

ВЛИЯНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И УРОВНЯ БИЛИРУБИНЕМИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ

М.Д.Кашаева, А.В.Прошин, Л.Г.Прошина, К.В.Гаврилова

IMPACT OF ALKALINE PHOSPHATASE AND BILIRUBINEMIA LEVELS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

M.D.Kashaeva, A.V.Proshin, L.G.Proshina, K.V.Gavrilova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kashaevamrd@mail.ru

Изучено морфофункциональное состояние почек у 219 больных с внутрипеченочными холестазисами, установлена зависимость от уровня билирубинемии и щелочной фосфатазы, а также методов консервативного лечения. При оценке исходных данных зависимости функциональных показателей почек от уровня содержания билирубина выявлена различная регрессионная зависимость от прямой фракции и общего билирубина. Комплексная предоперационная подготовка позволила снизить, улучшить или стабилизировать морфофункциональные показатели почек к моменту операции, нормализовать их к моменту выписки у больных с хроническими гепатитами низкой активности, значительно улучшить у 88-90% пациентов при хронических гепатитах умеренной активности. Доказано, что проведенная комплексная консервативная терапия привела к стабилизации функции почек и способствовала лучшей переносимости операций на фоне улучшения функций печени.

Ключевые слова: *внутрипеченочные холестазисы, комплексная консервативная терапия, морфофункциональное состояние почек*

The morphological and functional state of the kidneys in 219 patients with intrahepatic cholestasis was studied, and the dependence on the level of bilirubinemia and alkaline phosphatase, as well as conservative treatment methods, was established. Various types of regression dependence on direct fractions and total bilirubin were revealed. Comprehensive preoperative preparation allows to reduce, improve, or stabilize morphofunctional indicators that improve the condition of patients with low-intensity chronic hepatitis, improve the condition in 88–90% of patients with moderate hepatitis. It was proved that the conducted complex conservative therapy led to the stabilization of renal function, and contributed to better tolerance of operations against the background of improved liver function.

Keywords: *intrahepatic cholestasis, complex conservative therapy, morphofunctional state of the kidneys*

Введение

Печень и почки — взаимодействующие органы, имеющие общую иннервацию и лимфообращение. При хронических диффузных поражениях печени вследствие снижения антитоксической функции органа значительное количество токсических веществ проходит через почки, что отрицательно сказывается на их морфофункциональном состоянии [1,2]. Механизм поражения почек при холестазе обусловлен токсическим действием выделяемого через гломерулярную мембрану конъюгированного билирубина, так как непрямой билирубин, связанный с альбумином плазмы, практически не фильтруется, а скапливается в интерстиции, нарушая функцию канальцев, что способствует деструкции сосочковой зоны [1,3,4]. При запущенных формах механической желтухи билирубин является толчком задержки натрия во внеклеточной жидкости и вследствие нарушения процессов диффузии он вытесняет калий из клетки, что приводит к значительной потере его с мочой и, следовательно, отрицательно сказывается на морфофункциональном состоянии почек [5]. Летальность среди больных острой почечной недостаточностью на фоне желтухи составляет 57%, а без нее — 42% [1,3,6].

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение и анализ морфофункционального состояния почек, а также результатов лечения у 219 больных с внутрипеченоч-

ными холестазисами, находившихся на лечении в НОКБ и ЦГКБ Великого Новгорода. Возраст больных — от 16 до 74 лет. Трудоспособная группа 25-60 лет составила 75,5%. Мужчин было 33%, женщин — 67%. Из них 95 поступили с хроническим активным гепатитом (ХАГ), 124 — с активным циррозом печени (АЦП), осложненным холестазом. Продолжительность заболевания составила от 3 до 13 лет. В том числе до 1 года — 20,9%, до 3 лет — 35,1%, до 5 лет — 27,5%, и свыше 5 лет — 16,5%.

Всем пациентам производили анализ крови с определением тромбоцитов по Фонию. Показатели системы гемостаза включали: определение протромбинового индекса по Qwic в модификации Туголукова, толерантность плазмы к гепарину по Сигту, концентрацию фибриногена по Рутберг, фибринолитическую активность (по Сигту—Дукерту) и фибринолитическую активность (по Kowalsky и соавт.), гематокрит на центрифуге «Adamson». Функциональное состояние печени оценивалось по результатам биохимических исследований крови. Определяли концентрацию в крови общего и прямого билирубина (по Йендрашеку), аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспаратаминотрансферазу (АСТ) (по Райтману—Френкелю), щелочную фосфатазу (тестовый Био-Лак Тест Zachtma, Brno), общего белка (фотокалориметрией) и белковых фракций (электрофорезом на бумаге), мочевины диацилмонооксидным методом, остаточный азот. Вышеперечисленные исследования выполнены всем больным.

Для исследования функций почек определяли общий анализ мочи, проводили пробу Реберга—Тареева. Размеры печени, селезенки и почек, структуру и степень их плотности определяли с помощью ультразвукового исследования («Combizone» 320-5, Австрия), которое было проведено всем больным.

Клинико-инструментальные данные обрабатывались классическими для медико-биологических работ способами с применением критериев параметрической и непараметрической статистики.

В этой работе мы провели анализ влияния уровня билирубинемии в зависимости от корректирующей терапии на функцию почек. Комплексная консервативная терапия включала в себя, мембранотропную, дезагрегантную, детоксикационную, белково-заместительную терапии, введение полиэлектролитных растворов, поляризирующих глюкозо-инсулинокалиевых смесей, гепатотропную иммуностимулирующую витаминотерапию. В мембранотропную терапию входят: α -токоферола ацетат (200–300 мг внутримышечно, как антиоксидант действующий на уровне мембранного бислоя; эссенциале (10,0 мл на 200 мл 0,5% раствора глюкозы внутривенно, капельно), свежезамороженная плазма (200–300 мл 2–3 раза

в неделю). Назначали аскорбиновую кислоту как внутриклеточный антиоксидант по 1500–2000 мг в сутки, дробно, внутривенно. В связи с резко выраженным холестазом (билирубин выше 100 ммоль/л) 20 больным с активным циррозом печени назначали гептрал по 5 мг на 100 мл 5% р-ра глюкозы внутривенно, капельно в течение недели, а затем еще 2 недели по 5 мг внутримышечно. Последующие 2 недели больные получали его перорально по 1 таблетке 3 раза в день. Аналогичным 7 больным с ХАГ с выраженным кожным зудом в дополнение к проводимой терапии добавляли холестерамин, сорбитол.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования гомеостаза показали наличие более выраженной диспротеинемии у больных АЦП. Для больных с внутрипеченочными холестазом характерна гипербилирубинемия более 100 ммоль/л, с небольшим превалированием прямого билирубина. В 4,5-5 раз выше нормы содержание щелочной фосфатазы (ЩФ), тогда как трансаминазы — в пределах двух (ХАГ), трех (АЦП) норм. Иначе говоря, у этих больных имеет место превалирование холестаза над цитолитическими процессами в печени (см. табл.).

Изменение функций почек в зависимости от уровня билирубинемии и длительности комплексной консервативной терапии печеночных холестазов

Показатели		Уровень билирубинемии	7-10 дней				3-6 недель	
			ХАГ		АЦП		ХАГ	АЦП
			До	После	До	После	После	После
Билирубин мкмоль/л	общий	> 100 <i>n</i> = 95/124	148,6 6,2 105-193	128,8 5,5 62-153	162,0 8,2 110-432	108,0 2,4 32-193	68,0 3,5 56,2-125	62,0 2,8 34-122
	прямой		114,8 3,8 78-166	68,6 2,8 38-120	130,6 4,8 82,4-236	69,8 5,0 18,8-151,2	50,0 3,6 36-112	50,2 2,2 18-115
Проба Реберга	суточный диурез мл		1000,0 12,2 800-1900	1180,0 18,8 900-1300	991,0 13,2 800-1170	1150,0 16,0 900-1250	1180,0 20,0 900-1300	1200,0 32,5 900-1300
	клубочковая фильтрация, мл/мин		70,7 1,8 62-75,5	72,2 2,2 68-192	69,0 1,7 52-76	64,5 3,8 56,8-75,0	89,8 2,5 69-96	79,5 2,6 69-85
	канальцевая реабсорбция, %		98,0 0,1 97,8-98,4	98,2 0,1 98,0-98,5	97,6 0,1 96,6-98,2	98,0 0,6 97,2-98,8	98,5 0,3 97,6-99	98,5 0,3 97,5-99
Билирубин мкмоль/л	общий	100 и < <i>n</i> = 95/124	67,2 8,2 28-100	70,2 0,6 18-86	72,4 6,8 39-105	79,9 2,4 20-85,8	28,0 2,4 15,6-32,5	23,0 2,5 15-28
	прямой		35,2 6,5 18-67,6	32,6 5,5 18-62	40,3 4,7 10-81	29,5 2,7 10-55	16,2 1,3 10-22,2	15,5 1,8 10-21,4
Проба Реберга	суточный диурез, мл		1050,0 22,5 1000-1200	1380,0 20,8 1050-1420	1100,0 35,5 900-1200	1300,0 22,2 1000-1450	1400,0 22,0 1200-1500	1400,0 20,0 1200-1500
	клубочковая фильтрация, мл/мин		80,2 2,0 72-84	76,6 2,2 73,2-80	79,2 1,2 22-85	80,0 1,8 30,8-96,0	92,8 1,8 72-112	89,2 1,6 700-105
	канальцевая реабсорбция, %		99 0,2 98,2-98,8	99	98,5 0,2 98,2-98,8	99	99	99

Примечание. 95/124 — в числителе число больных ХАГ, в знаменателе — АЦП

Обращает на себя внимание повышение холестерина у больных АЦП, повышение лецитина и бета-липопротеидов в обеих группах, что свидетельствует об изменении структуры и свойств клеточных мембран, в том числе эритроцитов, а следовательно, и нарушение микроциркуляции, как органной, так и тканевой.

Как видно из таблицы, у больных АЦП с гипербилирубинемией комплексное лечение включало гептрал. Уже через неделю при применении гептрала содержание билирубина снизилось в 1,5 раза, а через 3-6 недель — в 2,6 раза (см. табл.). Более значимого улучшения у больных этой группы удается достичь через 40-45 дней лечения.

Применение холестерина и сорбитола у больных ХАГ значительно уменьшило кожный зуд, но билирубинемия в первые 7-10 дней значимо не снизилась. Клубочковая фильтрация у больных ХАГ улучшилась через 3-6 недель; при АЦП в среднем достигла нижнего уровня нормы. Умеренно повысился суточный диурез.

При билирубинемии 100 мкмоль/л и ниже комплексная терапия способствовала значительному улучшению или нормализации функции почек.

Показатели как гемодинамики, так и гомеостатического наибольшие изменения подвержены при хроническом активном гепатите и в меньшей мере — при гепатитах низкой и умеренной активности. Ввиду этого проведен статистический анализ влияния таких гомеостатических показателей, как щелочная фосфа-

таза и уровень билирубинемии на функции почек. Проведенный анализ (рис.1) показал, что 7-10-дневное лечение недостаточно для коррекции как функции почек, так и щелочной фосфатазы. Очевидно, необходим более длительный курс лечения.

Как видно из данных, приведенных на рис.1, объем мочи максимально увеличился на 7-10 день лечения со стабилизацией объемных показателей к 3-6 неделе. Одновременно отмечено значительное снижение щелочной фосфатазы с максимумом на 3-6 неделях. В отмеченный период лечения достигнут минимальный интерквартильный размах за счет уплотнения коридора Гаусса. Незначительные выбросы в зоне нижней квартили статистического значения не имеют. В данном случае на высокую плотность Гаусса указывает центральное расположение медианы. Одновременно происходит умеренное восстановление клубочковой фильтрации к 7-10 дню с тенденцией к снижению нижней квартили за счет перемещения к ней медианы на 3-6 неделях. У отдельных больных стабилизации не наблюдается за счет статистического учета отдельных выбросов. Канальцевая реабсорбция практически не меняется на всем периоде лечения, за исключением отдельных больных.

Таким образом, приведенные данные указывают на необходимость продления лечения до 3-6 недель.

На 7-10 день консервативной терапии максимальный объем мочи отмечен при оценке показателя клубочковой фильтрации, обусловленной снижением содержания щелочной фосфатазы в плазме крови.

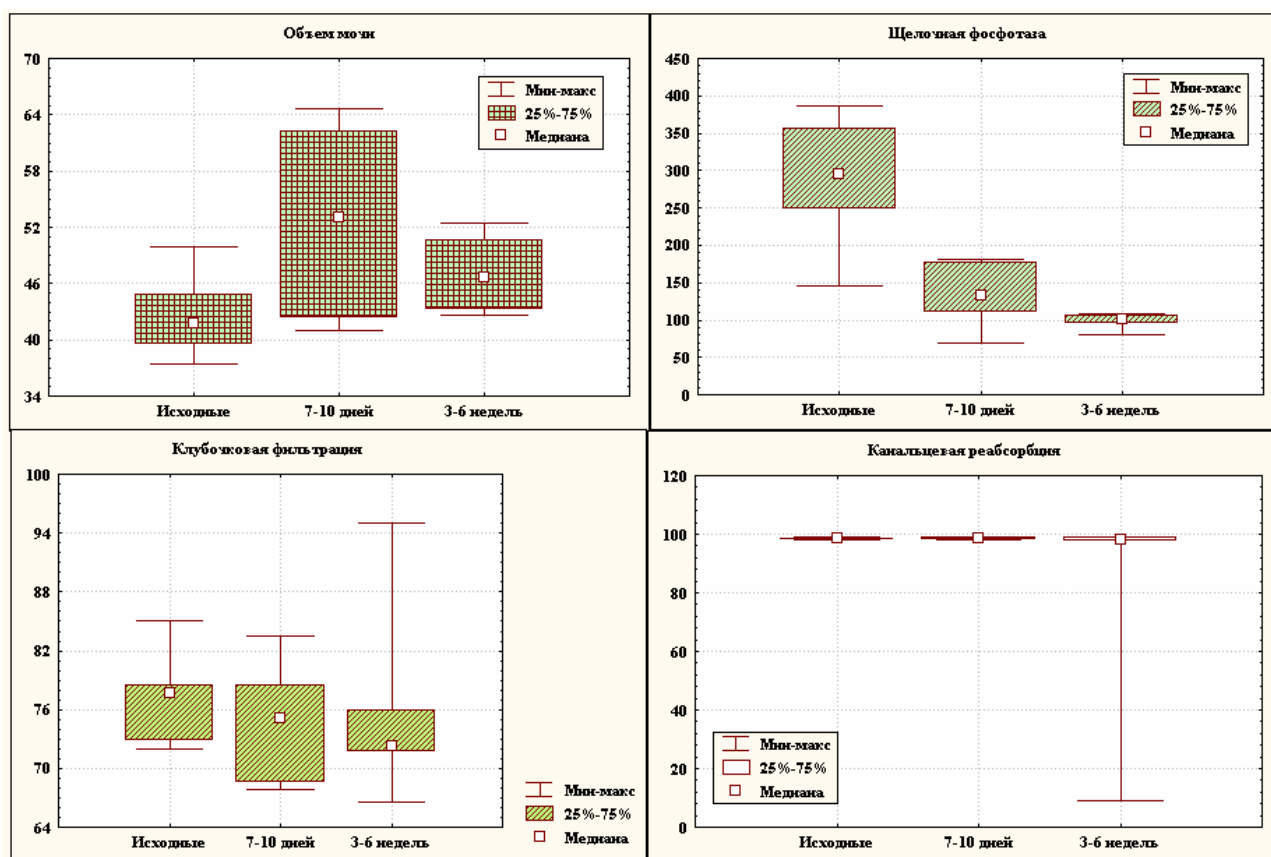


Рис.1. Характеристика функциональных показателей почек в зависимости от длительности предоперационной подготовки у больных с хроническим активным гепатитом

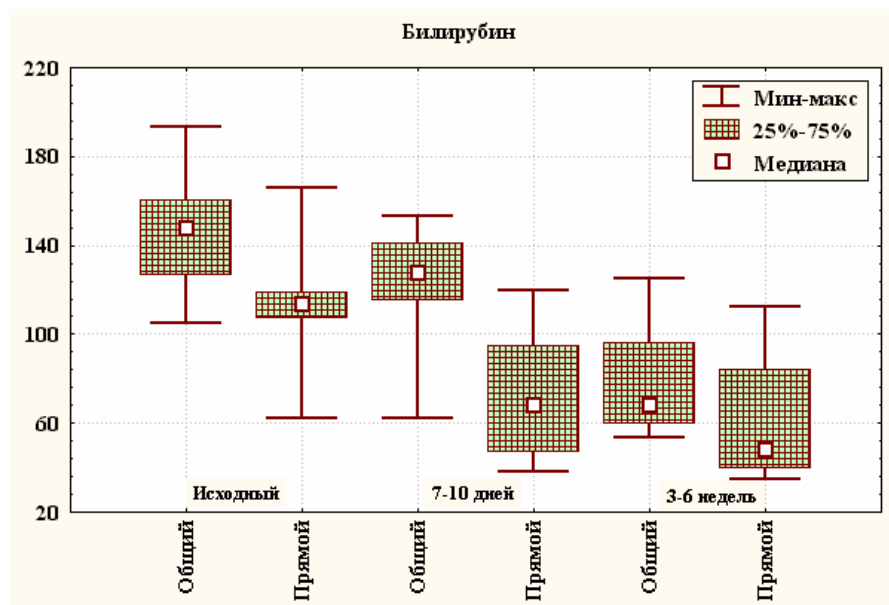


Рис.2. Характеристика динамики изменения гипербилирубинемии в процессе комплексной консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

Дальнейший курс консервативной терапии до 3-6 недель способствует увеличению объема мочи не только за счет улучшения клубочковой фильтрации, но и восстановления канальцевой реабсорбции при нормализации содержания щелочной фосфатазы.

Щелочная фосфатаза определяет величину клубочковой фильтрации путем воздействия на микроциркуляторную зону почек.

Как видно из представленных на рис.2 данных, при гипербилирубинемии при исходных показателях отмечен значительно более низкий уровень доли прямого билирубина по сравнению с долей непрямого билирубина. Подобные различия затрагивают не только величину медианы, но и показатели верхней и нижней квантили. Показатель непрямого билирубина

более плотный за счет уплотнения зоны коридора Гаусса.

В процессе консервативного лечения резко увеличился объем выделяемой мочи (рис.3). Однако даже после 3-6 недель консервативной терапии он не достиг оптимальных величин.

При оценке функциональной способности почек (рис.4) выявлено, что на фоне гипербилирубинемии снижена как клубочковая фильтрация, так и канальцевая реабсорбция. Однако на 3-6 неделе наблюдается увеличение как верхней, так и нижней границы коридора Гаусса при клубочковой фильтрации. Наиболее значительные изменения в сторону увеличения как статистических, так и нормативных параметров отмечаются при оценке канальцевой реабсорбции

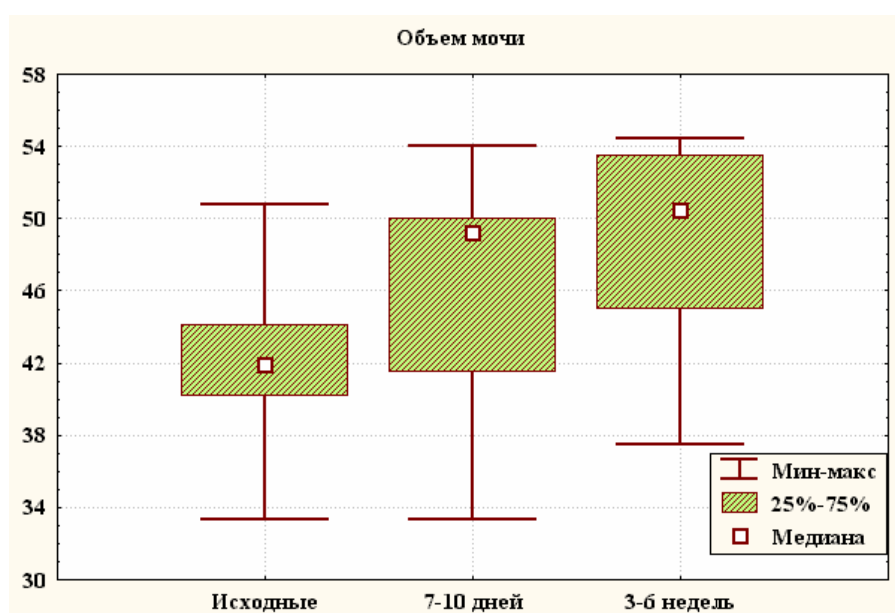


Рис.3. Характеристика объема выделяемой мочи после консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

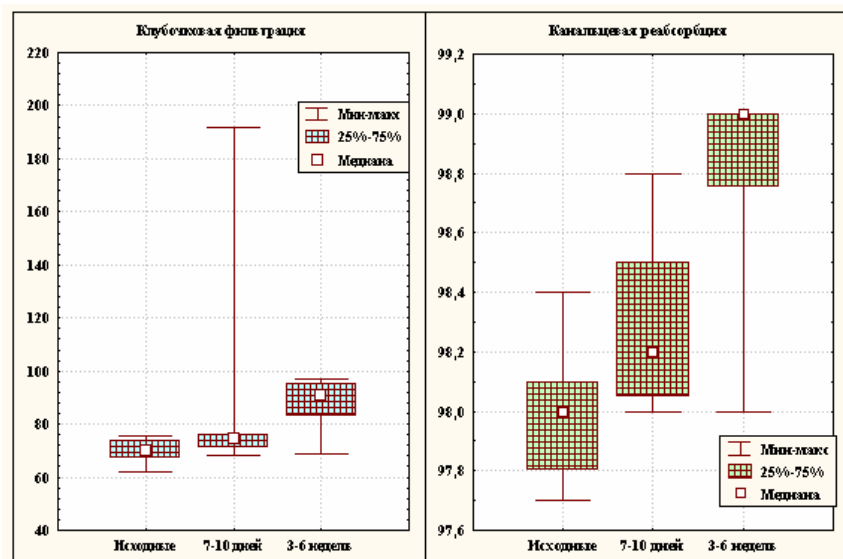


Рис.4. Характеристика функциональных показателей почек после консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

достигающих максимума на 3-6 неделях. Наличие отдельных выбросов в зоне нижней квартили не имеют статистической закономерности.

При оценке исходных данных зависимости функциональных показателей почек от уровня содержания билирубина выявлена различная регрессионная зависимость от прямой фракции и общего билирубина. Так, рассматривая итоги корреляционно-регрессионного анализа, выявлено, что при прямой фракции билирубина зависимость в 3 раза превышает параметры, чем при общем билирубине, что приводит к снижению клубочковой фильтрации в 2 раза. Данная закономерность может быть объяснена тем, что прямой билирубин обладает большей проникающей способностью через микроциркуляторное русло почек, повреждая его. Непрямая фракция билирубина, связанная с белком, накапливается в интерстиции, больше влияя на канальцевую реабсорбцию. Отме-

ченный факт способствует задержке натрия в организме и повышению выделения калия с мочой.

В процессе консервативного лечения на 7-10 день отмечено резкое увеличение канальцевой реабсорбции в 3 раза за счет повышения прямой и снижения непрямой фракции (в 5 раз) общего билирубина. Это приводит к резкому увеличению клубочковой фильтрации. Данный процесс возможен только при рассмотрении объемов выделяемой мочи в качестве группирующей величины.

На 3-6 неделях консервативной терапии на фоне снижения как общего, так и прямого билирубина отмечается восстановление канальцевой реабсорбции и улучшение клубочковой фильтрации, однако полного восстановления последней не происходит. Согласно регрессионно-корреляционному уравнению при увеличении канальцевой реабсорбции в 3,5 раза клубочковая фильтрация практически не изменилась ($P > 0,05$).

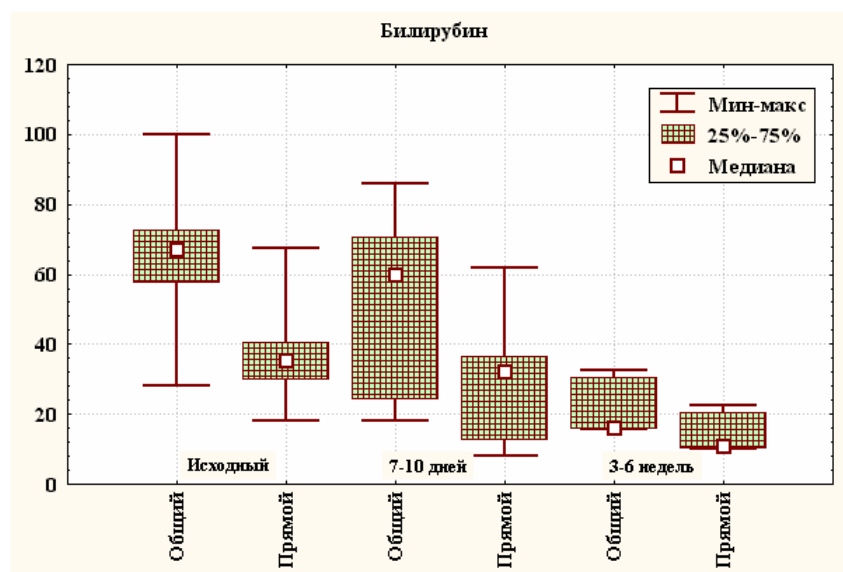


Рис.5. Характеристика динамики изменения билирубинемии ниже 100 мкмоль/л в процессе комплексной консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

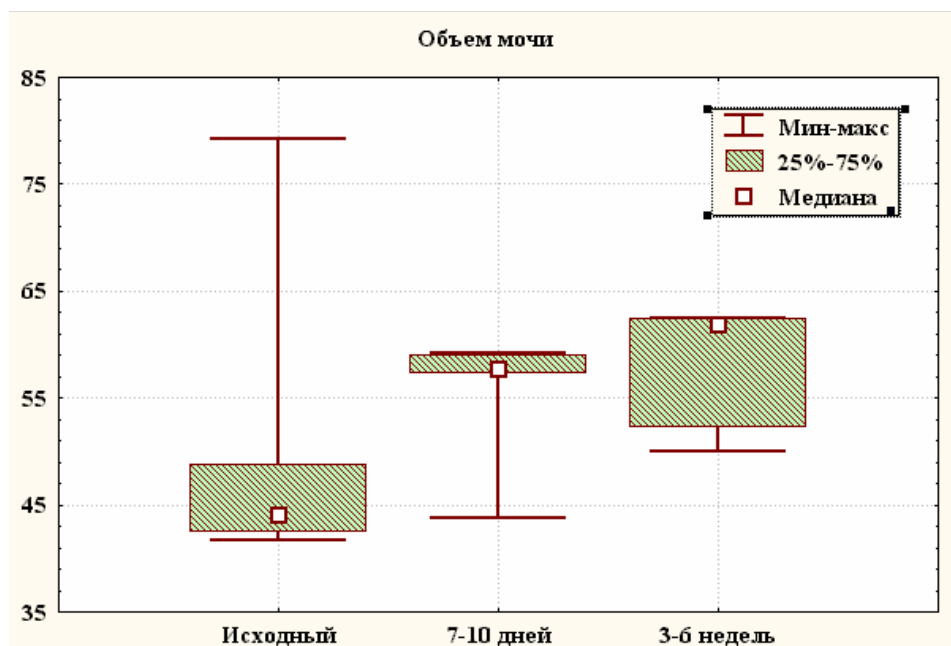


Рис.6. Характеристика динамики изменения объема мочи при билирубинемии ниже 100 мкмоль/л в процессе комплексной консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

При оценке уровня билирубинемии ниже 100 мкмоль/л у больных с хроническим активным гепатитом (рис.5) выявлено наиболее оптимальное соотношение фракций билирубина.

В процессе консервативного лечения через 7-10 дней отмечено значительное возрастание границ интерквартильного размаха, как при прямой, так и при непрямой фракциях. На 3-6 недель происходит перемещение плотности Гаусса в зону нижней квантили за счет смещения медианы.

При оценке объема выделяемой мочи (рис.6) отмечено его наиболее значительное увеличение только на 3-6 неделях до уровня нормальных величин.

Этот процесс происходит в основном за счет увеличения клубочковой фильтрации в данный период наблюдения (рис.7). Выявленная тенденция обладает способностью к дальнейшему росту за счет перемещения медианы в зону верхней квантили. Наличие отдельных выбросов в зоне нижней квантили является нехарактерным.

При проведении корреляционно-регрессионного анализа, визуализированного при помощи тернарных графиков, установлено, что при оценке исходных данных величина канальцевой реабсорбции в десятки раз выше при общем и в 2 раза выше при прямом билирубине по показателю клубочковой фильтрации.

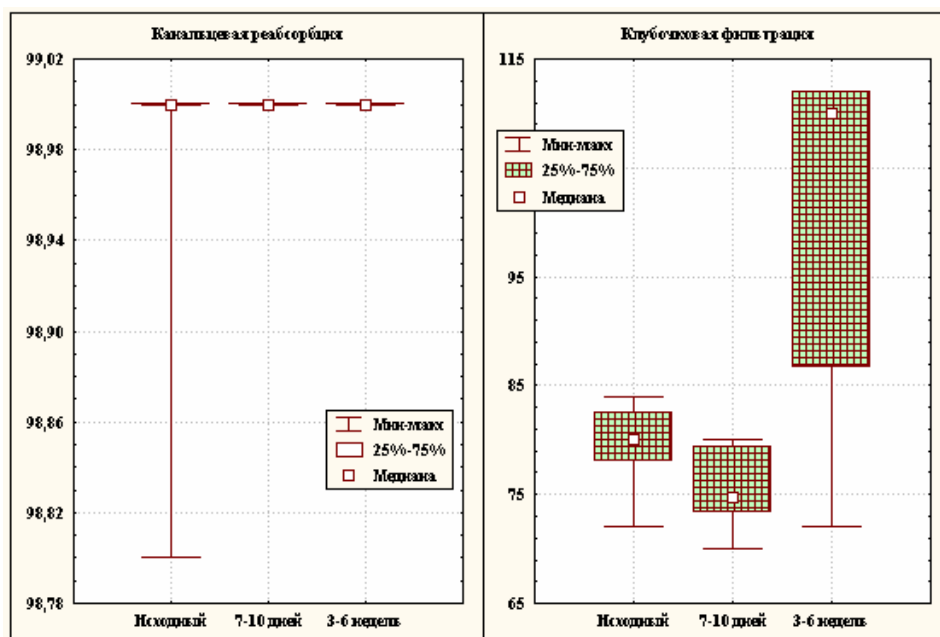


Рис.7. Характеристика динамики изменения функциональных показателей при билирубинемии ниже 100 мкмоль/л в процессе комплексной консервативной терапии у больных с хроническим активным гепатитом

Через 7-10 дней консервативного лечения величина канальцевой реабсорбции стала при прямом билирубине превышать аналогичный показатель при общем билирубине в 2,2 раза, по показателю клубочковой фильтрации — в 3 раза. Общая закономерность соотношения, что при прямом, что при общем билирубине выравнивалась и представлена в статистически однородном поле.

Подобная закономерность полностью сохранилась и через 3-6 недель консервативной терапии. Регрессионно-корреляционная формула, независимо от фракции билирубина, идентична.

В группе больных хроническим гепатитом низкой активности после консервативной терапии диспротеинемия уменьшилась на 6%, а билирубинемия, трансаминаземия и снижение уровня щелочной фосфатазы — на 19,5-20%. При выписке сохранилась диспротеинемия у 3,6% пациентов, остальные показатели нормализовались. После ХГ умеренной активности результаты предоперационной подготовки дали более выраженный эффект. Если содержание альбуминов повысилось только на 8%, то билирубинемия и активность щелочной фосфатазы снизились на 28-29%, трансаминаземия — на 43,8%. Трансаминаземия и активность щелочной фосфатазы превышали норму у 22,2% больных.

При ХГ высокой активности после консервативной предоперационной подготовки показатели были лучше, чем исходные, но полного восстановления гомеостаза не достигнуто.

Важнейшими факторами интоксикации являются щелочная фосфатаза и билирубин, они непосредственно влияют на этот процесс: стимулируют потери натрия плазмы и выделение калия с мочой, находящегося во взаимной зависимости с канальцевой реабсорбцией. Следующими факторами, влияющими на суточный диурез, являются калий плазмы, фибриноген, что может ухудшить микроциркуляцию, а следовательно, фильтрационную способность почек. Этому же способствует повышение содержания в клетке натрия, в плазме азотистых шлаков, а также гипоальбуминемия и уменьшение внутриклеточного калия, теряемого с мочой.

Комплексная предоперационная подготовка позволила снизить, улучшить или стабилизировать показатели к моменту операции, нормализовать их к моменту выписки у больных с ХГ низкой активности, значительно улучшить у 88-90% пациентов при ХГ умеренной активности, что, несомненно, способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения. Хуже показатели у больных с ХГ высокой степени активности, что может стать причиной не только морфофункциональных поражений печени, но и почек.

Выводы

Таким образом, гипербилирубинемия является важным фактором нарушения функции печени при печеночных холестазах. Применение комплексной консервативной терапии у больных с холестазом значительно снижает билирубинемия, но восстановление функции почек происходит более медленно и не в полном объеме. Сохраняется почечная недостаточность у больных с активным циррозом печени и холестазом. При билирубинемии 100 мкмоль/л и ниже функции почек страдают в меньшей мере и лучше поддаются комплексному консервативному лечению, создавая условия для хирургического лечения морфофункциональных нарушений печени.

1. Брюховец Т.Г., Пуликов А.С., Левкович Л.Г. Реакция функциональной гломерулярной системы на воздействие токсичных веществ // Актуальные проблемы морфологии: Сб. научн. тр. / Под ред. Н.С.Горбунова. Красноярск, 2003. С.21-22.
2. Бурневич Э.З., Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Гепаторенальный синдром. Обзор литературы //Терапевт. архив. 2002. №6. С.76-80.
3. Кизюкевич Л.С. Структурно-метаболическая реакция начальных отделов нефронов на устранение желчной гипертензии у животных с экспериментальным холестазом // Морфологические ведомости. 2004. №1-2. С.13-15.
4. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A., et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat // Clin. Sci. 2003. Vol. 98(5). P.611-617.
5. Ortiz M.C., Manriquez M.C., Nath K.A. et al. Vitamin E prevents renal dysfunction induced by experimental chronic bile duct ligation // Kidney International. 2009. V.64. P.950-961.
6. Porst M., Hartner A., Krause H. et al. Inducible nitric oxide synthase and glomerular hemodynamics in rats with liver cirrhosis // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001. Vol.281(2). P.F293-F299.

References

1. Bryukhovets T.G., Pulikov A.S., Levkovich L.G. Reaktsiya funktsional'noy glomerulyarnoy sistemy na vozdeystvie toksichnykh veshchestv [Functional glomerular system response to toxic substances]. Coll. of papers 'Topical issues of morphology'. Krasnoyarsk, 2003, pp.21-22.
2. Burnevich E.Z., Namestnikov E.V., Lopatkina T.N. Gepatorenal'nyy sindrom. Obzor literatury [Hepatorenal syndrome. Literature review]. Terapevt. arkhiv., 2009, no.6, p.76-80.
3. Kizyukevich L.S. Structural and metabolic reaction of the initial sections of the nephrons to the elimination of biliary hypertension in animals with experimental cholestasis. Morphological statements, 2004, no. 1-2, pp.13-15.
4. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A., et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat. Clin. Sci. Colch., 2003, vol.98(5), pp.611-617.
5. Ortiz M.C., Manriquez M.C., Nath K.A., et al. Vitamin E prevents renal dysfunction induced by experimental chronic bile duct ligation. Kidney International, 2009, vol.64, pp.950-961.
6. Porst M., Hartner A., Krause H., et al. Inducible nitric oxide synthase and glomerular hemodynamics in rats with liver cirrhosis. Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 2008, vol.281, pp.F293-F299.