

ХЕПАТОРЕНАЛНИ СИНДРОМ

Драгана МИЈАЧ¹, Александра КЕЗИЋ², Биљана СТОЈИМИРОВИЋ²

¹Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; ²Нефролошка клиника, Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Хепаторенални синдром (ХРС) представља компликацију одмакле цирозе јетре. Одликује га функционална инсуфицијенција бубрега и промене у системској циркулацији услед повећане активности ендогених вазоактивних механизма. Функционална инсуфицијенција бубрега настаје због тешке констрикције кортексних крвних судова бубрега и смањене јачине гломерулске филтрације код болесника у терминалним фазама цирозе јетре. Функција тубула је очувана. Изражено снижење средњег артеријског притиска, који је последица системске и спланхничне вазодилатације, основни је патогенетски механизам у ХРС. Смањен ефективни циркулациони волумен изазива компензациони одговор и активацију низа системских и бубрежних вазоконстрикторних механизма. У исто време код неких болесника асцитес постаје рефрактеран и не реагује на диуретску терапију. Ове промене су последица даљег напредовања терминалне болести јетре и повећања портног притиска, погоршања спланхничне вазодилатације, повећања циркулационих вазоконстриктора и смањења јачине гломерулске филтрације. За настанак ХРС могу бити одговорни одређени преципитирајући фактори, као што су: шок, инфекције, нефротоксични лекови, крвављење, хируршке интервенције и парацентеза веће количине асцитне течности. Инсуфицијенција бубрега може да рапидно напредује (тип I ХРС) или да се развија постепено (тип II ХРС), обично код болесника са рефрактерним асцитесом. Дијагноза ХРС се поставља на основу дијагностичких критеријума који су засновани на искључивању нефункционалних узрока инсуфицијенције бубрега. Прогноза ХРС је веома лоша. Трансплантација јетре и даље представља једини облик лечења ХРС. Примена фармаколошке терапије, пре свега вазоконстрикторних лекова, нуди продужено преживљавање до трансплантације. Превенција ХРС се препоручује код болесника са спонтаним бактеријским перитонитисом, применом инфузија албумина и код болесника са акутним алкохолним хепатитисом, применом пентоксифилина.

Кључне речи: хепаторенални синдром; цироза јетре; портна хипертензија; спланхнична вазодилатација; хиперперфузија бубрега

УВОД

Болести бубрега и јетре могу се јавити истовремено. Познато је да одмакли стадијум болести јетре често прати и слабост бубрега, која може бити последица фактора који доводе до оштећења бубрега и кад нема болести јетре, као што су тешка дехидратација, хеморагијски или септични шок, нефротоксични лекови или, пак, последица болести паренхима бубрега, као што су гломерулонефритиси. Међутим, у цирози јетре, а с изостанком горенаведених узрока и оштећења паренхима бубрега, може се јавити функционална слабост бубрега. Тада говоримо о хепатореналном синдрому (ХРС).

Дакле, честа компликација завршног тока декомпензоване цирозе јетре је функционална, прогресивна инсуфицијенција рада бубрега, која се назива хепаторенални синдром [1]. Мада се ХРС као компликација најчешће јавља код болесника с цирозом, може се јавити и код болесника с акутном инсуфицијенцијом јетре (30-55% болесника) и метастатским тумором јетре у терминалном стадијуму болести. У прилогу функционалној слабости бубрега говори и чињеница да не постоје никакве морфолошке промена на бубрезима болесника са ХРС, односно да нема патохистолошких промена на ткиву добијеном биопсијом бубрега [2]. Ове чињенице објашњавају и зашто се код болесника са ХРС инсуфицијенција бубрега повлачи после трансплантације јетре, односно зашто је успешна трансплантација бубрега који је узет од донора преминулог од ХРС и дат примаоцу с терминалном инсуфицијенцијом бубрега.

Хепаторенални синдром није спорадичан налаз. У току пет година од настанка асцитеса удруженог с ци-

розом јетре код 39% болесника јавиће се и ХРС [2, 3], док се у првих десет година од постављања дијагнозе цирозе јетре асцитес развија код око 50% болесника [3]. Комбинација инсуфицијенције јетре и бубрега у виду ХРС представља лош прогностички знак, а болесници с тим поремећајем обично преживљавају релативно кратко: морталитет достиже чак 90% током 10 недеља, а просечно преживљавање је 1,7 недеља [3].

Нове могућности лечења промениле су најчешће лошу прогнозу ХРС. То се првенствено односи на примену комбинације вазоконстриктора и експандера плазме, као и на могућност снижавања притиска у портној циркулацији [4-6]. Захваљујући томе, продужено је преживљавање оболелих особа. Важно је истаћи да постоји могућност превенције ХРС код неких болесника с цирозом јетре [7-9].

ПАТОГЕНЕЗА

Мада се ХРС као клинички ентитет помиње од пре 50 година, патогенеза овог синдрома још није у потпуности разјашњена [1]. ХРС представља завршну фазу низа поремећаја у раду бубрега који прате погоршање функције јетре и портне хипертензије [1].

Промене у портној и спланхничној циркулацији

Познато је да се код болесника с цирозом јетре јављају знатне промене у крвотоку јетре. Структурни и функционални поремећаји који прате напредовање фибро-

же доводе до повећања отпора у портним крвним судовима [2]. Прогресивно повећање отпора у крвним судовима у јетри изазива повећање притиска у портном систему [2, 3]. Погоршање портне хипертензије доводи до развоја многих поремећаја, од којих је најважнија вазодилатација спланхничних крвних судова, која изазива хипердинамску циркулацију (Схема 1) [3].

Поремећаји у циркулацији (циркулативна дисфункција, тј. хипердинамски циркулативни синдром) који се јављају у цирози и портној хипертензији подразумевају висок кардијални индекс, смањење резистенције у системској васкуларној мрежи, настанак артеријске вазодилатације и повећање волумена плазме и ванћелијске течности [3]. Вазодилатација спланхничних артерија удружена са синусоидном портном хипертензијом јавља се рано [10, 11]. Када је цироза компензована, већина крвних судова је дилатирана. У прилог системском поремећају функције крвотока говори поремећен одговор на ангиотензин II [10, 11]. Када је болест у декомпенованој фази, долази до развоја вазоконстрикције у крвним судовима ван спланхничног система [3, 11]. Спланхнична вазодилатација настаје због повећаног стварања или смањеног клиренса многих вазодилатационих супстанција, као што су азотоксид (NO), простагландини, глукагон, адреномедулин итд. [1, 3, 10-12]. Значај NO потврђује повећано присуство NO синтетазе у спланхничној циркулацији, као и нормализација циркулације и смањење ретенције натријума и воде после инхибиције NO [13]. Ендоканабиноиди, који делују на рецепторе CB₁ ендотелних ћелија крвних судова јетре, укључени су у развој вазодилатације у цирози [3].

Развоју вазодилатације у спланхничним артеријама доприноси и смањено стварање NO у циркулацији у јетри [13]. Због недостатка NO, појачава се вазоконстрикторно деловање ендотелина, ангиотензина и норепинефрина на синусоиде и звездасте ћелије јетре или преовладавају миофибробласти [12, 13, 15-18]. Све ово повећава отпор у крвним судовима јетре и погоршава портну хипертензију [17, 18]. Због тога се додатно појачавају дилатација спланхничних артерија и хипердинамска циркулација [18]. Вазодилатација артерија, која се првенствено дешава у спланхничном региону, као последицу има недовољно пуњење артерија и смањење ефективног циркулационог волумена [1, 2, 11]. Тада се активира низ хомеостатских механизма – систем ренин–ангиотензин–алдостерон (RAAS), симпатички нервни систем (СНС), аргинин-вазопресин (АВП) – како би се повећали отпор у системским крвним судовима и средњи артеријски притисак [1, 2]. Ови поремећаји циркулације су одговорни за настанак компликација у цирози, укључујући асцитес и ХРС, а представљају и лош прогностички знак [1, 11, 18, 19].

Промене у циркулацији бубрега

У одмаклом стадијуму декомпеноване цирозе хипоперфузију бубрега продубљују хипотензија, поремећен рад срца и снижење вредности локалних вазодилататора у бубрезима. Због тога се развија функционална олигуријска слабост бубрега – ХРС [3]. У бубрезима је основни поремећај код ХРС прогресивна

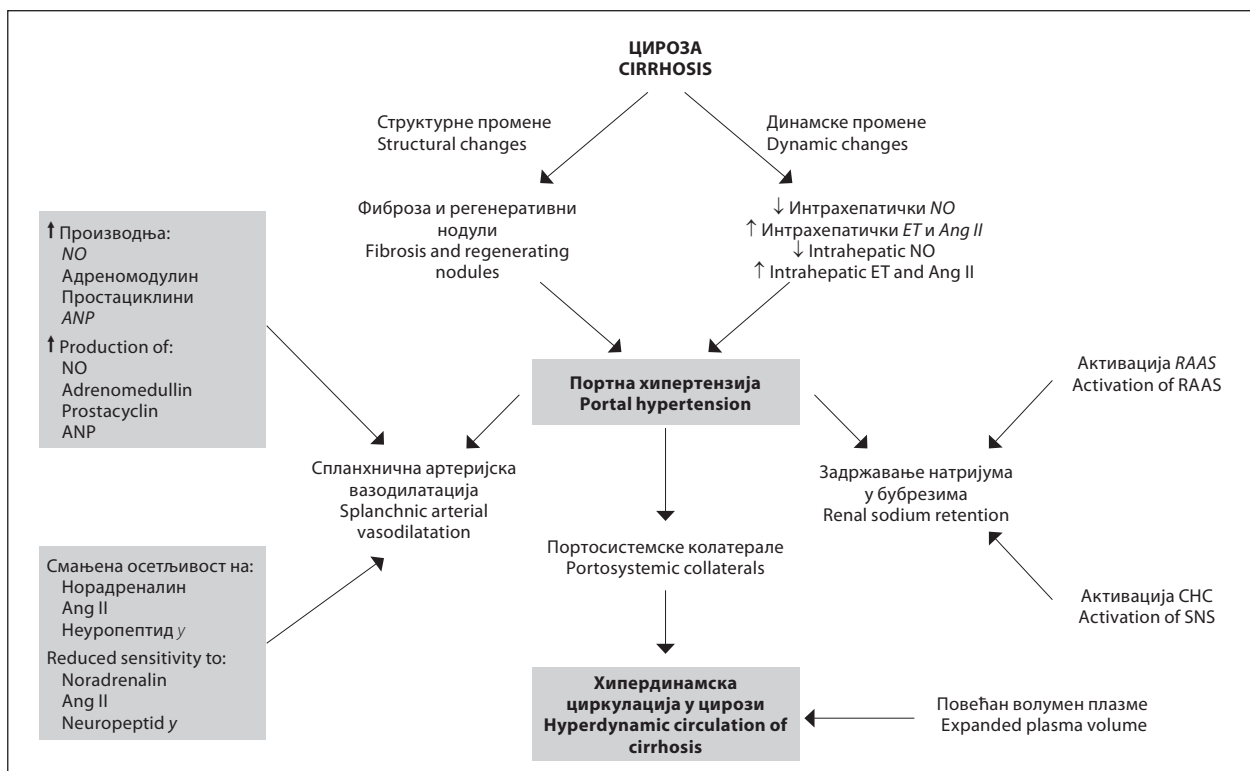


СХЕМА 1. Могући патогенетски механизми и неурохуморални медијатори који доводе до хипердинамске циркулације у цирози.
SCHEME 1. Proposed pathogenetic mechanisms and neurohumoral mediators of hyperdynamic circulation in cirrhosis.
 Ang II – ангиотензин II; ET – ендотелин (модификовано према референци 3)
 Ang II – angiotensin II; ET – endothelin (modified by reference 3)

вазоконстрикција кортексних крвних судова [3, 9, 11, 20], услед чега се ремети излучивање натријума и воде, смањује перфузија бубрега и јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) [20-22].

Компензована цирроза јетре

Код болесника с циррозом јетре у компензованом стадијуму знаци хипердинамског крвотока постоје само у лежећем положају [23]. Код ових болесника активност ренина у плазми је мала, као и ниво алдостерона, док је конценрација норепинефрина нормална [14, 15, 23]. Васкуларни отпор у бубрезима је нормалан или смањен, а ЈГФ или нормална или повишена [23]. Већ у овој фази болести долази до главног поремећаја у функцији бубрега – повећане апсорпције натријума и воде, мада није јасно који сигнали утичу на такав рад бубрега [1, 22, 23]. Сматра се да делују и повишен ниво алдостерона у усправном положају, као и повећана сензитивност на њега, активација RAAS и СНС и нагомилавање ангиотензина у бубрезима, резистенција на деловање натриуретског пептида у бубрезима, спланхнична вазодилатација и повећан портни притисак [18-20, 23, 24]. Неки аутори помињу и директни хепаторенални рефлекс, чији је главни посредник аденозин, који доводи и до вазоконстрикције у бубрезима, и до повећања реасорпције натријума и воде [1, 2].

Није сасвим јасно какву улогу у ретенцији натријума има циротична кардиомиопатија, која се огледа у смањењу ејекционе фракције леве коморе и кардијалног индекса [11, 24]. Углавном, што је већи степен портне хипертензије и поремећај функције јетре, то је више изражена ретенција натријума [12].

Декомпензована цирроза јетре

Код болесника с напредовањем болести јетре и развојем асцитеса јавља се ретенција натријума у бубрезима и у лежећем и у усправном положају [23]. Она се погоршава с преласком асцитеса из благе у рефрактерну фазу, јер се ниво алдостерона и норепинефрина и активност ренина у плазми повећавају [23]. Упоредо с повећањем активности RAAS и СНС јављају се повећање отпора и смањење протока у крвним судовима бубрега, што доводи до пада перфузионог притиска и ЈГФ [18, 19, 23, 24]. Код болесника с асцитесом, али код којих изостаје ХРС, овој појачаној вазоконстрикцији у бубрезима супротстављају се вазодилататори створени у бубрезима, као што су NO, каликреин, простагландини, да би се одржала перфузија бубрега [3, 10, 11, 23, 24]. Примена нестероидних антиреуматских лекова код ових болесника доводи до смањења производње вазодилататора бубрега, што може бити знак настанка ХРС [11].

Цирроза јетре и хепаторенални синдром

Код болесника са ХРС главна патофизиолошка збивања у бубрезима су прогресивна констрикција кор-

тексних крвних судова бубрега и хипоерфузија која је прати [11, 12, 20]. Ова вазоконстрикција је мултифакторска, а последица је хипердинамског циркулационог синдрома и активираних системских и вазоактивних механизма бубрега [10, 11]. Упркос израженој вазоконстрикцији у спланхничним регионима (бубрези, мозак, мишићи), вазодилатација у спланхничном региону је врло изражена, тако да је средњи артеријски притисак веома низак, што представља кључни фактор у развоју ХРС код болесника са декомпензованом циррозом [1, 2, 11, 12, 15]. Тада се губи ауторегулација протока крви кроз бубреге, па мањи пад артеријског притиска прати већи пад протока крви кроз бубреге [10, 15, 16]. Поред повећане активности RAAS и СНС и повећања вредности норепинефрина, ангиотензина II, алдостерона и АВП, вазоконстрикцији доприносе и други вазоконстрикторни системи, као што су ендотелини и неуропептид Y, чије су повећане концентрације забележене у серуму особа оболелих од ХРС [1, 2, 11, 18-20, 23]. У смањењу ЈГФ учествује и смањење ултрафилтрационог коефицијента због контракције мезангијалних ћелија под дејством ендотелина, леукотриена и тромбоксана A2 [2, 20, 23]. Може се рећи да настанак ХРС боље предсказују поремећаји у циркулацији, повећање индекса резистенције бубрега и поремећаји у раду бубрега од тестова на којима је доказана поремећена функција јетре [1, 11, 13, 15].

Да би се очувао проток крви, у бубрезима код болесника с циррозом и асцитесом стварају се вазодилататори (NO, каликреин, атријумски натриуретски пептид, простагландини PGE₂ и PGI₂) који треба да уравнотеже деловање вазоконстрикторних супстанција [1, 2, 10, 11, 16, 19]. Међутим, код болесника са ХРС смањује се стварање, односно сензитивност на дејство ових вазодилататора, уз повећано стварање и сензитивност вазоконстриктора у бубрезима, као што су леукотриени C4 и D4 и изопропан F2 [10, 11, 23, 24]. Неравнотежа у стварању и осетљивости на вазодилатационе и вазоконстрикторне супстанције, нарочито када постане изражена, изазива настанак ХРС [10, 11, 18, 23]. Хепаторенални рефлекс, смањење перфузије бубрега и повећање апсорпције воде и натријума под утицајем аденозина помињу се и у овој фази болести [1, 2, 19]. Слично је и са циротичном кардиомиопатијом и смањењем минутног волумена рада срца, који погоршавају перфузију бубрега и погодују развоју слабости бубрега [13].

Спонтани бактеријски перитонитис (СБП) такође може да допринесе настанку ХРС [7]. С једне стране, СБП додатно снижава волумен крви, а, с друге, долази до пораста нивоа ендотоксина [7, 8]. Ендотоксини стимулишу макрофаге да стварају вазодилатационе супстанције и тако подржавају хипердинамску циркулацију у цирози јетре [7, 8]. Сматра се да повећање нивоа интерлеукина 6 и TNF, који су параметри запаљенске реакције у серуму и асцитесу, указује на развој ХРС код болесника са СБП [7, 8].

Наведене промене у циркулацији бубрега прате поремећаји првенствено гломерулске функције – смањење ЈГФ [11, 15, 16, 23]. Функција тубула је очувана [23]. Деловањем вазоконстрикторних механизма (РААС и АВП) долази до повећане реасорпције натријума у

проксималним, а посебно у дисталним тубулима [23]. Повећана реасорпција натријума у проксималним тубулима је одговорна за резистенцију на повећано стварање атријалног натриуретског пептида (АНП), који пре свега делује на рецепторе дисталних тубула [2, 15, 23]. Због тога се највећи терапијски ефекат код болесника у почетној фази декомпензације постиже применом диуретика који делују на дисталне тубуле (антагонисти алдостерона) [1, 23]. Током напредовања болести, под дејством патофизиолошких механизма, долази до повећања реасорпције натријума у проксималном тубулу у односу на дистални, због чега у овој фази болести већи значај има примена диуретика Хенлеове петље у комбинацији са спиронолактоном [23, 24].

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ

Хепаторенални синдром може да настане спонтано, док се код највећег броја болесника са декомпензованом цирозом јавља после СБП, акутног алкохолног хепатитиса, гастроинтестиналног крвављења, продужених дијареја, форсираних диуреза или парацентеза с евакуацијом већих количина течности [1, 2, 7-9]. Последњих неколико година СБП је постао најчешћи фактор услед којег настаје ХРС тип I (јавља се код једне трећине болесника са СБП упркос примењеној агресивној антибиотској терапији) [7-9, 15].

Настанак ХРС није у корелацији са тежином инсуфицијенције јетре, већ повећан ризик имају болесници с израженом ретенцијом натријума (мање од 10 mEq/d) и воде, дилуционом хипонатремијом (ниво натријума у серуму мањи од 130 mEq/l), ниским артеријским крвним притиском (мање од 80 $mm Hg$) и повећаном активношћу RAAS и СНС [1, 2]. Хепаторенални синдром се клинички испољава знацима тешких

ТАБЕЛА 1. Клинички типови хепатореналног синдрома [1, 2].
TABLE 1. Clinical types of hepatorenal syndrome [1, 2].

Тип I Type I
<p>Рapidно прогресивно смањење функције бубрега уз двоструко повећање нивоа креатинина у серуму ($>220 \mu mol/l$) или 50% смањење клиренса креатинина у току прва 24 часа, односно до вредности мањих од 20 ml/min за мање од две недеље</p> <p>Rapid and progressive impairment of renal function, defined by doubling of the initial serum creatinine to the level higher than 220 $\mu mol/l$ or 50%-reduction of the initial 24-hour creatinine clearance to level lower than 20 ml/min in less than 2 weeks</p> <p>Смртност 80% у току прве две недеље (10% болесника живи дуже од три месеца)</p> <p>In this type, mortality is 80% during the first 2 weeks, with only 10% of survivals over 3 months.</p>
Тип II Type II
<p>Инсуфицијенција бубрега не задовољава критеријуме за тип I (серумски креатинин $>130 \mu mol/l$)</p> <p>Impairment of renal function (serum creatinine $>130 \mu mol/l$) that does not meet the criteria for type I</p> <p>Релативно очувана функција јетре с рефрактерним асцитесом</p> <p>Relatively preserved hepatic function with refractory ascites</p> <p>Преживљавање дуже у односу на тип I, али краће у односу на декомпензовану цирозу с очуваном функцијом бубрега</p> <p>Survival is longer than in type I but shorter compared with cirrhotics with ascites and normal renal function</p>

поремећаја функције јетре коју прати слабост бубрега. Хепаторенални синдром може да настане нагло, током 48 часова, или постепено, током једне до две недеље [12, 16, 17, 25]. Болесници са ХРС обично имају изражену жутицу, хепатоспленомегалију, асцитес, хепатичку енцефалопатију и прогресивну олигурију [1]. У завршном стадијуму ХРС болесник је у коми, хипотензиван са диурезом мањом од 100 ml у 24 часа [1, 2, 10]. Код више од 80% болесника смрт наступа за неколико дана до најдуже 12 недеља [1, 2, 10]. Узрок смрти је терминална инсуфицијенција хелија јетре, а не заказивање функције бубрега [1].

КЛАСИФИКАЦИЈА

Описана су два типа ХРС, која представљају два различита клиничка облика испољавања истог патогенетског механизма (Табела 1) [1, 2]. Болесници с типом I ХРС су тешко болесни, са знацима терминалне болести јетре и просечним преживљавањем мањим од две

ТАБЕЛА 2. Дијагностички критеријуми за хепаторенални синдром према Међународном удружењу за асцитес [1].

TABLE 2. Diagnostic criteria of hepatorenal syndrome according to the International Ascites Club [1].

Главни критеријуми* Major criteria*
<p>Смањена јачина гломерулске филтрације (вредности серумског креатинина $>130 \mu mol/l$ или 24-часовни клиренс креатинина $<40 ml/min$)</p> <p>Lower glomerular filtration rate, indicated by serum creatinine level higher than 1.5 mg/dl (130 $\mu mol/L$) or 24-hour creatinine clearance lower than 40 $mL/minute$</p> <p>Без знакова шока, бактеријске инфекције, губитка течности или примене нефротоксичних лекова</p> <p>Absence of shock, ongoing bacterial infection, fluid loss, and current treatment with nephrotoxic drugs</p> <p>Без побољшања функције бубрега (снижење нивоа креатинина у серуму до 130 $\mu mol/l$ или ниже, или повећање клиренса креатинина до 40 ml/min или више, после повлачења диуретске терапије и повећања волумена плазме применом 1,5 l експандера плазме)</p> <p>No improvement of renal function (decrease of serum creatinine to 1.5 mg/dl (130 $\mu mol/L$) or less or increase creatinine clearance to 40 mL/min or more following diuretic therapy discontinuation and expansion of plasma volume with 1.5 L of plasma expander)</p> <p>Протеинурија мања од 500 mg на дан и без ехо налаза опструкционе уропатије или паренхимске болести бубрега</p> <p>Proteinuria lower than 500 mg/day and no ultrasonographic evidence of obstructive uropathy of parenchymal renal disease</p>
Додатни критеријуми Additional criteria
<p>Диуреза мања од 500 ml на дан</p> <p>Urine volume lower than 500 mL/day</p> <p>Натриуреза мања од 10 mEq/l</p> <p>Urine sodium lower than 10 mEq/L</p> <p>Осмолалност урина већа од осмолалности плазме</p> <p>Urine osmolality higher than plasma osmolality</p> <p>Мање од 50 црвених крвних зрнаца у седименту урина</p> <p>Less than 50 urine red blood cells per high-power field</p> <p>Концентрација натријума у серуму мања од 130 mEq/l</p> <p>Serum sodium concentration lower than 130 mEq/L</p>

* За постављање дијагнозе хепатореналног синдрома неопходно је само испуњење главних критеријума

* Only major criteria are necessary for diagnosis of hepatorenal syndrome

недеље (80%), односно највећим периодом преживљавања до 12 недеља. Тип II ХРС се јавља код болесника с рефрактерним асцитесом и смањеном ЈГФ, а преживљавање је дуже него код болесника с типом I ХРС, али краће него код болесника са декомпенованом цирозом код којих изостаје слабост бубрега [1, 2].

ДИЈАГНОЗА

За постављање дијагнозе ХРС не постоји специфичан тест или показатељ, већ се она поставља на основу смањене ЈГФ, при чему су искључени могући узроци нефункционалне инсуфицијенције бубрега (Схема 2) [1, 2, 10, 25]. Предложени критеријуми за дијагнозу ХРС према Међународном удружењу за асцитес приказани су у табели 2 [1, 2, 25].

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

У литератури је описана удруженост обољења јетре и бубрега. Хепатитиси С и В могу бити удружени са гломерулском болешћу бубрега (мембранопротрофијациони гломерулонефритис, мембранозни гломерулонефритис или гломерулска склероза) [1, 23]. IgA нефропатија се јавља код болесника с алкохолном цирозом [1, 23].

Преренална азотемија се јавља у условима смањене укупне запремине ванћелијске течности или ефективног циркулационог волумена (шок). Циркулациони поремећаји у конгестивној инсуфицијенцији рада ср-

ца могу истовремено довести до поремећаја функције јетре и слабости бубрега [16, 18, 19, 23].

ХРС се може развити у току различитих инфективних болести (лептоспирозе, хеморагијске грознице, сепсе, менингококне болести малигног облика итд.). ХРС може настати и као последица тровања различитим лековима и токсинима (тетрациклини, ацетаминофен, карбон-тетрахлорид, елементарни фосфор, метоксифлуран) или у склопу колагених васкуларних болести (полиартритис-нодоза, СЛЕ), амилоидозе, полицистична болест бубрега итд. [23].

МОГУЋНОСТИ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИКА СА ХЕПАТОРЕНАЛНИМ СИНДРОМОМ

Терапија избора за болеснике са ХРС је трансплантација јетре. Други видови лечења, који подразумевају фармаколошке и нефармаколошке мере, могу само да продуже време преживљавања ових болесника до трансплантације [3, 11, 12, 14]. Примена вазоконстриктора (адренерички агонисти и аналози вазопресина) у комбинацији са *i.v.* албуминима може бити коришћена код ових болесника. Међутим, терлипесин, као VI агонист рецептора, није доступан у многим земљама, па ни код нас, док су информације о ефикасности и нежељеним ефектима адренеричких агониста и даље непотпуне [4, 6, 14].

Данас у свету нефармаколошке мере све више замењују фармаколошко лечење. Нефармаколошке мере подразумевају, поред трансплантације јетре, која једина представља и коначно лечење болесника, приме-

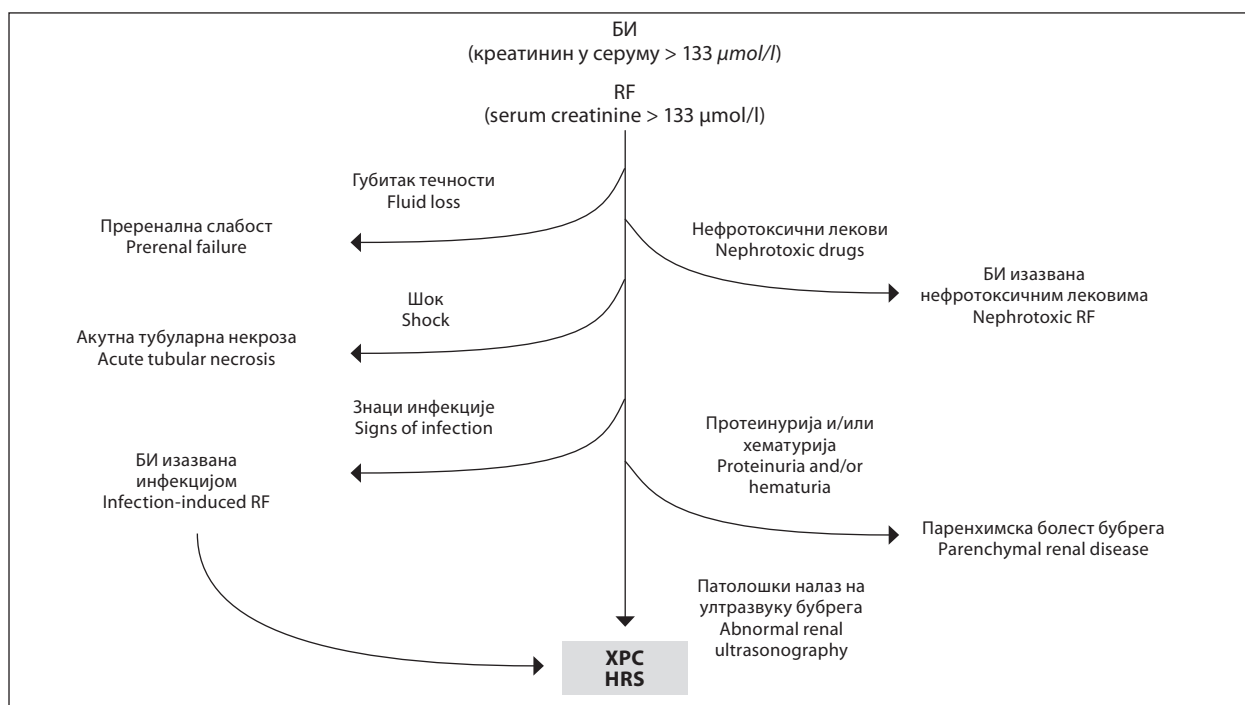


СХЕМА 2. Дијагностички алгоритам хепатореналног синдрома код болесника с цирозом. Инсуфицијенција бубрега може да настане као последица деловања неколико фактора. У таквим случајевима може бити тешко препознати узрочне факторе постојећим дијагностичким средствима.

SCHEME 2. Algorithm for diagnosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Renal failure may not be due to a single cause but to combination. In these cases, the identification of causative factors may be difficult by current diagnostic tools.

БИ – инсуфицијенција бубрега (модификовано према референци 10)

RF – renal failure (modified by reference 10)

ну трансјугуларног интрахепатичког портосистемског шанта и замену функције бубрега [14, 23]. Стандардна хемодијализа не помаже у побољшању функције бубрега код болесника са ХРС. У последње време се све више говори о поступцима детоксикације, који потискују фармаколошку терапију. MARS – систем молекулског адсорбента с рецикулацијом – представља један од видова албуминске дијализе који се такође користи у лечењу болесника са ХРС [12, 14].

ПРЕВЕНЦИЈА

Ризик од настанка ХРС се може смањити опрезном применом диуретика и раним препознавањем компликација, као што су електролитни поремећаји, инфекција, крвављење и хипотензија [1, 10, 15, 16, 17]. Контраиндикована је примена нефротоксичних лекова. Приликом евакуације веће количине асцитне течности треба применити албумине или неке друге експандере плазме [1, 5]. Превенција посебно има важну улогу у два клиничка стања: код болесника са СБП применом албумина (1,5 g/kg ТТ у прва 24 часа и 1 g/kg ТТ наредних 48 часова) може се спречити настанак поремећаја у циркулацији који уводе болесника у ХРС [1, 7, 8], док се код болесника с акутним алкохолним хепатитисом применом пентоксифилина (3×400 mg/дан у току 28 дана) може спречити развој ХРС и продужити преживљавање оболеле особе [1, 9].

ЗАКЉУЧАК

ХРС је једна од најтежих компликација болести јетре, која се најчешће јавља код болесника са декомпенованим цирозом јетре. Време преживљавања ових болесника је кратко а спонтани опоравак врло редак [1, 2, 6, 27]. Једина терапија ХРС је трансплантација јетре. Многи подаци указују на то да се у неким ситуацијама профилактичким мерама може спречити настанак ХРС. Ипак, потребна су даља испитивања могућности лечења болесника с овом тешком компликацијом болести јетре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardenas A, Ginès P, Rodés J. Renal complications. In: Schiff ER, Sorrekk MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: A Wolters Kluwer Company; 2003. p.497-509.
2. Sherlock S, Dooley J. Ascites. In: Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Company; 2002. p.127-46.
3. Barada K. Hepatorenal syndrome: pathogenesis and novel phar-

- macological targets. Current Opinion in Pharmacology 2004; 4(2): 189-97.
4. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of Terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 153-8.
5. Ginès P, Titó LI, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988; 94:1493-502.
6. Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17(8):882-8.
7. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J Hepatol 2000; 32:142-53.
8. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. Semin Liver Dis 1997; 17:323-33.
9. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119(54):1637-48.
10. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Review. Lancet 2003; 362(9398):1819-27.
11. Dagher L, Moore D. The hepatorenal syndrome. Gut 2001; 49(20):729-37.
12. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. Gastroenterology 2002; 122(43):1658-76.
13. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. Semin Liver Dis 1999; 19:411-26.
14. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, editors. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Malden, MA: Blackwell Science; Malden; 1999. p.492-510.
15. Cardenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. Review. Annals of Hepatology 2003; 2(1):23-9.
16. Biswas KD, Jain AK. Hepatorenal syndrome. Review. Tropical Gastroenterology 2002; 23(3):113-6.
17. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome. Review. Digestive & Liver Disease 2002; 34(8):592-605.
18. Briglia AE, Anania FA. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, and intervention. Review. Critical Care Clinics 2002; 18(2):345-73.
19. Blaise P, Moonen M, Rorive G. Update on hepatorenal syndrome. Review. Nephrologie 2002; 23(1):11-7.
20. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998; 28:851-64.
21. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, La Villa G. Ascites and hepatorenal syndrome. Review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(4):313-6.
22. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Ascites and hepatorenal syndrome: pathogenesis and treatment strategies. Adv Intern Med 1998; 43: 99-142.
23. Blendis L, Wong F. The natural history and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome. Clin Med 2003; 3(2):154-9.
24. Kramer L, Horl WH. Hepatorenal syndrome. Review. Seminars in Nephrology 2002; 22(4):290-301.
25. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996; 23:164-76.

HEPATORENAL SYNDROME

Dragana MIJAČ¹, Aleksandra KEZIĆ², Biljana STOJIMIROVIĆ²

¹Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome is complication of the advanced cirrhosis characterized by functional renal failure and changes of systemic blood pressure due to increased activity of endogenous vasoactive systems. Functional renal failure is due to severe renal cortical ischemia and reduction of glomerular filtration rate (GFR) developing in the late stages of cirrhosis. The pathogenesis of hepatorenal syndrome is the result of an extreme underfilling of the arterial circulation secondary to arterial vasodilatation located in the splanchnic circulation. Reduced effective arterial blood volume triggers a compensatory response with activation of systemic and renal vasoconstrictor systems. At the same time, the ascites becomes refractory in some patients, as it is no longer responsive to diuretic treatment. These changes result from combination of deteriorating liver function and increasing portal pressure, further splanchnic vasodilatation, increase of circulating vasoconstrictors, and decrease of renal blood flow and GFR. Hepatorenal syndrome can be precipitated by shock, infection, nephrotoxic drugs, bleeding, surgery or large volume paracentesis. Renal failure may be rapidly progressive (type I HRS) or may devel-

op more slowly (type II HRS), which is usually associated with refractory ascites. The diagnosis of HRS is based on established diagnostic criteria aimed at excluding the nonfunctional causes of renal failure. The prognosis of patients with HRS is very poor. Liver transplantation remains the only curative treatment for the time being. Pharmacological therapies based on the use of vasoconstrictor drugs may serve as a bridge to liver transplantation. Prevention of HRS by albumin infusion is recommended in patients with spontaneous bacterial peritonitis and by pentoxifylline in patients with the acute alcoholic hepatitis.

Key words: hepatorenal syndrome; cirrhosis; portal hypertension; splanchnic arterial vasodilatation; renal vasoconstriction

Dragana MIJAČ
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 7777
E-mail: dmijac@eunet.yu