

УДК 616.36+616.61-07-085

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ І ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Грінцов О.Г., Кабанова Н.В., Шаповалова Ю.О.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, кафедра хірургічних хвороб, анестезіології та реаніматології стоматологічного факультету, м. Донецьк

РЕЗЮМЕ: одним з клінічних проявів синдрому портальної гіпертензії є гепаторенальний синдром (ГРС). Мета дослідження – оптимізація консервативного лікування ГРС у пацієнтів із цирозом печінки на підставі уточнення патогенетичних механізмів його виникнення. Обстежено 30 пацієнтів із цирозом печінки різної етіології, класів В і С по Pugh-Child, ускладненим портальною гіпертензією з ГРС. Комплекс консервативного лікування включав: корекцію гіпоальбумінемії, ентеросорбенти, корекцію системної вазодилатації і відновлення ефективного органного кровотоку, гепатопротектори, корекцію анемії, прокінетики. Проведене дослідження виявило у пацієнтів з ГРС наявність основного патогенетичного механізму розвитку портальної гіпертензії – затруднення відтоку крові із портальної системи і збільшенням її об'єму за рахунок розширення судин печінки (спланхнічна вазодилатація) на тлі системної вазодилатації, обумовленої розвитком гіпердинамічного типу кровообігу. Після проведеного лікування відзначали збільшення ШКФ, зниження величин креатиніну в сироватці крові, збільшення концентрації креатиніну і сечовини в сечі, зниження рівня загального білірубину в 1,7 разів, регресію енцефалопатії з 4 до 2 ст. Спланхнічне повнокрів'я унаслідок вазодилатації і внутрішньоорганного венозного застою у пацієнтів з цирозом печінки знижує ефективний об'єм крові, що приводить в подальшому до розвитку артеріальної гіпотонії, ниркової вазоконстрикції, ГРС. Проведена консервативна терапія дозволяє підвищити виживання і забезпечити стабільний стан пацієнтів з ГРС.

Ключові слова: цироз печінки, гепаторенальний синдром, консервативне лікування

Вступ. В даний час цироз печінки займає 4 місце серед основних причин смертності людей старше 40 років, що пов'язане із збільшенням до 60% ускладнених, декомпенсованих форм вперше встановленого захворювання [1,3]. Найбільш значимим проявом декомпенсації циротичного процесу печінки є синдром портальної гіпертензії з порушенням портосистемного дренажу крові [4]. Одним з клінічних проявів синдрому портальної гіпертензії є гепаторенальний синдром (ГРС), який виявляють в середньому у 10%-18% госпіталізованих пацієнтів на першому році розвитку цирозу, у 40% пацієнтів на п'ятому році хвороби з тривалістю життя від 2 тижнів до 6 місяців і летальністю 95% [5]. Оскільки ниркова недостатність у пацієнтів з ГРС є функціональним порушенням, пов'язаним із захворюванням печінки, що довго триває, методом лікування цих пацієнтів є проведення альбумінового діалізу (MARS-терапія) з подальшою трансплантацією печінки [6,7]. Проте, оскільки ці методи недостатньо запроваджені, актуальною є оптимізація консервативного лікування [8].

Мета дослідження – оптимізація консервативного лікування ГРС у пацієнтів з цирозом печінки на підставі уточнення патогенетичних механізмів його виникнення.

Матеріал і методи. Нами обстежено 30 пацієнтів з цирозом печінки різної етіології, класів В і С по Pugh-Child, ускладненим портальною гіпертензією з ГРС, що знаходилися в ЦМКЛ № 1 м. Донецька. Пацієнти були в середньому у віці $44,24 \pm 2,75$ років. Контрольну групу склали 53 здорові добровольці, відповідні за віком та статтю. Розгорнутий біохімічний аналіз крові включав визначення концентрації загального білірубину, кон'югованої і некон'югованої його фракцій, загального білка, протромбінового індексу, толерантності плазми до гепарину, концентрації фібриногену, активності АЛАТ, АСАТ. Уніфікованими методами виконували біохімічний аналіз крові і сечі з добового діурезу (проба Реберга) з визначенням концентрації сечовини, креатиніну з подальшим розрахунком парціальних ниркових функцій, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), хвилинного діурезу (ХД). У всіх хворих проводили УЗД печінки і селезінки з одночасним визначенням параметрів кровотоку в них по методу В.В. Митькова (2002). Дослідження серцевого викиду (ХОК) проводили методом тетраполяриної реографії по М.І.Тіщенко. Реєстрацію реограм здійснювали за допомогою вітчизняного 4-х каналного реографа 4-РГ-01. Розраховували показники центральної гемодинаміки: ударний об'єм (УО), частоту серцевих скорочень (ЧСС), серцевий індекс (СІ), ударний індекс (УІ), загальний периферичний судинний опір (ПСО). Одночасно із загальною реограмою записували реогепатограму (РГГ) і реоенцефалограму (РЕГ) з подальшим розрахунком показників органного кровотоку: реографічного індексу (РІс) систоли, реографічного індексу (РІд) діастоли, часу максимального кровонаповнення систоли органу (альфа), показника швидкості пульсу (ПШП), відношення амплітуд (Ас:Ад), тривалості хвилі діастоли реограми (Тд, сек), опору досліджуваної ділянки тіла (R). Оцінювали форму реографічної кривої.

Етапи дослідження: перший під час потрапляння пацієнтів у відділення інфекційної реанімації, другий – після закінчення лікування. Зіставляли показники гомеостазу пацієнтів до і після лікування а також з контрольними. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували IBM

РС/АТ і статистичний пакет «STADIA». Комплекс консервативного лікування включав наступні компоненти: корекцію гіпоальбумінемії в/в інфузією 100 мл 10% розчину альбуміну щодня з корекцією дози залежно від ступеня гіпоальбумінемії; енте-росорбенти (ентеросгель по 1 ст. ложці 3 рази на день через 2 години до або після їди на тлі прийому лактулози), корекцію системної вазодилатації і відновлення ефективного органного кровотоку (допамін в/в по 2-3 мкг/кг/хв, сандостатін в/в по 25 мкг/ч, неселективні бета-блокатори), гепатопротектори (гептрал, глутаргін, тіотриазолін), корекцію анемії (препарати заліза, еритропоетин), прокінетики (метоклопрамід).

Результати дослідження та їх обговорення. Пацієнти під час госпіталізації скаржились на слабкість, підвищену стомлюваність, жовтяницю, асцит, олігурію. При огляді характерними ознаками були іктеричність склер, судинні зірочки на шкірі. При наявності асциту на передній поверхні черевної стінки відмічали розширення поверхневих вен. Спостерігали периферичні набряки. ГРС діагностували за наявності головних діагностичних критеріїв Міжнародного клубу асциту [2]. У пацієнтів з ГРС під час госпіталізації в порівнянні з контролем відмічено збільшення УО, ХОК, УІ на тлі зниження величин систоли, діастоли і середньодинамічного артеріального тиску, загального периферичного судинного опору. Вивчення показників центральної гемодинаміки у пацієнтів після проведеного лікування показує, що вказана тенденція зберігається, за винятком величини ХОК, яка після лікування не відрізняється від контролю. Таким чином, результати наших досліджень показують, що у пацієнтів спостерігався гіпердинамічний тип кровообігу. У патогенезі артеріальної гіпотонії брали участь судинний компонент (вазодилатація, зниження ПСО) при стабільних показниках об'ємного (об'єм позаклітинної рідини) компоненту.

Якісна оцінка реогепаграм (РГГ) у пацієнтів в порівнянні з контролем свідчила про патологічний її характер: сплющення, нижчий вольтаж з нечітким диференціюванням хвиль, часто двогорбою вершиною сплющення аж до появи «плато систоли», збільшення часу підйому систоли з появою на висхідній частині хвилі систоли додаткових хвиль. Збільшувалася тривалість частини діастоли хвилі. Остання деформована, розтягнута, з наявністю додаткових хвиль на нисхідній частині. Вказані зміни форми РГГ характеризують зменшення артеріального кровонаповнення печінки, затруднення притоку, зниження еластичних властивостей судин, внаслідок чого знижуються їх пульсові коливання, уповільнення відтоку крові з печінки. Хвиля пресистолична зустрічалась у 18% наших пацієнтів. Поява її пов'язана із скороченням передсердь і перешкодою відтоку крові, що виникає в цей час по печінкових і порожнистих венах. Зміна кількісних характеристик РГГ у пацієнтів в початковому стані в порівнянні з контролем свідчило про зменшення артеріального кровонаповнення

печінки (Рс, А:В). Показники опору артеріальних печінкових судин (альфа, ПСП) під час вступу свідчили про зниження їх тону, тоді як після лікування їх величини не відрізнялися від контролю, що свідчило про нормалізацію тону артеріальних печінкових судин. Зменшення артеріального притоку могло бути наслідком зниження пульсових коливань артеріальних печінкових судин, що підтверджувалося подовженням часу максимального підйому РГГ. Не дивлячись на зменшення портального кровотоку печінки (РІд), збільшення тривалості хвилі (Тд) діастоли свідчило про застій в портальній системі печінки. Відмічена тенденція до збільшення опору печінки. Після проведеного лікування відбувалася тільки нормалізація опору артеріальних судин печінки (альфа, ПСП) в порівнянні з контролем. У пацієнтів з ГРС в початковому стані і після проведеного лікування в порівнянні з контролем відмічено збільшення артеріального мозкового кровотоку (РІс), збільшення часу розповсюдження пульсової хвилі (альфа) обумовлено зниженням опору артеріальних мозкових судин. Венозний кровотік не відрізнявся від початкових величин (РІд), тоді як відмічено утруднення відтоку венозної крові з порожнини черепа (Тд), опір мозку знижувався.

Таким чином, проведене дослідження виявило у пацієнтів з ГРС наявність основного патогенетичного механізму розвитку портальної гіпертензії – утруднення відтоку крові із портальних судин із збільшенням її об'єму за рахунок розширення судин печінки (спланхнічна вазодилатація) на тлі системної вазодилатації, обумовленої розвитком гіпердинамічного типу кровообігу. Порушення гепатоportalної гемодинаміки, у свою чергу, запускають каскад вегетативних, нейрогуморальних і метаболічних реакцій, зумовлюючих зміни центральної гемодинаміки, що посилює розлад не тільки внутрішньопечінкового кровотоку, замикаючи тим самим порочне коло, але і циркуляцію в інших органах (мозок, нирки). Після проведеного лікування у пацієнтів відзначали зменшення набряку паренхіматозного шару нирок по результатам УЗД, збільшення ШКФ з $16,49 \pm 1,91$ мл/хв до $24,96 \pm 2,78$ мл/хв, $p < 0,001$, зниження величини креатиніну в сироватці крові з $225,83 \pm 54,63$ мкмоль/л до $179,17 \pm 17,18$ мкмоль/л, збільшення концентрації креатиніну в сечі з $2857,33 \pm 335,01$ мкмоль/л до $3025,67 \pm 337,05$ мкмоль/л, концентрації сечовини в сечі з $156,25 \pm 19,10$ ммоль/л до $200,33 \pm 32,37$ ммоль/л, зниження рівня загального білірубину в 1,7 разу, регресію енцефалопатії з 4 до 2 ст.

Висновки. 1 Спланхнічне повнокрів'я внаслідок вазодилатації і внутрішньоорганного венозного застою у пацієнтів з цирозом печінки знижує ефективний об'єм крові, що приводить в подальшому до розвитку артеріальної гіпотонії, ниркової вазоконстрикції, ГРС.

2. Проведена консервативна терапія дозволяє підвищити виживання і забезпечити стабільний стан пацієнтів з ГРС.

ЛІТЕРАТУРА

1. 1. Яковенко А.В. Цирроз печінки. Питання терапії./ А.В. Яковенко, П.Е. Яковенко //Consilium Medicum. – 2006. – Т.8, №7. – С.13-16.
2. 2. Ashkenazi E., Ilan Y., Shoval D. Hepatorenal syndrome: pathogenesis and treatment / E.Ashkenazi, Y. Ilan, D.Shoval // Harefuah. – 2007. – Vol.146, № 6. – P.475-479, 499.
3. 3. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / [Arroyo V., Gines P., Gerbes A.I. et al.] // Hepatology. – 1996. – №23. – P.164-176. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/5787>. – Назва з екрану.
4. 4. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease / A. Cardenas // Am J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, № 2. – P.460-467. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/1044>. – Назва з екрану.
5. 5. Fabrizi F. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome / F.Fabrizi, V.Dixit, P.Martin // Aliment. Pharmacol Ther. – 2006 – Vol.24, № 6. – P.935-944. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/984>. – Назва з екрану.
6. 6. Mijac D. Hepatorenal syndrome / D.Mijac, A. Kezi, B. Stojimirovi // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2007. –Vol.135, № 1-2. – P. 98-104. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/9314>. – Назва з екрану.
7. 7. Schmidt L.E. Vasoconstrictor Therapy for Hepatorenal Syndrome in Liver Cirrhosis //Curr. Pharm. Des. – 2006. – Vol.12, № 35. – P.4637-4647. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/10922>. – Назва з екрану.
8. 8. Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials / [Tandon P., Bain V.G., Tsuyuki R.T., Klarenbach S.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25, № 9. – P.1017-1028. Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/viewpublication/984>. – Назва з екрану.

SUMMARY

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND WAY OF CORRECTION OF HEPATONEPHRIC SYNDROME

Grincov A.G., Kabanova N.V., Shapovalova Y.A.

Hepatorenal syndrome (HRS) is one of portal hypertension clinical displays. The purpose of research was the optimization of HRS conservative treatment in patients with the liver cirrhosis on the basis of clarification of pathogenetic mechanisms of its origin. 30 patients with liver cirrhosis of different etiology, of B and C classes according Pugh-Child, with portal hypertension, complicated by HRS were examined. The complex of conservative treatment included correction of hypoalbuminemia, enterosorption, correction of systemic vasodilatation and maintenance an effective organ bloodflow, it also included hepatoprotectors, correction of anemia, prokinetics. The conducted research discovered for patients with HRS that the basic pathogenetic mechanism of portal hypertension development is the obstacle of portal blood outflow from portal system vessels with the increase of its volume due to expansion of vessels of liver (splanchnic vasodilatation) on a background of systemic vasodilatation, conditioned by development of hyperdynamic type of blood circulation. After the conducted treatment authors noted the increase glomerular filtration, decreasing of serum creatinine, increasing of creatinine and urea concentration in urine, decreasing of general bilirubin level at 1,7 time, regression of encephalopathy from 4 to 2 stages. Splanchnic hyper volume as a result of vasodilatation and intraorganic venous stasis in patients with liver cirrhosis reduces the effective volume of blood, which results in development of arterial low blood pressure, kidney vasoconstriction, HRS. Conducted conservative therapy allows to promote a survival and provide the stable consisting of patients of HRS.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, conservative treatment