

Πειραματική εκτροπή της νεφρικής φλεβικής κυκλοφορίας εντός της πυλαίας φλέβας για την αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης

Π. Αντωνιάδης¹, Κ. Κατσένης², Β. Αράπογλου², Π. Δημακάκος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφραγγειακή υπέρταση είναι η πιο συχνή μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η ισχαιμία του νεφρού πυροδοτεί το μηχανισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, από τις οποίες η πρώτη είναι γνωστό ότι αποδομείται στο ήπαρ. Σκοπός της πειραματικής αυτής εργασίας ήταν η εκτροπή του νεφρικού φλεβικού αίματος εκ της συστηματικής κυκλοφορίας στην πυλαία φλέβα με τη διενέργεια σπληνονεφρικής φλεβικής αναστόμωσης.

Μέθοδος: Η πειραματική μελέτη εφαρμόστηκε σε χοίρους και η προκληθείσα στένωση καθώς και η σπληνονεφρική αναστόμωση απεικονίζονταν τόσο με έγχρωμο υπερηχογράφημα όσο και με αγγειογραφία. Επίσης διενεργείτο ιστολογική μελέτη τόσο του προσβεβλημένου νεφρικού παρεγχύματος όσο και του ήπατος.

Αποτελέσματα: Μετά τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας αυξάνεται η ρενίνη του αίματος από $1,23 \pm 0,06$ σε $4,59 \pm 0,02$ ng/ml/h, καθώς και η διαστολική πίεση από $85,6 \pm 0,5$ σε $12,6 \pm 1,76$ mmHg. Μετά τη διενέργεια της σπληνονεφρικής αναστόμωσης η ρενίνη ομαλοποιείται σε $1,59 \pm 0,07$ ng/ml/h και ακολουθείται από μείωση της διαστολικής πίεσης σε 91 ± 2 mmHg.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά για την περαιτέρω μελέτη και για την προσπάθεια χειρουργικής αντιμετώπισης της νεφραγγειακής υπέρτασης, η οποία είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί με αορτονεφρική παράκαμψη ή αγγειοπλαστική.

Όροι ευρετηρίου: νεφραγγειακή υπέρταση, στένωση νεφρικής αρτηρίας, σπληνονεφρική φλεβική αναστόμωση.

¹Κωνσταντοπούλειο ΠΓΝ
Ν. Ιωνίας «Αγία Όλγα»
²Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφραγγειακή υπέρταση αποτελεί σήμερα αναγνωρισμένη μορφή υπέρτασης. Ήδη το 1934 ο Goldblatt είχε αναγνωρίσει και αποδείξει την αιτιολογική συσχέτιση

ανάμεσα στις αγγειακές βλάβες του νεφρού και της υπέρτασης¹. Είναι γνωστό ότι σε κάθε μορφή υπέρτασης η οποία προκαλείται από στένωση της νεφρικής αρτηρίας παράγεται από το νεφρό ρενίνη. Η ρενίνη προκαλεί την αύξηση της πίεσης με ενεργοποίηση της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II και αποδομείται στο ήπαρ.

Η αντιμετώπιση των στενώσεων των κεντρικών στελεχών της νεφρικής αρτηρίας γίνεται με διαδερμική αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή με χειρουργικές επεμβάσεις επί των αρτηριών (ενδαρτηρεκτομή, αορτονεφρική παράκαμψη). Όμως στενώσεις περιφερικές ή των ενδονεφρικών αγγείων είναι αδύνατο να αντιμετωπισθούν με τις παραπάνω μεθόδους. Με σκοπό την αντιμετώπιση των στενώσεων αυτών, έγινε πειραματική προσπάθεια εκτροπής της ροής του νεφρικού φλεβικού αίματος εκ της συστηματικής κυκλοφορίας στην πυλαία φλέβα με τη διενέργεια τελικοπλάγιας ή τελικοτελικής σπλινονεφρικής φλεβοφλεβικής αναστόμωσης.

Με τον τρόπο αυτό η φλεβική νεφρική κυκλοφορία διερχόμενη δια του ήπατος μεταφέρει όλη την ποσότητα της εκλυόμενης ρενίνης στο ήπαρ, όπου και αποδομείται. Αποτέλεσμα αυτού είναι η διακοπή της ενεργοποίησης του μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Το πειράματα έλαβαν χώρα στο πειραματικό χειρουργείο του Αρεταίειου Νοσοκομείου «Κ. Τούντας» υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Χειρουργικής κ. Ι. Παπαδημητρίου. Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου. Ως πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκαν χοίροι βάρους $23 \pm 1,5$ kg.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Πρώτο στάδιο:

Στένωση αριστερής νεφρικής αρτηρίας

Κατά το πρώτο στάδιο και πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης τοποθετείται καθετήρας στη μηριαία αρτηρία, ο οποίος συνδέεται με monitor για την παρακολούθηση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Επίσης από τη σφαγίτιδα φλέβα διενεργείται αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ρενίνης αίματος, αλλά και βιοχημικών παρακλινικών εξετάσεων.

Ακολούθως ο χοίρος τοποθετείται σε πλάγια δεξιά κατακεκλιμένη θέση και διενεργείται οσφυοτομή. Αποκα-

λύπεται ο αριστερός νεφρός. Αναγνωρίζεται ο νεφρικός αγγειακός μίσχος και παρασκευάζεται η αριστερή νεφρική αρτηρία καθ' όλο το μήκος της, από την πύλη του αριστερού νεφρού έως και την έκφυσή της από την αορτή. Επίσης διενεργείται προσεκτική παρασκευή της κοιλιακής αορτής σε έκταση 2cm άνωθεν και 2cm κάτωθεν της έκφυσης της νεφρικής αρτηρίας. Χορηγείται στο πειραματόζωο ηπαρίνη 2.500 μονάδες εφ' άπαξ ενδοφλέβια και διενεργείται αποκλεισμός της κοιλιακής αορτής τόσο κάτωθεν όσο και άνωθεν της έκφυσης της αριστερής νεφρικής αρτηρίας. Διενεργείται σημαντικού βαθμού στένωση της νεφρικής αρτηρίας, μεγαλύτερη από 75%. Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας επιτυγχάνεται με τη βοήθεια καθετήρα διαμέτρου 18 gauge, όπως αυτό παρίσταται στο σχήμα 1.

Εισάγεται από την κοιλιακή αορτή ο καθετήρας, ο οποίος οδηγείται στην αριστερή νεφρική αρτηρία. Δημιουργείται η στένωση με ράμμα μετάξι 1/0, το οποίο τοποθετείται και δένεται γύρω από τη νεφρική αρτηρία (εικόνα 1). Μετά τη δημιουργία της στένωσης αφαιρείται ο καθετήρας και γίνεται αιμόσταση στο σημείο εισαγωγής του.

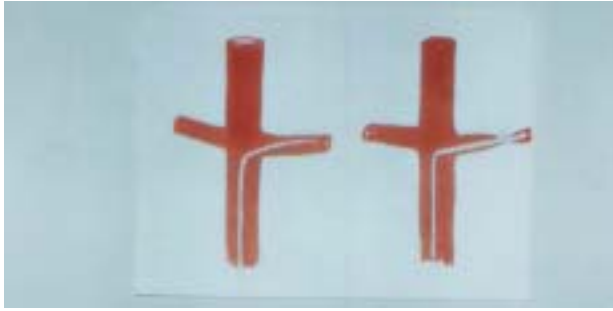
Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας τεκμηριώνεται υπερηχογραφικά. Χρησιμοποιήθηκαν κεφαλές υπερήχων 7,5MHz και 10MHz. Η γωνία πρόπτωσης είναι μικρότερη των 60° και λαμβάνονται σήματα τόσο στο στέλεχος της νεφρικής αρτηρίας -πριν και μετά τη στένωση (εικόνα 2)- όσο και από τις μεσομηριακές, μεσολόβιες και τοξοειδείς αρτηρίες.

Η υπερηχογραφική μελέτη έδειξε τα εξής: α) σε εγκάρσια τομή το σημείο στένωσης της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, καθώς και τη μεταστενωτική διάταση αυτής, β) αύξηση της συστολικής ταχύτητας μεταστενωτικά (εικόνα 3), γ) ο λόγος της ταχύτητας πριν και μετά τη στένωση κυμάνθηκε από 3,2 έως 6,4 στις διάφορες μετρήσεις. Οι τιμές αυτές αποδεικνύουν ότι οι στενώσεις οι οποίες διενεργήθηκαν ήταν βαθμού στένωσης μεγαλύτερου του 75%, δ) η στένωση της νεφρικής αρτηρίας δεν επέφερε καμία επίπτωση στη νεφρική φλεβική κυκλοφορία.

Η απεικόνιση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας έγινε με ενδαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία (εικόνα 4). Μετά τη στένωση εστάλη δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό της ρενίνης αίματος τόσο από τη σφαγίτιδα φλέβα όσο και από τη σύστοικη προς τη στένωση νεφρική φλέβα.

Δεύτερο στάδιο

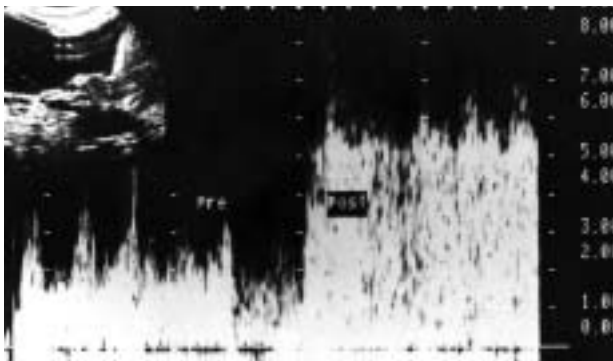
Ένα μήνα μετά τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της στένωσης της αριστερής νεφρικής αρτηρίας.



Εικόνα 1. Διενέργεια στένωσης αριστερής νεφρικής αρτηρίας.



Εικόνα 2. Υπερηχογραφική απεικόνιση πριν και μετά τη στένωση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας.

και αφού ήδη είχε εγκατασταθεί υπέρταση, ο χοίρος χειρουργείται πάλι με διακοιλιακή προσπέλαση. Διενεργείται παρασκευή του αγγειακού μίσχου του νεφρού αριστερά και παρασκευάζεται η νεφρική φλέβα σε όλη της την έκταση, από την πύλη του αριστερού νεφρού έως την πρόσφυσή της στην κάτω κοίλη φλέβα. Γίνεται αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ρενίνης από τη νεφρική φλέβα και ελέγχεται η βατότητα της νεφρικής αρτηρίας υπερηχογραφικά.

Χορηγείται στο πειραματόζωο ηπαρίνη 2.500 μονάδες i.v. και διενεργείται απολίνωση της αριστερής νεφρικής φλέβας κατ' εφραπτομένη της έκφυσής της από την κάτω κοίλη φλέβα. Ακολούθως διενεργείται φλεβοφλεβική αναστόμωση της νεφρικής φλέβας με τη σπληνική φλέβα, με τη χρησιμοποίηση ράμματος 7/0 Prolene. Εκ των διενεργηθεισών αναστομώνσεων 15 επιτελέσθηκαν τελικοπλάγια (εικόνα 5), 3 τελικοτελικά (εικόνα 6), ενώ σε 3 περιπτώσεις λόγω ανατομικών δυσκολιών χρησιμοποιήθηκε συνθετικό μόσχευμα PTFE διαμέτρου 6mm (εικόνα 7).

Μετά το πέρας των φλεβοφλεβικών αναστομώνσεων διενεργείται αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ρενίνης πλάσματος από την κάτω κοίλη φλέβα υπερηχογραφικά, με τη βοήθεια καθετήρα ο οποίος προωθείται μέσω της σφαγίτιδας φλέβας. Επίσης διενεργείται αιμοληψία από τη σφαγίτιδα φλέβα για τον προσδιορισμό της ρενίνης πλάσματος στην περιφέρεια. Ακολουθεί αγγειογραφία για την απεικόνιση της λειτουργίας της φλεβοφλεβικής αναστόμωσης (εικόνα 8).

Τρίτο στάδιο

Δύο μήνες μετά τη δημιουργία της φλεβοφλεβικής αναστόμωσης το πειραματόζωο χειρουργείται εκ νέου με διακοιλιακή προσπέλαση, όπου διενεργείται φλεβογραφία για έλεγχο της λειτουργίας της. Εξαιρούνται ο νεφρός και το ήπαρ για τυχόν παθολογοανατομικές αλλοιώσεις αυτών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά το πρώτο στάδιο του πειράματος (στένωση νεφρικής αρτηρίας) κατέληξαν 2 πειραματόζωα. Αιτία θανάτου υπήρξε η ρήξη της τραχείας κατά την προσπάθεια διασωλήνωσης αυτού. Από τα 23 πειραματόζωα τα οποία επέζησαν, 18 ανέπτυξαν υπέρταση νεφραγγειακής αιτιολογίας (ποσοστό 78%). Η συστολική αρτηριακή πίεση κυμάνθηκε από 160mmHg έως 210mmHg (Μ.Ο. 184 mmHg), ενώ η διαστολική από 95mmHg έως 140mmHg (Μ.Ο. 117mmHg), όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Στα υπόλοιπα 5 πειραματόζωα (No 4, 7, 11, 13, 15) η αρτηριακή πίεση αυξήθηκε, αλλά όχι περισσότερο από 160mmHg η συστολική και 90mmHg η διαστολική.

Η μέτρηση της ρενίνης σε όλα τα πειραματόζωα πριν τη στένωση βρέθηκε φυσιολογική, όπως φαίνεται στον πίνακα 2, και κυμάνθηκε από 0,17 έως 1,75 ng/ml/h (Μ.Ο. 1,19 ng/ml/h) με φυσιολογικές τιμές ρενίνης αίματος 0,2-2,8 ng/ml/h. Από τα 23 πειραματόζωα στα

Πίνακας 1. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης.

	Πριν τη στένωση	Μετά τη στένωση	Μετά τη σπλιννεφρική αναστόμωση
1.	Θάνατος	-	-
2.	90/70mmHg	165/100mmHg	120/60mmHg
3.	Θάνατος	-	-
4.	130/70mmHg	140/70mmHg	Απόφραξη νεφρικής αρτηρίας
5.	110/60mmHg	180/120mmHg	120/80mmHg
6.	120/70mmHg	200/140mmHg	140/70mmHg
7.	120/70mmHg	140/70mmHg	140/70mmHg
8.	100/60mmHg	160/95mmHg	120/70mmHg
9.	130/60mmHg	170/110mmHg	140/60mmHg
10.	130/60mmHg	210/140mmHg	130/70mmHg
11.	130/70mmHg	150/90mmHg	140/70mmHg
12.	130/70mmHg	160/110mmHg	160/90mmHg
13.	110/70mmHg	140/80mmHg	120/70mmHg
14.	140/70mmHg	170/120mmHg	140/60mmHg
15.	120/70mmHg	130/70mmHg	140/70mmHg
16.	130/80mmHg	170/110mmHg	130/70mmHg
17.	130/70mmHg	180/120mmHg	120/70mmHg
18.	90/60mmHg	170/100mmHg	100/60mmHg
19.	100/70mmHg	165/100mmHg	110/70mmHg
20.	110/70mmHg	180/110mmHg	120/80mmHg
21.	140/80mmHg	170/100mmHg	130/70mmHg
22.	130/75mmHg	165/105mmHg	140/80mmHg
23.	130/80mmHg	180/110mmHg	150/80mmHg
24.	110/70mmHg	160/100mmHg	130/75mmHg
25.	120/60mmHg	180/110mmHg	140/70mmHg

20 διαπιστώθηκε αύξηση της τιμής της ρενίνης, τόσο στη νεφρική φλέβα από 3,2-18 ng/ml/h (Μ.Ο. 5,675 ng/ml/h) όσο και στο δείγμα της ρενίνης στην περιφέρεια από τη σφαγίτιδα φλέβα από 2,95-15,5 ng/ml/h (Μ.Ο. 4,89 ng/ml/h), όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Από τα τρία πειραματόζωα όπου δεν υπήρξε παθολογική αύξηση της ρενίνης αίματος, στο μεν πρώτο (No 4), όπως φαίνεται στον πίνακα 2, είχαμε απόφραξη της στενωθείσας αριστερής νεφρικής αρτηρίας, ενώ στο δεύτερο και τρίτο (No 7 και No 13) υπήρξε αύξηση της ρενίνης αίματος, χωρίς αυτή να φθάσει σε παθολογικά επίπεδα.

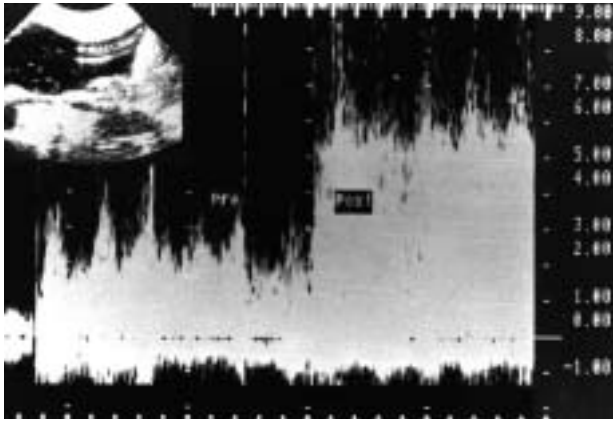
Στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ πρώτης και δεύτερης φάσης του πειράματος γινόταν τακτική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης των πειραματόζωων.

Κατά τις 3 πρώτες ημέρες η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν κάθε 6h, ενώ στο υπόλοιπο χρονικό διά-

στημα έως τη δεύτερη φάση του πειράματος 2 φορές ημερησίως. Στην πλειονότητα των μετρήσεων η αρτηριακή πίεση βρισκόταν παθολογικά αυξημένη, ενώ οι περιπτώσεις όπου η αρτηριακή πίεση προσέγγιζε τα φυσιολογικά όρια δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Επίσης γίνονταν αιμοληψίες για αιματολογικό, βιοχημικό και νεφρικό έλεγχο, χωρίς όμως να προκύψουν στοιχεία που θα επηρέαζαν την εξέλιξη του πειράματος. Η παρακολούθηση των αιματολογικών αυτών παραμέτρων γινόταν 1 φορά εβδομαδιαίως.

Πριν από την έναρξη της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης και ένα μήνα μετά από τη γενομένη στένωση της αρτηριακής νεφρικής αρτηρίας έγινε έλεγχος της ρενίνης του περιφερικού αίματος από τη σφαγίτιδα φλέβα. Οι τιμές της ρενίνης κυμάνθηκαν από 3,01 έως 14,9 ng/ml/h (Μ.Ο. 4,35 ng/ml/h) (πίνακας 2).

Μετά τη διενέργεια της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης -σπλιννεφρική φλεβοφλεβική αναστόμω-



Εικόνα 3. Αύξηση της συστολικής ταχύτητας μεταστενωτικά.



Εικόνα 4. Αγγειογραφική απεικόνιση της στένωσης της αριστερής νεφρικής αρτηρίας.

ση- η αρτηριακή πίεση επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια και κυμαίνεται η μέν συστολική αρτηριακή πίεση από 100mmHg έως 160mmHg (Μ.Ο. 130mmHg), η δε διαστολική αρτηριακή πίεση από 60mmHg έως 90mmHg (Μ.Ο. 70mmHg).

Από τη μέτρηση της ρενίνης μετά τη σπληνονεφρική αναστόμωση βρέθηκαν φυσιολογικές τιμές στα 18 από τα 20 πειραματόζωα, ενώ σε 2 πειραματόζωα (No 11 και No 24), όπως φαίνεται από τον πίνακα 2, παρέμειναν σε παθολογικά επίπεδα. Η τιμή της ρενίνης κυμάνθηκε στην αιμοληψία που έγινε από την κάτω κοίλη φλέβα από 0,85-2,15 ng/ml/h (Μ.Ο. 1,53 ng/ml/h), ενώ από τη σφαγίτιδα φλέβα από 1,1-1,95 ng/ml/h (Μ.Ο. 1,45 ng/ml/h).

Δύο μήνες μετά το πέρας των πειραμάτων εστάλησαν για παθολογοανατομική εξέταση ιστοτεμάχια τόσο από τον αριστερό νεφρό όσο και από το ήπαρ του πειραματόζωου. Τα δείγματα μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και υπέστησαν επεξεργασία

ρουτίνας. Έγιναν τομές παραφίνης οι οποίες εκχρώσθησαν με αιματοξιλίνη-ηωσίνη.

Από τις τομές του ήπατος δεν παρατηρήθηκαν παθολογικές αλλοιώσεις, με διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος χωρίς παθολογικές αλλοιώσεις του ηπατοκυττάρου. Παρατηρείται ελαφρά εξοίδωση των ηπατοκυττάρων και αραιές λεμφοκυτταρικές αλλοιώσεις κατά τα πυλαία διαστήματα. Από τις τομές του νεφρικού παρεγχύματος δεν διαταράσσεται η αρχιτεκτονική δομή του νεφρού. Τα μαλπιγιανά σπειράματα και τα αγγεία του νεφρικού παρεγχύματος είναι φυσιολογικά. Παρατηρείται μικροσκοπική υπεραϊμία της μυελώδους μοίρας του νεφρού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σταθμός για τη χειρουργική αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης ήταν το 1934, οπότε ο Goldblatt αναγνώρισε και απέδειξε την αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην αγγειακή βλάβη του νεφρού και στην υπέρταση. Συγκεκριμένα απέδειξε ότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει υπέρταση και ατροφία του νεφρού στα σκυλιά¹. Προηγούμενα, το 1898, σημαντική υπήρξε η συμβολή των Tiedgrstedt και Bergman, οι οποίοι για πρώτη φορά απομόνωσαν ουσία νεφρικής προέλευσης, η οποία αύξανε την αρτηριακή πίεση στα κουνέλια και την ονόμασαν ρενίνη². Επίσης και ο Jeneway το 1900 αναφέρθηκε στη σχέση μεταξύ στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και υπέρτασης³. Οι Leadbetter και Burkland το 1938 πραγματοποίησαν την πρώτη νεφρεκτομή σε ασθενή με υπέρταση νεφρικής αιτιολογίας⁴. Το 1952 οι Thomson και Smithwick εξετέλεσαν την πρώτη αρτηριακή επαναγγείωση με σπληνονεφρική αναστόμωση⁵ και το 1954 ο Freeman πραγματοποίησε την πρώτη θρομβενδαρτηρεκτομή νεφρικής αρτηρίας σε υπερτασικό ασθενή⁶.

Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι η αιτία της νεφραγγειακής υπέρτασης είναι η πυροδότηση του μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η παρασπειραματική συσκευή, η οποία αποτελείται από τα παρασπειραματικά κύτταρα και από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, αποθηκεύει τη ρενίνη και την απεκκρίνει σε περίπτωση ισχαιμίας του νεφρικού παρεγχύματος, όπως αυτό συμβαίνει σε σημαντικό βαθμό στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Η ρενίνη δρα σε ειδικό υποστρώμα, το αγγειοτενσινογόνο, σ2 σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ και σχηματίζει το δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται κατόπιν ενζυμικά στο οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II, με απόσπαση δύο αμινοξέων του C-άκρου της. Η αγγειοτεν-

Πίνακας 2. Μέτρηση ρενίνης.

	Πριν τη στένωση	Μετά τη στένωση		1 μήνα μετά τη στένωση	Μετά τη σπλιννεφρική αναστόμωση	
	Σφαγίτιδα φλέβα	Νεφρική φλέβα	Σφαγίτιδα φλέβα	Νεφρική φλέβα	Κάτω κοίλη	Σφαγίτιδα φλέβα
1.	Θάνατος	-	-	-	-	-
2.	1,17	3,5	3,02	3,3	2,15	1,77
3.	Θάνατος	-	-	-	-	-
4.	0,52	1,95	1,65	1,45	Απόφραξη νεφρικής αρτηρίας	
5.	1,4	5,7	5,2	4,4	1,7	1,5
6.	1,66	18	15,5	14,9	1,75	1,25
7.	1,45	2,75	2,25	2,15	1,90	1,95
8.	0,7	3,2	2,95	3,1	0,85	1
9.	1,36	6,15	4,65	4,15	1,45	1,3
10.	1,72	7,2	5,6	4,5	1,65	1,04
11.	1,25	4,15	3,65	3,75	2,75	2,95
12.	1,09	3,98	3,25	3,01	1,9	1,75
13.	0,75	1,75	1,60	1,85	1,45	1,30
14.	1,45	7,5	4,7	3,5	1,25	1,75
15.	1,25	4,35	3,15	3	1,7	1,5
16.	1,10	8,7	7,6	6,15	2,01	1,7
17.	1,25	3,7	3,2	3,2	1,45	1,35
18.	1,4	5,2	5,7	4,4	1,7	1,4
19.	1,16	3,9	3,2	3	1,4	1,1
20.	0,87	4,6	6,2	5,3	0,98	1,7
21.	1,75	3,05	3,6	3,2	1,65	1,83
22.	1,25	4,06	4,1	3,9	1,25	1,43
23.	0,95	3,7	4,2	3,4	1,00	1,21
24.	1,37	4,2	4,5	4,2	2,98	2,88
25.	0,75	4,35	3,15	3,75	1,45	1,3

σίνη II είναι η ισχυρότερη υπερτασική ουσία του οργανισμού και ασκεί τη δράση της με άμεση ενέργεια στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων⁷. Επιπροσθέτως, η αγγειοτενσίνη II αποτελεί ισχυρό άμεσο ερέθισμα για την παραγωγή αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι και το εννεαπεπτιδίο αγγειοτενσίνη III μπορεί να διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης. Ωστόσο η υπόθεση αυτή αμφισβητείται ακόμη.

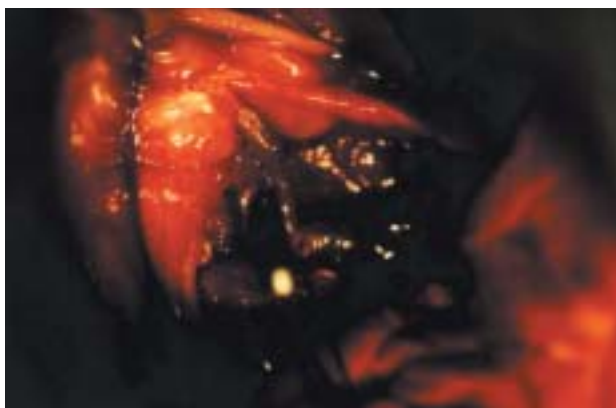
Η συχνότητα της νεφραγγειακής υπέρτασης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Θεωρείται ότι αιτιολογικά τουλάχιστον η νεφραγγειακή υπέρταση αποτελεί το 5-10% του υπερτασικού πληθυσμού. Στη διεθνή βιβλιογραφία το ποσοστό ποικίλλει από 0,18-25%^{8,9}.

Πολλές είναι οι αιτίες οι οποίες προκαλούν ισχαιμία του νεφρώνα και πυροδοτούν τον άξονα ρενίνης-αγ-

γιοτενσίνης-αλδοστερόνης, οδηγώντας σε νεφραγγειακή υπέρταση, όπως η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αθηρωματικής αιτιολογίας, τα ανευρύσματα της νεφρικής αρτηρίας, η οξεία θρόμβωση και εμβολή αυτής, η αρτηριοφλεβική επικοινωνία των νεφρικών αγγείων, η δυσπλασία της νεφρικής αρτηρίας, καθώς και η στένωση της αορτής άνωθεν της έκφυσης των νεφρικών αγγείων. Άλλα αίτια αποτελούν βλάβες της θωρακικής αορτής όπως στένωση του ισθμού της αορτής, νόσος Takayasu, αγγειίτιδες, καθώς επίσης και καρδιολογικές παθήσεις που αποτελούν εμβολογόνο εστία για την περιφέρεια και τις νεφρικές αρτηρίες.

Η θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης είναι συντηρητική και χειρουργική¹⁰.

Η συντηρητική θεραπεία αποσκοπεί στο να προκαλέσει περιφερική αγγειοδιαστολή ή αδρανοποίηση του



Εικόνα 5. Σπληνονεφρική φλεβοφλεβική τελικοπλάγια αναστόμωση.



Εικόνα 6. Σπληνονεφρική φλεβοφλεβική τελικοτελική αναστόμωση.

μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Είναι συμπτωματική χωρίς να θεραπεύει το αίτιο της νεφραγγειακής υπέρτασης. Τρεις είναι οι κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης: διουρητικά, συμπαθοπληγικά και αγγειοδιασταλτικά. Στην κατηγορία των διουρητικών υπάγονται οι θειαζίδες και τα παρόμοιας δράσης διουρητικά, τα διουρητικά της αγκύλης, τα διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά. Στην κατηγορία των συμπαθοπληγικών υπάγονται φάρμακα με ποικίλη σύνθεση και δράση όπως η μεθυλντόπα, η κλονιδίνη, οι α και β-αναστολείς. Στην κατηγορία των αγγειοδιασταλτικών υπάγονται το νιτροπρωσσικό νάτριο και η καπτοπρίλη.

Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει τη διαδερμική ενδοαυλική αγγειοπλαστική και τις επεμβάσεις διακοιλιακής προσπέλασης επί της κοιλιακής αορτής και των νεφρικών αρτηριών. Οι εφαρμοζόμενες τεχνικές είναι η θρομβενδαρτηρεκτομή της κοιλιακής αορτής και των

εκφύσεων των νεφρικών αρτηριών ή σπανιότερα μόνο των νεφρικών αρτηριών και η παράκαμψη της στένωσης δια μοσχευμάτων.

Η διαδερμική ενδοαυλική αγγειοπλαστική αποτέλεσε σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης. Μετά τη διαστολή της νεφρικής αρτηρίας οι περισσότερες στατιστικές μελέτες αναφέρουν ότι 90% των ασθενών παρουσιάζει μείωση της υπέρτασης ένα μήνα μετά τη διαστολή, ενώ άλλες στατιστικές κατεβάζουν το ποσοστό αυτό στο 44%. Επίσης και το ποσοστό επαναστενώσεων ανά έτος μετά την αγγειοπλαστική είναι αρκετά μεγάλο και κυμαίνεται από 19-30%¹¹.

Έχει καταδειχθεί σαφής υπεροχή της χειρουργικής θεραπείας σε σχέση με τη συντηρητική, η οποία δεν αποσκοπεί μόνο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και στη διατήρηση του οργάνου¹².

Η θρομβενδαρτηρεκτομή ενδείκνυται κυρίως σε αμφοτερόπλευρες βλάβες της έκφυσης των νεφρικών αρτηριών που αποτελούν συνέχεια του αθηρώματος του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής. Μειονέκτημα της ενδαρτηρεκτομής αποτελεί η υπερπλασία του έσω χιτώνα, με επακόλουθο την επαναστένωση της νεφρικής αρτηρίας. Προτερήματα της μεθόδου είναι η διατήρηση του αγγείου και η αφαίρεση του θρομβοφιλικού έσω χιτώνα. Επίσης μειώνεται ο κίνδυνος φλεγμονής, διότι δεν χρησιμοποιείται ξένο σώμα, ενώ δεν αποκλείεται μία παρακαμπτήρια επέμβαση αργότερα. Λόγω όμως των ιδιαίτερων τεχνικών δυσκολιών της αλλά και του υψηλού ποσοστού θρομβώσεων, η θρομβενδαρτηρεκτομή δεν αποτελεί σήμερα μέθοδο πρώτης εκλογής.

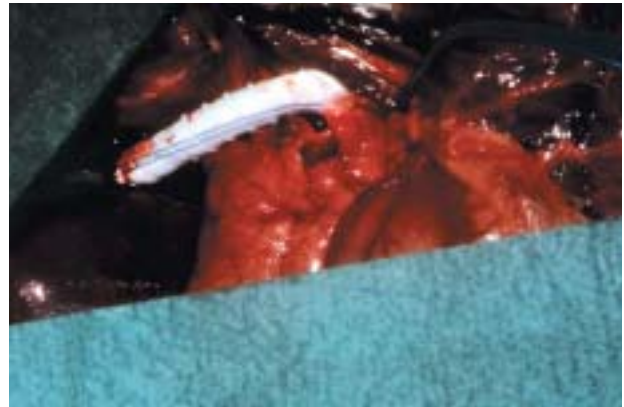
Η αορτονεφρική παράκαμψη είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Η παράκαμψη της στένωσης γίνεται με τη χρήση αρτηριακού, φλεβικού ή συνθετικού μοσχεύματος. Το μήκος του χρησιμοποιούμενου μοσχεύματος συνήθως δεν υπερβαίνει τα 5cm, η παροχή αίματος είναι συχνά μέχρι και 600 ml/min και η βατότητα της παράκαμψης στη δεκαετία εξαιρετικά καλή¹¹. Επομένως καθοριστικοί παράγοντες για την επιτυχία μιας αορτονεφρικής παράκαμψης είναι αφενός μεν η καλή τεχνική, αφετέρου δε η εκλογή του μοσχεύματος. Η χειρουργική θνητότητα κυμαίνεται από 1-12%. Η αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα αυτών των ασθενών επιτυγχάνεται σε ποσοστό 25-40%, ενώ στην ανομυϊκή δυσπλασία υπερβαίνει το 90%. Οριστική θεραπεία της υπέρτασης παρουσιάζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 55-77%¹³. Επίσης έχει παρατηρηθεί μετά από επαναγγείωση της νεφρικής αρτηρίας χωρίς αντιμετώπιση της υπέρτασης, αυτή να αντιμετωπίζεται ευκολότερα φαρμακευτικά μετά την επαναγγείωση.

Η θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης με τις πιο πάνω περιγραφείσες μεθόδους δεν είναι εφικτή όταν η στένωση της νεφρικής αρτηρίας είναι περιφερική ή εντοπίζεται στα ενδονεφρικά αγγεία. Στις περιπτώσεις αυτές είναι αδύνατη η επαναγγείωση των αρτηριών. Η κλινική εικόνα της κακοήθους υπέρτασης, η οποία είναι εγκαταστημένη επί πολλά έτη και δεν ελέγχεται φαρμακευτικά, είναι δυνατόν να προκαλέσει συστηματικές βλάβες των αγγείων -αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών- υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, υπερτροφία της καρδιάς και τέλος νεφρική ανεπάρκεια.

Για τη θεραπεία στην υποθετική αυτή κατάσταση, που θα καθιστούσε τη βιωσιμότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών απογοητευτική, δημιουργήσαμε ένα πειραματικό μοντέλο νεφραγγειακής υπέρτασης. Η προσπάθειά μας συνίσταται στην εκτροπή του νεφρικού φλεβικού αίματος εκ της συστηματικής κυκλοφορίας στην πυλαία κυκλοφορία με τη διενέργεια τελικοτελικής ή τελικοπλάγιας σπληνονεφρικής φλεβοφλεβικής αναστόμωσης. Η εφ' άπαξ διέλευση του νεφρικού φλεβικού αίματος δια του ήπατος προκαλεί την αποδόμηση της ρενίνης, με αποτέλεσμα να μην πυροδοτηθεί ο μηχανισμός ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Κατά την πειραματική μελέτη διενεργήθηκε στένωση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, η οποία τεκμηριώθηκε υπερηχογραφικά με βαθμό στένωσης μεγαλύτερο του 75%.

Η πιστοποίηση της νεφραγγειακής υπέρτασης έγινε με την αύξηση της τιμής της αρτηριακής πίεσης, η οποία για τη μεν συστολική κυμάνθηκε από 160mmHg έως 210mmHg, για τη δε διαστολική από 95mmHg έως 140mmHg. Επίσης σε ποσοστό 87% παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών της ρενίνης σε μετρήσεις που έγιναν τόσο από τη νεφρική φλέβα όσο και από τη σφαγίτιδα φλέβα. Οι τιμές της ρενίνης από τη νεφρική φλέβα κυμάνθηκαν από 3,2-18 ng/ml/h (Μ.Ο. 5,675 ng/ml/h) και στη σφαγίτιδα φλέβα από 2,95-15,5 ng/ml/h (Μ.Ο. 4,89 ng/ml/h) με φυσιολογικές τιμές ρενίνης αίματος 0,2-2,8 ng/ml/h.

Ένα μήνα μετά τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας έγινε το δεύτερο στάδιο του πειράματος. Το μεσοδιάστημα αυτό κρίθηκε αναγκαίο, διότι η υπέρταση μετά το χρονικό διάστημα του ενός μηνός θεωρείται εγκαταστημένη. Σε αυτό το στάδιο ελέγχθηκε υπερηχογραφικά η βατότητα της στενωθείσας νεφρικής αρτηρίας και πιστοποιήθηκε η παραμένουσα αυξημένη τιμή της ρενίνης με αιμοληψία από τη νεφρική φλέβα. Οι τιμές της ρενίνης αίματος κυμάνθηκαν από 3,01-14,9 ng/ml/h (Μ.Ο. 4,35 ng/ml/h). Ακολούθως μετά τη σπληνονε-



Εικόνα 7. Σπληνονεφρική φλεβοφλεβική αναστόμωση με τη χρησιμοποίηση συνθετικού μοσχεύματος PTFE διαμέτρου 6mm.

φρική φλεβοφλεβική αναστόμωση η δίοδος του νεφρικού φλεβικού αίματος δια του ήπατος αποδομούσε τη ρενίνη και αποκαθιστούσε τη νεφραγγειακή υπέρταση. Αυτό πιστοποιήθηκε με τις μετρήσεις της ρενίνης αίματος τόσο από την κάτω κοίλη φλέβα με τιμές από 0,85-2,15 ng/ml/h (Μ.Ο. 1,53 ng/ml/h), όσο και από τη σφαγίτιδα φλέβα με τιμές από 1,1-1,95 ng/ml/h (Μ.Ο. 1,45 ng/ml/h). Η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα με τη μεν συστολική πίεση να κυμαίνεται από 100mmHg έως 160mmHg (Μ.Ο. 130mmHg), τη δε διαστολική από 60mmHg έως 90mmHg (Μ.Ο. 70mmHg) και η οποία παρέμεινε καθ' όλη τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών.

Ωστόσο, δύο ερωτήματα προέκυψαν μετά το πέρας του δεύτερου σταδίου του πειράματος: α) η λειτουργία της φλεβοφλεβικής αναστόμωσης, δεδομένου ότι η πίεση στη νεφρική φλέβα είναι 5mmHg και στην πυλαία φλέβα 7mmHg, και β) οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του νεφρικού και ηπατικού παρεγχύματος. Αυτά τα ερωτήματα μας οδήγησαν στο τρίτο στάδιο του πειράματος, που ακολούθησε δύο μήνες μετά. Έγινε έλεγχος της φλεβοφλεβικής σπληνονεφρικής αναστόμωσης με τη διενέργεια φλεβογραφίας, ενώ εστάλησαν ιστοτεμάχια του ήπατος και του νεφρού για παθολογοανατομική εξέταση.

Η ιστολογική εξέταση του νεφρού έδειξε μικρή αύξηση του ινώδους υποστρώματος, χωρίς όμως να διαταράσσεται η λειτουργική και αρχιτεκτονική δομή του νεφρού. Επίσης παρατηρήθηκε μικροσκοπική υπεραμία της μυελώδους μοίρας του νεφρικού παρεγχύματος. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε ελαφρά εξοίδηση των ηπατοκυττάρων, χωρίς όμως παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της αρχιτεκτονικής δομής του ή-

πατος. Τα αποτελέσματα κρίνονται ικανοποιητικά για τον έλεγχο της νεφραγγειακής υπέρτασης σε περιπτώσεις όπου η επαναγγείωση της νεφρικής αρτηρίας είναι αδύνατη, π.χ. σε στενώσεις ή ανευρύσματα περιφερικών και ενδονεφρικών κλάδων, ινομυϊκή δυσπλασία, σύνδρομο Kimestel-Wilson, και σε κάθε αιτία η οποία θα μπορούσε να πυροδοτήσει το μηχανισμό ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Θεωρούμε ότι με το πειραματικό μας μοντέλο προσθέτουμε ακόμη μία χειρουργική τακτική για την αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης. Περαιτέρω πειραματικές μελέτες πιστεύουμε να καθιερώσουν ευρέως τη νέα αυτή χειρουργική τεχνική και να επιτρέψουν την εφαρμογή της σε υπερτασικούς ασθενείς νεφροαρτηριακής αιτιολογίας.

Έτσι, ενώ η αιτία βρίσκεται στις αρτηρίες, η περιφερική εντόπιση της βλάβης καθιστά προβληματική τη χειρουργική πρόσβαση. Ωστόσο η παρέμβαση στο φλεβικό σύστημα με σπληνονεφρική παράκαμψη και δίοδο της νεφρικής κυκλοφορίας στο σύστημα της πυλαίας φλέβας φαίνεται να δρα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπέρτασης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης που οφείλεται σε περιφερικές στενώσεις της νεφρικής αρτηρίας ή σε ενδονεφρικές στενώσεις παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα.

Γι' αυτό το λόγο καταβλήθηκε προσπάθεια εκτροπής της φλεβικής νεφρικής κυκλοφορίας του νεφρού στην πυλαία φλέβα, ώστε να αποδομείται στο ήπαρ η μέγιστη δυνατή ποσότητα ρενίνης και να αποφεύγεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Συμπερασματικά, από την πειραματική μας έρευνα θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι:

1. Διαπιστώθηκε η έκλυση ρενίνης μετά τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, με αποτέλεσμα την πυροδότηση του μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με επακόλουθο την πρόκληση νεφραγγειακής υπέρτασης.

2. Η δίοδος του νεφρικού φλεβικού αίματος δια του ήπατος αποδομεί τη ρενίνη, η οποία ως εκ τούτου δεν εκλύεται στη συστηματική κυκλοφορία και δεν πυροδοτείται ο μηχανισμός ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αδυναμία του οργανισμού να προκαλέσει υπέρταση.

3. Η εξίσωση των φλεβικών πιέσεων μεταξύ της νεφρικής και της πυλαίας φλέβας δεν προκαλεί αναστροφή της ροής ή θρόμβωση της αναστόμωσης, η δε φλεβι-



Εικόνα 8. Αγγειογραφική απεικόνιση της σπληνονεφρικής φλεβοφλεβικής αναστόμωσης.

κή υπέρταση στο παρέγχυμα του νεφρού είναι καλώς ανεκτή.

4. Η νεφρική λειτουργία και η ηπατική λειτουργία μετά την παράκαμψη ουδόλως επηρεάζονται.

5. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογοανατομικές αλλοιώσεις και διατηρήθηκε η αρχιτεκτονική δομή τόσο του νεφρικού όσο και του ηπατικού παρεγχύματος. Παρατηρήθηκε ελαφρά εξοίδηση των ηπατοκυττάρων καθώς και μικροσκοπική υπεραϊμία της μυελώδους μοίρας του νεφρικού παρεγχύματος.

ABSTRACT

Experimental deviation of the renal venous circulation into the portal vein in the treatment of renovascular hypertension

Antoniadis P¹, Katsenis K², Arapoglou V², Dimakakos P²

¹"Aghia Olga" Hospital of N. Ionia, Athens

²University of Athens, "Aretaieio" Hospital

Introduction: Renovascular hypertension is the most common curable form of secondary hypertension. Renin angiotensin system activation depends on the balance between renin production by the kidney and renin degradation by the liver. Thus, we aimed to examine

whether deviation of renin-rich blood from the affected kidney into the portal circulation (portalization) can ameliorate renovascular hypertension.

Methods: We selected a porcine model of unilateral renal artery stenosis because the pig's anatomy and physiology are comparable to those of humans and because pigs have already been found capable of developing chronic renovascular hypertension. Angiography and ultrasonography were deliberately used to evaluate renal artery stenosis and the renal-portal shunt. Histology was used to examine the effects of portalization on the kidney and liver after a period of two months.

Results: As expected, following the creation of a left renal artery stenosis both renin activity and mean blood pressure measurements increased from 1.23 ± 0.06 ng/ml/h and 85.6 ± 0.5 mmHg at baseline to 4.59 ± 0.02 ng/ml/h and 126 ± 1.76 mmHg, respectively. After portalization renin activity returned to the normal range (1.59 ± 0.07 ng/ml/h) followed by a concomitant reduction of mean blood pressure to 91 ± 2 mmHg. Moreover, a significant correlation was observed between changes in renin activity and blood pressure measurements during the two stages of the experiment. Both the kidney and liver remained macroscopically and microscopically intact at the end of the experiment.

Conclusion: Portalization of the affected kidney can ameliorate renovascular hypertension and therefore it might be of benefit in those individuals with fibromuscular or atheromatous lesions in the renal artery or its branches not amenable to balloon angioplasty or surgical revascularization.

Key words: renovascular hypertension, renal artery stenosis, portalization.

Διεύθυνση αλληλογραφίας

Π. Αντωνιάδης
Αγ. Όλγας 3-5
Νοσοκομείο "Αγία Όλγα"
Νέα Ιωνία
Αθήνα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RI, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. J Exp Med 1934; 59:347.
- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 1898; 8:223.
- Janeway TC. Note of blood pressure changes following reduction of renal artery circulation. Proc Soc Exp Biol (NY) 1909; 6:109.
- Leadbetter WF, Burkland CE. Hypertension in unilateral renal disease. J Urol (Baltimore) 1938; 39:611.
- Thomson JE, Smithwick RH. Human hypertension due to unilateral renal disease, with special recurrence to renal artery lesions. Angiology 1952; 3:493.
- Freemann NE, Leeds FH, Elliot WG, Ronald SL. Thrombo-endarterectomy for hypertension due to renal artery occlusion. JAMA 1954; 156:1077.
- Goldgarb DA, Novick AC. The renin-angiotensin system: Revised concepts and implications for renal function. Urology 1994 Apr; 43(4).
- Stefanini P, Fiorani P, Benedetti-Valentini F, Meriati U, Pistolesi GR. Hypertension. Angiology 1964; 15:524.
- Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. Proc 1977; 52:549.
- Textor SC. Renovascular Hypertension and metabolism. Clin North Am 1994 Jun; 23(2).
- Δημακάκος ΠΒ. Επίτομος Αγγειολογία και Αγγειοχειρουργική. Αθήνα 1997.
- Δημακάκος ΠΒ. Κλινική Αγγειολογία - Διάγνωση και θεραπεία. Αθήνα 1993.
- Williams P, Werwick R, Dyson M, Bannister L. Gray's Anatomy. Edinburg, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1989.