

SINDROMUL HEPATORENAL

Ion ARTENI,

USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1**Summary****Hepatorenal syndrome**

Hepatorenal syndrome (HRS) is defined as functional renal failure, potentially reversible, which occurs both in patients with acute or chronic liver diseases and also with severe evolution and in patients suffering from fulminant hepatic failure or acute alcoholic hepatitis, in absence of any other causes of renal disorder. Up soon there were a lot of controversies regarding the definition, pathogenetic mechanisms and principles of treatment of HRS. An international agreement regarding this field developed and standardized the definition of HRS, diagnostic criteria that have been proposed for implementation worldwide. This article highlights the most recent relevant data on the definition, pathogenesis, the diagnosis and treatment criteria of the HRS.

Keywords: hepatorenal syndrome, cirrhosis, terlipressin

Резюме**Гепаторенальный синдром**

Гепаторенальный синдром определяется как функциональная почечная недостаточность, потенциально обратимая, которая развивается у больных с острыми и хроническими тяжелыми заболеваниями печени, а также в случаях остропротекающей печеночной недостаточности или острым алкогольным гепатитом в отсутствии других причин почечных дисфункций. До сих пор существовало множество разногласий по поводу определения патогенетических механизмов, принципов лечения гепаторенального синдрома.

Международный консенсус по профилю разработал и стандартизировал определение гепаторенального синдрома, диагностические критерии, которые были предложены к внедрению на международном уровне. В этой работе выставлен обзор последних данных в отношении определения, патогенеза, диагностических критерий и лечения гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, терлипрессин

Date generale

Datele statistice publicate în ultimii ani relatează despre o incidență înaltă a disfuncției renale, însoțită de creșterea intoxicației uremice în afecțiunile hepatice acute sau cronice cu evoluție severă [7, 11, 14].

Noțiunea de *sindrom hepatorenal* (SHR) a fost propusă încă din 1916 de către savantul P. Merklen, iar mai târziu, în 1932, patologia în cauză a fost

descrisă de F.C. Helwig cu coautorii ca sindromul "ficat-rinichi". Ulterior, sindromul hepatorenal a fost definit ca diverse variante ale insuficienței renale în patologia ficatului. În 1939, W. Nonnenbruch presupune că acesta este combinația unor afecțiuni grave ale ficatului, cu dereglări semnificative a funcției renale, fără modificări morfologice în rinichi. Sindromul hepatorenal a fost asociat cu boli hepatice avansate, fiind însoțit de anomalii hemodinamice sistemice și de mortalitate sporită.

Pentru prima dată, SHR a fost recunoscut de savanții Hecker și Sherlock în 1956 la pacienții cu ciroză hepatică, caracterizat prin oligurie progresivă, excreția foarte scăzută de sodiu urinar, hiponatriemie, dar nu și proteinurie. Murray Epstein a fost primul care a caracterizat vasodilatația splanhnică și vasoconstricția renală ca modificări-cheie în hemodinamică la pacienții cu sindromul hepatorenal.

Definiție

Sindromul hepatorenal definește instalarea, aparent fără nicio cauză specifică, a unei insuficiențe renale funcționale, progresive, teoretic reversibile, la un pacient cu insuficiență hepatică gravă, cu prezența hipertenziei portale sinusoidale, caracterizat prin dereglarea hemodinamicii arteriale și modificări ale activității sistemelor endogene și vasoactive, dar cu funcția tubulară păstrată și aspect normal al rinichilor din punct de vedere histologic [5, 8].

Epidemiologie

SHR este o complicație relativ comună de ciroză, care apare în 18% din cazuri la pacienții cirolici în termen de un an de la stabilirea diagnosticului și 39% în termen de cinci ani de la diagnosticarea afecțiunii hepatice. Cele mai multe date epidemiologice referitoare la SHR provin din populații cu ciroză hepatică [2]. Estimările unor autori indică că cel puțin 40% din pacienții cu ciroză și ascită vor dezvolta SHR în cursul istoriei naturale a bolii lor.

SHR este cea mai frecventă complicație fatală în ciroza hepatică, cu aproape 50% cazuri de deces în primele două săptămâni de la dezvoltarea acestei complicații [20]. Conform datelor relatate în unele studii, SHR tip I, la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, a fost înregistrat în 20,0% din cazuri, iar SHR tip II – în 6,6% [2, 10]. Sindromul hepatorenal a fost înregistrat frecvent în diverse complicații ale cirozei hepatice, inclusiv în alte patologii ale ficatului:

- 5% în hemoragia digestivă superioară;
- 10% în ascitele tratate cu paracenteze masive;
- 17% în cirozele cu ascită;
- 25% în hepatitele alcoolice severe;
- 30% în peritonitele bacteriene spontane;
- 50% în cirozele cu insuficiență hepatică.

Studii epidemiologice din diferite țări arată că oamenii de toate rasele care suferă de boli hepatice cronice sunt egal supuși riscului pentru dezvoltarea SHR. Cea mai mare frecvență de dezvoltare a SHR a fost stabilită la pacienții cu boli hepatice cronice în perioada de vârstă predominant 40-80 de ani [7].

Morfologie

Examenul morfologic al rinichilor la pacienții decedați de ciroză hepatică decompensată cu ascită, complicată cu SHR, nu a evidențiat careva modificări structurale, cu excepția constricției celulelor mezangiale. Rinichi intact organic – o condiție pentru diagnosticul acestui sindrom, a fost demonstrat de mai multe ori în ceea ce privește morfologia, precum și funcția normală a rinichiului la un individ cu SHR.

Fiziopatologie

Fiziopatologia SHR este foarte complexă, iar mecanismul-cheie în dezvoltarea sindromului hepatorenal actualmente sunt considerate vasodilatația arterială periferică și vasoconstricția renală. Pe parcursul ultimelor decenii, savanții au sugerat diverse mecanisme în patogeneza insuficienței renale secundare, dezvoltate în cazul leziunilor acute sau cronice de ficat [4, 8].

În consecință, au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica dezvoltarea SHR la pacienții cu suferință hepatică severă:

- Ipoteza vasodilatației periferice arteriale.
- Ipoteza de subumplere.
- Ipoteza reflexului hepatorenal.
- Ipoteza sindromului circulator hiperdinamic.
- Ipoteza insuficienței suprarenale.

Ipoteza vasodilatației periferice arteriale. În ultimii ani, în patogeneza dezvoltării sindromului hepatorenal tot mai mult se ia în considerație ipoteza vasodilatației periferice arteriale (vasodilatației critice), la baza căreia se află dilatarea arteriolelor periferice. Aceasta este determinată de progresarea afecțiunii ficatului sau a infecției bacteriene, care duce la scăderea volumului sangvin și debitului cardiac, vasoconstricție renală, activarea sistemului renină-angiotensină, în rezultatul cărora are loc retenția de sodiu, care intensifică vasoconstricția și dezvoltă insuficiența renală.

Ipoteza de subumplere. Teoria respectivă anterior demonstra că vasele renale sunt spasmate din cauza dilatării vaselor de sânge din circulația splanhnică, pe fundalul prezenței afecțiunilor hepatice severe. Consecința acestui fenomen este scăderea volumului "eficient" de sânge detectat de către aparatul juxtaglomerular, care duce la secreția de renină și activarea sistemului renină-angiotensină, fapt ce favorizează vasoconstricția vaselor sangvine din

rinichi. Cu toate acestea, efectul mediatorilor menționați este insuficient pentru a contracara acțiunea substanțelor vasodilatatoare în circulația splanhnică ceea ce duce la "umplerea incompletă", persistentă în sistemul sangvin renal, cu dezvoltarea vasoconstricției renale, conducând la insuficiență renală.

Ipoteza reflexului hepato-renal. Pe parcursul ultimilor ani, mai mulți savanți în studiile efectuate au sugerat ideea privitor la prezența reflexului hepatorenal, pe care îl presupun că ar fi mecanismul fiziopatologic primar în dezvoltarea insuficienței renale în bolile de ficat (ipoteza „overflow”). Reflexul hepatorenal este activat de adenzină, în spațiul periportal Mall, fiind dependent de fluxul sangvin hepatic. În consecință are loc activarea unui baroreflex hepatorenal, care stimulează nervii simpatici renali, ceea ce duce la retenția de sodiu și apă. Astfel, s-a demonstrat că disfuncția renală este mediată prin intermediul reflexului hepatorenal, dependent de adenzină, în special adenzină A1, în bolile hepatice acute și cronice.

Ipoteza sindromului circulator hiperdinamic. Giroza hepatică se asociază și cu o serie de tulburări cardiovasculare, care influențează morbiditatea și mortalitatea bolnavilor suferinzi de această boală. Aceste tulburări includ: sindromul circulator hiperdinamic și cardiomiopatia cirotică, cele două manifestări fiind legate una de alta. Sindromul circulator hiperdinamic se caracterizează prin creșterea debitului cardiac, scăderea rezistenței vasculare periferice și a presiunii arteriale. Pe fundalul debitului cardiac crescut, funcția cardiacă este anormală sub diferite aspecte la bolnavul cirotic. Există o atenuare a răspunsului contractil sistolic și diastolic la stres, modificări de repolarizare, inclusiv creșterea intervalului QT, dilatarea sau hipertrofia camerelor ventriculelor cardiace. Au loc modificări structurale macro- și microscopice, modificări biofizice în membrana cardiomiocitelor, atenuarea stimulării sistemului beta adrenergic și supraactivarea sistemelor inotrop negative mediate de cGMP.

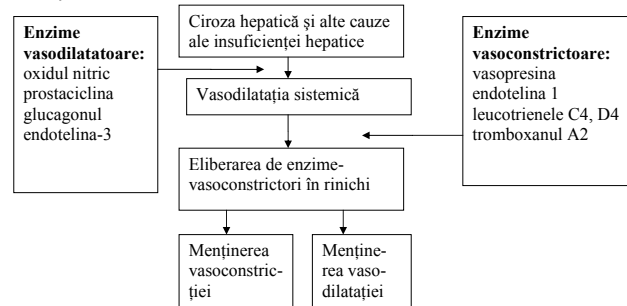
Astfel, tulburările cardiovasculare constatate în afecțiunile cronice decompensate ale ficatului au fost recunoscute ca așa-numita "cardiomiopatie cirotică" [1]. Aceasta poate contribui de asemenea la dezvoltarea patogenezei sindromului hepatorenal, mai ales la pacienții cu peritonită spontană. Dacă anterior se credea că vasoconstricția renală se datorează doar vasodilatației arteriale, recent a fost demonstrat că și deteriorarea progresivă a funcției cardiace participă la dezvoltarea SHR.

Ipoteza insuficienței suprarenale. Dezvoltarea insuficienței suprarenale în SHR este însoțită de asocierea infecției bacteriene severe, cu intensificarea acțiunii substanțelor vasodilatatoare endogene ca răspuns la procesul inflamator.

Așadar, constatăm că până în prezent au fost propuse diferite ipoteze pentru a explica dezvoltarea SHR în ciroza hepatică decompensată. Studiile din ultimele decenii au contribuit la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei SHR în bolile hepatice acute sau cronice cu hipertensiune portală, care au stabilit că **tulburările în hemodinamica sistemică, activarea secundară a mecanismelor vasoconstricției renale și stimularea sistemului nervos simpatic renal** sunt potențialele mecanisme-cheie și sunt caracteristice în dezvoltarea SHR [4, 8, 9, 10].

1. Tulburările în hemodinamica sistemică. În ciroza cu hipertensiune portală și insuficiență hepatică sunt înregistrate tulburări hemodinamice, precum vasodilatația sistemică, care influențează creșterea fluxului sangvin regional în circulația splanhnică și creșterea compensatoare a debitului cardiac. **Vasodilatația sistemică și scăderea tensiunii arteriale în afecțiunile hepatice se dezvoltă ca rezultat al creșterii nivelului substanțelor vasodilatatoare (oxidul de azot, prostaciclina, glucagonul etc.)** în circuitul splanhnic (vezi figura). Presiunea arterială medie scade, de obicei, la limitele 60 mm Hg, iar fluxul sangvin renal nu se mai poate adapta la variațiile presiunii sangvine sistemice, întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg [9]. Progresarea insuficienței hepatice, cu accentuarea hipertensiunii portale și a ascitei, nu mai permite o adaptare corespunzătoare a răspunsului compensator cardiac la scăderea volumului sangvin eficient, ca rezultat al vasodilatației splanhnice.

Etapele de dezvoltare a SHR: ciroza hepatică (hipertensiunea portală) → vasodilatația sistemică → vasoconstricția renală → SHR



Consecințele vasodilatației sistemice:

- Scăderea presiunii sistemice;
- Activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron;
- Creșterea eliberării de vasopresină;
- Activarea sistemului nervos simpatic;
- Creșterea sintezei sistemice și renale de mediatori (vasodilatatori / vasoconstrictori).

Diminuarea vădită a volumului sangvin duce la o vasoconstricție pronunțată a vaselor renale, ceea ce determină dezvoltarea SHR.

2. Activarea mecanismelor vasoconstricției.

Unii autori consideră că veriga de bază în patogeneza SHR este vasoconstricția pronunțată și stabilă a vaselor renale, apărută secundar pe fundalul vasodilatației splanhnice chiar și neînsemnate [4, 17]. Hipotensiunea arterială este factorul-cheie în SHR care, chiar dacă nu se ajunge la valori de șoc, aceasta provoacă vasoconstricție și hipoperfuzie renală, cu scăderea filtrării glomerulare. Totuși, vasoconstricția arteriolară renală reprezintă una dintre principalele modificări hemodinamice care caracterizează SHR, care în consecință provoacă reducerea marcată a perfuziei renale și a ratei de filtrare glomerulară.

Funcția de excreție renală a sodiului și a apei libere este, de asemenea sever alterată, majoritatea pacienților prezentând retenție marcată de sodiu și hiponatremie diluțională. La pacienții cirofici, relația dintre fluxul sangvin renal și presiunea de perfuzie este alterată din cauza activării stimulilor vasoconstrictori: endotelina 1, leukotrienele C4 și D4, vasopresina, tromboxanul A2, prostaglandina F2, adenzina. Fluxul sangvin renal devine cu atât mai dependent de tensiunea arterială, cu cât boala hepatică este mai avansată și progresează continuu. Prin urmare, mecanismul în cauză demonstrează că SHR se dezvoltă în rezultatul acțiunii sistemelor vasoconstrictoare, activate ca răspuns homeostatic pentru subumplerea extremă a circulației arteriale renale, păstrând funcția tubulară a rinichilor pe fundalul perfuziei renale și ratei filtrării glomerulare (RFG) foarte reduse.

3. Stimularea sistemului nervos simpatic.

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție în patul vascular renal, cu retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea sistemului nervos simpatic la nivel renal, vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare, care generează creșterea sintezei de renină, determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară, majorarea reabsorbției de Na și apă. Inervația hepatorenală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în dezvoltarea SHR. Sistemul nervos simpatic și sistemul renină–angiotensină–aldosteron sunt sistemele predominante responsabile de vasoconstricția renală. Activitatea ambelor sisteme este crescută la pacienții cu ciroză și ascită, iar acest efect este amplificat în SHR [2, 3].

Așadar, SHR poate fi definit ca un dezechilibru între două sisteme: unul responsabil de vasoconstricție, altul – de vasodilatație.

Cauze și factori de risc

Au fost identificate anumite cauze care declanșează SHR la persoanele cu ciroză hepatică sau

insuficiență hepatică fulminantă. Acestea includ: factorii de risc asociați cu dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză neazotemică, factorii de risc care precipită instalarea sindromului hepatorenal, factorii ce agravează evoluția SHR [7, 20].

Factorii de risc asociați cu dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză neazotemică sunt:

- excreția urinară de sodiu scăzută (<5 mEq/L);
- sodiu seric scăzut (hiponatremie de diluție);
- reducerea excreției de apă;
- presiunea arterială medie joasă;
- activitatea reninei plasmatică crescută;
- noradrenalina plasmatică crescută;
- osmolaritatea plasmatică scăzută;
- osmolaritatea urinei majorată;
- potasiul plasmatic crescut;
- episoade anterioare de ascită;
- atrofia hepatică;
- prezența varicelor esofagiene;
- ureea serică moderat crescută (> 30 mg/dl);
- sporirea moderată a creatininei serice (> 1,5 mg/dl);
- GFR redus moderat (<50 ml/min).

Trei factori de risc importanți și ușor de recunoscut au fost presupuși în dezvoltarea SHR: tensiunea arterială medie scăzută <80 mm Hg, hiponatremia de diluție și retenția urinară severă de sodiu (sodiu urinar <5 mEq/l) [8].

Factorii de risc care precipită instalarea sindromului hepatorenal cuprind:

- malnutriția, atrofia hepatică, varicele esofagiene;
- hemoragia digestivă, terapia diuretică agresivă;
- paracenteza intempestivă, creșterea presiunii abdominale prin ascită;
- medicația nefrotică și hepatotoxică;
- oliguria, hipotensiunea arterială;
- infecțiile, peritonita bacteriană.

În aproape jumătate din cazurile cu SHR, unul sau mai mulți factori precipitanți pot fi identificați, printre cei mai frecvent înregistrați sunt: infecțiile bacteriene (57%), hemoragia gastrointestinală (36%), peritonita bacteriană (20-25%) și paracenteza terapeutică (7%) [3, 8].

Factorii care agravează evoluția SHR:

- afectarea severă a funcției ficatului (icter, coagulopatie etc.);
- disfuncții circulatorii (hipotonie arterială, nivel crescut al reninei și norepinefrinei serice).

Clasificare

În 1996, Asociația Internațională Ascites Club a definit două tipuri de SHR:

- SHR de tip 1 formă progresivă și prognostic nefavorabil;

- SHR de tip 2, care se înregistrează mai frecvent, dar evoluează mai benign.

Medicii trebuie să știe că ambele forme de SHR cu fiziopatologie similară au diferite manifestări clinice, evoluție și pronostic.

Semne și simptome

SHR nu are o simptomatologie specifică lui, iar pe primul plan, de regulă, apar semnele clinice ale afecțiunii de bază. Cu toate acestea, detectarea stigmatelor caracteristice bolilor hepatice este importantă, fiindcă cei mai mulți pacienți cu risc de dezvoltare a SHR sufereau, de regulă, de o afecțiune hepatică acută sau cronică. Dezvoltarea SHR este suspectată atunci când apare oliguria, iar testele sangvine relatează despre alterarea funcției renale. În tabloul clinic predomină semnele insuficienței hepatice, care determină hipertensiune portală, și simptomele caracteristice insuficienței renale.

În funcție de rapiditatea dezvoltării SHR și declinul funcției renale, conform clasificății expuse mai sus, au fost descrise două forme de sindrom hepatorenal: SHR tip 1 și SHR tip 2.

SHR de tip 1 (formă acută) este caracterizat prin deteriorarea rapidă și spontană a funcției renale, cel puțin dublarea nivelului creatininei serice inițiale > 2,5 mg/dl (221 mmol/l) sau o reducere a RFG cu 50% până la un nivel < 20 ml/minut în mai puțin de două săptămâni [6, 20]. Această formă este întâlnită la pacienții cu insuficiență hepatică acută, hepatită acută etilică sau decompensare acută a cirozei hepatice. Pacienții dezvoltă frecvent icter sever și tulburări de coagulare. De obicei, este implicat un factor precipitant: paracenteza masivă sau tratamentul intempestiv cu diuretice. SHR de tip 1 este adesea indus de apariția unui stimul de precipitare ca infecția, în rezultatul dezvoltării peritonitei bacteriene spontane. Efectul acut al evenimentului de precipitare duce la deteriorarea rapidă a funcției circulatorii, la insuficiență renală și hepatică severă, coagulopatie, encefalopatie și deces în câteva zile sau săptămâni de la debutul sindromului.

SHR de tip 2 este o consecință a evoluției naturale a bolii hepatice, cu o progresare lentă a insuficienței hepatice, hipertensiune portală și disfuncție circulatorie, care frecvent se dezvoltă insidios la pacienții cu ciroză avansată și ascită [7, 10]. Dereglări ale funcției circulatorii hepatice și renale la acești pacienți nu se determină o perioadă mai îndelungată (luni), iar simptomele sunt, în general, mai subtile. SHR de tip 2 este caracterizat de o insuficiență renală lent progresivă sau stabilă, astfel încât consecințele clinice principale nu sunt insuficiența renală acută, ci ascita refractară. Creatinina serică crește încet pe parcursul mai multor săptămâni sau luni și, de obicei,

nu depășește 180 mmol/l (1,3 mg/dl), cu o reducere progresivă reciprocă a ratei de filtrare glomerulară în absența unui factor precipitant, clearance-ul creatininei este mai mic de 40 ml/min, iar sodiul urinar <10 mmol/l. Tabloul clinic este dominat de ascita refractară, iar funcția ficatului este relativ stabilă. SHR de tip 2 este considerat o complicație a unor afecțiuni ce ar face parte dintr-un spectru de boli asociate cu presiuni sporite în circulația venei porte, care începe cu acumularea de lichid în cavitatea abdominală (ascită) [4, 5]. Cele mai multe persoane cu SHR de tip 2 au ascită diuretic-rezistentă înainte de a dezvolta o deteriorare a funcției renale. Pacienții cu SHR de tip 2 sunt predispuși să dezvolte un SHR de tip 1, în cazul asocierii unei infecții sau unui alt factor precipitant.

Metode de diagnostic de laborator și instrumentale

Indicii relevanți ce caracterizează dereglările funcționale ale rinichilor sunt: clearance-ul creatininei în 24 de ore, ureea și creatinina serică, osmolaritatea urinei, natriul seric și urinar, hemoleucograma, sumarul urinei.

Interpretarea examinărilor clinico-biochimice și serologice:

- **Sumarul urinei:** în analiza de urină nu vor fi determinate modificări esențiale. Numărul eritrocitelor în urină < 50 în câmpul de vedere, nivelul proteinuriei < 500 mg/24 ore.

- **Determinarea Na și a creatininei** în urină se utilizează în calitate de test-screening pentru aprecierea gradului de retenție a sodiului urinar. Concentrația Na în urină se estimează la un nivel < 10 mmol/l. Pacienții cu excreții scăzute de sodiu urinar (<5 mEq/l) au un risc mai mare de a dezvolta SHR.

- **Osmolaritatea** urinei este crescută față de osmolaritatea plasmei, deoarece funcția tubulară a rinichilor este păstrată.

- **Clearance-ul creatininei** în 24 de ore (< 40 ml/min); funcția de concentrare a rinichilor, de regulă, este păstrată în SHR.

- **Ureea și creatinina** serică sunt înregistrate la valori peste 8,2 mmol/l și respectiv 1,5 mg/dl (133 mmol/l), care progresează continuu (zile, săptămâni). Ureea și creatinina nu pot fi criterii sigure de determinare a ratei filtrației glomerulare în SHR. Este important de menționat că, dacă nivelul concentrației creatininei serice este crescut, iar nivelul sodiului seric rămâne în limitele normale, atunci nu se stabilește diagnosticul de SHR.

- **Hiponatremia <130 mmol/l.** La pacienții cu insuficiență hepatică de asemenea se poate înregistra așa-numită "hiponatriemie dizolvată/diluată". Aceasta se datorează creșterii vasopresinei sintetizate ca răspuns la hipoperfuzia rinichilor.

- **Alte teste cuprind:** probele ficatului, coagulograma, proteina generală și fracțiile proteice,

hiperactivitatea reninei și adrenalinei serice, crioglobulinemia, examenul lichidului ascitic, alpha-fetoproteina, hemocultura, examenul histologic renal.

- **Studii imagistice:** ecografia abdominală, ecocardiografia.

Diagnostic

Diagnosticul sindromului hepatorenal este, în general, un diagnostic de excludere, el trebuie suspectat la orice pacient cu boală hepatică cronică sau acută, în prezența insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale, care induc progresiv creșterea produșilor retenției azotate [5, 8, 20].

A. Prima etapă în diagnosticul SHR este reprezentată de demonstrarea insuficienței renale, nu întotdeauna ușoară în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată. Aceștia pot prezenta valori normale sau ușor crescute ale creatininei serice în prezența unei rate reduse de filtrare glomerulară din cauza:

- reducerii masei musculare;
- scăderii producției de creatinină endogenă;
- reducerii sintezei hepatice de uree din cauza insuficienței hepatice.

Din aceste motive, SHR poate fi subdiagnosticat în practica medicală.

B. Cea de-all-a etapă în diagnosticul SHR este reprezentată de excluderea altor cauze de insuficiență renală la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.

C. A III-a etapă în diagnosticul SHR este stabilirea formei clinice de SHR – SHR tip 1 sau SHR tip 2, deoarece severitatea, prognosticul și supraviețuirea diferă la cele două entități.

Prima încercare de organizare a criteriilor de diagnostic a făcut-o Asociația Internațional Ascites Club (1996), aceasta constând în gruparea pe criterii majore și criterii adiționale sau minore.

Criteriile majore de diagnostic pentru sindromul hepatorenal includ:

- Boli cronice sau acute de ficat cu insuficiență hepatică avansată și hipertensiune portală.
- Creatinina serică > 1,5 mg/l (>132 mmol/l) reflectând scăderea ratei de filtrare glomerulară; clearance-ul creatininei < 40 ml/min.
- Absența oricărei alte cauze evidente pentru afecțiunea renală acută, inclusiv infecția bacteriană, șocul, tratamentul curent sau recent cu medicamente nefrotoxice.
- Absența îmbunătățirii funcției renale (scăderea creatininei serice ≤ 1,5 mg/dl sau creșterea clearance-ului creatininei ≥ 40 ml/min), după întreruperea administrării diureticelor și expansiunea volumului plasmatic cu 1,5 litri de soluție salină normală intravenos sau albumină.

- Proteinurie <500 mg/dl și lipsa de dovadă ultrasonografică a obstrucției sau afecțiunii parenchimotoase renale.

Criteriile minore, adiționale de diagnostic al

SHR:

- Volumul de urină scăzut <500 ml/24 ore.
- Concentrația de sodiu urinar redusă <10 mEq/l în absența diureticelor.
- Osmolaritatea urinei mai mare de osmolaritatea plasmei.
- Lipsa hematiilor eritrocitelor în sedimentul urinar < 50 în câmpul de vedere.
- Sodiul seric <130 mmol/l.

Utilizarea criteriilor majore și criteriilor adiționale propuse de Asociația International Ascites Club (1996) a arătat în timp că acestea nu erau suficient de precise în diagnosticarea SHR, lăsând practic ambiguități chiar în definirea SHR. Din acest motiv, Asociația respectivă, prin grupul de lucru reunit la San Francisco în 2006, redefiniște mai clar SHR prin prisma procedurilor de diagnostic necesare, dar este mai puțin strict cu prezența infecției, aceasta nemai-fiind un criteriu de excludere din diagnostic.

Actualmente, conform deciziei International Ascites Club de la San Francisco 2006, SHR se stabilește în baza următoarelor criterii:

- ciroza hepatică cu ascită;
- creatinina serică > 1,5 mg/dl (> 133 mmol/l);
- lipsa normalizării creatininei serice (scădere până la < 1,5 mg/dl), peste minim 2 zile după anularea diureticelor și restabilirea volumului circulator sangvin cu albumină în doze 1 g/kg, maximum 100 g;
- lipsa șocului;
- lipsa utilizării preparatelor nefrotoxice;
- lipsa afecțiunilor renale care se manifestă cu proteinurie (> 500 mg/24 ore), microhematurie (>50 eritrocite în c.v.) și/sau modificări ultrasonografice ale rinichilor.

Criteriile noi de diagnostic al SHR revizuite la San Francisco în 2006, propuse pentru pacienții cu ciroză hepatică, au fost diferențiate față de cele stabilite în 1996, principalele diferențe fiind:

- Clearance-l creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic, deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive, comparativ cu determinarea creatininei serice.
- Insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic trebuie considerată ca SHR.
- Tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat fără a aștepta rezoluția completă a infecției.
- Se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de

albumină, datorită efectului său superior, și nu cu soluții saline.

- Criteriile minore nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

Actualmente nu există niciun test specific care poate stabili diagnosticul de SHR.

Diagnostic diferențiat

Diagnosticul diferențiat dintre pacienții cu SHR și cei cu alte cauze de disfuncție renală asociată cirozei este crucial, atât din punctul de vedere al managementului clinic, cât și pentru aprecierea prognosticului pacientului și prioritizarea transplantului hepatic sau a transplantului combinat hepatorenal. Diagnosticul diferențiat se va efectua între sindromul hepatorenal și alte cauze de insuficiență renală, precum: boala prerenală, glomerulonefrita acută și cea cronică, în special necroza tubulară acută, care deseori este destul de dificil [8, 10].

Multe afecțiuni renale sunt asociate cu boli de ficat și trebuie să fie excluse înainte de a stabili diagnosticul de sindrom hepatorenal. În algoritmul de diagnostic SHR se impune excluderea oricărei cauze de insuficiență renală. Există afecțiuni renale în cursul bolilor hepatobiliare (boli glomerulare datorate complexelor imune circulante în hepatita cronică cu HVC, HVB; glomeruloscleroza în ciroza hepatică; boli tubulare renale), sau agresiuni în care sunt afectate concomitent atât funcția renală, cât și cea hepatică, determinând sindromul hepatorenal (boala polichistică hepatorenală, hemocromatoza, boala Wilson, amiloidoza, diabetul zaharat, LES, panarteriita nodoasă, șocul, insuficiența cardiacă, arsuri).

Tratament

Terapia ideală pentru sindromul hepatorenal este îmbunătățirea funcției hepatice de recuperare, tratamentul antiviral eficace al hepatitei B decompensate, recuperarea insuficienței hepatice acute sau efectuarea transplantului de ficat [2, 14].

Tratamentul farmacologic. Abordarea unor viziuni noi în tratamentul SHR a schimbat principiile de bază ale medicației, axându-se pe preparatele vasoconstrictoare, spre deosebire de utilizarea inițial predominantă de vasodilatatoare [12, 17]. Motivul pentru această schimbare este faptul că evenimentul inițial în SHR este vasodilatația circulației splanhnice, iar utilizarea unui vasoconstrictor poate împiedica astfel activarea substanțelor vasoconstrictoare endogene. Preparatele vasoconstrictoare sistemice au demonstrat rezultate pozitive, devenind promițătoare în terapia SHR [13, 15]. Acestea includ analogi de vasopresină (ornipresina, terlipresina), analogi de somatostatina (octreotid) și agoniști alfa-adrenergici (norepinefrina, midodrina). Preparatele

vasoconstrictoare sunt utilizate pentru a reduce vasodilatația splanhnică și, ulterior, vasoconstricția renală reflexă.

Terlipresina s-a dovedit a fi cel mai de succes preparat vasoconstrictor și cel mai des folosit în tratamentul SHR. Experiența clinică largă, eficiența și profilul de siguranță superior fac ca terlipresina să fie considerată prima opțiune terapeutică la pacienții cu SHR de tip 1 [6]. Tratamentul cu terlipresină este inițiat cu doze de 0,5-1 mg la 4-6 ore, aplicat intravenos sau în perfuzie intravenoasă continuă, începând de la o doză inițială de 2 mg/zi. În cazul când nivelul creatininei a scăzut cu numai 25% în a treia zi de tratament, doza preparatului se mărește la 2 mg la 4 ore sau 12 mg/zi, în perfuzie continuă intravenoasă. Administrarea terlipresinei în doze de 0,5-2 mg/4-6 h intravenos a fost asociată cu o ameliorare a funcției renale la aproximativ 60% din pacienți, incidența efectelor secundare ischemice fiind de aproximativ 10%.

Norepinefrina (noradrenalina) este o catecolamină, iar activitatea sa alfa-adrenergică o face un vasoconstrictor puternic, atât pe vasele venoase, cât și pe vasele arteriale; prin urmare, este un preparat medicamentos potențial pentru tratamentul SHR. Noradrenalina este un remediu similar după acțiune cu terlipresina și poate fi utilizat ca o alternativă [15].

Midodrina și octreotidul sunt alte alternative de tratament, cu un efect similar asupra parametrilor circulatorii, pot fi considerați agoniștii alfa-adrenergici. Avantajul față de terlipresină este prețul lor mai mic, dar ele înregistrează respectiv și o eficacitate mai mică decât terlipresina [13].

Midodrina se recomandă a fi administrată de la 5-7,5-12,5-15 mg, în 3 prize/zi + octreotid 100-200 mcg în 3 prize/zi + albumină pe parcursul a 20 de zile. Efectele lor combinate (midodrină și octreotid + albumină) sunt benefice și îmbunătățesc hemodinamica sistemică și cea renală. Combinația de midodrină oral și octreotid subcutanat este de perspectivă datorită posibilității utilizării ei pentru tratarea pacienților cu SHR în condiții de ambulatoriu. O recuperare completă a insuficienței renale a fost observată la 49% dintre pacienți.

Misoprostolul este un analog de prostaglandine (PgE1) și se administrează în doze de 0,2-0,4 mg oral, de 4 ori pe zi, timp de 4 zile.

Pentoxifilina. Tratamentul hepatitei alcoolice severe cu pentoxifilină 400 mg de 2 ori în zi a dus la scăderea incidenței SHR față de lotul cu placebo (8% vs 35%) și a mortalității (24% vs 46%).

N-acetilcisteina. Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, dar datele unor studii constată că N-acetilcisteina poate minimiza vasodilatația

splanhnică și producția de oxid nitric prin reducerea radicalilor de oxigen.

Antibioticele sunt indicate în tratamentul SHR doar dacă disfuncția renală este precipitată de o infecție. Profilaxia cu preparate antibacteriene joacă un rol important în prevenirea peritonitei bacteriene spontane, care, la rândul său, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea SHR de tip 1 [18]. Pentru că cea mai frecventă cauză a SHR de tip 1 este peritonita bacteriană spontană, se recomandă administrarea preparatului antibacterian cefotaxim (claforan), ciprofloxacinei, norfloxacinei, fluorochinolonei cu activitate împotriva agenților microbieni: pseudomonas, streptococ, staphylococcus epidermidis și cele mai multe organisme gramnegative.

Albumina. Au fost făcute mai multe încercări de a influența sindromul hepatorenal prin diferite mijloace de corecție a hipovolemiei. Albumina umană s-a dovedit a fi cel mai potrivit și util preparat substituent pentru expansiunea volumului plasmatic și de întreținere a debitului cardiac. Au fost demonstrate rezultate mai bune atunci când albumina era utilizată în terapia de combinație cu preparatele vasoconstrictoare, astfel amplificându-se efectele farmacologice în tratamentul SHR. Actualmente, albumina este considerată preparatul de bază în terapia SHR în combinație cu preparatele vasoconstrictoare [6, 18]. Cantitatea de albumină administrată intravenos variază între studii: un model clasic este de 1 gram de albumină pe kilogram de greutate corporală în prima zi, până la un maximum de 100 g, urmată de 20-40 grame pe zi din ziua următoare. La pacienții cu peritonită bacteriană spontană se recomandă administrarea intravenoasă a albuminei 1,5 g/kg la momentul diagnosticului de infecție și o altă doză de albumină 1 g/kg începând cu ziua a 3-a a tratamentului, când au fost incluse și antibiotice care reduc dereglările funcționale renale și micșorează nivelul mortalității. Preparatele vasoconstrictoare plus albumină îmbunătățesc funcția renală la 40-60% din pacienții cu SHR de tip 1.

Preparatele diuretice, de regulă, nu sunt utilizate în timpul administrării preparatelor vasoconstrictoare plus albumină, conform recomandărilor mai multor protocoale clinice în domeniu.

Terapia de substituție renală la pacienții cu SHR trebuie să se bazeze doar pe posibilități reale de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic. Suportul artificial hepatorenal poate servi ca punte terapeutică spre transplantul hepatic în insuficiența hepatică acută cu SHR de tip 1 [10]. Decizia de a iniția o metodă de substituție renală este condiționată de prezența encefalopatiei, hipotensiunii și a tulburărilor de coagulare. Totuși, întârzierea aplicării terapiei de substituție renală se

corelează cu un risc mare de mortalitate – până la 90,0%.

Sistem de recirculare cu adsorbanți moleculari (MARS). Dializa hepatică, MARS (molecular adsorbent recirculating system), este o tehnică de epurare extracorporală, derivată din hemodializă, în rezultatul căreia sunt eliminate toxinele ce trebuie să fie neutralizate de ficat, substanțele hidrosolubile, precum și cele legate de albumină, care se acumulează în insuficiența hepatică. Aceasta se face, de regulă, prin adăugarea de dializat în cantități mari de albumine (membrane-bound) capabile de a lega și a elimina toxinele, oferind un mijloc de suport hepatic extracorporal până la efectuarea transplantului hepatic.

Șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Aceasta este o metodă nechirurgicală de decompresie portală, utilizată ca o terapie de alternativă pentru pacienții cu ciroză hepatică, sângerare din varicele esofagian sau gastric, care nu răspunde la manoperele endoscopice și tratamentul conservator. Un șunt portosistemic intrahepatic transjugular implică decompresia presiunii portale ridicate prin plasarea unui stent mic între vena portă și vena hepatică [16]. Procedura în cauză se efectuează prin intermediul unui cateter radiologic ghidat, care este trecut în vena hepatică, fie prin vena jugulară internă, fie prin vena femurală.

Dializa. Pacienții cu sindrom hepatorenal la care insuficiența renală progresează pot fi tratați prin utilizarea dializei, care este cel mai frecvent indicată atunci când bolnavii sunt în așteptarea unui transplant de ficat sau atunci când există posibilitatea de îmbunătățire a funcției hepatice.

Șuntul peritoneovenos este un șunt prin care se scurge lichidul din peritoneu, de obicei în vena jugulară internă sau în vena cavă superioară. Este constituit dintr-un tub lung, cu o supapă de reținere, aplicat subcutanat din peritoneu la vena jugulară internă, care permite trecerea lichidului ascitic direct în circulația vasculară sistemică. Frecvent această procedură a fost utilizată la pacienții cu ascită refractară și insuficiență renală datorată sindromului hepatorenal. Ca rezultat s-a înregistrat creșterea volumului lichidului în circulația sistemică, diminuarea mecanismelor de sinteză a substanțelor vasoconstrictoare (cum ar fi sistemul renină-angiotensină-aldosteron), o creștere semnificativă a excreției de sodiu urinar și o ameliorare RFG.

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă tratamentul ideal al sindromului hepatorenal la pacienții selecționați, eradicând atât insuficiența hepatică, cât și cea renală [1, 15]. Anomaliile renale se normalizează la o lună după efectuarea transplantului hepatic. Cu toate acestea, din cauza listei mari

de așteptare, în majoritatea centrelor de transplant, cei mai mulți pacienți decedează înainte de a fi efectuat transplantul de ficat. Astfel, există o necesitate stringentă de terapii alternative eficiente pentru a crește șansele de supraviețuire a pacienților cu SHR până la transplantul de ficat.

Prognostic

În general, mortalitatea la pacienții cu insuficiență hepatică este substanțial crescută, mai ales în cazul în care dezvoltă sindrom hepatorenal. Fără tratament, cei mai mulți bolnavi decedează în câteva săptămâni de la debutul insuficienței renale.

Prognosticul sindromului hepatorenal rămâne nefavorabil în absența transplantului hepatic, aproape toți pacienții decedând [19]. Riscul de deces în sindromul hepatorenal este foarte mare, iar mortalitatea persoanelor cu SHR de tip 1 este de peste 50,0% pe termen scurt. Singura opțiune de tratament pe termen lung pentru această stare este transplantul de ficat. Până la efectuarea transplantului hepatic, pacienții cu SHR selecționați și incluși în lista de așteptare, de regulă, primesc tratamente medicamentoase, care îmbunătățesc tulburările circulatorii renale, sau li se aplică un șunt portosistemic intrahepatic transjugular, pentru a reduce tensiunea arterială în vena portă.

Prognosticul nefavorabil se explică prin asocieria infecției, cum ar fi peritonita bacteriană spontană, sau a hemoragiei variceale, intervențiilor chirurgicale majore, hepatitei alcoolice acute sau a leziunilor hepatice acute suprapuse pe ciroză. Prognosticul pentru ambele tipuri de SHR rămâne incert, existând un timp de supraviețuire de 2 săptămâni și 6 luni, respectiv.

Bibliografie

1. Alqahtani S., Fouad T., Lee S. *Cirrhotic cardiomyopathy*. In: Semin. Liver Dis., 2008, nr. 28, p. 59-69.
2. Angeli P., Morando F., Cavallin M., Piano S. *Hepatorenal syndrome*. In: Contrib. Nephrol., 2011, nr. 174, p. 46-55.
3. Angeli P., Merkel C. *Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis*. In: Journal of Hepatology, 2008, nr. 48, p. 93-103.
4. Arroyo V., Terra C., Gines P. *Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome*. In: J. Hepatol., 2007, nr. 46, p. 935-946.
5. Arroyo V., Gines P., Gerbes A., Dudley F., Gentilini P., Laffi G. et al. *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Hepatology, 1996, nr. 23, p. 164-176.
6. Boyer T., Sanyal A., Garcia-Tsao G., Blei A., Carl D., Bexon A., Teuber P. *Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics*. In: J. Hepatol. 2011, nr. 55, p. 315-321.
7. Cardenas A., Gines., Uriz J. et al. *Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical*

- course, predictive factors, and shortterm prognosis. In: *Hepatology*, 2001, nr. 34, p. 671-676.
8. Cavasi E. *Sindromul hepatorenal: actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament*. În: *Clujul Medical*, Sep. 2009, vol. 82 (3), p. 320-324.
 9. Cojocaru V., Hotineanu V., Borș M., Cazacov V., Ferdohleb A. *Sindromul hepatorenal*. În: *Arta Medica*, 2011, nr. 1 (44), p. 39-45.
 10. Corneci D., Marinescu Ș., Săndesc D., Azamfirei L., Grigoraș G., Ionescu D., Tomescu D., Corneci C., Manolescu G. *Sindromul hepatorenal*. În: *Recomandări Societatea Română de ATI*. București, 2009, p. 1-24.
 11. Dumbrava V. *Medicină internă* Vol. II. *Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie*. Ediția II-a, Chișinău, 2008.
 12. Gluud L., Christensen K., Christensen E., Krag A. *Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome*. In: *Hepatology*, 2010, nr. 51, p. 576-584.
 13. Karwa R., Woodis C. *Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications*. In: *Ann. Pharmacother.*, 2009, nr. 43, p. 692-699.
 14. Low G., Alexander G., Lomas D. *Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis and treatment*. University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge Biomedical Campus, Division of Gastroenterology & Hepatology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, p. 11.
 15. Nassar Junior A., Farias A., D' Albuquerque L. et al. *Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: *PLoS One*, 2014, p. 66.
 16. Rössle M., Gerbes A. *TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update*. In: *Gut.*, 2010, nr. 59, p. 988-1000.
 17. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Ginès P., Moreira V., Milicua J., Jiménez W., Arroyo V. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2005, nr. 42, p. 439-447.
 18. Salerno F., Navickis R., Wilkes M. *Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials*. In: *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, 2013, p.111-123.
 19. 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*. In: *Liver Int.*, 2006, nr. 26, p. 834-839.
 20. Поликарпова Т., Мазурчик Н., Огурцов П. и др. *Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина*. В: *Клиническая фармакология и терапия*, 2009, № 18, с. 4.

Ion Arteni, dr. med., conf. univ.,
Catedra Medicină de Familie,
USMF N. Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1
Tel.: 069372347,
e-mail: i.arteni@ms.md

PARTICULARITĂȚILE DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru BOTIZATU,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Characteristics of multiple organ dysfunction in pediatric cardiac surgery: review of literature

Multiple organ dysfunction is the main cause of death rate in ICU. It is activated by injuries that determine massive activation of inflammation mediators: politrauma, extensive burns, different etiology shocks, acute pancreatitis, intoxication, extracorporeal circulation, irradiation, multiple transfusions, severe infections, massive tissue destruction.

Extracorporeal circulation is known to be a trigger of systemic inflammatory response. Difference of systemic inflammatory response depends on age, high sensibility on surgical trauma of immature organs, raport of length of extracorporeal circulation is bigger at youngs and have an increased sensitivity to harmful effects of cardiopulmonary shunting.

Final result of the inflammatory response are endothelial lesions, capillary extravasation and finally MODS. Most aspects of patients with high perioperative complications are relative fixed (genotype, preoperative health status, surgical difficulty, etc.), but the degree to which it can be improved (for example by optimization of hemodynamic by using mechanical support or pharmacological drugs) is still in process of evolution.

Keywords: *multiple organ dysfunction, pediatric cardiac surgery, ICU*

Резюме

Характеристики полиорганной дисфункции в детской кардиохирургии: обзор литературы

Полиорганная недостаточность является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Она вызвана массивной активацией медиаторов воспаления при расширенных тканевых травмах впоследствии политравмы, обширных ожогов, шока разной этиологии, острого панкреатита, экстракорпорального кровообращения, радиации, политрансфузии, сложных инфекциях, объемных хирургических вмешательств и т.д.

Экстракорпоральное кровообращение выделяется последующим развитием системной воспалительной реакцией организма. Отличие воспалительного ответа зависит от возраста больного, из-за более острой чувствительности «незрелых» систем и органов к хирургической травме и большей разницы в соотношении