлунок за допомогою зонда протягом усього періоду харчової депривації. Всі експерименти проводилися у відповідності з “Правилами використання експериментальних тварин” та дотриманням міжнародних принципів Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин (Страсбург, 1985). Перебіг токсичного гепатиту під впливом 3-7-денної харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією контролювали мікроскопічно та ультрамікроскопічно (електронний мікроскоп УЕМВ-100М).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз отриманих в результаті динамічного спостереження клінічних та експериментальних даних дозволив прийти до висновку про суттєве поліпшення функціонального стану печінки і нирок (у роботі наводяться дані, отримані у вихідному стані і в кінці періоду відновного харчування).

Так, у обстежених пацієнтів констатовано суттєве зменшення клінічних (слабкість, сонливість, свербіж шкіри, нудота, відсутність апетиту) та лабораторних (зменшення сироваткових рівнів загального білірубіну з $26,12 \pm 0,41$ мкмоль/л до $15,14 \pm 0,17$ мкмоль/л, $P < 0,01$; АлАТ – з $1,71 \pm 0,12$ ммоль/л до $0,69 \pm 0,08$ ммоль/л, $P < 0,01$; АсАТ – з $1,28 \pm 0,09$ ммоль/л до $0,45 \pm 0,10$ ммоль/л, $P < 0,05$; загального холестерину – з $5,54 \pm 0,28$ ммоль/л до $3,75 \pm 0,27$ ммоль/л, $P < 0,01$; бета-ліпопротеїдів – з $4,71 \pm 0,26$ ммоль/л до $3,67 \pm 0,21$ ум. од., $P < 0,05$; циркулюючих імунних комплексів – з $67,70 \pm 5,21$

ум. од. до $42,78 \pm 1,24$ ум. од., $P < 0,05$ та підвищення – альбумінів (з $40,4 \pm 2,1$ % до $47,3 \pm 1,4$ %, $P < 0,05$), імуноглобуліну А (з $2,74 \pm 0,42$ г/л до $3,43 \pm 0,60$ г/л, $P < 0,05$).

Паралельно у обстежених пацієнтів визначалося покращення функціонального стану нирок – зменшення протеїнурії (з $1,68 \pm 0,34$ г/добу до $0,47 \pm 0,22$ г/добу, $P < 0,01$), гематурії (з $1,2 \pm 0,1 \times 10^6$ /л до $0,4 \pm 0,2 \times 10^6$ /л, $P < 0,05$ у пробі за Нечипоренком, гіпостенурії та ніктурії у пробі за Зимницьким) та зростання швидкості клубочкової фільтрації (з $60,2 \pm 2,1$ мл/хв. до $72,4 \pm 3,2$ мл/хв., у пробі за Ребергом-Тареевим, $P < 0,05$).

У тварин з експериментальним токсичним гепатитом морфологічно уже на 5-й день виявлялися ділянки переважно жирової дистрофії, некрозу паренхіми, а також поодинокі вогнища регенерації. Найбільш глибокій дистрофії і некрозу піддавалися централобулярні ділянки, вогнища яких заміщувалися молодою сполучною тканиною. Запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати звичайно розміщувалися вздовж синусоїдів або у вогнищах некрозу окремих гепатоцитів. При електронно-мікроскопічному дослідженні в центральних відділах часточок виявлялися розширення, вакуолізація, фрагментація і лізис елементів гранулярної цитоплазматичної сітки, деструкція значної кількості мітохондрій, наявність крупних та дрібних ліпідних крапель у цитоплазмі. В багатьох гепатоцитах спостерігали значні ділянки цитолізу довкола ядра та хроматоліз ядер. Глибоких змін зазнавали також стінки внутрішньочасточкових гемокапілярів, у перисинусоїдальних просторах і між гепатоцитами розміщувалися колагенові фібрили.

Уже після трьохдобової депривації у поєднанні з ентеросорбцією на тлі запальних і дистрофічних змін відмічалася інтенсивна регенерація тканинних елементів печінки. Центральні та інтермедіальні ділянки часточок регенерували раніше. При цьому явища автофагії були виражені суттєвіше, відбувалося значне нагромадження зерен ліпофусцину на тлі гіперпластичних процесів з боку мітохондрій і ендоплазматичної сітки. Ядра у певній частині клітин мали неправильну форму, в нуклеоплазмі спостерігався значний хроматоліз і наявність ліпідних структур. Жовчні капіляри і синусоїди були розширені, зірчасті макрофаги (клітини Купфера) виявляли ознаки високої функціональної активності.

На 7-му добу харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією процес відновлення паренхіми печінки відбувався ще інтенсивніше. Вогнища регенерації збільшувалися, майже зникли вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації, молода сполучна тканина виявлялася лише в ділянці порталних судин. Субмікроскопічне вивчення структури печінки показало, що такий комплекс на фоні токсичного ураження печінки

суттєво стимулював процес репаративної регенерації печінкових клітин. Ця регенерація здійснювалася шляхом гіперплазії у поєднанні з гіпертрофією, що створювало добру структурну основу для компенсаторно-приспосувальної перебудови гепатоцитів. Значно рідше, ніж у попередній термін спостережень, спостерігалися дистрофічні та дегенеративно змінені клітини. Одночасно виявлялася висока активність клітин Купфера – в їх цитоплазмі збільшувалася кількість лізосом, фагосом та трубчастих структур під цитолемою [2, 9].

Особливу цікавість, з нашої точки зору, мають зміни активності так званих ріт-клітин (NK-клітини, природні кілери), які прикріплюються до зірчастих макрофагів і ендотеліальних клітин з боку просвітів синусоїдів за допомогою псевдоподій. Ріт-клітини є тканинною формою великих гранульованих лімфоцитів крові, які крім природної кілерної активності, володіють і ендокринною функцією. Завдяки цьому, ріт-клітини залежно від стану гепатоцитів можуть виявляти протилежні ефекти. Наприклад, при захворюваннях печінки вони, як кілери, руйнують уражені гепатоцити, а у періоді одужання, вони, як ендокриноцити APUD-системи, стимулюють проліферацію печінкових клітин.

У процесі харчової депривації спостерігався їх перерозподіл – активний “вояж” у просвіт синусоїдів та підвищення функціональної активності – домінування еухроматину в ядрі, великий розмір ядерця, його сітчаста структура та локалізація впритул до каріолеми. Серед них частіше зустрічалися клітини, у цитоплазмі яких було 2-3 крупні осміофільні гранули з однорідним електроннощільним матриксом. Описані вище зміни структури і активності ріт-клітин на тлі харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією ми розцінюємо як прояв їх ендокринної функції, тобто активне стимулювання процесу регенерації печінкових структур [3].

Висновки. Таким чином, в основі лікувального ефекту РДТ при вказаній патології лежать процеси автолізу нежиттєздатних клітинних структур, активне увільнення організму від кінцевих токсичних продуктів метаболізму, включаючи метаболіти ліків, чужорідні антигени, очищення рецепторів печінкових клітин за одночасної стимуляції репаративних процесів, що супроводжується покращанням функції печінки і опосередковано – нирок. Описаний механізм дії РДТ може бути аргументом для її застосування у тій стадії ГРС, за якої ще зберігається певний “запас” функцій печінки і нирок, що дозволяє організму реалізувати “переключення” метаболізму на ендогенне харчування. Однак питання про можливість застосування РДТ у поєднанні з ентеросорбцією у виражених стадіях ГРС потребує подальшого вивчення як у клініці, так і у експерименті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Архій Е.Й. Концепція основних сано- і патогенетичних механізмів лікувальної дії розвантажувально-дієтичної терапії у хворих з патологією органів травлення з алергічними ускладненнями: матеріали наукового симпозиуму [„Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх хвороб”], (Тернопіль, 25-26 жовт. 2001 р.) / Е.Й. Архій. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 15-19.
2. Бакалюк О.Й. Невідкладні стани з життєнебезпечним ураженням нирок у практиці сімейного лікаря / О.Й. Бакалюк // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – №1. – С. 48-55.
3. Боднар Я.Я. Вплив повного голоду на ультраструктуру синусоїдів печінки щурів: матеріали наукового симпозиуму [„Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх хвороб”], (Тернопіль, 25-26 жовт. 2001 р.) / Я.Я.Боднар, О.І.Кузів. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 22-24.
4. Дегтярьова І.І. Застосування розвантажувально-дієтичної терапії та низькокалорійної дієти при гострих та хронічних панкреатитах: матеріали наукового симпозиуму [„Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх хвороб”], (Тернопіль, 25-26 жовт. 2001 р.) / І.І. Дегтярьова, Г.В. Осьодло, М.М. Козачок. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 35-38.
5. Кузів П.П. Влияние энтеросорбента СКНП-2 на ультраструктуру гепатоцитов при голодании: материалы научно-практической конференции [“Применение электронной микроскопии в медицине”]. – Киев, 1992. – С. 36.
6. Кузів П.П. Сочетанное применение разгрузочно-диетической терапии и энтеросорбции в лечении гастроэнтерологических больных: сб. тезисов докладов республиканской научно-практической конференции “Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней” / П.П. Кузів. – Харьков, 1999. – С. 52-53.
7. Кузів П.П. Розвантажувально-дієтична терапія в клініці внутрішніх хвороб: історія, обґрунтування, застосування, оцінка ефективності та перспективи розвитку: матеріали наукового симпозиуму [„Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх хвороб”], (Тернопіль, 25-26 жовт. 2001 р.) / П.П. Кузів. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 8-14.
8. Arroyo V. Historical Notes on Ascites in Cirrosis. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment / V. Arroyo, R. Bataller; [ed. V. Arroyo]. – Blackwell Science, 1999. – P. 3-14.
9. Kuziv P.P. Curative Fasting in Combination with Enterosorption in Chronic Postinfections Hepatobiliary System Diseases: abstr. of the 3-rd International Congress on Medical Ultrasounds and international Refreshe Courses, (Istanbul, Turkey, 12-15 April 1992) / P.P. Kuziv, I.I. Myagkow. – Istanbul, 1992. – P. 118.

SUMMARY**HEPATORENAL SYNDROME: POSSIBILITIES AND WAYS OF NONMEDICAMENTOUS THERAPY
Kuziv P.P., Kuziv O.Ye., Bakaliuk O.J., Kuziv O.I., Radetzka L.V., Yarema N.Z.**

The article represents the clinical and experimental dates concerning the possibilities of the dosed fasting therapy in combination with enterosorbction in the treatment of the patient with hepatorenal syndrome in the certain stages of the development.

Key words: dosed starvation (fasting therapy), hepatorenal syndrome, enterosorbction