

2-е место в конкурсе работ по гепатологии за 2012 г. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ДОФАМИН КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ РЕФРАКТОРНОГО АСЦИТА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Федуленкова Л. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Федуленкова Людмила Викторовна

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить влияние дофамина на системную гемодинамику, почечную функцию и прогнозирование течения асцита у больных ЦП.

Материалы и методы: в исследование включено 51 больной с ЦП с нормальным уровнем сывороточного креатинина (средний возраст $54 \pm 3,0$, мужчины 90,3%, женщины 9,7%). Всем больным проведены исследования: определение суточного объема мочи, экскреция натрия с мочой, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), 24-часовое мониторирование АД до и после введения дофамина в дозе 2–3 мкг/кг/мин в течение 4 часов. Увеличение СКФ менее 5% достоверный показатель выраженной внутривенной гипертензии (ВКГ) и развития рефрактерного асцита (увеличение СКФ ≥ 10 –15% — показатель нормы, СКФ < 6 –9 — начальный признак ВКГ). Результаты: у 25 больных (48,5%) на фоне введения дофамина выявлено достоверное увеличение суточного объема мочи ($p = 0,03$), экскреции натрия с мочой ($p = 0,04$), СКФ ($\geq 10\%$, $p = 0,035$), среднего АД ($p = 0,01$). Данная группа имела низкий риск развития рефрактерного асцита ($p = 0,001$). У 20 больных (30,9%) (9 б-х — класс В по Чайлд-Пью, 8 — класс С по Чайлд-Пью) выявлено достоверное увеличение суточного объема мочи и среднего АД, но незначительное повышение СКФ (< 6 –9%, $p = 0,05$). У 6 больных (11,6%) (2 б-х — класс В Чайлд-Пью, 4 б-х — класс С по Чайлд-Пью) зафиксировано: СКФ $< 5\%$, отсутствие достоверного увеличения суточного объема мочи и экскреции натрия с мочой, что означает высокий риск развития рефрактерного асцита в данной группе.

Вывод. Гемодинамический ответ на дофамин является показателем, прогнозирующим течение асцита и риска развития осложнений (рефрактерный асцит, гепаторенальный синдром).

SUMMARY

The aim: To evaluate the effect of acute administration of dophamine on systemic hemodynamic, renal function and control ascities in patients with cirrhosis.

Materials and methods: 51 patients with cirrhosis with normal serum Cr (mean age $54 \pm 3,0$, males 90,3%, females 9,7%) were studied. All patients were measured of urine volume, sodium excretion, glomerular filtration rate (GFR), 24h blood pressure monitoring (BP) before and after dophamine intavenous introduction (2–3 mkg/kg/min during 4 hours). Using receiver operating characteristic curve analysis, a increase of GFR $< 5\%$ was the best value to predict refractor ascities (increase GFR ≥ 10 –15% is normal, GFR < 6 –9% — is initial sing of interglomerule's hypertension). Results: 25 patients (48,5%) had a significant increase a urine volume ($p = 0,03$), sodium excretion ($p = 0,04$), GFR (by $\geq 10\%$, $p = 0,035$), mean artery pressure ($p = 0,01$) after dophamine introduction. This group had a lower risk of developing refractor ascites ($p = 0,001$). 20 (30,9%) patients (9 patients — class B Child-Pugh, 8 patients — class C Child-Pugh) had demonstrated a authentic increase a urine volume and mean artery pressure, but low increase GFR (by < 6 –9%, $p = 0,05$). GFR $< 5\%$ was in 6 (11,6%) patients (2 pts — class B Child-Pugh, 4 pts — class C Child-Pugh) and urine volume did not change, that means high risk of development of a refractory ascites in the given group.

Conclusions. The acute hemodynamic response to dophamine can be used to predict current of ascites and the risk of refractory ascites

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Прогноз жизни больных ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых асцит занимает одно из ведущих мест.

Показатель 2-летней выживаемости у больных циррозами с асцитом, которые поддаются диуретической терапии, составляет всего 50% (Ш. Шейлок, Д. Дули, 1997 г.), а из числа резистентных к медикаментозной терапии только 50% выживают в течение 6 месяцев. В связи с чем в настоящее время большое значение уделяется поиску новых подходов к прогнозированию продолжительности жизни больных циррозом печени с асцитом.

Известно, что в формировании асцита при циррозе печени играют роль множество факторов, главными из которых являются: портальная гипертензия, нарушение нейро-гуморального фона с развитием гемодинамических нарушений. Генерализованная вазодилатация приводит к увеличению сердечного выброса и уменьшению сосудистого сопротивления. Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя приводит к снижению эффективного ОЦК, гипотонии. Развитие последней ведет к активизации РААС с развитием вазоконстрикции почечных сосудов, высвобождению натрийуретического фактора, что приводит к уменьшению экскреции натрия и воды. Таким образом, в развитии осложнений отечно-асцитического синдрома ведущую роль играет гиперкинетический тип кровообращения и функциональное состояние почек.

Основным показателем состояния функции почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время СКФ может определяться несколькими способами, но наиболее распространенный по клиренсу креатинина, который лучше определять, исходя из суточной экскреции и нормализовать к поверхности тела, равной 1,73 кв. метра.

Однако самым точным исследованием определения СКФ является методика с индикаторами (инулином, иоталаматом), но, в связи с трудностями исследования и большой стоимостью, она не нашла широкого распространения в практике. Альтернативам клиренс-методам является расчет СКФ по легко измеряемым формулам, предложенным в конце 70-х годов, которые учитывают не только креатинин плазмы, но и возраст, пол и вес.

В то же время, при исследовании больных циррозом печени необходимо учитывать ряд факторов (снижение синтеза креатина, снижение метаболизма мышц, на результат исследования сывороточного креатинина влияет гипербилирубинемия), которые способствуют занижению показателя сывороточного креатинина и соответственно завышению истинных значений СКФ. В исследовании Клайсека и соавторов в 2003 г. была проведена сравнительная оценка СКФ, измеренная различными методами. Выявлено, что различие данного показателя значительно варьирует в зависимости от метода

измерения. Так разница между измерением СКФ по клиренсу иоталамата и математического расчета по Кокрофту — Голту составила около 32%. (рис. 1).

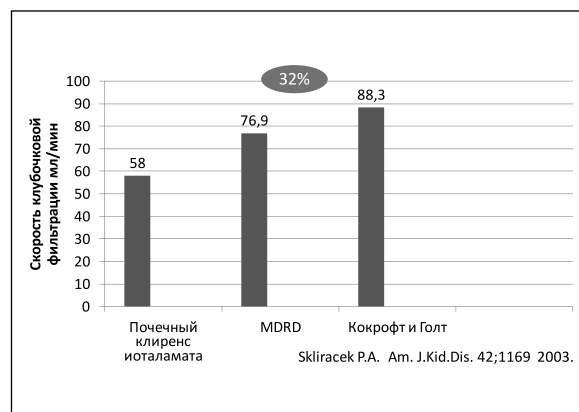


Рис. 1. Сравнительная оценка СКФ у больных циррозом.

При коррекции основных патогенетических изменений, которые лежат в основе механизма асцита, мы можем добиться успеха в ведении и предотвращении развития осложнений, таких как рефрактерный асцит, гепаторенальный синдром. К группе таких препаратов относят вазоконстрикторы.

Мы предлагаем использовать один из вазоконстрикторов — дофамин в качестве диагностической пробы раннего выявления ВКГ, которая лежит в основе развития осложнений асцита. Дофамин — катехоламин, который в малых дозах (2–3 мкг/кг/мин) улучшает почечный кровоток, влияя на β -адренорецепторы, что приводит к снижению сопротивления почечных сосудов и повышению фильтрации в почках. До настоящего времени не проводилось исследований по использованию дофамина в качестве диагностической пробы по контролю за асцитом и его осложнений у больных. В результате введения дофамина за счет активизации α -адренорецепторов происходит учащение ЧСС и повышение АД, увеличение периферического сопротивления сосудов, улучшение почечного кровотока и экскреции натрия.

В настоящее время нет исследований по использованию дофамина в качестве диагностической пробы по контролю за асцитом и его осложнений.

Таким образом, представляет интерес дальнейшее изучение влияния дофамина на почечный кровоток у больных циррозом печени с целью прогнозирования течения отечно-асцитического синдрома и эффективности диуретической терапии.

Цель работы — оценить влияние дофамина на системную гемодинамику, почечную функцию и прогнозирование течения асцита у больных ЦП.

Задачи:

1. Оценить функциональное состояние почек и натриевого дисбаланса у больных циррозом печени с помощью диагностической пробы с дофамином у больных циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
Показатели	Больные (n=51)	
Возраст	54±3	
Пол (мужчины/женщины)	45/9	
Этиология		
Алкогольный	59,7%	
С-вирусный	4,4%	
В-вирусный	1,2%	
Сочетанной (вирусный+алкогольный)	34,7%	
Чайлд-Пью (баллы)	9,8	
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	78,7 8,5	
Натрий сыворотки (ммоль/л)	139,0 0,9	
Экскреция натрия с мочой (ммоль/сутки)	136,7 33,7	
Билирубин сыворотки (мкмоль/л)	78,6 4,5	
МНО	1,45	

Рис. 2. Основные клиничко-лабораторные показатели обследуемых больных.



Рис. 3. Дизайн обследования больных.

2. Установить взаимосвязь между характером функциональных изменений почек, показателями артериального давления и степенью печеночно-клеточной недостаточности у больных циррозом печени.

3. Определить риск развития рефрактерного асцита в зависимости от ответа на введение дофамина у больных циррозом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 51 больной ЦП с нормальным уровнем сывороточного креатинина (средний

возраст $54 \pm 3,0$, мужчины 90,3%, женщины 9,7%). При изучении этиологии больные алкогольным ЦП составили 59,7%, С-вирусной — 4,4%, В-вирусной — 1,2%, сочетанной — 34,7% (рис. 2).

Критериями включения больных в исследование были наличие: цирроза печени установленной этиологии: алкогольной, вирусной, смешанной различной степени тяжести; портальной гипертензии, подтвержденной результатами ультразвукового исследования. Критериями исключения являлись больные с хронической почечной недостаточностью, острой и хронической сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью, онкологическими

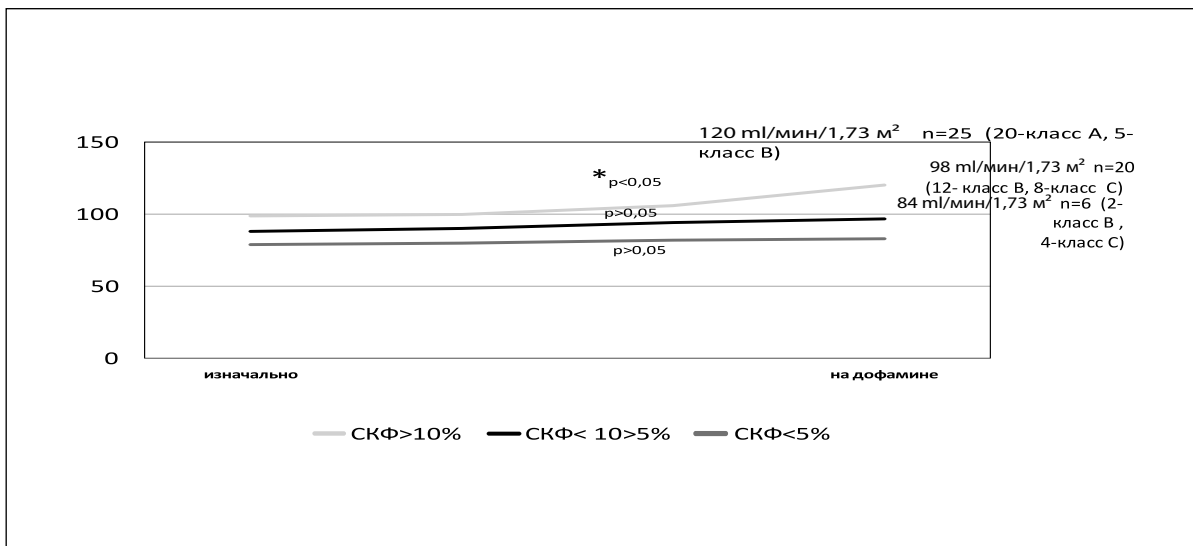


Рис. 4. Динамика СКФ у больных ЦП до и после введения дофамина.

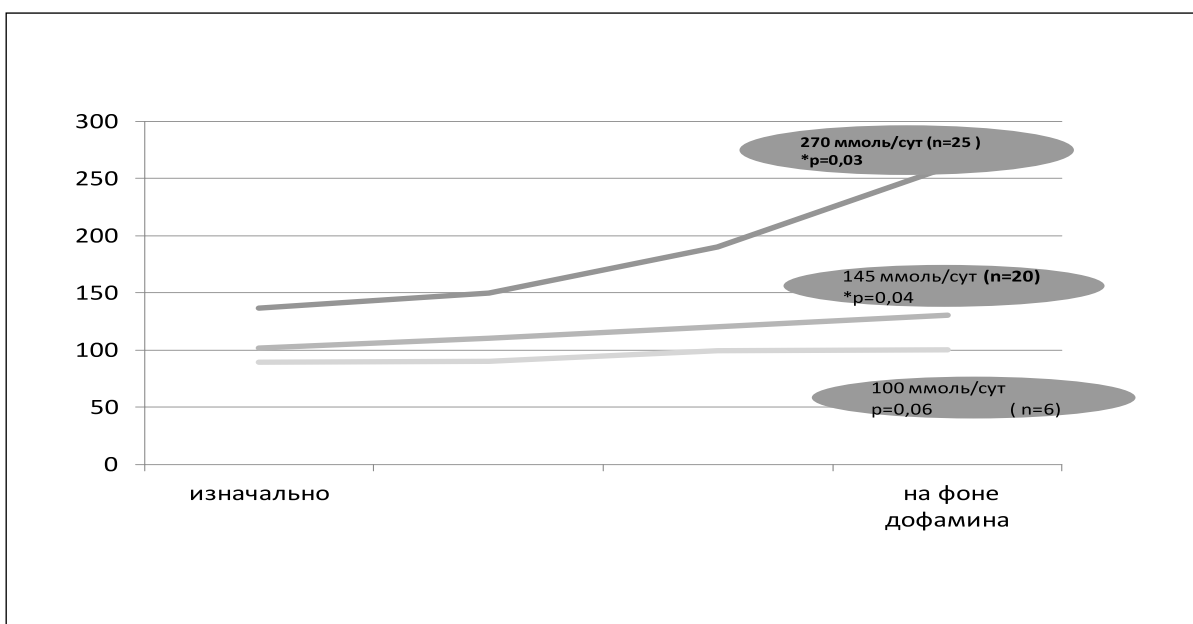


Рис. 5. Динамика экскреции натрия до и на фоне введения дофамина у больных ЦП.

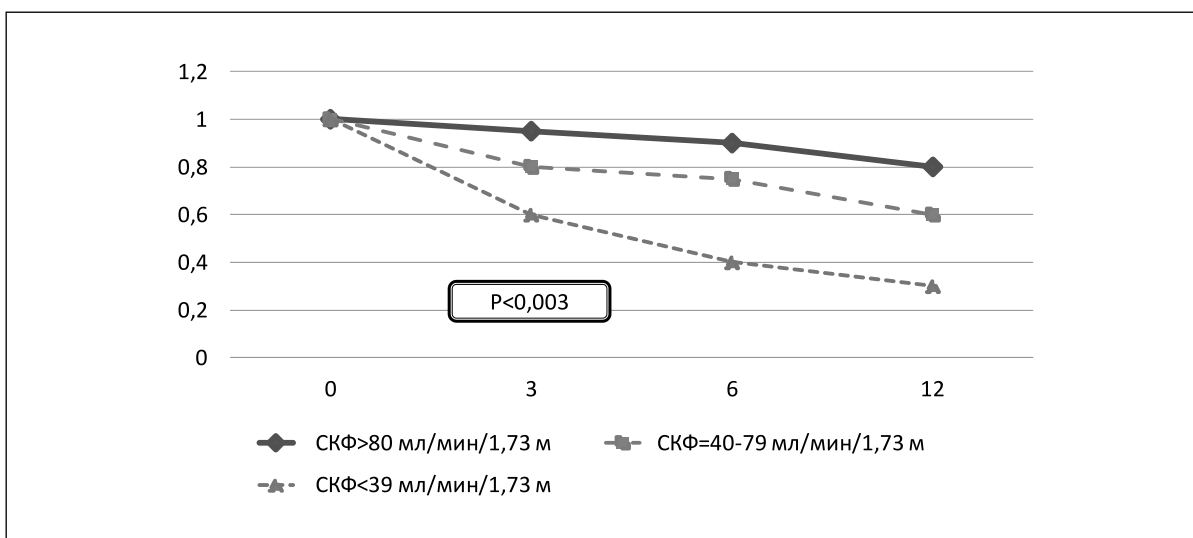


Рис. 6. Риск развития рефрактерного асцита у больных ЦП в зависимости от СКФ.

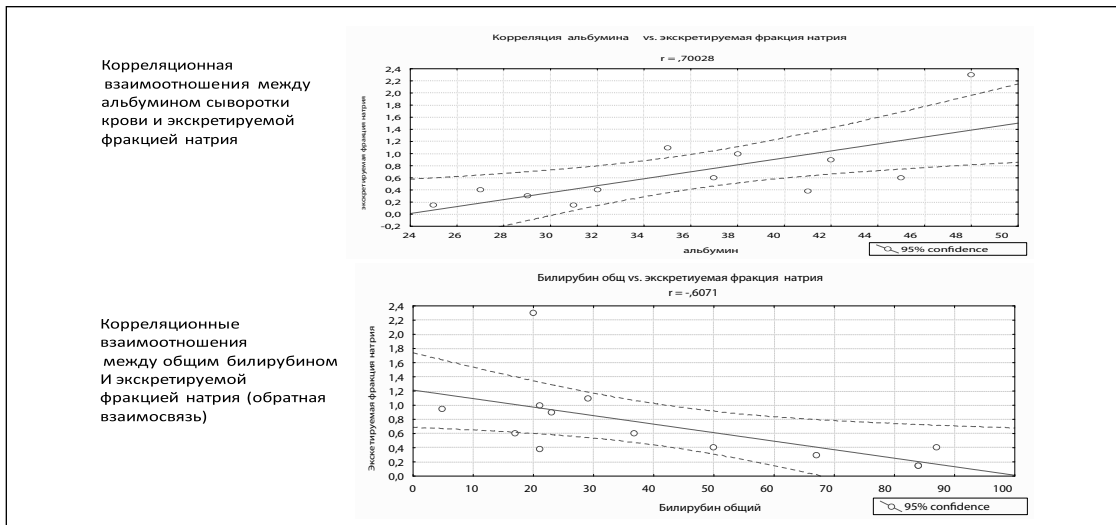


Рис. 7. Коррекционные взаимосвязи между основными функциональными почечными и печеночными показателями у больных ЦП.

заболеваниями, психическими заболеваниями, сахарным диабетом, гепаторенальным синдромом. Критериям включения отвечал 51 больной ЦП.

Обследуемые больные были разделены на три группы в зависимости от степени печечно-клеточной недостаточности по классификации Чайлд-Пью.

Всем больным проведены исследования: суточный объем мочи, экскреция натрия с мочой, скорость клубочковой (СКФ) по клиренсу креатинина, 24-часовое мониторирование АД. Данные исследования проводили до и на фоне введения дофамина в дозе 2–3 мкг/кг/мин в течение 4 часов. Прирост КФ на фоне введения дофамина, выраженный в процентах, является основным параметром развития ВКГ. Увеличение СКФ менее 5% достоверный показатель выраженной внутриклубочковой гипертензии и развития (увеличение СКФ ≥ 10 –15% — показатель нормы, СКФ < 6–9% — начальный признак внутриклубочковой гипертензии (рис. 3).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ «Statistika 6» и Биостат. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 25 больных (48,5%) на фоне введения дофамина выявлено достоверное увеличение СКФ ($\geq 10\%$, $p = 0,035$), что говорит об отсутствии нарушений почечной гемодинамики. У 20 больных (30,9%) (12 6-х — класс В по Чайлд-Пью, 8 — класс С по Чайлд-Пью) выявлено незначительное повышение СКФ (< 6–9%, $p = 0,05$), что говорит о начальных признаках развития внутрипочечной гипертензии в данной группе. У 6 больных (11,6%) (2 6-х — класс В Чайлд-Пью, 4 6-х — класс С по Чайлд-Пью) отмечалось повышение СКФ менее, чем на 5%, что говорит о выраженных нарушениях почечного кровотока (рис. 4).

При изучении фильтрационной функции почек выявлено: у 25 больных (48,5%) на фоне введения дофамина достоверное увеличение суточного объема мочи ($p = 0,03$), экскреции натрия ($p = 0,04$), у 20 больных (30,9%) (12 6-х — класс В по Чайлд-Пью, 8 — класс С по Чайлд-Пью) выявлено достоверное увеличение суточного объема мочи и у 6 больных (11,6%) (2 6-х — класс В Чайлд-Пью, 4 6-х — класс С по Чайлд-Пью) зафиксировано отсутствие увеличения суточного объема мочи и экскреции натрия, что говорит о выраженных нарушениях фильтрации в почках.

При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев больные с уровнем СКФ более 80 мл/мин имели низкий риск развития рефракторного асцита, тогда как при снижении СКФ ниже 40 мл/мин через 6 месяцев отмечалось достоверное развитие осложнения в 50% случаев (рис. 6).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между основными функциональными почечными показателями, параметрами артериального давления и состоянием функции печени. В первой группе корреляций выявлены взаимосвязи: между САД и уровнем экскретируемого натрия ($r = 0,79$; $p = 0,014$); достоверная корреляционная взаимосвязь выявлена между ФПР и ДАД ($r = 0,68$; $p < 0,01$). Данные корреляционного анализа указывают на выраженную зависимость уровня артериального давления и почечного кровотока. Во второй группе корреляционных взаимосвязей между показателями функционального состояния печени и почек выявлено: корреляция между сывороточным альбумином и ФПР ($r = 0,64$, $p = 0,045$); между ОСК ВВ и уровнем экскретируемого натрия ($r = 0,69$, $p = 0,02$); между уровнем сывороточного альбумина и ЭФ натрия ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Данные корреляционные исследования показывают зависимость функционального состояния почек от степени печечно-

Взаимосвязь между показателями АД и СКФ у больных ЦП

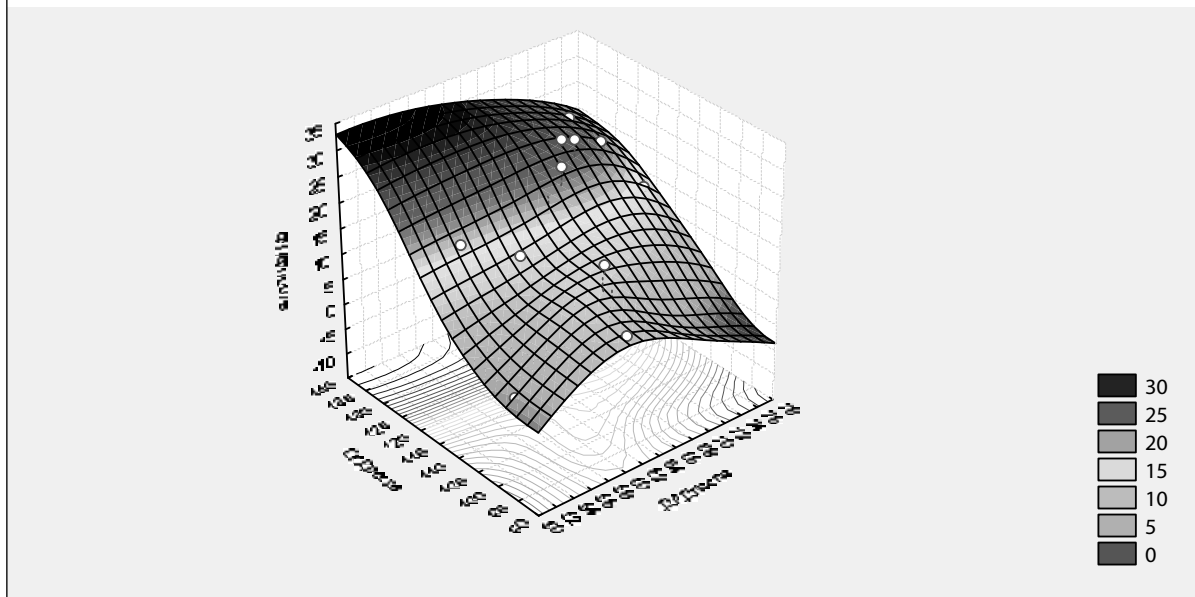


Рис. 8. Взаимосвязь между показателями гемодинамики и СКФ у больных ЦП.

клеточной недостаточности у больных циррозом печени (рис. 7).

При изучении взаимосвязи АД и показателей СКФ выявлена прямая корреляционная зависимость. Наиболее низкие значения СКФ диагностированы при следующих параметрах: САД < 115 мм р. ст., ДАД < 50 мм. рт. ст. (рис. 8).

ВЫВОДЫ

1. Гемодинамический ответ на дофамин является показателем, прогнозирующим течение асцита и риска развития осложнений (рефракторный асцит, гепаторенальный синдром). Снижение скорости клубочковой фильтрации менее, чем на 5% на фоне введения дофамина выявлено у больных при циррозе печени класса В и С по Чайлд-Пью в 11,6% случаев, что означает высокий риск развития рефракторного асцита в данной группе. У 48,5% больных (ЦП класс А и В по Чайлд-Пью) на фоне введения дофамина выявлено достоверное увеличение экскреторной фракции натрия ($p = 0,04$), СКФ ($\geq 10\%$, $p = 0,035$), что говорит о низком риске развития рефракторного асцита.

2. Степень нарушения функционального состояния почек у больных циррозом печени находится в прямой зависимости от показателей артериального давления (корреляция между САД и СКФ: $r = 0,8$, $p = 0,014$; между ФПР и ДАД: $r = 0,62$, $p = 0,009$), степени нарушения белково-синтетической функции печени (корреляция между уровнем сывороточного альбумина и СКФ: $r = 0,64$, $p = 0,045$).

3. Риск развития рефракторного асцита у больных ЦП в течение 12 месяцев возрастает до 99% при снижении СКФ менее 39 мл/мин.

Практические рекомендации.

1. С целью повышения качества диагностики, прогнозирования течения цирроза печени рекомендуется проводить комплексное обследование больного с оценкой функционального состояния почек (клубочковая фильтрация, экскретируемая фракция натрия, ФПР) и показателей артериального давления.

2. Всем больным ЦП с асцитом рекомендуется проводить диагностическую пробу с дофамином с целью оценки функционального состояния почек и прогнозирования развития рефрактерного асцита.