

# ESTIMAREA ACTIVITĂȚII AGENȚILOR VASOCONSTRICTORI ȘI VASODILATATORI RENALI LA PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE

Lilia Vlasov , S.Matcovschi, B.Sasu, E.Tcaciuc

IMSP SCM "Sfânta Treime" or. Chișinău

Catedra de Medicină Internă N 5 USMF, „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *The estimation of renal vasoconstrictive and vasodilative agents activity in patients with liver cirrhosis*

The mechanisms leading to altered renal blood flow and renal function in patients with liver cirrhosis are not entirely clear. Renal vasoconstriction is believed to be secondary to a reduction in effective arterial volume in severe cirrhosis. Vasoconstrictive activation of Endotelin-1, the role of Prostaglandin E-2 in regulation of renal blood flow were evaluated at 80 patients with liver cirrhosis, recruited into groups. The results show the vasoconstrictive effect of Endotelin-1 with it significantly increased level and the inhibited levels of Prostaglandin E-2 in decompensated cirrhosis produces negative effects on renal blood flow.

## Rezumat

Mortalitatea în rezultatul disfuncțiilor renale este crescută substanțial, variind de la 50%-70% în cazul IRA din necroză tubulară acută la 75%-100% din motiv de SHR. Astfel depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică. Sensibilitatea rinichiului la modificările hemodinamice și la intervenția toxinelor se manifestă prin creșterea activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale. Elucidarea modificărilor de eliberare endogenă a prostaglandinelor renale (PGE-2) și a endotelinei 1 (ET-1) ar contribui la elaborarea unor scheme moderne de prevenire și tratament medicamentos al perturbărilor funcționale renale în ciroza hepatică. Determinarea ET-1 și a PGE-2 în ser, efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA la 80 pacienți tinde să elucideze aspectele perturbărilor vasculare renale la pacienții cu ciroză hepatică.

## Actualitatea temei

Disfuncțiile renale joacă un rol major în fiziopatologia unui număr impunător de complicații, întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică. Perfuzia renală compromisă determină sensibilitatea rinichiului la modificările hemodinamice și la intervenția toxinelor, manifestându-se prin creșterea activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale. Blocarea axei renină-angiotenzină cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu blocanți ai receptorilor AT-1 nu contribuie la remiterea sindromului hepato-renal, ceea ce sugerează că și alți factori sînt implicați în declanșarea complicațiilor renale. La nivelul glomerular a fost demonstrată existența de receptori pentru o varietate de hormoni cu efecte vasoconstrictoare și vasodilatatoare.

## Factori vasodilatatori:

Sistemul adenozină kaliceină-kinină

Adrenomedulina

Factorul atrial natriuretic

Endotelina 3

Histamina

Glicagon

Peptid natriuretic tip C

Oxidul nitric

PGE2

Tumor necrosis factor –alfa

Polipeptide vasoactive intestinale

### **Factori vasoconstrictori:**

Adrenalina, noradrenalina  
Endotelina 1  
Sistemul renin-angiotenzin-aldosteron  
Norepinefrina  
Dopamina  
Arginine vasopresina, Tromboxan B2

Sinteza prostaglandinelor joacă un rol important în păstrarea funcției renale în multe situații critice ale organismului așa ca dehidratarea, insuficiența cardiacă, șocul, ciroza hepatică decompensată, îndeosebi în prezența nivelelor crescute de renină, angiotenzină, noradrenalină sau vasopresină. PGE-2 face parte din grupul eicosanoidelor intrarenale (metaboliti ai acidului arachidonic) care sînt substanțe atât paracrine cît 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, micșorarea sintezei reninei de către aparatul juxta glomerular, are efect direct asupra glomerulilor prin răspuns antagonist la hormoni, ce provoacă vasoconstricția. Tubii colectori sînt sursa principală de prostanoizi, îndeosebi ai PGE-2 (>95%), în cirozele decompensate înregistrîndu-se o creștere a excreției urinare de prostaglandin PGE-2 de 3 ori față de normal. Aceasta se consideră drept un mecanism compensator la ischemia renală. Inhibarea sintezei de PGE-2 cu administrare de antiinflamatoare nesteroidene este marcată de o scădere dramatică a filtratului glomerular și diminuarea răspunsului natriuretic al furosemidei și spironolactonii la pacienții cu ciroză și ascită. Studii pe șobolani cu ciroze experimentale au demonstrat, că injectarea intramusculară a PGE2 a inhibat creșterea proteinelor fazei acute de inflamație, contribuind la ameliorarea funcției renale și hepatice. Astfel elucidarea modificărilor de eliberare endogenă a prostaglandinelor renale ar contribui la elaborarea unor scheme moderne de prevenire și tratament medicamentos al perturbărilor funcționale renale în ciroza hepatică.

La ora actuală endotelina 1 (ET) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut și este compusă din trei peptide (E-1, E-2, E-3), formate din 21 aminoacizi. În rinichi endotelinele sînt sintetizate de celulele glomerulare endoteliale, epiteliale, mezangiale și celulele tubulare, interpretînd un rol important în fiziologia renală. ET-1 în ciroza hepatică are efect vasoconstrictor intens cu antrenarea hipersecreției de renină, scade reabsorbția apei prin antagonizarea efectelor vasopresinei asupra tubilor renali, micșorează filtrația glomerulară datorită vasoconstricției arterelor interlobulare, aferente și eferente renale și reduce excreția 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 normali. Un studiu efectuat de S. Pribilov pe 45 pacienți cu ciroză hepatică class Child –Pugh B și C fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, denotă prevalența disfuncțiilor endoteliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endotelinei plasmatică la pacienții cu ciroză class Child –Pugh C. Sînt cunoscuți 2 receptori ai ET1: ET1-A receptori și ET1-B receptori, studiile lui Laleman au contribuit la depistarea acțiunii selective a acestor în ciroza hepatică, astfel perfuzia de antagoniști ai receptorilor A ai ET1 la șoricea a redus hipertensiunea portală prin dilatarea sinusoizilor hepatice, iar perfuzia de antagoniști ai receptorilor B ai ET1 a crescut hipertensiunea portală prin contracția celulelor stelare sinusoidale. Administrarea mixtă a antagoniștilor respectivi micșorează hipertensiunea portală. Contribuția ET-1 în instalarea tulburărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică necesită în continuare studii suplimentare, iar încercările de a administra antagoniști ai receptorilor de endotelină în viitorul apropiat pot contribui la tratamentul complicațiilor renale în ciroză și îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

### **Obiectivele lucrării**

Determinarea valorilor serice ale PGE-2 și E-1 la pacienții cu ciroze hepatice virale și etilice clasa Child –Pugh A, B și C și estimarea rolului acestor hormoni în evoluția maladiei.

### Metodele de cercetare

În studiu au fost incluși 114 pacienți cu ciroze hepatice, 64 bărbați (56,5%) și 50 femei (43,5% ) Locuitorii urbani au constituit 81,5% (93/114) și rurali 18,5% (21/114) de cazuri. Condițiile de trai au fost apreciate ca bune de 71 pacienți (62,3%), satisfăcătoare de 42 pacienți (36,8%) și nesatisfăcătoare de 1 (0,9%). Fumători- 88 pacienți (77,2%), abuz de alcool la 48 pacienți (42,1%). Spectrul patologiilor asociate la pacienții incluși în studiu a constituit: pancreatita cronică - 62,3% (71/114) cazuri, boala ulceroasă-13,2% (15/114) cazuri, pneumonie comunitară 2,6% (3/114) cazuri, bronșită cronică- 27,2% (31/114) cazuri, colecistită cronică calculoasă- 21% (24/114) cazuri.

Vârsta pacienților din lotul de bază a fost cuprinsă între 31 și 70 ani cu media de 51,5+1,56 ani. Pacienții examinați se aflau la un regim hiposodat, restricție de proteină 1g la kg corp pe zi în caz de encefalopatie hepatică avansată și SHR, restricție de apă în caz de hiponatriemie. Ca lot de control au servit 20 persoane practic sănătoase, durata de vârstă a cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 ani cu media de 48,1 +2,4 ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%).

Au fost efectuate investigațiile clinice și biochimice în incinta SCM „Sfânta Treime”. Determinarea ET-1 în ser a fost efectuată 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. Valorilor PGE-2 în ser sunt greu de determinat din motiv de metabolizare rapidă a PGE2, care în circulația sanguină 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 EIA (pg/ml).

### Rezultate obținute și discuții

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

*Tabelul N 1*

#### Caracteristica parametrilor clinici a pacienților cu ciroză din loturile de studiu conform clasei Child-Pugh

Loturile investigate. Sindroame clinice.	Clasa Child-Pugh A 34 p		Clasa Child-Pugh B 37 p		Clasa Child-Pugh C 43 p	
	n	%	n	%	n	%
Sindromul asteno-neurotic	23	20	36	31,5	43	37,7
Sindrom algic hipocondrul drept	33	29	36	31,5	41	35,9
Sindrom algic hipocondrul stîng	11	9,6	20	17,5	41	35,9
Sindrom hemoragic	8	7	16	14	18	15,7
Sindrom hepatomegalie	34	29,8	37	32,4	43	37,7
Sindrom splenomegalie	30	26,3	31	27,2	43	37,7
Sindrom ascitic	0	0	22	19,3	42	36,8
1.Ascită sensibilă la tratament diuretic	0	0	19	29,2	17	26,1
2.Ascită refractară la tratament diuretic	0	0	3	4,6	25	38,4
Sindromul ascito-edematos	0	0	14	12,2	32	28
Tulburări de diureză:						
1.Oligurie	0	0	9	13,8	26	40
2.Anurie	0	0	0	0	2	1,7
Tulburări de micțiune	4	3,5	2	1,7	4	3,5

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 hemoragic are tendință de creștere odată cu progresia cirozei, este persistent și sindromul asteno-neurotic. (Tabelul N 1).

Tabelul N 2

**Spectrul biochimic și hormonal la pacienții cu ciroze hepatice virale și etilice în stadiile evolutive A, B, C după Child –Pugh și la subiecții sănătoși. (M±m)**

Loturi Parametri	Ciroze clasa Child – Pugh A	Ciroze clasa Child –Pugh B	Ciroze clasa Child – Pugh C	Lotul de control (20 s.)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Na seric (mmol/l)	140± 0,55 (18 p.)	140± 0,63 (26 p.)	135± 0,65 (42p.)*	140,7 ± 0,54	>0,05	<0,01	<0,01
K seric (mmol/l)	4,66± 0,12 (18p.)	4,60± 0,13 (26p.)	4,40± 0,16 (43p.)	4,55± 0,1 2	>0,05	>0,05	>0,05
Creatinina serică (mmol/l)	0,07± 0,00 3 (34p.)	0,08± 0,009 (37p.)	0,14± 0,01 (43p.)*	0,06± 0,0 03	>0,05	<0,01	<0,01
Urea serică (mmol/l)	5,9± 0,44 (34p.)	8,25± 1,60 (37p.)	11,3± 0,87 (43p.)*	4.64 ±0.15	>0,05	<0,001	>0,05
ALAT (mmol/l)	1,20±0,14 (34p.)	0,96±0,14 (37p.)	0,73±0,08 (43p.)	0.62 ±0.03	>0,05	<0,01	>0,05
ASAT (mmol/l)	0,67± 0,06 (34p.)	0,70± 0,07 (37p.)	0,82± 0,14 (43p.)	0.64 ±0.02	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirubina ser (mmol/l)	54,3± 13,2 6 (32p.)	49,52± 9,62 (37p.)	68,8± 12,41 (43p.)*	22,4± 6,5 1	>0,05	>0,05	>0,05
Albumina ser (g/l)	45,8± 1,54 (24p.)	43,2± 1,38 (32p.)	36,6± 1,28** (37p.)	46,0± 1,0 9	>0,05	<0,001	<0,01
Indexul protrombinic (%)	79,9± 1,94* (32p.)	73± 2,38*** (35p.)	69,8± 1,95** (42p.)	88,3 ± 3, 11	<0,05	<0,01	>0,05
Hemoglobin (g/l)	119± 3,03 (34p.)	113± 4,03 (37p.)	99,7± 2,74 (43p.)	130± 1,9 5	>0,05	>0,05	<0,01
VSH mm /ora	19,2± 2,53* (34p.)	24± 2,61*** (37p.)	33± 3,09*** (43 p.)	10± 0,71	>0,05	>0,05	<0,01
Trombocite mii in1 mm 3	156± 15,41 *** (33p.)	139± 14,63*** (35p.)	125± 19,6 *** (38p.)	425± 8,9 9	>0,05	>0,05	>0,05
Endotelina I serică (pg/ml).	0,70± 0,10* (20p.)	1,65± 0,17 (20p.)	10,41± 2,22** (40p.)	2,48± 0,6 8	<0,01	<0,05	<0,01
PGE 2 serică (pg/ml).	17,44± 0,4 1*** (20p.)	13,81± 0,48*** (20p.)	10,57± 0,54 *** (40p.)	21,9± 0,4 9	<0,01	<0,01	<0,01

\*- p<0.05, \*\*- p<0,01, \*\*\* p<0,001- diferența între loturile de bază și control

Din tabelul N2 putem observa că la pacienții cu Ciroze clasa Child –Pugh C valorile Na seric sînt semnificativ scăzute ,comparativ cu pacienții cu ciroza clasa Child –Pugh A și Child –Pugh B ( $< 0,01$ ) la fel comparativ cu lotul de control, cea ce confirmă tendința de hiponatriemie și răspuns insuficient la tratament diuretic observat în stadiile finale ale cirozei. Potasiul seric nu a prezentat valori statistice semnificative la diferite etape ale cirozei hepatice. Creatinina plasmatică crește semnificativ la pacienții cu ciroze clasa Child –Pugh C, comparativ cu creșterea valorilor ureii serice.

Albumina în ser, indexul protrombinic scad semnificativ odată cu progresia suferinței hepatice, la pacienții cu Ciroze clasa Child –Pugh B și C, comparativ cu clasa Child –Pugh A și lotul de control. S-a constatat că valorile PGE-2 la comparația statistică între loturile pacienților cu lotul de control scade substanțial odată cu avansarea cirozei hepatice ( $<0,001$ ), efectul vasodilatator al PGE-2 micșorându-se semnificativ chiar începând cu pacienții clasei Child-Pugh A. Valorile Endotelinei-1 au înregistrat o creștere semnificativă la loturile luate în studiu, îndeosebi la pacienții cu ciroze clasa Child –Pugh C. Astfel spectrul hormonal al pacienților cu ciroză hepatică este informativ în vederea depistării precoce a tulburărilor funcționale renale, ce țin de factorii vasodilatatori și vasoconstrictori renali.

### **Concluzii**

1. Depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.
2. In cirozele hepatice, îndeosebi la pacienții clasa Child-Pugh C hemodinamica renală este deja compromisă și se caracterizează prin creșterea factorilor vasoconstrictori în absența ridicării valorilor creatininei și ureii endogene serice.
3. Sinteza PGE2 în rinichi este scăzută ,fiind determinată de perturbările circulației renale odată cu avansarea cirozei hepatice, cea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-1 în ser.
4. Se constată creșterea valorilor E1 ca cel mai marcat vasoconstrictor cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child –Pugh A, B și îndeosebi la pacienții cu clasa Child –Pugh C.
5. Spectrul hormonal al pacienților cu ciroză hepatică este informativ în vederea depistării precoce a tulburărilor funcționale renale, ce ține de factorii vasodilatatori și vasoconstrictori renali.

### **Bibliografie**

1. Edition. New York: Elsevier Biomedical; 1983:87-106.
2. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20:1495-1501.
3. Szabo G, Romics L Jr, Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis*. 2002;6:1045-1066.
4. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-409
5. Afessa B, Kublis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:484-489.
6. Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-676.
7. Salo J, Gines A, Gines P, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;27:645-653.
8. Guevara M, Abecasis R, Jimenez W, et al . Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study [Abstract]; *J Hepatol*. 2002;36(suppl 1):203.

9. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banarez R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121:389-388.
10. Shepke M, Werner E, Biecker E, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;121:289-395.
11. Holt S, Goodier D, Marley R, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999;353:294-295.
12. Holt Fevery J, Van Cutsem E, Nevens F, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol*. 1990;
13. S, Marley R, Fernando B, et al. Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A2 receptor. *Kidney Int*. 1999;55:271-277.
14. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27.
15. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med*. 1999;25:5-14.
16. Wong F. Liver and kidney disease. *Clin Liver Dis*. 2002;6:981-1011.
17. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2005;9:715-32.
18. 2. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest*. 2004;126(5):1598-603
19. 3. Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, Pisani G, Cristiano F. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter*. 2004;155(9):375-89
20. Fevery J., Van Cutsem E., Nevens F. et al. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol*. 1990.

## **EVALUAREA PARAMETRIILOR HEMODINAMICII RENALE LA PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE VIRALE ȘI ETILICE ÎN STADIILE EVOLUTIVE A, B , C DUPĂ CHILD- PUGH**

**Lilia Vlasov**

IMSP SCM „Sfânta Treime” or. Chișinău

Catedra de Medicină Internă N 5 USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *The evaluation of renal hemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis class Child –Pugh A, B and C*

Duplex-Doppler ultrasonography is the most commonly used imaging method, that can be included in the initial diagnostic evaluation of cirrhotic patients. Performing color Doppler ultrasonography in patients with viral cirrhosis we investigated whether the RI is useful in the detection of renal hemodynamic derangement and the diagnosis of functional kidney failure. We measured arterial RI with color Doppler ultrasonography after visualization of renal arteries. It was considered abnormal when higher than 0.70. The objective of the study was to evaluate the early hemodynamic changes in patients with cirrhosis. RI was useful in patients with cirrhosis and ascites for the prognosis of renal complications.

### **Rezumat**

Aprecierea parametrilor vasoconstricției renale la pacienții cu ciroză hepatică are o importanță diagnostică și clinică din mai multe motive. Pacienții cu vasoconstricție renală au o retenție de sodiu mai pronunțată, activitate secretorie a vasopresinei mai crescută și necesită