

DISFUNȚIA HEPATICĂ ȘI CEA RENALĂ: INTERACȚIUNI PATOFIZIOLOGICE ȘI CLINICE

*Lilia VLASOV, Sergiu MATCOVSCHI,
Eugen TCACIUC, Eudochia ȚERNA,*
USMF Nicolae Testemitanu, IMSP SCM Sfânta Treime

Summary

Renal dysfunction and hepatic impairment – pathophysiological and clinical intercalations

Pathophysiological and clinical intercalations between renal dysfunction and hepatic impairment that influence renal complications in patients with liver cirrhosis remain incompletely understood, causing unfavorable prognosis of liver disease. Changes of endogenous prostaglandin renal release, endothelial dysfunction, their significance in modulating renal blood flow in patients with hepatic impairment continues to be the subject of contradictory discussions. The determination of these vasoactive agents in 82 patients with liver cirrhosis and the analyzes of obtained results was the subject of the research.

Keywords: liver cirrhosis, endothelial dysfunction, endogenous prostaglandins, vasoactive agents

Резюме

Нарушение функции почек и печени – патофизиологические и клинические взаимодействия

Патофизиологические и клинические взаимодействия между почечной дисфункцией и нарушением функции печени, которые влияют на почечные осложнения у больных с циррозом печени, остаются не полностью понятными, что вызывает неблагоприятный прогноз заболевания печени. Изменения секреции эндогенных простагландинов почек, эндотелиальная дисфункция, их значение в модуляции почечного кровотока у больных с нарушением функции печени продолжают оставаться предметом противоречивых дискуссий. Определение этих вазоактивных веществ у 82 больных с циррозом печени и оценка полученных результатов были предметом исследования.

Ключевые слова: цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, эндогенные простагландины, вазоактивные вещества

Introducere

Sensibilizarea perfuziei renale în rezultatul modificărilor hemodinamice severe întâlnite în ciroza hepatică se manifestă prin creșterea activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale. În țesutul renal s-au identificat receptori pentru o varietate de hormoni, cu efecte atât vasoconstrictoare, cât și vasodilatatoare (tabelul 1).

Tabelul 1

Hormoni renali cu efecte vasoconstrictoare și vasodilatatoare

<i>Hormoni vasodilatatori</i>	<i>Hormoni vasoconstrictori</i>
Adenozină kaliceină-kinină	Adrenalină
Adrenomedulină	Noradrenalină
Factor atrial natriuretic	Endotelină 1
Endotelină 3	Sistem renin-angiotenzin-
Histamină	aldosteron
Glicagon	Norepinefrină
Peptid natriuretic tip C	Dopamină
Oxid nitric	Arginine vasopresină
PGE-2	Tromboxan B2

Sinteza prostaglandinelor (PGE) joacă un rol important în păstrarea funcției renale în multe situații critice ale organismului, cum ar fi: deshidratarea, insuficiența cardiacă, șocul, ciroza hepatică decompensată, îndeosebi în prezența nivelelor crescute de renină, angiotenzină, noradrenalină sau vasopresină.

Prostaglandina E-2 face parte din grupul eicosanoidelor intrarenale (metaboliți ai acidului arachidonic), care sunt substanțe atât paracrine, cât și autocrine cu efect natriuretic. Alterarea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare are inițial un rol adaptiv în ciroza hepatică și contribuie la reducerea activității sistemului nervos simpatic, la micșorarea sintezei reninei de către aparatul juxtaglomerular, are efect direct asupra glomerulelor prin răspuns antagonist la hormonii ce provoacă vasoconstricția. Tubii colectorii sunt sursa principală de prostanoizi, îndeosebi ai PGE-2 (>95%), în cirozele decompensate înregistrându-se o creștere a excreției urinare de prostaglandin PGE-2 de 3 ori față de normal. Aceasta se consideră un mecanism compensator la ischemia renală. Inhibarea sintezei de PGE-2 cu administrare de antiinflamatoare nesteroidice duce la o scădere dramatică a filtratului glomerular și diminuarea răspunsului natriuretic al administrării de furosemid și spironolactonă la pacienții cu ciroză hepatică și ascită.

Astfel, elucidarea modificărilor de eliberare endogenă a prostaglandinelor renale poate contribui la elaborarea unor scheme terapeutice eficiente.

Endotelina-1 este, literalmente, cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut la ora actuală și este compusă din trei peptide (E-1, E-2, E-3), formate din 21 de aminoacizi. În parenchimul renal endotelina este sintetizată de celulele glomerulare endoteliale, epiteliale, mezangiale și celulele tubulare, interpretând un rol important în fiziologia renală. Endotelina-1 în ciroza hepatică este un vasoconstrictor puternic, contribuie la hipersecreția de renină, scade reabsorbția apei prin antagonizarea efectelor vasopresinei asupra tubilor renali, micșorează filtrația glomerulară datorită vasoconstricției arterelor interlobulare, aferente

și eferente, renale și reducerea excreției de sodiu. La pacienții cu ciroză hepatică și ascită au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1, comparativ cu cele observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții sănătoși.

Un studiu efectuat de S. Pribilov, cu investigarea a 45 de pacienți cu ciroză hepatică de clasa Child-Pugh B și C fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, a constatat prevalența disfuncțiilor endoteliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endotelinei-1 plasmatică la pacienții cu ciroză de clasa Child-Pugh C. Contribuția vasoactivă a ET-1 la instalarea tulburărilor hemodinamicii renale la acești pacienți necesită studii suplimentare, iar administrarea de antagoniști ai receptorilor de endotelină-1 poate fi o opțiune terapeutică de succes.

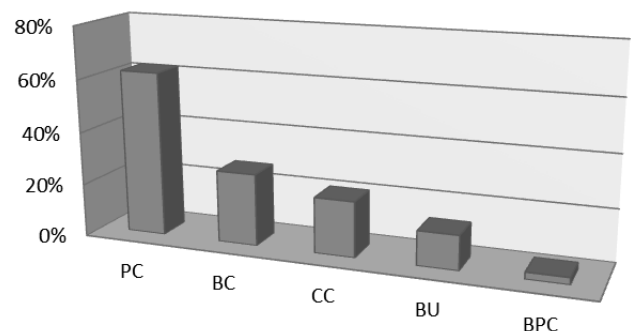
Materiale și metode

Au fost luați în studiu 82 de pacienți – 40 femei și 42 bărbați, cu vârsta între 31 și 70 de ani, cu media de $51,5 \pm 1,56$ ani. Aceștia au fost repartizați în trei loturi: 30 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, 20 – cu ciroze hepatice clasa Child-Pugh B, 32 – cu ciroze hepatice clasa Child-Pugh C.

Etiologia cirozei hepatice a fost următoarea: etilică la 44 pacienți, virală la 38. În studiu nu au fost incluși bolnavi cu maladii asociate: hipertensiune arterială, patologii primare ale miocardului, pericardului, cardiopatie ischemică, ateroscleroză generalizată, afecțiuni valvulare ale cordului, boli sistemice, diabet zaharat, neoplasme, insuficiență renală cronică.

Pacienții examinați respectau un regim hiposodat, restricție de proteină – 1 g la kg corp pe zi în caz de encefalopatie hepatică avansată, restricție de apă în caz de hiponatremie. Ca lot-martor au servit 20 de persoane practic sănătoase, vârsta cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 de ani, cu media de $48,1 \pm 2,4$ ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%). Ponderea comorbidităților în lotul de studiu este reprezentată în figura ce urmează.

Ponderea comorbidităților în lotul de studiu



Notă: PC – pancreatită cronică, BC – bronșită cronică, CC – colecistită calculoasă, BU – boală ulceroasă, BPC – bronhopneumonie comunitară.

Au fost efectuate investigații clinice și biochimice în incinta IMSP SCM *Sfânta Treime*. Ca măsură a ratei filtratului glomerular s-a folosit determinarea clearance-ului creatininei endogene după formula lui Cockroft-Gault. ET-1 în ser a fost determinată prin metoda imunoenzimatică ELISA, cu utilizarea chitului *Endotelin- Assay Kit IBL*. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric (densitatea optică de 450 nm) prin intermediul analizatorului imunologic.

Valorile PGE-2 în ser sunt greu de determinat, din motiv de metabolizare rapidă a PGE-2, care în circulația sangvină se află aproximativ 30 sec. Din acest motiv de obicei se identifică valorile metaboliților PGE-2. În studiu s-a folosit metoda imunoenzimatică cu chitul *Prostaglandin E Metabolite Assay Kit*, care include metaboliții majori ai PGE-2 într-un derivat comun stabil, determinat prin metoda ELSIA (pg/ml).

Rezultate obținute

Ca motiv de exacerbare a cirozei hepatice și de internare în spital au fost: în 43% de cazuri – încălcarea regimului igienico-dietetic, în 10,1% cazuri – acutizarea infecțiilor respiratorii cronice, în 40,4% – activitatea crescută a cirozei hepatice, în 6,5% cazuri – intoxicația cu alcool.

Repartizarea sindroamelor clinice ale pacienților luați în studiu conform clasei Child-Pugh a cirozei hepatice este prezentată în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Prevalența sindroamelor clinice ale pacienților conform clasei Child-Pugh a cirozei hepatice

<i>Parametri clinici</i>	<i>Clasa Child-Pugh A, 32 p.</i>	<i>Clasa Child-Pugh B, 20 p.</i>	<i>Clasa Child-Pugh C, 32 p.</i>
Sindrom asteno-neurotic	22	16	30
Sindrom hemoragipar	8	16	28
Sindrom hepatomegalie	19	14	32
Sindrom splenomegalie	2	6	19
Sindrom ascitic	0	9	32
1. Ascită sensibilă la tratament diuretic	0	19	7
2. Ascită refractară la tratament diuretic	0	1	25
Sindrom ascito-edematos	0	14	30
Tulburări de diureză:			
1. Oligurie	0	9	18
2. Anurie	0	0	2

Astfel, s-a constatat prevalența sindromului ascitic cu ascită refractară la tratament diuretic în stadiul Child-Pugh C, asociat cu tulburări severe de diureză. Sindromul hemoragipar are tendință de creștere odată cu progresarea cirozei, la fel și sindromul asteno-neurotic.

Clearance-ul creatininei ca marker al ratei filtrației glomerulare în ciroza clasa Child-Pugh A a fost la valori normale; odată cu progresarea cirozei și administrarea mai frecventă a diureticelor a avut tendință spre scădere.

Pentru o încadrare de diagnostic reușită a proceselor patofiziologice, care duc la disfuncția renală în ciroza hepatică, am analizat activitatea mediatorilor vasoactivi hormonalți în ser ET-1 și PGE-2. La evaluarea acestor agenți vasoactivi, responsabili de scăderea complianței vasculare renale, s-a constatat că valorile ET-1 au fost crescute semnificativ la pacienții cu CH clasa Child-Pugh C, comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$) și la comparația loturilor 1 și 3 ($p < 0,05$), 2 și 3 ($p < 0,01$), (*tabelul 3*).

Tabelul 3

Valorile comparative ale agenților vasoactivi hormonalți la pacienții cu ciroză hepatică

<i>Indicii examinați</i>	<i>Ciroză clasa Child-Pugh A, 32 p.</i>	<i>Ciroză clasa Child-Pugh B, 20 p.</i>	<i>Ciroză clasa Child-Pugh C, 20 p.</i>	<i>Grupul de control, 20 p.</i>
Filtrația glomerulară, ml/min	128,1±10,5	110,4±8,4	100,5±7,9**	120±10,1
Creatinina serică, mmol/l	0,07±0,02	0,09±0,01	0,10±0,02**	0,03±0,01
Ureea serică, mmol/l	7,5±0,2	8,5±0,2	9,6±0,3*	6,4±0,3
PGE-2 serică, pg/ml	16,55±0,40	12,65±0,46*	10,23±0,53*	17,67±0,50
ET-1 serică, pg/ml	0,68±0,103	1,54±0,15 *	10,43±2,22*	0,74±0,111

Notă: * – $p < 0,05$, comparativ cu lotul de control, ** – $p < 0,001$.

Este important de menționat că hipersecreția peptidului hormonal ET-1 a fost determinată la bolnavii cu CH clasa Child-Pugh C. Secreția PGE-2, prostaglandină vasodilatatoare renală fiziologică, era micșorată considerabil la bolnavii clasele Child-Pugh B și C, comparativ cu lotul de control.

Discuții

Astfel, în rezultatul determinării agenților vasoactivi s-a demonstrat prezența unui antagonism între activitatea hormonilor vasoconstrictori sistemici (ET-1) și cei vasodilatatori locali (PGE-2) la pacienții cu CH decompensată.

S-a constatat că valorile PGE-2, comparativ cu grupul de control, scad odată cu avansarea cirozei hepatice, iar în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, când perfuzia renală este compromisă, efectul vasodilatator al PGE-2 se micșorează semnificativ. Un impact important din punct de vedere patofiziologic, cu consecințe nefavorabile în evoluția cirozei hepatice clasele Child-Pugh B și C, îl are remodelarea vasculară negativă la nivelul perfuziei renale, determinată de antagonismul factorilor vasoactivi ET-1 și PGE-2.

Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatremia, scăderea răspunsului la diuretice și instalarea edemelor refractare la tratament diuretic.

Concluzii

La pacienții cu ciroză hepatică decompensată clasele Child-Pugh B și C, prezența ascitei refractare la tratament diuretic, tulburărilor de diureză mărturisesc despre o destabilizare importantă a funcției renale.

Clearance-ul creatininei, ca marker al ratei filtrației glomerulare în ciroza clasa Child-Pugh A, a fost la valori normale, iar odată cu progresarea cirozei și administrarea mai frecventă a diureticelor a scăzut semnificativ.

Determinarea valorilor plasmaticice ale ET-1 și PGE-2 contribuie la elucidarea și constatarea vasoconstricției renale la pacienții cu ciroză hepatică, determinându-se o creștere semnificativă a activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale.

Sinteza PGE-2 în rinichi este treptat inhibată de perturbările hemodinamice renale odată cu avansarea cirozei hepatice, ceea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-2 în ser la bolnavii cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

Se constată creșterea valorilor endotelinei-1 ca cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

Bibliografie

1. Adebayo D. et al. *Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy*. In: *Kidney International*, 2015, nr. 87, p. 509-515.
2. Afzelius P., Bazeghi N., Bie P., Bendtsen F., Vestbo J., Møller S. *Circulating nitric oxide products do not solely reflect nitric oxide release in cirrhosis and portal hypertension*. In: *Liver. Int.*, 2011 Oct; nr. 31(9), p. 1478-3231.
3. Appenrodt B., Zielinski J., Brensing K.A., Heller J., Sauerbruch T., Schepke M. *Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis*. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009 Dec; nr. 21(12), p. 1428-1432.
4. Baik S., Jee M., Jeong P., Kim J., Ji S., Kim H., Lee D., Kwon S. et al. *Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis*. In: *Korean J. Intern. Med.*, 2004 Sep; nr. 19(3), p. 165-170.
5. Bosch J., Abraldes J., Fernández M., García-Pagán J. *Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension*. In: *J. Hepatol.*, 2010 Sep; nr. 53(3), p. 558-567.
6. Cavaşin M., Semus H., Pitts K., Peng Y., Sandoval J., Chao J., Plato CF. *Acute effects of endothelin receptor antagonists on hepatic hemodynamics of cirrhotic and noncirrhotic rats*. In: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2010 Jun; nr. 88(6), p. 636-643.
7. Chuan-Ming H., Matthew D. *Physiological Regulation of Prostaglandins in the Kidney*. In: *Annual Review of Physiology*, 2008 March; nr. 70, p. 357-377.

Lilia Vlasov, dr. șt. medicale, conf. univ.,
 Departamentul *Medicină Internă*,
 Clinica Medicală nr. 1, Disciplina *Sinteze clinice*,
 USMF N. Testemițanu
 Tel: +373 69430513
 E-mail: liliavlasov@yahoo.com