2_RKJ_2008!!!:2_RKJ_2008.qxd 13.05.2009 14:29 Page 82

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА

Спринджук М.В.

В обзоре кратко освещаются вопросы, касающиеся нарушения функции печени, поджелудочной железы и почек у больных после операции Фонтена.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, единственный желудочек, одножелудочковое сердце, операция Фонтена.

Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком изменилось с момента широкого внедрения операций кавапульмонарного шунта, смысл которых заключается в обходе недоразвитого желудочка и направлении крови полых вен в прямо в легочную циркуляцию. Операции двунаправленного анастомоза Гленна (модификация Haller J.), так называемая операция геми-Фонтена, разработанная Marshall Jacobs – выдающимся кардиохирургом, оперирующим сегодня одножелудочковое сердце с нулевой госпитальной летальностью, предполагают выполнение верхнекавапульмонарного анастомоза, а современные модификации оригинальной операции Фонтена, которые выполняются после названных операций, создают перенаправление крови нижней полой вены в легочные артерии, либо посредством внутрипредсердного тоннеля (модификация M.R. de Leval), либо с помощью кондуита (метод Humes R.A. и C.R. Marcelletti);. рис. 1–3.

В настоящее время исследуются результаты выполнения операции шунта между нижней полой веной и легочной циркуляцией без кондуита по методу Hvass U., McKay R., Dearani J. [13, 14]. Общей гемодинамической чертой операций венозно-легочного анастомоза является так называемый парадокс Фонтена: венозная гипертензия и легочная гипотензия. Сегодня изучаются нарушения функции эндотелия у пациентов после операций кавапульмонарных анастомозов [3], функция легких, неврологические исходы и качество жизни пациентов [6, 7, 8, 9].

Нарушения функции печени, поджелудочной железы и почек после операции Фонтена являются наименее изученными осложнениями за 40 лет исследования пациентов с единственным желудочком.

По данным системы MEDLINE, имеется всего несколько публикаций по этим темам, причем только одна, посвященная нефропатиям у пациентов, перенесших опрацию Фонтена.

Этиология и патогенез дисфункции органов пищеварения и мочевыделения и взаимосвязь осложнений.

У пациентов с циркуляцией Фонтена центральные венозные давления повышены по причине отсутствия подлегочного насоса, что разделяет системную и легочную циркуляции на отдельные круги. Печень, вклиненная между повышенным давлением центральной венозной системы и портальной венозной циркуляцией, составляет дополнительное капиллярное русло, помимо легочного и интестинального артериального русла; сердечный выброс также значительно снижен, представляя, таким образом, идеальный субстрат для развития гепатоцитарной гипоксии, конгестии и стимуляции фибротического ответа. Дополнительно, во время сокращения предсердий, наблюдается значительный реверс кровотока с глубоким внутрипеченочным рефлюксом, который ассоциируется с растяжением печеночных вен, вызывая растяжение стромы и сдавление прилежащих пластов

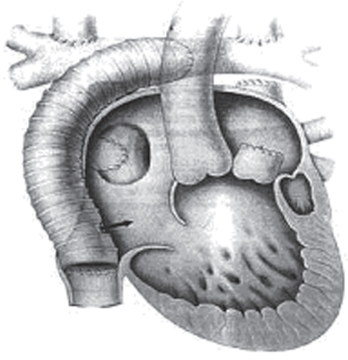

Рис. 1. Выполненные операции двунаправленного шунта Гленна и Фонтена с экстракардиальным кондуитом у пациента с билатеральными верхними полыми венами.

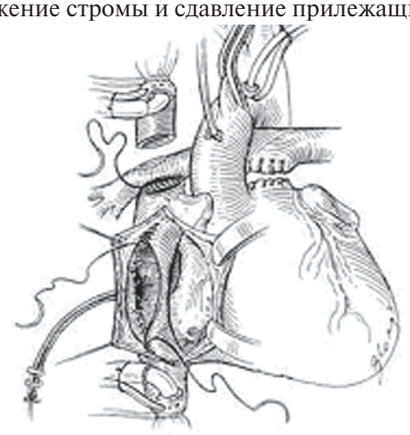

Рис. 2. Одномоментное выполнение операции Гленна и внутрипредсердного тоннеля Фонтена.

2_RKJ_2008!!!:2_RKJ_2008.qxd 13.05.2009 14:29 Page 83

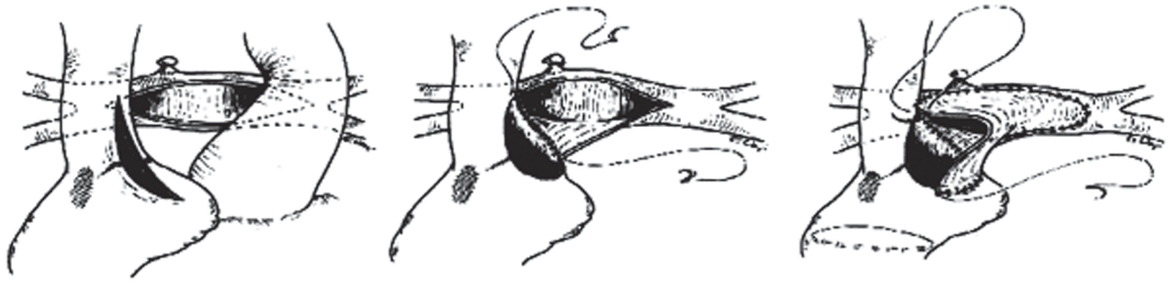

Рис. 3. Выполнение операции геми-Фонтена [17].

гепатоцитов. Механодеструкция, ассоциированная с растяжением и компрессией, может быть потенциальным индуктором и/или модулятором фиброза печени.

Kaulitz R., Bergmann P., Luhmer заметили влияние повышенного предсердного и системного давлений на функцию печени и почек [9–11]. Патологические нарушения ферментов печени были выявлены у пациентов после операции Фонтена и у других больных с высокими венозными давлениями [15, 19].

Помимо самой циркуляции Фонтена, на функцию органов пищеварения и мочевыделения и на морфологические изменения в тканях оказывают влияние перенесение пациентом глубокой гипотермической остановки циркуляции и кардиопульмонарного байпасса, а также интоксикация медикаментами: анестетиками, антиаритмиками, варфарином, аспирином (как известно, с ним у детей ассоциируется синдром Рейе). Считается, что больные с кавапульмонарной циркуляцией особенно предрасположены к панкреатиту с показателем смертности в 50 % – патологии, которая нередко развивается у взрослых пациентов после операций с применением кардиопульмонарного байпасса (КПБ).

Syed A.U. et al. пришли к заключению, что нарушенная вентрикулярная релаксация и сниженный сердечный выброс до операции предсказывают повышенный риск развития панкреатита у пациентов с циркуляцией Фонтена [18]. Ben-Sahchar G. et al.сообщали о развитии панкреатита у пациента с обструкцией кондуита, что привело к смерти [2].

В 2004 г. Tomita H. et al. сообщили о случае развития респираторного дистресса, острой почечной недостаточности и геморрагического панкреатита у пациента сосдавлением кондуита медиастинальной гематомой также со смертельным исходом [21].

Anne P. et al. исследовали группу из 21 пациента, перенесших операцию Фонтена 11,4+-6,5 лет назад с историей нормальной УЗИ и сопутствующих заболеваний,которые могли бы повлиять на функцию почек [1]. Список медикаментов, которые получали пациенты, включал аспирин (14 пациентов), коумадин (8), эналаприл (8), лизиноприл (10),дигоксин (11), диуретики (5), бета-блокаторы (5). Четыре пациента имели водитель ритма. У всех отмечалось нормальное давление и уровень клубочковой фильтрации. У 9 пациентов (43 %) наблюдалось патологическое отношение микроальбумина к креатинину (больше 20 мкг/мг). Основной находкой исследования являлся факт, что у пациентов, которые принимали лизиноприл-эквивалентную дозу ингибитора АПФ в количестве более 0, 4мг/кг/сутки патологической микроальбуминурии не наблюдалось, что свидетельствует о нефропротекторном эффекте этой группы препаратов [1]. Интересно отметить, что в одном исследовании ингибиторы АПФ не показали свою эффективность как средство, улучшающее переносимость физической нагрузки у пациентов с циркуляцией Фонтена [12].

Микроальбуминурия является самым ранним индикатором гломерулопатии и рутинно применяется для мониторинга начала и прогрессирования болезней почек. У пациентов с диабетом присутствие микроальбуминурии связывается с увеличением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости от двух до четырёх раз. Данные исследования позволяют считать, что повреждение почек связывается с повышенным центральным венозным давлением, которое известно как фактор, повышающий эфферентное артериальное давление и снижающий афферентный артериальный кровоток, что повышает фильтрационное давление внутри клубочка и приводит к микроальбуминурии. Этот феномен был показан в эксперименте Doty J. et al. Другими причинами потери белка могут быть низкий сердечный выброс и повреждение почек кардиопульмонарным байпассом и нефортоксическими медикаментами. Однако в указанном исследовании наблюдалась нормальная вентрикулярная функция, а острое повреждение почек имело место только у одного пациента. Эти факты снижают вероятность значимости других причин, кроме высокого центрального давления в патогенезе микроальбуминурии [1].

Патологическая анатомия повреждения печени

Повреждение печени, которое может быть распространенным у пациентов этой группы, связано с продолжительностью функционирования циркуляции Фонтена и давлением печеночных вен. Печеноч-

2_RKJ_2008!!!:2_RKJ_2008.qxd 13.05.2009 14:29 Page 84

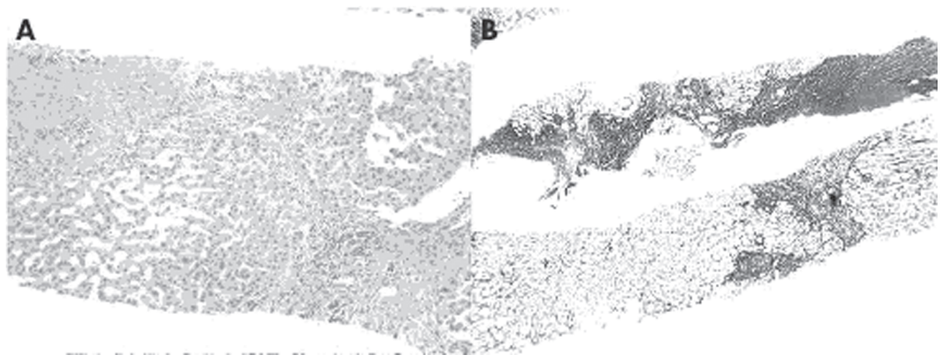

Рис. 4. Гистологическая картина печени у пацента после выполнения операции Фонтена [11].
A – значительная синусоидальная дилатация, атрофия клеток и область рубцевания с соединением портальных трактов и неразличимой печеночной веной.
B – диффузный паттерн синусоидального фиброза, неравномерно располагающегося через весь ацинус.

ный фиброз и цирроз с риском развития желудочно-пищеводных варикозных узлов и регенеративных печеночных узлов – предшественник гепатоцеллюлярной карциномы, что является обычным у этих пациентов (рис. 4)[16, 19, 20].

Диагностические данные

Chaloupecky V. et al.документировал, что почти у половины пациентов после выполнения тотального кавапульмонарного анастамоза имелись лабораторные признаки умеренного холестаза. Сниженный синтез печенью прокоагулянтных факторов наблюдался, но у отобранных пациентов с хорошим исходом общий коагуляционный гомеостаз выявлялся сбалансированным [4].

По данным Narkewicz M.R. et al., аномальная функция печени, преимущественно тображающая холестаз, присутствовала у 21 пациента, которые находились под наблюдением сравнительно длительный период времени ($p < 0,01$). Синтез протеинов был нормальным почти у всех пациентов. Коагуляционный профиль показал аномалии у 22 пациентов. "Прокоагулянтные" аномалии – такие, как сниженный плазминоген и активность протеина С, были отмечены у 11 и пяти пациентов соответственно. Масштаб этих нарушений был меньше у пациентов в более отдаленные сроки наблюдения. Антикоагулянтными аномалиями являлись недостаточность пятого фактора у 16 пациентов и седьмого фактора – у 17, приводя к пролонгированному протромбиновому времени у 19 пациентов. 13 пациентов имели как про- так и антикоагулянтные аномалии.

Протромботическое состояние имелось у пяти пациентов со сравнительно более длительным интервалом времени с момента операции ($p = 0,05$). Таким образом, хотя индивидуальные прокоагулянтные показатели снижаются с увеличением срока с момента выполнения операции, претромботическое состояние выявляется именно у пациентов в наиболее отдаленные сроки наблюдения. Авторы пришли к выводу, что умеренный холестаз присутствовал преимущественно у пациентов с циркуляцией Фонтена, которые подвергались длительному наблюдению. Наряду с лабораторными прокоагулянтными аномалиями, показывающими претромботическое состояние, диагностировались и антикоагулянтные нарушения. Коагуляционный профиль варьировал в различные интервалы времени после операции. Согласно наблюдениям, наиболее распространенным биохимическим нарушением функции печени являлось удлинение протромбинового времени и низкий уровень пятого фактора. Имелась тенденция к прогрессирующему нарушению показателей протромбинового времени с увеличивающимся интервалом с момента выполнения операции Фонтена.

У большинства обследуемых пациентов, однако, отмечались нормальные уровни аминотрансферазы плазмы или только немного повышенные при длительном наблюдении. Уровни гамма – глютамил – транспептидазы зачастую были немного повышены, в то время как билирубин был нормальным у всех обследуемых пациентов [16]. В исследовании Cheung Y.F. et al. 29 % пациентов имели уровни билирубина крови, превышающие верхнюю границу нормы. С другой стороны, сообщалось о нормальных значениях альбумина плазмы, аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы и щелочной фосфатазы [5].

Лечение и профилактика

Сосудорасширяющая терапия потенциально может уменьшить транспеченочный и транслегочной градиент. Недавно силденафил (ингибитор фосфодиестеразы 5-го типа) и бозентан – неселективный блокатор рецепторов эндотелия – показали эффективность благоприятного модулирования легочного со-

2_RKJ_2008!!!:2_RKJ_2008.qxd 13.05.2009 14:29 Page 85

судистого сопротивления, и в контексте циркуляции Фонтена могут улучшить чрезпеченочные перфузионные давления. Их эффект на сопротивление сосудов печени неизвестен, но исследователи считают, что состояние пациентов с болезнью печени наверняка улучшится выполнением фенестрации. Однако эта идея требует проспективной оценки до возможности общих рекомендаций.

Нам не удалось найти в литературе сообщений об опыте применения стандартных медикаментов для лечения нарушения функции печени у пациентов с единственным желудочком (таких, как эссенциальные фосфолипиды, адметионин, липоевая кислота, экстракты расторопши, урсодезоксихолиевая кислота, адсорбенты, лактулоза, витамины и минеральные воды, пирацетам и пентоксифиллин для улучшения кровообращения и детоксикации). Можно предположить, что применение указанных препаратов окажет положительное влияние на самочувствие пациентов и на рост, развитие, неврологический статус и повлияют на снижение смертельных тромбоэмболий и, что самое главное, улучшат качество жизни выздоравливающих.

Заключение

Основной закономерностью кавапульмонарной циркуляции с повышенным венозным давлением и низким сердечным выбросом является потеря протеинов крови как через дыхательные пути, вены и лимфатический проток (при пластическом бронхите и плевральной транссудации) и кишечник (протеин-теряющей энтеропатии) так и через почки, как показывает пока *единственное исследование*. Очевидно, что этот феномен оказывает негативное влияние на результаты операций, и у таких пациентов небходимы методы профилактики и лечения нарушений функций внутренних органов.

Учитывая схожий патогенез названных осложнений, можно рассчитывать, что средства и методы, эффективные при одном из них, помогут при другом. Например силденафил, кальций, октреотид, глюкокортикоиды сравнительно эффективные для протеин-теряющей энтеропатии, возможно, могут уменьшить и потерю белка через почки. Вероятно, что улучшение функции одного органа улучшит функцию другого, что в итоге приведет к улучшению состояния пациентов и продлит их жизнь.

Литература

1. Anne Premchand, Wei Du, Tej K. Mattoo et al. Nephropathy in patients after Fontan palliation. // Int. J. Cardiol. xx (2008) xxx–xxx.
2. Ben-Shachar G., Nicoloff D.M., Edwards J.E. Separation of neointima from Dacron graft causing obstruction. Case following Fontan procedure for tricuspid atresia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1981. – Vol. 82, № 2. – P. 268–271.
3. Binotto M.A., Maeda N.Y., Lopes A.A. Evidence of endothelial dysfunction in patients with functionally univentricular physiology before completion of the Fontan operation. // Cardiol. Young.. – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 26–30.
4. Chaloupecky V., Svobodov I., Hadacov I. et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 1. – P. 73–79.
5. Cheung Y.F., Chay G.W., Chiu C.S. et al. Long-term anticoagulation therapy and thromboembolic complications after the Fontan procedure. // Int. J. Cardiol. – 2005. Vol. 20, № 102(3). – P. 509–513.
6. Fredriksen P.M., Therrien J., Veldtman G. et al. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure // Heart. – 2001. – № 85. – P. 295–299.
7. Jahangiri M., Shore D., Kakkar V. et al. Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg..– 1997. – Vol. 113, № 6. – P. 989–992.
8. Jahangiri M., Kreutzer J., Zurakowski D. et al. Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg..– 2000. – Vol. 120, № 4. – P. 778–782.
9. Kaulitz R., Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts// Arch. Dis. Childhood. – 2005. – Vol.90, № 7. – P. 757–762).
10. Kaulitz R., Luhmer I., Bergmann F. et al. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. // Heart. – 1997. – Vol. 78, № 2. – P. 154–159.
11. Kiesewetter C.H., Sheron N., Vettukattill J.J. Hepatic changes in the failing Fontan circulation // Heart. – 2007. – № 93. – P. 579–584.
12. Kouatli A., Garcia J.A., Zellers T.M. et al. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 5. – P. 1507–1512.
13. McKay R., Dearani J.A. Extracardiac Fontan with direct cavopulmonary connections //Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85, № 2. – P. 669–671.
14. Marshall L. Jacobs, Glenn J. Pelletier, Kamal K. Pourmoghadam et al. Protocols associated with no mortality in 100 consecutive Fontan procedures // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. xxx (2008) xxx–xxx.
15. Malgorzata P., Kolcz J., Januszewska K. et al. Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures– the importance of hemodynamics in the early postoperative period // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. – 2006. – № 30. – P. 923–929.
16. Narkewicz M.R., Sondheimer H.M., Ziegler J.W. et al. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36, № 3. – P. 352–357.
17. Ohye R.G., Bradley D., Law I. et al. Primary surgical prevention of post-operative atrial re-entry tachycardia. // Progr. Pediatr. Cardiol. – 2002- № ;14. – 223–228.
18. Syed A.U., Border W.L., Michelfelder E.C. et al. Pancreatitis in Fontan patients is related to impaired ventricular relaxation // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75, № 1. – P. 153–157.
19. van Nieuwenhuizen C., Peters M., Lubbers L. et al. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure // Heart. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 40–46.
20. Veldtman G.R., Sivaprakasam M.C., Kendall T. Hepatic changes in the failing Fontan circulation // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 579–584.
21. Tomita H., Yamada O., Ohuchi H. et al. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations// Cardiol.Young.- 2001.– Vol.11, № 1– P.62–63.

This review focuses on liver, pancreas, and kidney dysfunction in patients after Fontaine operation.
Keywords: Congenital heart disease, single ventriculum, monoventricular heart, Fontaine operation.

Поступила 4/02-2008