© В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, Н.М. Маляр-Газда, 2012

УДК: 616.36-004+616.61-008.6:616.61-005]-073.48.755.4

В.І. РУСИН, Є.С. СІРЧАК*, Х.В. ФУТЬКО*, Н.М. МАЛЯР-ГАЗДА**
*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб; *кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; **кафедра медицини катастроф та невідкладних станів, Ужгород*

КОРЕЛЯЦІЯ АНГІОГРАФІЧНИХ ТА ДОППЛЕРОГРАФІЧНИХ ОЗНАК КРОВОПОСТАЧАННЯ НИРОК З ПРОСТАЦИКЛІНОМ ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМУ СИНДРОМІ

Наведено результати комплексного обстеження 168 хворих на цироз печінки. Встановлено звуження судин нирок у хворих на цироз печінки із гепаторенальним синдромом за допомогою ангіографічного та допплерографічного методів дослідження. Також доведено, що одним із ранніх маркерів формування гепаторенального синдрому є зміна показників простацикліну сироватки крові у хворих на цироз печінки.

Ключові слова: цироз печінки, гепаторенальний синдром, простациклін, звуження судин

Вступ. Гепаторенальний синдром (ГРС) – потенційно зворотнє ниркове пошкодження, що розвивається у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, вираженою печінковою недостатністю і портальною гіпертензією (ПГ), зустрічається також при гострій печінковій недостатності або алкогольному гепатиті. Характеризується порушенням функції нирок, вираженими змінами артеріального кровообігу і ендогенної вазоактивної системи, які призводять до інтенсивного спазму ниркових кортикальних судин із зниженням рівня клубочкової фільтрації. Функціональний характер ниркової недостатності у хворих з асцитом на фоні цирозу печінки (ЦП) був підтверджений повним відновленням функції нирок після трансплантації печінки [3].

Термін «гепаторенальний синдром» був запропонований в 1916 р. P. Merklen і прийнятий в 1939 р. W. Nonnenbruch як «поєднання анатомічного ураження печінки із значним зменшенням функції нирок при незначній або повній відсутності морфологічних змін в них». При цьому захворювання печінки може бути результатом гепатоцеллюлярного ураження будь-якої етіології – токсичного, інфекційного, пов'язаного з ЦП або раком [2].

Частота виникнення ГРС у пацієнтів на ЦП і асцитом досягає 20% протягом 1 року і 30-40% протягом 5 років, патологія асоціюється із значним погіршенням якості життя, високою летальністю. ГРС зустрічається у кожного п'ятого пацієнта із декомпенсованим ЦП і є однією із головних несприятливих прогностичних ознак (хворі зазвичай гинуть протягом 2 тижнів) [1].

Механізм формування ГРС складний і, як і раніше, до кінця не вивчений. Вважається, що центральною ланкою в ланцюзі, багатофакторної причини його виникнення, є стійкий спазм ниркових артеріальних судин. Згідно «класичній гіпотезі периферичної вазодилатації», розвиток ПГ викликає розширення артерій черевної порожнини внаслідок надмірної місцевої продукції окису азоту і інших вазодилататорів. На початкових етапах зниження загального периферичного судинного опору, обумовлене вазодилатацією, компенсується збільшенням серцевого викиду і частоти серцевих скорочень (ЧСС), проте надалі і гіпердинамічний тип кровообігу не в змозі підтримати артеріальний тиск на нормальному рівні [3, 6].

Вісцеральна вазодилатація призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові і гіпоперфузії нирок, що служить пусковим моментом активації симпатичної нервової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС) і веде до затримки води по схемі: альдостерон – затримка натрію – синтез антидіуретичного гормону – затримка води [5, 6].

Рефлекторна стимуляція РААС і симпатичної нервової систем забезпечує підвищення артеріального тиску до нормальних величин. Посилення реабсорбції натрію і води в дистальних канальцях нирок сприяє формуванню асциту, гіпонатріємії розведення. Безумовно, значна ренальна вазоконстрикція призводить до зниження ниркової перфузії і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), азотемії і підвищенню рівня сироваткового креатиніну – основному симптому ГРС. Однак звуження судин нирок у відповідь на дію системних вазоконстрикторів є не єдиним механізмом патогенезу ниркової недостатності при ГРС. Великий внесок у формування гіпоперфузії нирок вносить порушення балансу в нирковій продукції ендогенних вазоконстрикторів і вазодилататорів [3].

У пацієнтів з ГРС спостерігається значне зниження екскреції з сечею таких ренальних вазодилататорів, як простагландіни та каллікреїн. Простагландіни грають захисну регуляторну роль для нирок в самих різних ситуаціях: при дегідратації, зниженні фракції викиду з розвитком недостатності кровообігу, шокові і печінковій недостатності, коли в плазмі крові підвищується рівень реніну, ангіотензину, норадреналіну і/або вазопресину. Проте, у пацієнтів з ГРС синтез простагландинів значно знижується, хоча при ЦП екскреція з сечею простагландину Е2 і метаболітів простацикліну (6-кето-простагландін F1α) звичайно збільшена, тобто синтез простагландинів збільшується. Механізм

підвищення синтезу простагландинів при ЦП невідомі, але є вторинним в результаті збільшення синтезу вазоконстрикторів [7].

З іншого боку, ішемія нирок сама призводить до посилення секреції реніну, ендотелінів, лейкотрієнів, F2-ізопростанів, аденозину, що потенціює судинні ефекти ангіотензину-II. Необхідно відзначити і те, що спостережувана при ГРС гіперсекреція ендогенних вазоконстрикторів в умовах пониженої печінкової продукції вазодилататорів при важких захворюваннях печінки призводить до значного підвищення внутрішньопечінкового опору і посилення ПГ [2, 6]. Тому, при ГРС нерідкі епізоди кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка. В цілому, прогноз ГРС багато в чому залежить від перебігу печінкового процесу. Повний зворотній розвиток ГРС спостерігається при спонтанному відновленні функції печінки або трансплантації донорської печінки, при цьому виживаємість після пересадки печінки у пацієнтів з передуванням ГРС гірше, ніж без нього. Прогноз ГРС на фоні гострого гепатиту достатньо сприятливий. При ЦП летальність при даній патології досягає 90%. Особливо несприятливий прогноз при вмісті креатиніну в сироватці крові понад 221 мкмоль/л і рівні натрію в сироватці менше 120 ммоль/л [3, 4].

Отже, незважаючи на успіхи у вивченні патогенетичних механізмів розвитку ГРС, необхідні подальші дослідження для визначення особливостей формування та прогресування даного синдрому, особливостей серцевої дисфункції, впливу і взаємодії суданноактивних речовин.

Таким чином, ГРС є серйозним ускладненням, що в більшості випадків зумовлює несприятливий прогноз у хворих на ЦП. Тому, враховуючи достатньо невелику ефективність консервативного і недостатньо широку доступність хірургічного лікування разом з високою летальністю, рання діагностика та профілактика розвитку ГРС у пацієнтів з патологією печінки може значно понизити частоту виникнення летального наслідку [5, 6].

Мета дослідження. Визначити ранні маркери формування гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки.

Виконувана нами наукова робота є фрагментом держбюджетної теми “Концепція адекватного етіопатогенетичного, трофологічного лікування гепатогенної гастропатії та виразки при хронічних захворюваннях печінки” ДБ-628, (№ державної реєстрації – 0105 U 009068), яка виконувалась на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ВДНЗ “Ужгородський національний університет”.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях ЗОКЛ ім.А.Новака м.Ужгорода за 2007-2011 рр. знаходились 168 хворих на ЦП. Обстежені хворі були віком від 22 до 74 років, середній вік складав 44,2±5,6 років. Переважали чоловікі – 94 пацієнтів (56,0%), жінок було 74 пацієнтів (44,0%). Контрольну групу склало 30 практично здорових осіб (співпрацівники медичного факультету Ужгородського національного університету), віком від 26 до 62 років, середній вік складав 41,3±2,1 років. Чоловіків було 16 (53,3%), жінок – 14 (46,7%).

Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, ангіографічне дослідження судин гепатобіліарної зони та нирок). Для визначення ступеня ураження печінки всім хворим проводили C^{13}-метацетиновий дихальний тест, а також використовували спеціально розроблені тести, а саме: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI, PGA, PGAA. ГРС виставлявся згідно діагностичних критеріїв по V.Arroyo і ін., 1996р., в модифікації L.Dagner, K.Moore, 2001 (зменшення клубочкової фільтрації, підвищення рівня сироваткового креатиніну, наявність рефрактерного асциту, протеїнурії).

Згідно наявності або відсутності маніфестуючих ознак ускладнень ЦП пацієнтів поділили на три групи: I групу склали 64 хворих на ЦП без ознак асцитичного синдрому та ГРС; II групу – 42 хворих на ЦП з наявним асцитом; III групу – 62 хворих на ЦП з ГРС.

У хворих на ЦП в сироватці крові методом ІФА також проводили визначення показників вазоактивних речовин, а саме: ЕТ-1 з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія); 6-кето-простагландину F1α (простациклін крові – PgI_2) та простагландину F2α (PgF2α), використовуючі тест-системи Enzo Life Sciences фірми «BCM Diagnostics» (США). Також досліджували рівні антитромбіну III, D-димеру, фактору фон Віллебранда (ФфВ), аполіпопротеїну А1, інсуліну за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens.

Результати досліджень та їх обговорення. Після проведення клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження хворих на ЦП розподілили за класами важкості захворювання за класифікацією Child-Pugh. Результати наведені в таблиці 1.

В клас А (стадія компенсації) за Child-Pugh ввійшло тільки 20 (31,25%) хворих з I групи. Хворих II та III груп віднесли переважно до класів В і С за Child-Pugh, а саме: в клас В (стадія субкомпенсації) за Child-Pugh – ввійшло 24 (57,1%) хворих II та 18 (29,0%) хворих III груп, а в клас С (стадія декомпенсації) за Child-Pugh ввійшло 18 (29,0%) хворих II та 44 (71,%) хворих III груп.

Таблиця 1

Розподіл хворих на ЦП за класами важкості за Child-Pugh

Групи хворих на ЦП	Класи важкості за Child-Pugh		
	Клас А	Клас В	Клас С
І група (n=64)	20 (31,25%)	24 (37,5%)	20 (31,25%)
ІІ група (n=42)	–	24 (57,1%)	18 (42,9%)
ІІІ група (n=62)	–	18 (29,0%)	44 (71,0%)

Хворим на ЦП проведено визначення показників біологічно активних речовин, що мають властивість впливати на судинну стінку, а саме: ендотеліну 1, фактору фон Віллебранда, антитромбіну ІІІ, D-димеру (табл. 2). Виявили достовірне підвищення концентрації ендотеліну-1 до 1,27±0,04 фмоль/мл в групі хворих на ЦП в цілому проти 0,34±0,05 фмоль/мл у контрольній групі (p<0,01). Також встановили збільшення показників ФфВ до 218,0±23,5% та D-димеру – до 2,16±0,21нг/мл у хворих на ЦП порівняно з показниками контрольної групи (p<0,01). Поряд з цим, спостерігали достовірне зниження рівня антитромбіну ІІІ до 31,4±3,4% у хворих на ЦП в порівнянні з показниками у контрольної групи p<0,05. При визначенні вищенаведених показних вазоактивних речових між досліджуваними групами хворих на ЦП (І група хворих на ЦП без ГРС та ознак асцитичного синдрому; ІІ група – хворі на ЦП із наявним асцитом; ІІІ група – хворі на ЦП із ГРС) статистично дастовірної різниці не становлено – p>0,05.

Таблиця 2

Лабораторні показники вазоактивних речовин сироватки крові у хворих на ЦП

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦП (n=168)
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,34±0,05	1,27±0,04**
ФфВ (%)	86,0±13,2	218,0±23,5**
Антитромбін ІІІ (%)	92,5±11,0	60,7±5,3*
D-димер (нг/мл)	0,32±0,02	2,16±0,21**

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП та контрольної групи: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Також досліджували у хворих на ЦП вміст простацикліну (PgI_2) в сироватці крові за показниками його стабільного метаболіту (6-кетопростагландину F1α), що за літературними даними проявляє судинорозслаблюючі властивості та показники простагландину F2α. (Pg F2α), що навпаки – володіє вираженим судинозвужуючим ефектом.

У хворих на ЦП в цілому спостерігали статистично достовірне підвищення рівнів простагландину F2α та простацикліну в сироватці крові (p<0,01). При цьому, рівень простациклину в крові у хворих на ЦП в 3,5 рази перевищувало показники контрольної групи, а простагландину F2α – в 2,8 разів (табл. 3).

Таблиця 3

Показники простацикліну та простагландину F2α у обстежених хворих на ЦП

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦП (n=168)
PgI_2 (пг/мл)	47,0±7,2	158,4±16,2*
PgF2α (пг/мл)	81,1±7,6	207,4±10,3*

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між позниками хворих на ЦП та контрольної групи: * – p<0,01.

При аналізі змін в показниках простагландинів у хворих на цироз печінки, як і в попередніх наших дослідженнях, отримали ідентичні результати, тобто і тут можна прослідковувати стадійність порушень залежно від прогресування ураження печінки. У хворих на ЦП І групи класу А за Child-Pugh реєстрували мінімальні показники PgF2α, а саме 119,5±21,3 пг/мл. Максимальні значення PgF2α спостерігали у хворих на ЦП в стадії декомпенсації (клас С за Child-Pugh), особливо у хворих ІІІ групи із ГРС (249,7±10,7 пг/мл) та ІІ групи із наявним асцитом (224,2±14,7 пг/мл) (табл. 4).

Таблиця 4

Зміна показників простацикліну та простагландину F2α у хворих на ЦП залежно від функціональних класів за Child-Pugh

Хворі на ЦП	Класи важкості по Child-Pugh	Показники	
		PgI_2 (пг/мл)	PgF2α (пг/мл)
І група	клас А (n=20)	87,6±5,1	119,5±21,3
	клас В (n=24)	154,0±11,6	153,4±7,6
	клас С (n=20)	207,4±15,0	215,4±7,1
ІІ група	клас В (n=24)	91,2±5,7*	171,5±10,3
	клас С (n=18)	48,1±7,2 +	224,2±14,7
ІІІ група	клас В (n=18)	47,7±5,5**	181,1±10,6
	клас С (n=44)	17,2±2,1 ++	249,7±10,7

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між показниками у хворих І групи класу В та іншими групами пацієнтів класу В: * – p<0,05; ** – p<0,01;
виявлена статистично вірогідна різниця між показниками у хворих І групи класу С та іншими групами пацієнтів класу С: + ¯p<0,01; ++ – p<0,001.

При характеристиці отриманих результатів стосовно змін простацикліну виявили цікаві закономірності. В групі хворих на ЦП в цілому реєстрували значне підвищення його рівня (до 158,4±16,2 пг/мл) в сироватці крові. Стадійність порушень, як і для PgF2α було виявлено лише для хворих на ЦП І (без ГРС та ознак асцитичного синдрому), тобто максимальні показники у пацієнтів класу С за Child-Pugh – 215,4±7,1 пг/мл, а мінімальні показники у пацієнтів класу А за Child-Pugh – 119,5±21,3 пг/мл

В ІІ (хворі з асцитом) та ІІІ (хворі з ГРС) групах отримали зовсім інші результати. У хворих ІІ групи класу В за Child-Pugh рівень простацикліну майже в 2 рази перевищував таки показники у контрольної групи, для класу С даної групи характерно було зменшення даного показника до нормальних величин (48,1±7,2 пг/мл).

У хворих ІІІ групи з ГРС вже на початку дослідження спостерігали значне зменшення PgI_2 порівняно з іншими групами пацієнтів: для хворих класу В за Child-Pugh з ГРС показники простацикліну крові становили 47,7±5,5 пг/мл. У хворих класу С за Child-Pugh з ГРС спостерігали значне зменшення рівня простацикліну (до 17,2±2,1 пг/мл).

Зміна в показниках біологічно активних речовин з вазоконстрикторними та вазодилатуючими властивостями підтверджує факт ураження судин, а саме судинного ендотелію у хворих на ЦП. Як приклад, наведено результати ангіографічного та допплерографічного дослідження судин нирок у хворої Б., 47 років, що перебувала на стаціонарному лікуванні в хірургічному та гастроентерологічному відділеннях ЗОКЛ ім.А.Новака із діагнозом: цироз печінки, стадія декомпенсації (клас С за Child-Pugh). Портальна гіпертензія. ВРВ стравоходу ІІІ ступені. Гепаторенальний синдром. Портосистемна енцефалопатія ІІ ст. ГЦН ІІІ ст.

При статистичному дослідженні також доведено кореляційна залежність між ступенем звуження ниркових судин за результатами ангіографічного та допплерографічного досліджень та змінами рівня простацикліну сироватки крові у хворих на ЦП із ГРС. Зменшення рівня простацикліну у хворих на ЦП ІІІ групи (із ГРС) класу В за Child-Pugh зворотньо корелює із ступенем звуження судин нирок (r= -0,67; p<0,05) та позитивно корелює (r= 0,92; p<0,001) – у хворих на ЦП ІІІ групи класу С за Child-Pugh.

Отже, пусковим механізмом спазму ниркових артерій і артеріол, що лежить в основі виникнення гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки являється активація вазоактивних речовин, що відбувається за рахунок підвищення синтезу в поєднанні із зниженням дезактивації – у зв'язку з порушення детоксикаційної функції печінки вазоактивних речовин, а саме, ендотеліну 1, простагландинів, фактору фон Віллебранда, тощо. Стійке, поступове підвищення або навпаки, зниження відповідних показників може свідчити про прогресуючий характер судинної патології у хворих на ЦП, а також може застосовуватися для прогнозування виникнення ускладнених форм цирозу печінки.

Ангіографічне та допплерографічне дослідження у хворих на ЦП із ГРС підтверджує факт звуження судин нирок на фоні незміненої анатомо-морфологічної структури органу (рис.1, рис.2). Саме ангіографічний та допплерографічний методи дослідження являються єдиними цінними діагностичними засобами для виявлення ГРС у хворих із хронічною патологією печінки.

Рис.1. Ангіографічне дослідження судин нирок у хворої Б. на цироз печінки з ГРС («збіднення» дистального ниркового кровоплину)

Рис.2. Допплерографічне зображення сегментарних артерій нирок у хворої Б. на цироз печінки з ГРС («збіднення» ниркового кровоплину)

Визначення рівня простацикліну у хворих на ЦП на ранніх стадіях виникнення асцитичного синдрому може служити преддиктором формування рефрактерного асциту та розвитку ГРС. Саме, контроль динаміки показників простацикліну у хворих на ЦП, на нашу думку, являється ефективним маркером для прогнозування виникнення рефрактерних форм асциту у даних пацієнтів. Отже, якщо у хворих на ЦП спостерігається зменшення або навіть тенденція до зменшення рівня простацикліну в сироватці крові, має насторожити лікаря про ймовірність виникнення важких форм асцитичного синдрому та формування ГРС та провести своєчасну її корекцію з метою профілактики цих життєво небезпечних ускладнень у хворих на ЦП.

Таким чином, дослідження механізмів виникнення судинних порушень у хворих на цироз печінки являється важливою і актуальною задачею сучасної гепатології. Особливий інтерес представляє визначення вазоактивних субстанцій у цих пацієнтів, що дозволяє розробити ефективні методи прогнозування, профілактики та лікування ускладнених форм цирозу печінки.

Висновки:

1. Ангіографічне та допплерографічне дослідження судин нирок у хворих на цироз печінки являються інформативними методами виявле-

нення гепаторенального синдрому у даних пацієнтів.

2. У хворих на цироз печінки спостерігається стадійне порушення концентрації в сироватці крові вазоактивних речовин (ендотеліну-1, простагландину F2α, фактору фон Віллебранда) залежно від класів важкості ураження печінки за Child-Pugh.

3. Динаміка показників простацикліну у хворих на цироз печінки являється раннім, чутливим маркером формування рефрактерного асциту та гепаторенального синдрому у даного контингенту пацієнтів.

Подальше вивчення динаміки показників біологічно активних речовин, що впливаю на судинну стінку у хворих на цироз печінки та оптимізація шляхів їх корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Конькова М.В. Допплерографічні предиктори гепаторенального синдрому / М.В. Конькова // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2009. — Вип. 36. — С. 23—25.
2. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение / С.Н. Маммаев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 2. — С. 11—17.
3. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — № 6. — С. 4—13.
4. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [Русин В.І., Авдєєв В.В., Румянцев К.Є., Сірчак Є.С., Маляр Н.М.]. — Ужгород: «Карпати», 2011. — 360 с.
5. Фадеенко Г.Д. Гепаторенальный синдром / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2009.— № 5.— С. 21.
6. Чуклін С.М. Гепаторенальний синдром: сучасні уявлення про патогенез / С.М. Чуклін // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2009. — Вип. 36. — С. 148—153.
7. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice? / V. Angeli // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — № 20 (Suppl. 3). — P. 44—46.

V.I.RUSIN, E.S.SIRCHAK, H.V.FUTKO, MALYAR-GAZDA N.M.

Uzhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases; Department of Propaedeutics, Department of Medicine of Disasters and Emergencies, Uzhhorod

CORRELATION OF ANGIOGRAPHIC AND DOPPLEROGRAPHIC FEATURES OF KIDNEYS BLOOD SUPPLY WITH PROSTACYCLIN AT HEPATORENAL SYNDROME

The results of complex inspection at 168 patients with liver cirrhosis are presented. At patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome is set a vasoconstriction buds by angiografich and dopplerografich methods of research. It is also well-proven that one of early markers of forming of hepatorenal syndrome there is a change of indexes of prostaciklin of blood at patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, prostacycline, vasoconstriction

Стаття надійшла до редакції: 22.05.2012 р.