

Seminar 7

HEPATORENAL SİNDROM

TƏRİFİ

Hepatorenal sindrom (HRS) qaraciyərin kəskin və xronik xəstəliklərinin böyrəklərdə törətdiyi funksional dəyişiklik olub, qlomerulyar filtrasiyada azalma, Na^+ və su tutulmasında isə artma ilə xarakterizə olunur. Böyrəklərdə xəstəlik, morfoloji dəyişiklik, nefrotoksik təsir və ya böyrək funksiyasını pozan amillər (hipovolemiya, obstruksiya və s.) olmur. Belə xəstələrin böyrəyini qeyri-sirrotik xəstələrə köçürdükdə normal fəaliyyətini bərpa edir.

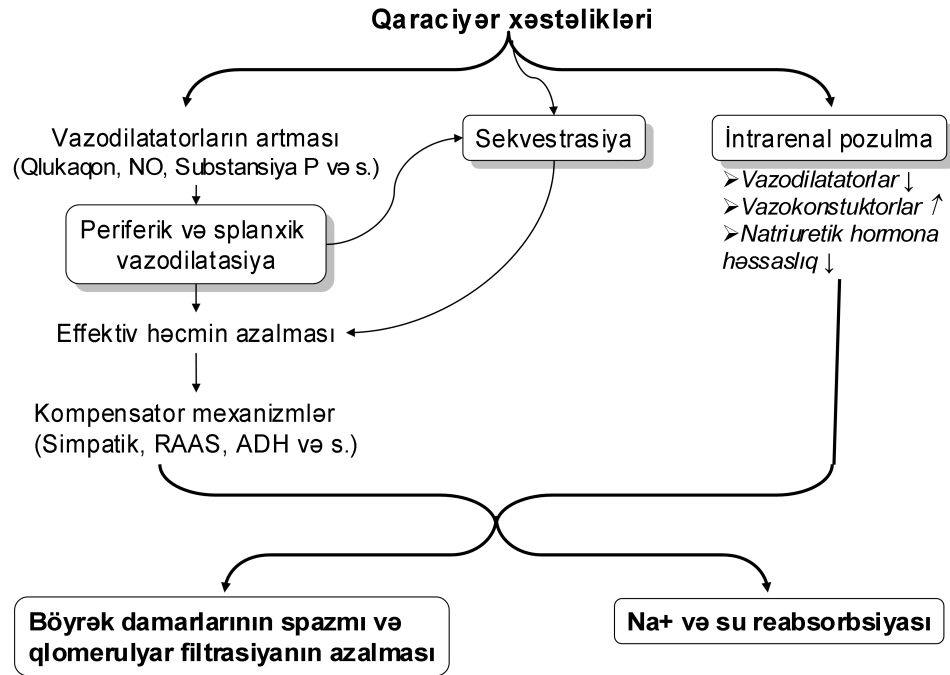
HRS subklinik, xronik (kreatinin $> 1,5$ mq/dl, klerens < 40 ml/dəq, sidik ifrazı < 500 ml/gün, hiponatremiya < 130 mEq/L, sidikdə Na^+ azalması < 10 mEq/L) və kəskin böyrək yetməzliyi (kreatinin > 3 mq/dl, klerens < 20 ml/dəq.) şəklində görünə bilər. Sirrozda HRS təxminən 20-50% hallarda rast gəlinir.

ETİOLOGİYASI

HRS törədən səbəbləri iki qrupa ayırmaq olar: *əsas və ağırlaşdırıcı*. Əsas səbəblər adlandırılan qaraciyərin kəskin və xroniki xəstəlikləri bilavasitə HRS-ə səbəb olan və ya buna meyil yaradan amillərdir. Xüsusən, kəskin qaraciyər yetməzliyi, sirroz, mexaniki sarılıq, portal hipertenziya HRS-in ən çox rast gəlinən səbəbləridir. Ağırlaşdırıcı amillər isə, subklinik və ya stabil seyr edən xroniki HRS-i dərinləşdirərək kəskin formaya keçməsinə səbəb olur. Spontan bacterial peritonit, infeksiyalar, mədə-bağırsaq qanaxmaları, refrakter assit, böyük həcmli parasentezlər, portal vena trombozu HRS-i ağırlaşdıran səbəblərdir.

PATOGENEZİ

Hesab edilir ki, hepatorenal sindroma xas olan iki əsas funksional böyrək dəyişikliyi (filtrasiya azalması və reabsorbsiya artması) əsasında iki önəmli mexanizm durur: *böyrək arteriyalarının spazmı və böyrəkdaxili tənzimin pozulması (Şəkil 1)*.



Şəkil 1. Hepatorenal sindromun patogenezi

Böyrək arteriyalarının spazmı

Böyrək arteriyalarının spazmını ümumi və yerli mexanizmlər törədə bilər. Məlumdur ki, qaraciyər xəstəliklərində vazodilatator maddələrin (qlukaqon, nitric oksid-NO, substansiya, P, və s.) zərərsizləşməsi azalır ki, bu da periferik vazodilatasiyaya səbəb olur. Digər tərəfdən portal hipertensiya və assit sekvestrasiyaya səbəb olur. Ümumi vazodilatasiya və periton boşluğunda sekvestrasiya dövredən qanın həcmnin azalmasına səbəb olur. Bu isə, kompensator mexanizmləri aktivləşdirərək (simpatik sistem, renin – anqiotenzin –aldosteron, antidiuretik hormon-ADH və s.) böyrək damarlarında spazm törədir, filtrasiyanı azaldır və reabsorbsiyanı artıraraq effektiv həcmi bərpa etməyə çalışır.

Mexaniki sarılıqda atrial natriuretik peptidin artması və ekstrasellular mayenin azalması (2-3 həftə ərzində 3-4% , təxminən 3000 ml) digər faktorlarla birlikdə dövredən qan həcmnin ciddi şəkildə azalmasına gətirib çıxarır.

Qan həcmnin azalmasından başqa, böyrəkdə damar spazmı törədən *ikinci mexanizm böyrəkdaxili tənzimin pozulmasıdır*. Yerli vazokonstruktor maddələr olan

=
prostoqlandin (PG-E2) və endotelinin (ET-1) vazodilatatorlara (NO) nəzərən artması renal spazma şərait yaradır.

Na⁺ və su reabsorbsiyasında artma

Na⁺ və su reabsorbsiyasında artma həm ümumi amillərin, xüsusən aldosteron və ADH-ın, həm də, böyrəkdaxili həssaslığının dəyişməsi ilə əlaqələndirilir. Hepatorenal sindromda natriuretik hormonun artmasına baxmayaraq Na⁺ ifrazı artmır. Hesab edilir ki, bu böyrəklərdə natriuretik hormona həssaslığın azalması ilə əlaqədardır.

Qeyd etmək lazımdır ki, effektiv həcmnin azalması, böyrəkdə vazokonstruksiya kimi patogenetik mexanizmlər xronik qaraciyər xəstəliklərində önəmli rol oynayır. Kəskin qaraciyər xəstəliklərində isə, bunlarla yanaşı UİS və endotelial zədələnmə prosesləri də böyrək yetməzliyinin baş verməsinə səbəb olur.

GEDİŞİ VƏ KLİNİKASI

Hepatorenal sindromun üç gediş forması qeyd edilir: *subklinik, kəskin və xroniki*.

Subklinik forma xronik qaraciyər xəstəliklərində rast gəlir və kreatinin səviyyəsi və klirensinin normal olmasına baxmayaraq, Dopler USM ilə böyrək damarlarında spazm təyin olunur.

Kəskin forma və ya I tip HRS, böyrək funksiyasının kəskin azalması ilə xarakterizə olunur. Bu forma kəskin xəstəliklərdə və ya xroniki xəstəliklərdə ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində meydana gəlir. Sidik ifrazının kəskin azalması, azotemiya, kreatinin artması (>3 mq/dl - 300 mmol/l), klirens azalması (<20 ml/l) şəkilində ortaya çıxır. Qaraciyər transplantasiyası edilməzsə I tip HRS-in proqnozu pisdır və adətən 2 həftə ərzində xəstə itirilir.

Xroniki forma və ya II tip HRS-də böyrək funksiyalarının azalması daimi xarakterlidir. Kreatinin artması ($>1,5$ mq/dl), klirensin azalması (<40 ml/dəq), hiponatremiya (<130 mEq/L) və sidikdə Na⁺ azalması (<10 mEq/L) əlamətləri görünür. Bu forma diuretiklərə cavab versə də, xəstələrin yaşama müddətini qısaldır (1 illik yaşamı 20%, 5 illik yaşamı isə, 39% azaldır). Ağırlaşdırıcı faktorlar bu formanı dərinləşdirərək kəskin tipə çevirə bilər.

Şübhə

Xronik qaraciyər xəstəlikləri
Kreatinin >1.5 mq/dl
 $\text{Na}^+ <130$ mEq/l
Kiçik qaraciyər
Müqavimət indeksinin artması

Diagnostik kriteriyalar

Əsas kriteriyalar (mütləq)

Qaraciyər xəstəliyi, yetməzliyi və/və ya portal hipertenziya var
Kreatinin >1.5 mq/dl və ya klirens <40 ml
Nefrotoksik dərmanlar, şok, infeksiya və ya hipovolemiya yoxdur
Proteinuriya <500 mq/dl və böyrək xəstəliyi yoxdur
Diuretiksiz və 1,5 l izotonik maye köçürüldükdən sonra yaxşılaşma yoxdur

Əlavə kriteriyalar (varlığı təsdiq edir, yoxluğu inkar etmir)

Sidik miqdarı <500 ml
Sidikdə $\text{Na}^+ <10$ mEq/l
Sidik osmolyarlığı $>$ plazma osmolyarlığı
Sidikdə ertrositlər <10 g/s
Plazma $\text{Na}^+ <130$ mEq/l

Şəkil 2. Hepatorenal sindromun diaqnostikası

DİAQNOZU

Qaraciyər xəstəliyi və PH-olan xəstələrdə böyrək funksiyalarını yoxlamaq və HRS-in olub olmadığını müəyyənləşdirmək lazımdır. Xüsusən, sidik ifrazının azalması HRS-ə şübhə yaradan ən vacib klinik əlamətdir.

HRS-in əsas göstəricisi qanda kreatinin artmasıdır ($>1,5$ mq/dl). HRS-in diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün böyük (olması mütləqdir) və kiçik (olması şərt deyil, lakin olmaması şübhə yaradır) kriteriyalar təklif edilmişdir (*Şəkil 2*)

Qaraciyər xəstəliyinin və qlomerulyar filtrasiyada azalmanın varlığı ilə yanaşı böyrəkdə xəstəlik və zədələnmənin olmaması HRS-in böyük kriteriyaları sayılır.

MÜALİCƏSİ

HRS-in müalicəsində ilk hədəf əsas səbəbin və ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılmasıdır. İkinci hədəf böyrək damarlarının genişləndirilməsi və reabsorbsiyanın azaldılmasıdır.

Prinsip:

Renal vazodilatasiya

Splanxik vazokonstruksiya +həcm artırma ± renal vazodilatator

Nefrotoksik dərmanlar, infeksiya və
s. aradan qaldırılır

1,5 l izotonik məhlul verilir

Terlipressin + albumin verilir

N-asetilsistein verilir

Dopamin + albumin + furosemid başlanır

Parasentez edilir

TİPS, Tx, Hemofiltrasiya və ya dializ düşünülür

Təcili Qc Tx

Şəkil 3. Kəskin (I tip) hepatorenal sindromun müalicəsi

Bunun üçün müxtəlif vasitələr – qan həcmi artırma, sistemik vazokonstriksiya, renal vazodilatatorlar, diuretiklər və s. tətbiq edilir. Əvəzləyici müalicə-dializ son seçim tədbiridir.

Seçiləcək müalicə alqoritmi HRS-in gediş formasından asılı olaraq dəyişir.

Kəskin (I tip) HRS-də ilk növbədə ağırlaşdırıcı amilləri aradan qaldırmaq gərəkir: nefrotoksik dərmanların kəsilməsi, həcmi bərpası-1500 ml izotonik maye köçürmə, infeksiya və xolestazın müalicəsi, qanaxmanın dayandırılması və s. (**Şəkil 3**). Bu tədbirlər faydasız olduqda əsas səbəbin müalicəsinə başlamaq lazımdır. Qc transplantasiyası kəskin qaraciyər yetməzliyi və sirrozda HRS-in ən effektiv müalicəsidir. Mexaniki sarılıqda böyükhəcmli infuziyalar (3000-4000 ml) böyrəyi müvəqqəti yaxşılaşdırsa da, effektiv düzəlmə ödənişli bağırsağa keçmədən 48 saat sonra baş verir.

Təcili Qc Tx mümkün olmayan hallarda *ikinci hədəf* - böyrək damarlarını genişləndirmə tədbirləri başlanır. Bu məqsədlə *həcmi artırma, periferik (splanxik) vazokonstriksiya və renal vazodilatasiya* həyata keçirilir.

Prinsip:**Na⁺ və suyu azaltma****Diet + Diuretik**

Yataq rejimi

Na⁺ azaldılması (<1 q)

Sprinolakton 100-400 mq/gün

Furosemid 160 mq/gün qədər (müvəqqəti)

Ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılması

Qc Tx

Şəkil 4. Xroniki (II tip) hepatorenal sindromun müalicəsi

Həcmi artırmaq üçün maye köçürməklə (1500 ml izotonik məhlul) yanaşı osmotik-onkotik dərmanlar (mannitol, albumin) tətbiq edilir. HRS-də iki qrup vazokonstruktorlar istifadə olunur: ümumi (adrenomimetiklər olan dopamin, noradrenalin) və yerli (vasopressin analogları olan terlipressin və ornipressin). Terlipressin+albumin və dopamin+albumin+furosemid birləşməsi və ən çox tövsiyə edilən kombinasiyalardır. Bunlara renal vazodilatator kimi N-asetilsistein və pentoksifillin də əlavə edilə bilər. Bu tədbirlərə baxmayaraq, böyrək fəaliyyəti bərpa olunmazsa, portal hipertenziya və gərgin assiti olan xəstələrdə QDPKYY edilir ki, bu da glomerulyar filtrasiyanı 75% yaxşılaşdırır. Digər hallarda son vasitə kimi hemodializ tətbiq edilə bilər. Lakin, digər kəskin böyrək yetməzliklərindən fərqli olaraq I tip HRS-də hemodializ yüksək effektiv deyil və ağırlaşmalara səbəb ola bilər.

İkinci tipdə-xroniki seyr edən HRS-də əsas müalicə prinsipi su və Na⁺ reabsorbsiyasını azaltmaq və ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikasıdır (Şəkil 4). Aldosteron antoqonisti – sprinolakton (100-400 mq/gün) bu məqsədlə ən çox istifadə edilən dərmandır. Bu effect vermədikdə furosemid (160 mg həftədə 2-3 dəfə) də əlavə edilə bilər.

Kəskinləşmənin profilaktikası məqsədi ilə ağırlaşdırıcı amillərin qarşısını vaxtında almaq vacib şərtidir. Böyük parasentezlərdə (>5000 ml) böyrək yetməzliyinin profilaktikası üçün albumin və ya dekstran (çıxarılan hər litr assitə 8 q) köçürmək lazımdır. Mexaniki sarılıqda erkən biliar drenaj,

=
əməliyyatını infuziyalar (3000-4000 ml), furosemid və oral ursodezoksixol turşusu HRS-i önləyə bilər. Refrakter assitdə QDPKYY assiti azaltmaqla yanaşı böyrək fəaliyyətini də yaxşılaşdırır. Spontan bacterial peritonitin profilaktikası üçün (assitdə albumin 2 mq/dl-dən aşağı olarsa) sefalosporin antibiotiklərinin istifadəsi həm də, kəskin böyrək yetməzliyinin profilaktikasıdır.

Əsas ədəbiyyat

1. Ağayev B.A. Cərrahi Xəstəliklər. Bakı 2001
2. Blumgart LH. *Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas*. 4th ed. 2006
3. Cuschieri SA. Disorders of the liver. Module 10, p 321-374. in Cuschieri SA, Steel RJ, Moossa AR. *Essential Surgical practice.. 4th ed.* 2002
4. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases*. 7th ed. Vol II, 2002.
5. Modern Surgical Care. 2 ed. Vol I, 1998
6. *Oxford textbook of Surgery* V.1, 2004
7. *Rob and Smith's Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. 2. ed. 1996
8. Sabiston. *Textbook of Surgery* 17 ed., 2006, p.1112-1143
9. Timothy DS, Steven AC. Liver. Chapter 30, p 1139-1186. in *Schwartz's Principles of Surgery 18th ed.*, 2004
10. Thomas JN, Gordon AH. Pathophysiology. International edition. 3th ed. P 369-396, 2004
11. Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary tract*. 11-th ed. 2001
12. Sultanov H.A. *Cərrahi Xəstəliklər*. Bakı 2000
13. *Surgical Anatomy and Embriology*. Surgical Clinics of North America Vol 73, no 4, 1993
14. William RJ. Liver and Portal venouse system. In: Gerard MD, Lawrence WW, Current Surgical Diagnosis and Treatment. 12th edition, 2006, p 539-572
15. Zudema GD. *Shackelford's Surgery of Alimentary tract*, Vol III, 5th ed, 2006

Əlavə ədəbiyyat

1. [Arroyo V, Terra C, Gines P](#). New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2006 Aug;26(3):254-64.
2. [Bruha R, Skupiny C, Balihar K, Drastich P, Hulek P, Lata J, Petrtyl J, Prochazka V, Spicak J, Vanasek T, Volfova M, Zdenek P](#). Czech Hepatology Society; J E Purkinje Czech Medical Society. Diagnostics and therapy of hepatorenal syndrome. Recommendations of the working group on portal hypertension of the Czech Hepatology Society and the J. E. Purkinje Czech Medical Society. *Vnitr Lek*. 2006 Jun;52(6):649-50
3. [Cardenas A, Gines P](#). Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;3(6):338-48.
4. Demirtas S, Can M, Yarpuzlu A. Hepatorenal syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(4):379-86.
5. [Debray D, Yousef N, Durand P](#). New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2006;8(1):1-13.
6. [Garcia-Tsao G](#). Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 May;22(3):254-62
7. [Neuhof W, Pittrow D](#). Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep;36 Suppl 3:78-88.
8. [Han MK, Hyzy R](#). Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S225-31
9. Hansard PC, Manning RA, Haseeb MA, Salwen MJ. Hepatorenal syndrome: resolution of ascites by continuous renal replacement therapy in an alcoholic coinfectd with hepatitis B, C, and human immunodeficiency viruses. *Ann Clin Lab Sci*. 2006 Winter;36(1):96-100.
10. [Moreau R, Lebreu D](#). The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):385-94.
11. [Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T](#). Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int*. 2006 Sep;26(7):834-9.
12. [Wong F](#). The use of TIPS in chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2006 Jan-Mar;5(1):5-15.

