

HEPATORENAL SİNDROM

HEPATORENAL SİNDROM QARACİYƏR XƏSTƏLİYİNİ AĞIRLAŞDIRAN PATOLOGİYADIR VƏ TRANSPLANTASIYAYA TƏCİLİ GÖSTƏRİŞDİR.

TƏRİFİ

Hepatorenal sindrom (HRS) qaraciyər xəstəliklərinin törətdiyi böyrək yetməzliyidir. Başqa sözlə, hepatorenal sindrom qaraciyərin kəskin və xronik xəstəliklərinin böyrəklərdə törətdiyi funksional dəyişiklik olub, qlomerulyar filtrasiyanın azalması, Na^+ və su tutulmasının isə artması 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.

ETİOLOGİYASI

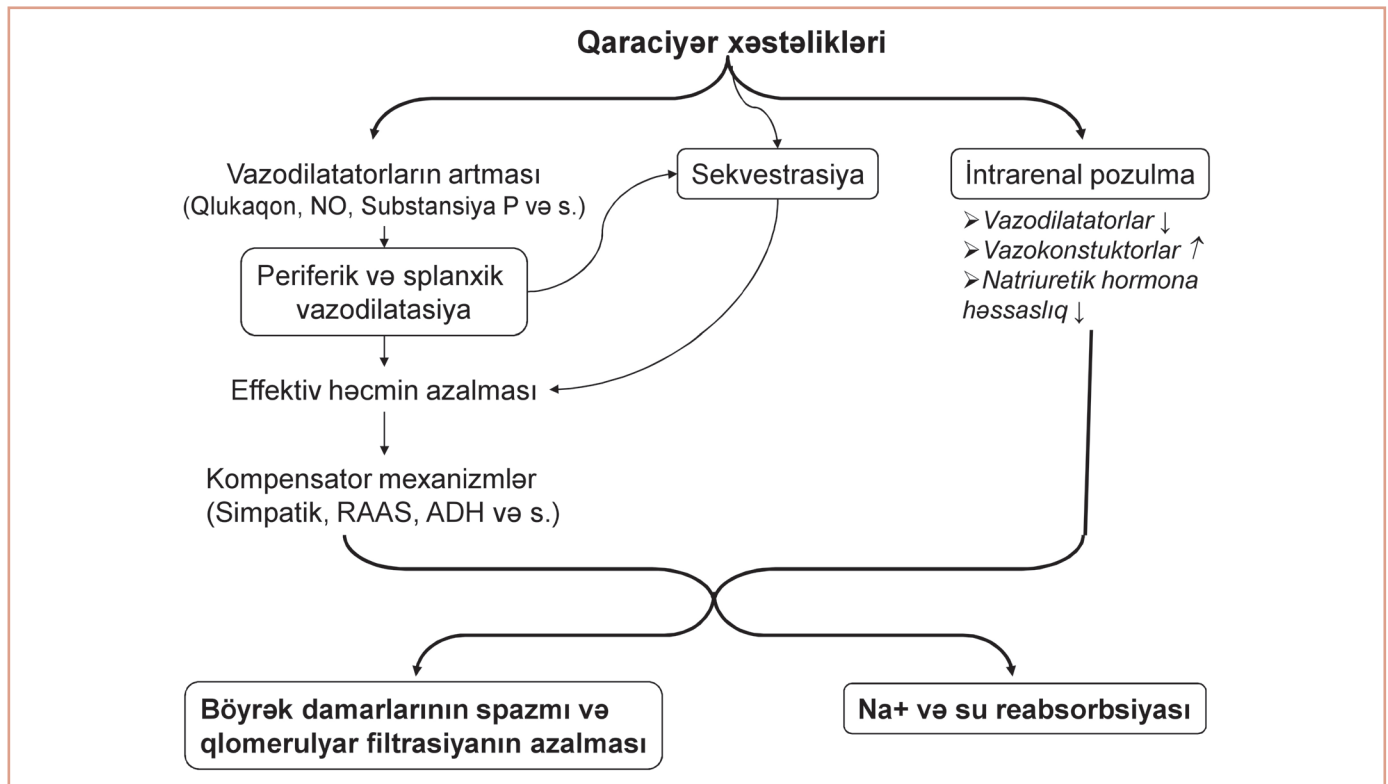
HRS törədən səbəbləri iki qrupa ayırmaq olar: *əsas və ağırlaşdırıcı*. Əsas səbəblər adlandırılan qaraciyərin kəskin və xroniki xəstəlikləri bilavasitə HRS-ə səbəb olan və ya buna meyil yaradan amillərdir. Xüsusən, kəskin qaraciyər yetməzliyi, sirroz, mexaniki sarılıq, portal hipertenziya HRS-in ən çox rast gəlmə səbəbləridir. Ağırlaşdırıcı amillər isə, subklinik və ya stabil gedişli xroniki HRS-i dərinləşdirərək kəskin

formaya keçməsinə səbəb olur. Spontan bakterial 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 dəyişikliyinə (*filtrasiya azalması və reabsorbsiya artması*) əsasında iki önəmli mexanizm durur: *böyrək arteriyalarının spazmi və böyrəkdaxili tənzimin pozulması (Şəkil 1)*.

Qaraciyər xəstəliklərində bir tərəfdən, vazodilatator maddələrin (qlukaqon, nitrik oksid-NO, substansiya, P, və s.) zərərsizləşməsi zəifləyir ki, bu da periferik vazodilatasiya törədir. Digər tərəfdən, portal hipertenziya və assit sekvestrasiyaya səbəb olur. Ümumi vazodilatasiya və periton boşluğunda sekvestrasiya **dövredən qanın həcmi**nə azaldır. Bu isə, kompensator mexanizmləri aktivləşdirərək (simpatoadrenal sistem, renin – angiotenzin – aldosteron, antidiuretik hormon-ADH və s.)



Şəkil 1. Hepatorenal sindromun patogenezi

böyrək damarlarında spazm törədir, filtrasiyanı azaldır və reabsorbsiyanı artıraraq effektiv həcmi bərpa etməyə çalışır.

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

GEDİŞİ

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

Subklinik forma xronik qaraciyər xəstəliklərində rast gəlinir 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 (kreatinin >2,5

mq\dl) xarakterizə olunur. Bu forma kəskin xəstəliklərdə (kəskin Qc yetməzliyi, mexaniki sarılıq və s.) və ya xroniki xəstəliklərdə ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində meydana gəlir (məs. spontan bakterial peritonit). I tip HRS-in proqnozu pisdır və müalicə olunmazsa xəstələr adətən 2 həftə ərzində itirilir.

Xroniki forma və ya II tip HRS-də böyrək funksiyalarının azalması yavaş inkişaf edir (kreatinin >1,5 mq\dl). Bu forma özünü adətən refrakter assit və ya diuretikə davamlı assit kimi biruzə verir. Xroniki forma diuretiklərə cavab versə də, xəstələrin yaşama müddəti qısaldır (1 illik yaşamı 20%, 5 illik yaşamı isə 39% azaldır), müalicə olunmadıqda isə 4-6 ay ərzində letallığa səbəb olur.

KLİNİKASI

Subklinik forma klinik əlamətlərlə biruzə ver-

mir, spesifik müayinələrlə təyin edilir (dopler, biopsiya)

Kəskin forma kəskin böyrək yetməzliyi kimi ortaya çıxır (kreatinin artması, sidiiyin kəskin azalması, ödemlər, ensefalopatiya və s.)

Xroniki forma adətən refrakter assit klinikası ilə biruzə verir (diuretiklərə baxmayaraq kreatinin azalmaması, böyük və gərgin assit). Bu xəstələrdə sidik ifrazı azalmaya da bilər.

DİAQNOSTİKASI

Qaraciyər xəstəliyi və PH-ı olan xəstələrdə böyrək funksiyalarını yoxlamaq, HRS-in olub-olmadığını, tipini və ağırlaşdırıcı amilləri müəyyənləşdirmək lazımdır. Xusussən, sidik ifrazının azalması, ödemlər və refrakter assit HRS-ə şübhə yaradan ən vacib klinik əlamətlərdir.

HRS-in əsas göstəricisi qanda kreatinin artmasıdır ($>1,5$ mq/dl). HRS-in diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün böyük kriteriyalar (mütləq kriteriyaların ikisi müsbət, üçü mənfi) təklif edilmişdir:

- Kreatinin $>1,5$ mq/dl və ya klirens <40 ml
- Qaraciyər xəstəliyi, yetməzliyi və/və ya portal hipertenziya var
- Diuretik kəsildikdən sonrakı 2 gün ərzində 1,5 l izotonik maye və ya 1q/kq albumin köçürülməsinə baxmayaraq yaxşılaşma yoxdur
- Nefrotoksik dərmanlar, şok, infeksiya və ya hipovolemiya yoxdur
- Parenxima xəstəliyi yoxdur (proteinuriya <500 mq/dl, mikrohematuriya yoxdur, USM normal)

MÜALİCƏSİ

HRS-in müalicəsində *ilk hədəf əsas səbəbin və ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılmasıdır*. Kəskin qaraciyər yetməzliyində və sirrotik xəstələrdə Qc transplantasiyası, mexaniki sarı-

lıqda biliar drenaj HRS-in ən radikal və effektiv müalicəsidir. Bu mümkün olmadıqda ikinci *hədəf kimi patomexanizmlərə təsir seçilir: böyrək damarlarının genişləndirilməsi və reabsorbsiyanın azaldılması*. Renal vazodilatasiya üçün dövredən qanın həcmi artırmaq (infuziya, albumin), ümumi (midoridin, noradrenalin) və ya splanxik vazokonstriksiya (somatostatin, oktreotid, terlipressin) və renal vazodilatatorlar (N-asetilsistein, pentoksifillin) lazımdır.

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

Kəskin (I tip) HRS-də ilk növbədə ağırlaşdırıcı amilləri aradan qaldırmaq gerekir: nefrotoksik dərmanların kəsilməsi, qan həcmi bərpası (1500 ml izotonik maye və ya albumin -1 q/kq/gün), infeksiya və xolestazın müalicəsi, qanaxmanın dayandırılması, diuretiklərin kəsilməsi və s. (*Şəkil 2*). Bu tədbirlər faydasız olduqda əsas səbəbin müalicəsinə başlamaq lazımdır (Qc Tx, drenaj). Mexaniki sarılıqda böyükhəcmli infuziyalar (3000-4000 ml) böyrəyi müvəqqəti yaxşılaşdırsa da, effektiv düzəlmə ödəninə bağırısa keçişindən 48 saat sonra baş verir.

Təcili Qc Tx mümkün olmayan hallarda *ikinci hədəf* - böyrək damarlarını genişləndirmə tədbirləri başlanır. Bu məqsədlə terlipressin + albumin və ya midoridin + oktreotid + albumin və ya dopamin + albumin + furosemid) kombinasiyalarından biri tətbiq edilir. Buna renal vazodilatator kimi N-asetilsistein və ya pentoksifillin əlavə edilə bilər. Bu tədbirlərə baxmayaraq, böyrək fəaliyyəti bərpa olunmazsa, süni qaraciyər sistemləri (MARS, Prometheus), dializ və qaraciyərdaxili prto-kaval yanyol tətbiq edilə bilər (QDPKYY). Gərgin assiti olan xəstələrdə paracentez və QDPKYY edilir. Digər hallarda son vasitə kimi hemodializ və ya albumin dializi (MARS) tətbiq edilə bilər.

Qaraciyər xəstəliyində kreatinin artması**Kəskin HRS (I tip)****Klinik şəkli:** kəskin böyrək yetməzliyi**Müalicə prinsipləri:**

1. Böyrək funksiyasını pozan patologiyaları inkar etmə və ya aradan qaldırma
2. Renal vazodilatasiya: splanxik vazokonstriksiya + həcm artırma ± renal vazodilatator

İlkin tədbirlər - Böyrək funksiyasını pozan patologiyaları inkar etmək və ya aradan qaldırmaq

Nefrotoksik dərmanları kəsmə, Ürək yetməzliyini, Şok və hipovolemiyanı, böyrək parenxima xəstəliyini, infeksiyaları, SBP, gərgin assiti yoxlama və varsa müalicə etmə.

Diuretikləri kəsmək və Albumin infuziyası (1 q/kq/gün)**Yaxşılaşma yoxdur - Hepatorenal sindrom****Vazokonstriktor + albumin****İlk seçim**

Terlipressin + albumin

Alternativlər

Midodrin + oktreotid + albumin

Noradrenalin + albumin

İkinci seçim

Dializ, QDPKYY, MARS, Prometheus

Qc Tx (ən effektiv)

Yaxşılaşma var**Uyğun müalicə****Şəkil 2. Birinci tip hepatorenal sindromun müalicəsi****Xroniki HRS (II tip)****Klinik şəkli:** refrakter assit**Müalicə prinsipi:****Na⁺ və suyun reabsorbsiyasını azaltma****Ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikası****Na⁺ və suyun reabsorbsiyasını azaltma****İlk seçim**

Qc Tx (ən effektiv müalicədir)

İkinci seçim

QDPKYY

Təkrari paracentez

Alternativlər

Terlipressin + albumin

Midodrin + oktreotid + albumin

Noradrenalin + albumin

Ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikası

Böyük paracentezlərdə - kolloid

Refrakter assidə - QDPKYY

Mexaniki sarılıqda - drenaj

SPB-də - antibiotik

Residiv – pentoksifillin

Digər

Şəkil 3. II tip HRS-nin müalicəsi

İkinci tip HRS-də əsas müalicə prinsipi *su və Na⁺ reabsorbsiyasını azaltmaq və ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikasıdır*. Müalicə tədbirləri əsasən refrakter assitdə olduğu kimidir. Qc Tx ən effektiv müalicədir. Bu mümkün olmadıqda qaraciyərdaxili portosistemik yanyol, təkrari punksiyalar (parasentez + albumin çıxarılan hər litr mayeyə 8-10 q) və albumin+oktreotid+adrenomimetik kombinasiyası istifadə edilir.

Kəskinləşmənin profilaktikası məqsədi ilə ağırlaşdırıcı amillərin qarşısını vaxtında almaq vacib şərtidir. Böyük parasentezlərdə (>5000 ml) böyrək yetməzliyinin profilaktikası üçün albu-

min və ya dekstran (çıxarılan hər litr assitə 8 q) köçürmək lazımdır. Mexaniki sarılıqda erkən biliar drenaj, əməliyyatın infuziyalar (3000-4000 ml), furosemid və oral ursodezoksixol turşusu HRS-i önləyə bilər. Refrakter assitdə QDPKYY assiti azaltmaqla yanaşı böyrək fəaliyyətini də yaxşılaşdırır. Spontan bakterial peritonitin profilaktikası üçün (assitdə albumin 1 mq/dl-dən aşağı olarsa) norfloksasin (400 mg/gün) və ya sefalosporin (1 q x2-3) antibiotiklərinin istifadəsi həm də, kəskin böyrək yetməzliyinin profilaktikasıdır. HRS-in residivinin profilaktikası üçün pentoksifillin tətbiq edilə bilər.

XÜLASƏ

- Hepatorenal sindrom qaraciyərin kəskin və xronik xəstəliklərinin törətdiyi böyrək yetməzliyidir, qlomerulyar filtrasiyanın azalması, Na⁺ və su tutulmasının isə artması ilə xarakterizə olunur. Böyrəklərdə xəstəlik, morfoloji dəyişiklik, nefrotoksik təsir və ya böyrək funksiyasını pozan amillər (hipovolemiya, obstruksiya və s.) olmur.
- HRS törədən səbəbləri iki qrupa ayırmaq olar: *əsas və ağırlaşdırıcı*. Əsas səbəblər qaraciyərin kəskin və xroniki xəstəlikləri (kəskin qaraciyər yetməzliyi, sirroz, mexaniki sarılıq, portal hipertenziya). Ağırlaşdırıcı amillər isə, subklinik və ya stabil gedişli xroniki HRS-i dərinləşdirərək kəskin formaya keçməsinə səbəb olur (spontan bakterial peritonit, infeksiyalar, mədə-bağırsaq qanaxmaları, refrakter assit, böyük həcmli parasentezlər, portal vena trombozu).
- Hepatorenal sindromun patogenezinə iki önəmli mexanizm rol oynayır: *böyrək arteriyalarının spazmı və böyrəkdaxili tənzimin pozulması*
- Qaraciyər xəstəliklərində ümumi vazodilatasiya, periton boşluğuna sekvestrasiya, və **hipovolemiya**, kompensator mexanizmləri aktivləşdirərək (simpatoadrenal sistem, renin – anqiotenzin –aldesteron, antidiuretik hormon-ADH və s.) böyrək damarlarında spazm törədir.
- Hepatorenal sindromun üç gediş forması qeyd edilir: *subklinik, kəskin və xroniki*.
- *Subklinik forma* xronik qaraciyər xəstəliklərində rast gəlinir 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 (kəskin Qc yetməzliyi, mexaniki sarılıq və s.) və ya xroniki xəstəliklərdə ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində meydana gəlir (məs. spontan bakterial peritonit). I tip HRS-in proqnozu pisdır və müalicə olunmazsa xəstələr adətən 2 həftə ərzində itirilir.

- *Xroniki forma və ya II tip HRS*-də böyrək funksiyalarının azalması yavaş inkişaf edir. Bu xəstələr adətən refrakter assit və ya diuretikə davamlı assit kimi biruzə verirlər. Bu forma diuretiklərə cavab versə də, xəstələrin yaşama müddəti qısaldır (1 illik yaşamı 20%, 5 illik yaşamı isə, 39% azaldır), müalicə olunmadıqda isə 4-6 ay ərzində letallığa səbəb olur.
- HRS-in əsas göstəricisi qanda kreatinin artmasıdır ($>1,5$ mq/dl). HRS-in diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün böyük kriteriyalar (mütləq kriteriyaların ikisi müsbət, üçü mənfi) təklif edilmişdir:
- Qaraciyər xəstəliyi, yetməzliyi və/və ya portal hipertenziya var
- Kreatinin >1.5 mq/dl və ya klirens <40 ml
- Diuretik kəsildikdən 2 gün sonra, 1,5 l izotonik maye və ya 1q/kq albumin köçürülməsinə baxmayaraq yaxşılaşma yoxdur
- Nefrotoksik dərmanlar, şok, infeksiya və ya hipovolemiya yoxdur
- Parenxima xəstəliyi yoxdur (proteinuriya <500 mq/dl, mikrohematuriya yoxdur, USM normal)
- HRS-in müalicəsində *ilk hədəf əsas səbəbin və ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılmasıdır*. Kəkin qaraciyər yetməzliyi və sirrotik xəstələrdə Qc transplantasiyası, mexaniki sarılıqda bilirubin drenaj HRS-in ən radikal və effektiv müalicəsidir. Bu mümkün olmadıqda ikinci *hədəf kimi patomexanizmlərə təsir seçilir: böyrək damarlarının genişləndirilməsi və reabsorbsiyanın azaldılması*. Renal vazodilatasiya üçün dövredən qanın həcmi artırma (infuziya, albumin), ümumi (midoridin, noradrenalin) və ya splanxik vazokonstruksiya (somatostatin, oktreotid, trelipressin) və renal vazodilatatorlar (N-asetilsistein, pentoksifillin) istifadə edilir.
- Bu tədbirlərə baxmayaraq, böyrək fəaliyyəti bərpa olunmazsa, süni qaraciyər sistemləri (MARS, Prometheus), dializ və qaraciyərdaxili prto-kaval yanyol tətbiq edilə bilər. Gərgin asiti olan xəstələrdə parasentez və QDPKYY edilir. Digər hallarda son vasitə kimi hemodializ və ya albumin dializi (MARS) tətbiq edilə bilər.
- İkinci tip HRS-də əsas müalicə prinsipi *su və Na^+ reabsorbsiyasını azaltmaq və ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikasıdır*. Aldosteron antoqonisti – spironolakton (100-400 mq/gün) bu məqsədlə ən çox istifadə edilən dərmandır. Bu effect vermədikdə furosemid (40-160 mq/gün) də əlavə edilə bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. J Hepatol. May 2007;46(5):935-46.
2. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. J Hepatol. Oct 2007;47(4):499-505.
3. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. World J Gastroenterol. Nov 14 2007;13(42):5552-9.
4. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society

- (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. Dec 23-30 2000;356(9248):2139-43.
5. 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
 6. Bayramov NY. Portal hipertenziya. Baki 2007
 7. Demirtas S, Can M, Yarpuzlu A. Hepatorenal syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(4):379-86.
 8. Deltenre P, Mathurin P, Barraud H, Bronowicki JP, Jacquet E, Puche P, Jaber S, Navarro F, Pageaux GP. Managing the complications of cirrhosis. *Rev Prat*. 2005 Sep 30;55(14):1555-63.
 9. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417.
 10. Fitz GJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy and endocrine complications of liver diseases. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 7th ed. Vol 2, 2002, 1543-1566.
 11. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. Sep 9 2009;
 12. Han MK, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S225-31
 13. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy*. Oct 2009;29(10):1196-211.
 14. Mukherjee S, Katz J. Hepatorenal Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/178208>, 2009
 15. Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):385-94.
 16. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs*. Mar 2009;32(3):133-40.
 17. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. Sep 2007;56(9):1310-8.
 18. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant*. Sep 2007;22 Suppl 8:viii2-viii4.
 19. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. Aug 14 2007;13(30):4046-55.
 20. Tandon P, Bain VG, Tsuyuki RT, Klarenbach S. Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials. *Aliment Pharmacol Ther*. May 1 2007;25(9):1017-28.
 21. Wing F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with ascites who have failed vasoconstrictor therapy. *Gut*. Aug 25 2009;
 22. Wong F. The use of TIPS in chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2006 Jan-Mar;5(1):5-15.
-
-

