© Чуклін С.М., 2009

УДК 616.36+616.61)-008.64-092

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ

Чуклін С.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії №1, м. Львів

РЕЗЮМЕ: гепаторенальний синдром – тяжке ускладнення декомпенсованого цирозу печінки у хворих із асцитом, у яких спостерігаються значні зміни в кровообігу, зокрема гіпердинамічний стан. У різноманітних судинних руслах відзначено ендотелійну дисфункцію, яка полягає у зміні реакції на вазотилятатори і вазоконстриктори. Зрозуміння патогенезу важливо для попередження і лікування гепаторенального синдрому.

Ключові слова: гепаторенальний синдром, патогенез

Вступ. Гепаторенальний синдром – тяжке ускладнення декомпенсованого цирозу печінки [2]. ГРС 2 типу виникає поступово і стає тяжчим з погіршенням цирозу печінки, тоді як ГРС 1 типу є гострим порушенням ниркової функції, яке пов'язано зі значною нирковою вазоконстрикцією і недостатністю компенсаційних механізмів для адекватної ниркової перфузії [31]. Ниркова недостатність є результатом ниркової гіпоперфузії без уражень клубочків чи канальців [43]. ГРС є зворотним, якщо ниркова перфузія швидко відновлюється при адекватному лікуванні [43]. Проте, при ГРС спонтанний регрес ниркової недостатності зустрічається зрідка. При ГРС 1 типу швидко може розвинутись гострий ішемічний некроз канальців, що ускладнює перебіг захворювання. Летальність є високою і сягає до 50% протягом двох тижнів і 75% протягом місяця.

Щоб пояснити механізми, які призводять до розвитку гепаторенального синдрому, треба розглянути теорії формування асциту, при якому синтезуються ниркові вазоконстриктори. Перша класична теорія („underfilling theory") припускає, що портальна гіпертензія сприяє продукуванню лімфи, і що коли її кількість перевищує лімфатичне русло, формується асцит. Це сприяє виникненню гіповолемії і нирковій дисфункції із затримкою натрію і води [71]. Водночас, відомо, що затримка натрію і води з розширенням об'єму плазми передує формуванню асциту [33]. Таким чином, ниркову вазоконстрикцію можуть пояснити наступні теорії:

Теорія „Overflow", яка припускає затримку натрію як первинний механізм, що супроводжується значним збільшенням об'єму циркулюючої крові і формуванням асциту [12]. Згідно з цією теорією, тригерним фактором для затримки натрію може бути синусоїдна гіпертензія, і збільшення артерійного кровоплину асоціюється з підвищенням гідростатичного тиску у вісцеральному кровообігу, що веде до утворення асциту через збільшений кровоплин.

Теорія „периферійної артерійної вазодилятації" [59]. Вважається, що цироз і портальна гіпертензія викликають прогресуючу артерійну вазодилятацію, переважно на вісцеральному рівні, що спричинює зменшення ефективного об'єму крові з наступним активуванням компенсаційних звужуючих факторів, таких як ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС), центральна нервова система і вазопресин (антидіуретичний гормон). Внаслідок цього затримуються натрій і вода. Ця артерійна вісцеральна вазодилятація, як вважають, грає фундаментальну роль не тільки у змінах системної гемодинаміки, але й у підвищенні гідростатичного мікроциркуляційного тиску, таким чином, приводячи до значного плину рідини з внутрішньосудинного простору в інтерстиційний.

Усі теорії формування асциту пояснюють появу ГРС з наявністю ниркової вазоконстрикції. Чотири взаємопов'язані механізми приймають участь у патофізіології ГРС. Дія кожного з цих механізмів на ниркову вазоконстрикцію може змінюватись в кожного окремого пацієнта. Ці шляхи включають:

Периферійна артерійна вазодилятація з гіпердинамічною циркуляцією і наступною нирковою вазоконстрикцією.

Дія різних вазоактивних медіаторів на ниркový кровоплин й інші судинні русла.

Стимулювання ниркової симпатичної нервової системи (СНС).

Серцева дисфункція, яка сприяє циркуляційним розладам і нирковій гіпоперфузії.

Периферійна артерійна вазодилятація

При печінковій дисфункції і портальній гіпертензії ефективний циркуляційний об'єм знижується вторинно до підвищення спланхнічного кровонаповнення внаслідок підвищення опору плину крові через циротичну печінку і вазодилятації у системній і вісцеральній циркуляції через збільшення продукції судиннорозширюючих медіаторів. Низький ефективний циркуляційний об'єм стимулює барорецептори з наступним компенсаційним активуванням СНС, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і неосмотичним вивільненням вазопресину. Це призводить до гіпердинамічної циркуляції з підвищенням серцевого викиду (СВ), зниженням системного судинного опору, гіпотензією і звуженням ниркових судин. З погіршенням перебігу цирозу печінки спланхнічна ва-

зодилятація викликає хибне коло, яке підтримує системне розширення судин і ниркову вазоконстрикцію [59]. Проте, ця гіпотеза не була підтверджена в клінічних дослідженнях, хоча просто і раціонально пояснює зміни в гемодинаміці при цирозі і ГРС. Було також відзначено суттєве зниження системного судинного опору, не зважаючи на підвищення рівнів норепінефрину, альдостерону і активності реніну, що поєднувалося з периферійною вазодилятацією [53]. Дослідження Fernandez-Seara J. зі співавт. [11] показали, що ступінь печінкової декомпенсації безпосередньо корелює зі ступенем гіпердинамічної циркуляції і від'ємно корелює з артерійним тиском крові. При цьому найсуттєвіші гемодинамічні зміни спостерігалися при ГРС. Покращення гемодинамічних і нейрогуморальних параметрів і ліквідація ГРС при призначенні системних вазоконстрикторів додатково підтверджує роль периферійної вазодилятація у нирковій гіпоперфузії і вазоконстрикції [62]. Тоді виникає запитання: чому ниркова вазоконстрикція зберігається при системному судинному розширенні? Iwao T. зі співавт. [24] показали, що з погіршенням цирозу печінки і перед розвитком ГРС знижується кровоплин у стегновій артерії, тоді як брижовий кровоплин продовжує збільшуватися. Важливо, що Fernandez-Seara J. зі співавт. [11] встановили кореляцію між зниженим стегновим кровоплином і нирковим (НК) у хворих на декомпенсований цироз печінки, включаючи пацієнтів з ГРС. Подібна кореляція була також відзначена між церебральним кровоплином, плином крові у верхніх кінцівках і НК [17, 37]. Водночас, експериментальні і клінічні дослідження при цирозі печінки доводять, що спланхнічна циркуляція є головним судинним руслом, яке відповідає за периферійну вазодилятація, особливо в стадії декомпенсації [58, 68]. Ці дослідження підтверджують, що у ранній стадії спланхнічні і периферійні судини розширені, що сприяє гіпердинамічному кровообігу. Проте, з погіршенням перебігу цирозу печінки спланхнічна циркуляція стає первинним судинним руслом, яке відповідає за гіпердинамічний стан, з наступним стимулюванням компенсаційних судиннозвужуючих механізмів, які призводять до вазоконстрикції у позаспланхнічних судинних руслах, включаючи нирки.

Вазоактивні медіатори

Різноманітні фактори беруть участь у регулюванні внутрішньониркової гемодинаміки при ГРС. Ці фактори включають вазоактивні субстанції, які діють на системний і нирковий кровоплин: оксид азоту [70], монооксид вуглецю [5], глюкагон [61], простациклін [10], адреномедулін [18], ендогенні опіати [52], ендоканнабіноїди [23], аденозин [30], ендотоксин [69], калієві канали [44], ендотеліни [14], тромбоксан A_2 [75], лейкотрієни [21] і ізопростани [45].

У хворих на цироз печінки високі рівні нітрата і нітрита вказують на підвищений синтез NO [16]. Продукція NO підвищена при цирозі внаслідок підвищеної активності ендотелійної синтази NO (eNOS), яка викликана „shear stress" у спланхнічному і системному кровообігу, а також опосередкована ендотоксином [38, 39]. Була також показана підвищена активність індуцибельної NOS [26]. В експерименті NO відповідає за знижений пресорний ефект ендогенних вазоконстрикторів у спланхнічному кровообігу [29]. Крім того, пригнічення синтезу NO корегує циркуляційні порушення і нейрогуморальні зміни у щурів з цирозом [48]. Пригнічення активності NOS у 10 пацієнтів з цирозом і асцитом знижувало кровоплин у передпліччі і підвищувало судинний опір [8]. Подібно, гостре пригнічення NOS підвищувало системний судинний опір у хворих на декомпенсований цироз печінки і знижувало активність реніну в плазмі і екскрецію сечового простагландину E_2 [65]. У пацієнтів з цирозом і асцитом спостерігаються вищі концентрації NO, ніж у нормі чи у хворих на компенсований цироз, і високий рівень NO корелює з високою активністю РААС і рівнями антидіуретичного гормону, низькою екскрецію натрію з сечею [35]. Концентрація NO вища у ворітній крові, ніж у периферійній венозній, що підтверджує спланхнічну продукцію NO [3]. Оксид азоту часто вважають основним фактором у периферійній вазодилятація, проте, невідомо, чи є NO головним фактором при гіпердинамічному кровообігу [6]. Крім того, судиннорозширюючий ефект NO протидіє нирковій вазоконстрикції; проте, при ГРС ниркова вазоконстрикція поглиблюється, не зважаючи на підвищені рівні NO. Lluch P. зі співавт. [34] показали, що підвищення в плазмі крові рівня симетричного диметиларгініну, природного інгібітора eNOS, при термінальній печінковій недостатності може протидіяти підвищеному рівню NO і, відповідно, сприяти нирковій вазоконстрикції при ГРС.

Ниркова вазоконстрикція зрівноважена підвищеною внутрішньониркової продукцією судиннорозширюючих простагландинів і калікреїнів. У тварин із цирозом і асцитом тяжка ниркова недостатність може бути спровокована призначенням місцевих вазодилятаторів, таких як простагландини E_2 і I_2 [51], ендогенні натрійуретичні пептиди [1] і оксид азоту [51].Виділення з сечею вазодилятаційних простагландинів є вищим у хворих на цироз печінки з асцитом, порівняно з нормою чи у пацієнтів з ГРС [27, 50]. Подібно, призначення інгібіторів циклооксигенази хворим на цироз печінки з асцитом прискорює виникнення синдрому, який подібний до ГРС, що вказує на роль судиннорозширюючих простагландинів у підтримці рівня гломерулярної фільтрації (РГФ) [7]. Крім того, імуногістохімічні дослідження показують зниження вмісту циклооксигенази у мозковій речовині нирок хворих із ГРС, тоді як фермент виявляється у нирках пацієнтів з іншими причинами гострої ниркової недостатності [15]. Фактори, які асоціюються зі зниженою продукцією простагландинів

при ГРС, невідомі, але інтенсивна ниркова вазоконстрикція може сприяти зниженому синтезу простагландинів [47]. Водночас, внутрішньониркова чи системна інфузія простагландину пацієнтам з ГРС не покращувала функцію нирок, що вказує на те, що зниження продукції простагландинів не є єдиним фактором у виникненні ГРС [76].

Призначення антагоністів ендотелінових рецепторів покращувало ниркову перфузію у хворих із ГРС без змін артерійного тиску [64]. Це вказує, що ендотелін може діяти, головним чином, як внутрішньонирковий вазоконстриктор. Проте, це було заперечене дослідженням, в якому призначення неселективного антагоніста ендотелінових рецепторів викликало погіршення ниркової функції у пацієнтів з ГРС 2 типу [72]. Інші дослідження показали підвищення виділення дуже сильних вазоконстрикторів, таких як 20-HETE і лейкотрієни, у хворих на цироз печінки з асцитом [42, 56].

Рівні глюкагону при ГРС також, звичайно, вищі, і вони викликають гіпочутливість мезентерійних судин до катехоламінів і ангіотензину II, і у низьких фармакологічних дозах спричинюють вазодилятацію [49]. Активування калієвих каналів викликає вазодилятацію внаслідок гіперполяризації гладких м'язових клітин судин, таким чином, доводячи, що активування цих каналів грає важливу роль у розширенні судин у хворих на цироз печінки [44]. Ендотоксемія також викликає вісцеральну вазодилятацію, можливо, опосередковану цитокінами і NO. Підвищення ендотоксемії у хворих на декомпенсований цироз печінки пов'язано з підвищеною бактерійною траслокацією і портосистемним шунтуванням [36]. Аденозин грає подвійну посередницьку роль, викликаючи вазодилятацію на вісцеральному рівні і звуження судин нирок [30].

Стимулювання ниркової СНС

Тонус симпатичної нервової системи підвищений у хворих на цироз печінки [20]. Активування симпатичної нервової системи викликає зміни у нирковій авторегулюючій кривій таким чином, що нирковий кровоплин критично залежить від перфузійного тиску, і це сприяє розвиткові гепаторенального синдрому [66]

У хворих із ГРС значно підвищується синусоїдний тиск, визначається певна ступінь печінкової недостатності, що веде до надмірної симпатичної активації. Внаслідок цього підвищується вивільнення катехоламінів [13], які, сумісно з активованою РААС, призводять до звуження ниркових судин, підвищення канальцевої реабсорбції натрію і води, зниження ниркового кровоплину і рівня клубочкової фільтрації [20]. Kostreva D. зі співавт. [25] відзначили, що підвищення внутрішньопечінкового тиску перев'язуванням порожнистої вени у псів призводить до підвищення ниркової симпатоміметичної активності. Цей рефлекс зберігається, не зважаючи на каротидну синусову денервацію, білатеральну цервікальну ваготомію і френектомію, і зникає тільки після перерізування передніх печінкових нервів. Подальші дослідження Levy M. і Wexler M. [32] показали відтерміновану затримку натрію і формування асциту у псів із цирозом печінки після печінкової денервації. Подібно, Lang F. і співавт. [28] продемонстрували зниження рівня гломерулярної фільтрації після індукції набухання гепатоцитів внутрішньобрижовою інфузією глютаміну. Перерізування ниркових, печінкових чи спинномозкових нервів відміняє цю реакцію. На тлі цих спостережень був підтверджений гепаторенальний рефлекс, який активований підвищенням печінкового синусоїдного тиску чи скороченням синусоїдного кровоплину. Подібний спленоренальний рефлекс також спостерігається у тварин з портальною гіпертензією [41]. Підтримка цієї концепції у людей висвітлена у дослідженні Jalan R. зі співавт. [19], які показали різке скорочення НК у хворих на цироз печінки після гострої оклюзії TIPS (transjugular intrahepatic shunt). В іншому дослідженні, поперекова симпатектомія підвищила РГФ у п'яти хворих із ГРС (при базальних рівнях <25 мл/хв.), а в трьох – ні (РГФ >25 мл/хв.), що підтверджує, що ниркова симпатична нервова активність сприяє нирковій вазоконстрикції у певних хворих із ГРС [63]. Це вказує на недостатню первинну роль гепаторенального чи спленоренального рефлексу при ГРС у людей. Проте, ниркова симпатична система може грати сприятливу роль при ГРС у деяких хворих.

Серцева дисфункція

Підвищення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду є характерними особливостями гіпердинамічного стану при декомпенсованому захворюванні печінки. У цих умовах важко визначити, що функція міокарда послаблена у хворих на цироз печінки. Ця концепція була викликана дослідженнями, які продемонстрували зниження серцевої функції при цирозі в експерименті [22]. Bernardi M. зі співавт. [4] оцінили серцеву функцію у 22 хворих на неалкогольний цироз печінки і показали погіршення скоротливості міокарда в спокої і при навантаженні, що корелювало зі ступенем цирозу. Подібно, у пацієнтів із цирозом спостерігається і діастолічна дисфункція [67]. Важливо, що серцеві зміни повністю зникають через 9-12 місяців після трансплантації печінки. Це підтверджує, що швидше патологічно змінена печінка, а не причина захворювання (наприклад, алкоголь), відповідальна за серцеву дисфункції [67]. Серцева дисфункції також може пояснити підвищений рівень у плазмі крові натрійуретичного пептиду, який спостерігається у деяких, але не в усіх, хворих на цироз печінки, не зважаючи на понижений центральний венозний тиск [73]. При обстеженні 52 хворих на декомпенсований цироз печінки рівень натрійуретичного пептиду корелював з пунктами за Child-Pugh і товщиною стінки шлуночків [74].

Розвиток ГРС часто поєднується зі значним зниженням тиску у правому шлуночку, тиску за-

клинювання легеневих капілярів і ударного об'єму [53]. Оскільки зниження цих тисків викликає активування кардіопульмональних барорецепторів, що призводить до збільшення активності ниркових вазоконстрикторних систем, редукція у серцево-легеневих тисках може викликати звуження ниркових судин у хворих із ГРС 1 типу [53]. Зниження ударного об'єму у цих хворих не компенсується збільшенням частоти серцевих скорочень. Як результат, знижується серцевий викид [59], який спричинює зменшення артерійного кровоплину і активування ендогенних ниркових судиннозвужуючих систем [53]. Це свідчить про те, що ГРС 1 типу є результатом зниження серцевого викиду протягом системної вазодилятації [53].

Механізми, які викликають зменшення ударного об'єму, невідомі. Це може бути наслідком скорочення серцевого переднавантаження. У цьому випадку, ударний об'єм повинен підвищитись у відповідь на оптимізацію серцевого переднавантаження внутрішньосудинним введенням рідини. Цікаво, що розширення об'єму плазми є обов'язковим для діагностики ГРС 1 типу [2]. Крім цього, лівошлуночкова дисфункції у хворих на цироз печінки [40] може сприяти зниженню ударного об'єму. Тому у хворих із ГРС 1 типу треба визначити функцію лівого шлуночка (фракція викиду), оскільки лікування хворих судиннозвужуючими препаратами може впливати на серцеву функцію.

Механізм зниженої серцевої функції є складним і може включати: 1) нейрогуморальна гіперфункція призводить до гіпертрофії міокарда і фіброзу з порушенням релаксації; 2) зменшена міокардіальна трансдукція сигналу через β-адренергічні рецептори; 3) пригнічуючий ефект циркулюючих цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин α (ФНП-α) і оксид азоту (NO), на функцію шлуночків [46, 55]. Алкогольна кардіоміопатія може бути сприяючим чинником у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки. Роль серцевої дисфункції при ГРС була досліджена Ruiz-del-Arbol L. зі співавт. [54], які показали зниження СВ при діагностуванні спонтанного бактерійного перитоніту без змін у системному судинному опорі у хворих на цироз печінки, в яких потім розвинувся ГРС. Серцевий викид в подальшому знижувався після подолання інфекції у групі з ГРС, але не у пацієнтів без ниркової недостатності [54]. Ті ж самі дослідники вивчили системну і печінкову гемодинаміку у 66 хворих на цироз печінки з напруженим асцитом і нормальним базальним рівнем креатині ну. У 27 хворих потім розвинувся ГРС. Початково артерійний тиск і серцевий викид були суттєво нижчими, а активність РААС і СНС істотно вищими у хворих, в яких потім розвинувся ГРС, з наступним зниженням у СВ на початку ниркової дисфункції [53]. Дані цих двох досліджень підтверджують, що зниження у серцевому викиді ідентифікує групу пацієнтів, в яких є ризик розвитку ГРС. Хоча ці результати протирічать попередньому повідомленню, в якому було показано слабку кореляцію між зниженням СВ і скороченням НК [9]. Можливо, що в деяких хворих на цироз печінки, не зважаючи на високий СВ, існує відносно пригнічена серцева відповідь на стрес (наприклад, інфекцію), яка сприяє системній гіпотензії і нирковій гіпоперфузії. При відсутності потреби у підвищеному метаболізмі ця серцева дисфункції залишається клінічно замаскованою скороченням переднавантаження, характерного для цирозу печінки. Клінічні спостереження підтверджують, що серцевий резерв може бути зменшений, і гостра серцева недостатність може проявитися у хворих після TIPS чи трансплантації печінки [57, 60]. Серцева дисфункції, поруч з її участю в розвитку ГРС, потребує подальшого вивчення, щоб визначити, чи приймає вона безпосередньо участь в патогенезі ГРС, чи просто є маркером альтернативного фактору, який грає роль у розвитку ГРС.

Незважаючи на успіхи у вивченні патогенетичних механізмів розвитку гепаторенального синдрому, необхідні подальші дослідження для визначення особливостей різних типів синдрому, особливостей серцевої дисфункціїї, впливу і взаємодії судинноактивних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Angeli P., Jimenez W., Arroyo V. et al. Renal effects of endogenous natriuretic peptides receptors blockade in cirrhotic rats with ascites // Hepatology. – 1994. – Vol.20. – P.948-954.
2. Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology. – 1996. – Vol.23. – P.164-176.
3. Battista S., Bar F., Mengozzi G. et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: Direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins // J. Hepatol. – 1997. – Vol.26. – P.75-80.
4. Bernardi M., Rubboli A., Trevisani F. et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 1991. – Vol.12. – P.207-216.
5. Bolognesi M., Sacerdoti D., Piva A. et al. Carbon monoxide-mediated activation of large conductance calcium-activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilation in cirrhotic rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2007. – Vol.321. – P.187-194.
6. Bomzon A., Blendis L.M. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis // Hepatology. – 1994. – Vol.20. – P.1343-1350.
7. Boyer T.D., Zia P., Reynolds T.B. Effect of indomethacin and prostaglandin E1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease // Gastroenterology. – 1979. – Vol.77. – P.215-222.

8. Campillo B., Chabrier P.E., Pelle G. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis // Hepatology. – 1995. – Vol.22. – P.1423-1429.
9. Epstein M., Schneider N., Befeler B. Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis // J. Lab. Clin. Med. – 1977. – Vol.89. – P.1175-1187.
10. Fernandez M., Garcia-Pagan J.C., Casadevall M. Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats: influence on nitric oxide biosynthesis // Gastroenterology. – 1998. – Vol.110. – P.1529-1535.
11. Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J. et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure // Gastroenterology. – 1989. – Vol.97. – P.1304-1312.
12. Gattoni A., Marotta F., Vangieri B. Et al. Hepatorenal syndrome // Clin. Ther. – 2004. – Vol.155. – P.375-389.
13. Gaudin C., Braillon A., Poo J.L. et al. Regional sympathetic activity, severity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 1991. – Vol.13. – P.161-168.
14. Gentilini P. Hepatorenal syndrome and ascites: an introduction // Liver. – 1999. – Vol.19 (Suppl.1). – P.5-14.
15. Govindarajan S., Nast C.C., Smith W.L. et al. Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxide synthase and prostacyclin synthase: Diminished endoperoxide synthase in the hepatorenal syndrome // Hepatology. – 1987. – Vol.7. – P.654-659.
16. Guarner C., Soriano G., Tomas A. et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia // Hepatology. – 1993. – Vol.18. – P.1139-1143.
17. Guevara M., Bru C., Gines P. et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites // Hepatology. – 1998. – Vol.28. – P.39-44.
18. Guevara M., Gines P., Jimenez W. et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems // Gastroenterology. – 1998. – Vol.114. – P.336-343.
19. Jalan R., Forrest E.H., Redhead D.N. et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: Evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? // Gut. – 1997. – Vol.40. – P.664-670.
20. Henriksen J.H., Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: Role of the sympathetic nervous system // Semin. Liver Dis. – 1994. – Vol.14. – P.35-43.
21. Huber M., Kastner S., Schölmerich J. et al. Analysis of cysteinyl leukotrienes in human urine: enhanced excretion in patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome // Eur. J. Clin. Invest. – 1989. – Vol.19. – P.53-60.
22. Ingles A.C., Hernandez I., Garcia-Estan J. et al. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260. – H1912-H1917.
23. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patients to the molecule // Hepatology. – 2006. – Vol.46. – S121-S131.
24. Iwao T., Oho K., Sakai T. et al. Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 1997. – Vol.27. – P.817- 823.
25. Kostreva D.R., Castaner A., Kampine J.P. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity // Am. J. Physiol. – 1980. – Vol.238. – R390-R234.
26. Laffi G., Foschi M., Masini E. et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation // Hepatology. – 1995. – Vol.22. – P.1666-1673.
27. Laffi G., La Villa G., Pinzani M. et al. Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis // Gastroenterology. – 1986. – Vol.90. – P.274-282.
28. Lang F., Tschernko E., Schulze E. et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function // Hepatology. –1991. – Vol.14. – P.590-594.
29. Lee F.Y., Albillos A., Colombato L.A., Groszmann R.J. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats // Hepatology. – 1992. – Vol.16. – P.1043-1048.
30. Lee S.S., Chilton E.L., Pak J.M. Adenosine receptor blockade reduces splanchnic hyperemia in cirrhotic rats // Hepatology. – 1992. – Vol.15. – P.1107-1111.
31. Lenz K. Hepatorenal syndrome: Is it central hypovolemia, a cardiac disease, or part of gradually developing multiorgan dysfunction? // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P.263-265.
32. Levy M., Wexler M.J. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis // Am. J. Physiol. – 1987. – Vol.253. – F664-F671.
33. Levy M., Wexler M.J. Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity // J. Lab. Clin. Med. – 1978. – Vol.91. – P.520-536.
34. Lluch P., Mauricio M.D., Vila J.M. et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome // Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol.231. – P.70-75.
35. Lluch P., Torondel B., Medina P. et al. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. – 2004. – Vol.41. – P.55-59.
36. Lumsden A.B., Henderson J.M., Kutner M.H. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis // Hepatology. – 1988. – Vol.8. – P.232-236.
37. Maroto A., Gines P., Arroyo V. et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: Relationship to kidney dysfunction // Hepatology. – 1993. – Vol.17. – P.788-793.
38. Martin P.Y., Gines P., Schrier R.W. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.339. – P.533-541.
39. Mitchell J.A., Kohlhaas K.L., Sorrentino R. et al. Induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat mesentery: Lack of effect on action of vasoconstrictors // Br. J. Pharmacol. – 1993. – Vol.109. – P.265-270.
40. Moller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease // Heart. – 2002. – Vol.87. – P.9-15.
41. Moncrief K., Kaufman S. Splenic baroreceptors control splenic afferent nerve activity // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol.290. – R352-R356.

42. Moore K.P., Taylor G.W., Maltby N.H. et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes in hepatorenal syndrome // J. Hepatol. – 1990. – Vol.11. – P.263-271.
43. Moreau R., Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD // Hepatology. – 2003. – Vol.37. – P.233-243.
44. Moreau R., Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis // J. Hepatol. -1995. – Vol.22. – P.370-376.
45. Morrow J.D., Moore K.P., Awad J.A. et al. Marked overproduction of non-cyclooxygenase derived prostanoids (F2-isoprostanes) in the hepatorenal syndrome // J. Lipid. Mediat. – 1993. – Vol.6. – P.417-420.
46. Myers R.P., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation // Liver Transpl. – 2000. – Vol.6 (Suppl.). – S44-S52.
47. Navasa M., Follo A., Filella X. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality // Hepatology. – 1998. – Vol.27. – P.1227-1232.
48. Niederberger M., Martin P.Y., Gines P. et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats // Gastroenterology. – 1995. – Vol.109. – P.1624-1630.
49. Pak J.M., Lee S.S. Glucagon in portal hypertension // J. Hepatol. – 1994. – Vol.20. – P.825-832.
50. Rimola A., Gines P., Arroyo V. et al.Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome) // J. Hepatol. – 1986. – Vol.3. – P.111–117.
51. Ros J., Claria J., Jimenez W. et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis // Hepatology. – 1995. – Vol.22. – P.915-920.
52. Ros J., Claria J., To-Figueras J. et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat // Gastroenterology. – 2002. – Vol.122. – P.85-93.
53. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome // Hepatology. – 2005. – Vol.42. – P.439-447.
54. Ruiz-del-Arbol L., Urman J., Fernandez J. et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // Hepatology. – 2003. – Vol.38. – P.1210-1218.
55. Saba S., Janczewski A.M., Baker L.C. et al. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol.289. – H1456-H1467.
56. Sacerdoti D., Balazy M., Angeli P. et al. Eicosanoid excretion in hepatic cirrhosis. Predominance of 20-HETE // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.100. – P.1264-1270.
57. Sampathkumar P., Lerman A., Kim B.Y. et al. Postliver transplantation myocardial dysfunction // Liver Transpl. Surg. – 1998. – Vol.4. – P.399-403.
58. Sato S., Ohnishi K., Sugita S., Okuda K. Splenic artery and superior mesenteric artery blood flow: Nonsurgical Doppler US measurement in healthy subjects and patients with chronic liver disease // Radiology. – 1987. – Vol.164. – P.347-352.
59. Schrier R.W., Arroyo V., Bernardi M. et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis // Hepatology. – 1988. – Vol.8. – P.1151-1157.
60. Schwartz J.M., Beymer C., Althaus S.J. et al. Cardiopulmonary consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Role of increased pulmonary artery pressure // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol.38. – P.590-594.
61. Sieber C.C., Mosca P.G., Groszmann R.J. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol.262. – G274-G277.
62. Solanki P., Chawla A., Garg R. et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol.18. – P.152-156.
63. Solis-Herruzo J.A., Duran A., Favela V. et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome // J. Hepatol. – 1987. – Vol.5. – P.167-173.
64. Soper C.P.R., Latif A.B., Bendino M.R. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist // Lancet. – 1996. – Vol.347. – P.1842-1843.
65. Spahr L., Martin P.Y., Giostra E. et al. Acute effects of nitric oxide synthase inhibition on systemic, hepatic, and renal hemodynamics in patients with cirrhosis and ascites // J. Investig. Med. – 2002. – Vol.50. – P.116-124.
66. Stadlbauer V., Wright G.A., Banaji M. et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis // Gastroenterology. – 2008. – Vol.134. – P.111-119.
67. Torregrosa M., Aguade S., Dos L. et al. Cardiac alterations in cirrhosis: Reversibility after liver transplantation // J. Hepatol. – 2005. – Vol.42. – P.68-74.
68. Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats // Gastroenterology. – 1984. – Vol.87. – P.1120-1126.
69. Wiest R., Das S., Cadelina G. et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol.104. – P.1223-1233.
70. Wiest R., Groszmann R.J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough // Hepatology. – 2002. – Vol.35. – P.478-491.
71. Witte C.L., Witte M.H., Dumont A.E. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis // Gastroenterology. – 1980. – Vol.78. – P.1059-1068.
72. Wong F., Moore K., Dingemanse J., Jalan R. Lack of renal improvement with non selective endothelin antagonism with tezosentan in type 2 hepatorenal syndrome // Hepatology. – 2008. – Vol.47. – P.160-168.
73. Wong F., Siu S., Liu P., Blendis L.M. Brain natriuretic peptide: Is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? // Clin. Sci. (Lond). – 2001. – Vol.101. – P.621-628.
74. Yildiz R., Yildirim B., Karincaoglu M. et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol.20. – P.1115-1120.

75. Zipser R.D., Radvan G.H., Kronborg I.J. et al. Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome: evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors // Gastroenterology. – 1983. – Vol.84. – P.697-703.
76. Zusman R.M., Axelrod L., Tolkoff-Rubin N. The treatment of the hepatorenal syndrome with intrarenal administration of prostaglandin E1 // Prostaglandins. – 1977. – Vol.13. – P.819-830.

SUMMARY

HEPATORENAL SYNDROME: RECENT DEVELOPMENTS IN PATHOPHYSIOLOGY
Chooklin S.

Hepatorenal syndrome is a severe complication of advanced liver cirrhosis, in patients with ascites and marked circulatory dysfunction, including hyperdynamic circulatory syndrome. Endothelial dysfunction is differentially involved in different vascular beds and consists in alteration in response both to vasodilators and to vasoconstrictors. Understanding the pathogenesis could be of great utility in preventing and curing the hepatorenal syndrome.

Key words: hepatorenal syndrome, pathogenesis