

Tatiana Raba

SINDROMUL HEPATORENAL LA COPII: PROBLEME DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

PEDIATRIC HEPATORENAL SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a functional, reversible form of acute kidney injury in patients with acute or chronic severe liver disease in the absence of any other identifiable causes of renal pathology. The condition is characterized by peripheral vasodilation with subsequent profound intrarenal vasoconstriction, resulting in decreased glomerular filtration. Renal vasoconstriction starts early in patients with liver disease, even before renal dysfunction is clinically evident. Hepatorenal syndrome is an exclusion diagnosis. Two types of HRS are described. Type 1 HRS is mainly associated with acute liver failure. It is characterized by rapid deterioration of renal function that usually occurs within 2 weeks, with an increase in serum creatinine and a substantial decrease in the glomerular filtration rate (GFR). Hyponatremia and other electrolyte abnormalities are common findings. Type 2 HRS has a more insidious onset and is characterized by a steady and progressive decline in the renal function over weeks and sometimes months, as well as recurrent, diuretic-resistant ascites. It generally occurs more often in patients with hepatic dysfunction less severe than that observed in type 1. Both type 1 and type 2 HRS are associated with a poor prognosis. Terlipressin, a vasopressin analogue, and albuminum 10% is the agent of choice for HRS therapy for children aimed at the promotion of intrahospital survival for the subsequent referral to liver transplantation.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гепаторенальный синдром (ГРС) это функциональная острая почечная недостаточность, которая развивается как осложнение острого или хронического декомпенсированного заболевания печени, на фоне существующей печеночной недостаточности. Механизм развития ГРС включает уменьшение кровотока в почечных клубочках в следствии вазоконстрикции сосудов почек, при увеличении кровотока в портальной системе, уменьшении объема циркулирующей крови и установление артериальной гипотонии. Описаны два клинических типа ГРС 1 и 2. Диагноз ГРС устанавливается методом исключения, а дифференциальный диагноз предполагает исключение паренхиматозных и констриктивных заболеваний почек. Предотвращение ГРС состоит в тщательном мониторинге жизненно важных показателей, снижении дозы или отмене диуретиков у пациента с печеночной недостаточностью. Препаратом выбора для лечения ГРС у детей является терлипрессин, системный вазоконстриктор, в сочетании с внутривенным введением альбумина 10%, которые позволяют продлить выживаемость пациентов. В случае отсутствия терапевтического эффекта, с целью повышения внутригоспитальной выживаемости, дети с декомпенсированным заболеванием печени и ГРС по жизненным показаниям направляются на трансплантацию печени.

Introducere. Sindromul hepatorenal (SHR) este o complicație comună a bolii sau cirozei hepatice decompensate, caracterizată prin insuficiență renală acută (AKI–Acute Kidney Injury) și tulburări majore circulatorii renale dezvoltate prin mecanism de vasoconstricție intensă, însoțită de scăderea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară [1,3]. Cauzele cele mai frecvente ale SHR la copii sunt hepatitele virale acute (50%), ciroza biliară în urma atreziei căilor biliare, maladia Wilson, hepatita autoimună, maladiile hepatice limfo-proliferative, cu o incidență în jur de 20% în ciroza hepatică decompensată [1,4]. Criteriile de diagnostic ale SHR au fost stabilite de Internatio-

nal Club of Ascites (1996) și revizuite în 2015 [1,5]. Conform ICA-AKI, sindromul hepatorenal include următoarele criterii: prezența bolii hepatice acute sau a cirozei hepatice cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală; rată scăzută a filtratului glomerular cu creatinină serică >133 mmol (sau >1,5 mg/dl); diminuarea Na urinar sub 10 mEq/l; lipsa răspunsului terapeutic susținut după anularea diureticelor; proteinurie < 0,5 g/zi, microhematurie sub 50 celule/câmp, absența semnelor de afectare renală ecografic și rinichi normali structural în I parte a evoluției maladiei [3,6,10]. SHR se deosebește de insuficiența acută prerenală prin faptul că aceasta apare concomitent

cu insuficiența hepatică acută [2,4,9]. Subaprecierea semnelor clinico-paraclinice și lipsa controlului terapeutic duce la dezvoltarea necrozei tubulare renale acute în a II-a parte a maladiei, iar diagnosticul diferențial devenind dificil [3,8,11].

Mecanismele patogenetice în SHR la copii includ instalarea în lanț a tulburărilor severe prin vasodilatație splanhnică, reducere a volumului sangvin arterial periferic, diminuare a debitului cardiac, vasoconstricție vasculară sistemică de rezistență în circulația renală și cerebrală, activarea sistemului angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatico-renal [3,5,12]. Ca rezultat al acestor tulburări are loc eliberarea crescută de vasopresină (hormon anti-diuretic), hiperproducția de prostaglandine, endotelină I-II, leucotrine cu progresarea ischemiei vasculare renale și instalarea sindromului hepatorenal [1,4,10].

Există 2 tipuri evolutive de SHR [1,3,4]. Tipul 1 se caracterizează prin insuficiență renală spontană și rapid progresivă, manifestată prin creatinina serică > 2,5 mg/dl și clearance-ul creatininei la mai puțin de 20 ml/min, hipotensiune arterială, hiponatriemie și alte tulburări electrolitice comune [6,8]. Prognosticul SHR tip 1 este sever, cu o rată de mortalitate peste 50% timp de 2 săptămâni de la debut și 90% timp de 3 luni, prin progresarea semnelor clinice de insuficiență hepatică și renală sau hemoragii din varicele esofagiene [1,3,4,11]. SHR de tip 2 apare la pacienții cu ascită refractară la terapia cu diuretice, cu dezvoltarea lentă a insuficienței renale acute în câteva luni și manifestări clinico-paraclinice moderate cu creatinina serică 1,25-2,5 mg/dl sau 113-226 mmol/l, cu un prognostic rezervat, similar SHR tip 1 într-o perioadă de 4-6 luni, cu risc major de deces în lipsa transplantului hepatic [1,3,8,11].

Incidența SHR la copii în plan global nu este cunoscută, fiind raportate date pe un număr mic de pacienți [5,7,13]. La adulți probabilitatea SHR în ciroza hepatică este de 18-20% la 1 an de la confirmare și 11,4 - 38-40% – la o durată mai mare de 5 ani de evoluție a bolii decompensate cu ascită [1,3,4]. Printre factorii predispozanți în SHR sunt: infecția bacteriană (57%), hemoragia digestivă (36%), paracenteza curativă cu eliberarea voluminoasă a lichidului ascitic (7%), administrarea de antiinflamatori nonsteroidici și a dozelor majorate de diuretice [3,4,6]. Drept factori de risc în dezvoltarea SHR la copii sunt: atrezia căilor biliare, hepatitele virale B și C acute sau cronice (50%), hepatitele toxice medicamentoase prin supradozare de aminoacetofen, maladia Wilson cu insuficiență acută sau cronică hepatică, tumorile maligne hepatice, hepatita autoimună [2,3,5,7]. Este important ca SHR să nu fie confundat cu sindromul pseudohepatorenal pentru care este caracteristică instalarea simultană a IHA și IRA [2,4,9].

Manifestările clinice ale SHR la copii nu sunt specifice și includ prezența supraoboselii, asteniei, dis-

geuziei (modificarea senzațiilor gustative), icterului, ascitei, rețelei venoase vasculare dilatată abdominal, semnelor de coagulopatie, hemoragiei digestive superioare sau inferioare, oliguriei, edemelor periferice [4,12,13]. Confirmarea diagnosticului se va face în conformitate cu criteriile noi revăzute, prin excluderea altor factori de insuficiență renală, în lipsa nefropatiei obstructive, maladiilor parenchimatose renale preexistente și a modificărilor structurale în rinichi confirmate prin biopsie renală [2,3,10].

Principiile terapiei conservatoare în SHR au fost recent reactualizate și prevăd următoarele: revederea terapiei cu diuretice (diminuarea dozelor sau anularea lor), administrarea vasoconstrictorilor (terlipresina, sandostatina sau octreotidul) în combinație cu midodrina și expansiunea volumului plasmatic cu plasmă și albumină 10% [3,5,7,13]. Managementul terapeutic al SHR include administrarea concomitentă a pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei sau al peritonitei spontane bacteriene (cefalosporine generația III, ciprofloxacine etc); corecția sindromală a coagulopatiei și tulburărilor electrolitice, iar în ascita refractară se recomandă efectuarea paracentezei și monitorizarea efectelor adverse ale terapiei vasoconstrictoare [3,5,7,13]. La prezența semnelor de hipertensiune portală cu varice esofagiene se recomandă tratamentul chirurgical [5,7,8]. Administrarea dopaminei (simpatomimetic), a N-acetilcisteinei (antioxidant) sau a tol-vaptanului în hiponatriemie poate crește rata de supraviețuire a bolnavilor cu SHR [1,3,4,8]. Drept tratament opțional poate fi utilizată hemodializa, terapia continuă de substituție renală, dializa extracorporală hepatică cu utilizarea albuminei prin intermediul sistemului MARS [1,3,4]. Cu scop de decompresie a circulației splanhnice și diminuare a creatininei serice poate fi utilizată metoda alternativă de șuntare intrahepatică transjugulară portosistemică (TIPS) [1,3,4,11].

Prognosticul ambelor tipuri de SHR la copii este rezervat, iar diagnosticul diferențial cu necroza tubulară acută în caz de evoluție progresivă este dificil [4]. Diagnosticul SHR se va efectua prin excludere, iar evoluția necontrolată terapeutic a maladiei hepatice duce la necroza tubulară acută și agravarea progresivă a semnelor de insuficiență hepatică și renală [1,3,4,10]. Rata răspunsului la tratamentul conservator este de până la 60% în SHR tip 1 și de 80% în SHR tip 2 [1,3,4]. În cazul absenței efectului terapeutic conservator la pacienții fără contraindicații și al determinării scorului MELD mai mare de 36 de puncte cea mai eficientă opțiune de tratament radical este transplantul hepatic ortotopic [3,6,7].

Scopul studiului. Prezentarea viziunii contemporane actualizate privind diagnosticul sindromului hepatorenal la copii și a rezultatelor cercetării din practica medicală proprie privind ponderea, cauzele,

manifestările clinico-paraclinice, problemele diagnostice și de management terapeutic la copiii cu patologie severă hepatică, spitalizați în ultimii 5 ani în subdiviziunea hepatologie pediatrică a Clinicii “Em. Coțaga”, Institutul Mamei și Copilului.

Material și metode de investigație. În perioada anilor 2010–2015, dintr-un număr de 88 de pacienți cu vârsta între 3 luni și 18 ani spitalizați pentru boală hepatică decompensată (lotul de studiu) au fost selectați 11 copii la care a fost diagnosticat sindromul hepatorenal. Diagnosticul de bază și sindromul hepatorenal au fost confirmate în baza datelor clinico-paraclinice complexe obținute prin examenul clinic, biochimic cu aprecierea funcțiilor hepatice de bază, prin determinarea creatininei serice, a ratei de filtrare glomerulară (RFG), Na seric; cercetarea imunologică cu determinarea markerilor virusurilor hepatice B, C, CMV, herpetice, autoimune, a Cu seric și în urina de 24 de ore, ceruloplasminei, prezenței proteinuriei și a hematuriei. În 4 cazuri ciroza hepatică a fost confirmată prin biopsie hepatică și examinare morfohistologică a țesutului ficatului, prelevat până la instalarea SHR, în cadrul laboratorului morfo-histologic al Institutului Mamei și Copilului (șef laborator dr.șt. med., Petrovici V.). În 3 cazuri activitatea histologică și gradul de fibroză hepatică au fost determinate post-mortem, iar la un pacient – prin elastografie (Fi-

broScan 502, la aparatul Echosens, Franța). Etiologia virală și gradul de viremie în afecțiunile virale B, C cronice a fost confirmate prin determinarea în sânge a ADN VHB, ARN VHD, ARN VHC și genotipului VHC sau a ARN CMV (prin metoda PCR Real Time, Centrul Republican de Diagnostică Medicală), iar la un pacient a fost apreciată în sânge alfa-antitripsina. La fiecare pacient a fost efectuată ecografia abdominală, iar la indicații clinice – tomografia computerizată abdominală fără contrast. Diagnosticul SHR a fost stabilit în baza criteriilor International Club of Ascites (2015), Societății Europene de Studii pe Ficat (EASL, 2010) [3]. În scop de diagnostic diferențial la fiecare pacient au fost excluse hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentoasă, sepsisul, glomerulonefrita și alte boli parenchimatose renale preexistente.

Rezultatele investigațiilor. Structura etiologică a bolii hepatice decompensate la cei 88 de copii incluși în studiul nostru a fost următoarea (fig.1): ciroză hepatică virală B, D și C decompensată – 15 (17%) copii, ciroză hepatică metabolică – 16 (18%), ciroză hepatică criptogenă – 45 (51%), atrezia căilor biliare extrahepatice – 3 (4%), colangită sclerozantă – 1 (1%), ciroză biliară primară – 1 (1%), hepatită toxică medicamentoasă – 4 (5%), infecție congenitală generalizată cu CMV – 1 (1%), deficit de alfa-antitripsină – 1 (1%), maladia Wilson – 1 (1%).

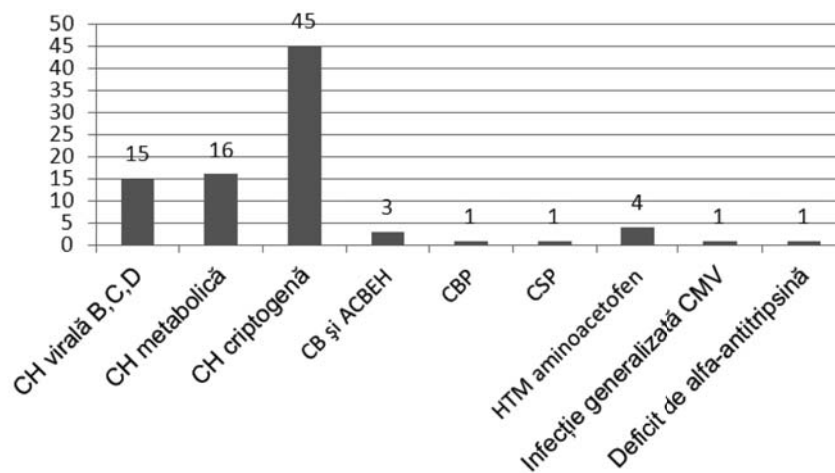


Figura 1. Structura etiologică a maladiilor hepatice la copiii (abs) incluși în studiu

Prezența SHR a fost constatată în 12,5% (11) cazuri: atrezia căilor biliare extrahepatice – la 3 copii, agenezia vezicii biliare asociată cu HVC acută cu genotip 1b și viremie înaltă VHC > 600 000 ui/ml – 1, ciroză biliară primară – 1, hepatită toxică medicamentoasă – 3, maladia Wilson – 1, infecție generalizată cu CMV și sepsis fără șoc – 2.

În toate 11 cazuri SHR a fost confirmat prin dezvoltarea insuficienței renale acute după instalarea insuficienței hepatice acute sau cronice. Manifestările clinico-paraclinice ale SHR s-au caracterizat prin oligurie sub 200–500 ml/24 ore, azotemie progresivă

cu creatinina serică peste 133 mmol/l, hipotensiune arterială, diminuarea ratei de filtrare glomerulară sub 20–40 ml/min, hiponatriemie, rezistență la terapia cu diuretice. La 9 pacienți a fost confirmat SHR de tip 2, iar la 2 – SHR de tip 1.

Tratamentul SHR la pacienții incluși în studiu a fost unul sindromal, cu spitalizare în subdiviziune specializată de terapie intensivă și reanimare, cu administrarea remediilor medicamentoase conform recomandărilor protocoalelor naționale și internaționale prevăzute de International Club of Ascites (2015), cu administrarea simpaticomimeticului dopamină,

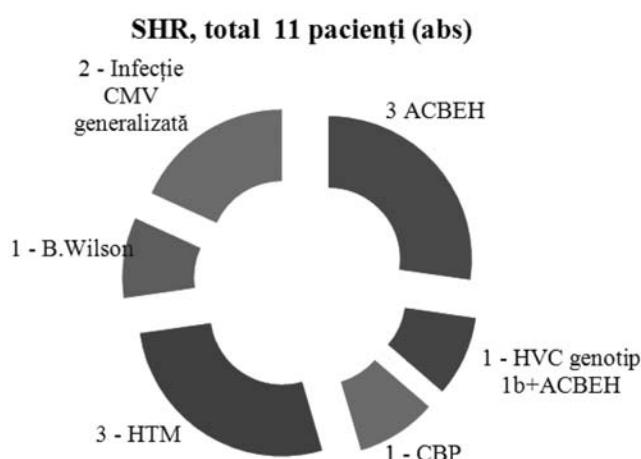


Figura 2. Structura etiologică a SHR dezvoltat la copiii cu maladii hepatice severe.

N-acetilcisteinei în hepatita toxică medicamentoasă indusă de supradozarea de aminoacetofen ca antidot, efectuarea plasmaferezei (4), expansiunea volumului plasmatic cu plasmă și albumină 10%. Concomitent managementul terapeutic al SHR a inclus administrarea pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, a antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei și a peritonitei spontane bacteriene cu cefalosporine de generațiile III și IV, terapia simptomatică cu corecția coagulopatiei, a sindromului ascitic cu diminuarea dozelor sau anularea diureticelor, iar în 2 cazuri de ascită refractară a fost efectuată paracenteza. Pentru profilaxia hemoragiilor digestive superioare și a complicațiilor severe pancreatice la un pacient cu vârsta de 16 ani a fost administrat octreotid, iar terlipresina nu a fost utilizată în tratament din motivele vârstei pacienților.

Avansarea manifestărilor clinico-paraclinice ale sindromului hepatorenal și eficiența neînsemnată a terapiei intensive efectuate s-a soldat cu decesul în 7 (58%) cazuri. În 3 cazuri de atrezie congenitală a căilor biliare și ciroză hepatică biliară secundară a fost realizată ca prima etapă intervenția Kassai și, ca a doua etapă, transplantul hepatic de la donatori vii (mama – 1, mătușa pe linie maternală – 2) în Clinica Universitară Saint Luc, Bruxelles, Belgia (2) și în o. Moscova, Rusia (1). Suportul financiar al procedurii de transplant hepatic în aceste 3 cazuri a fost realizat de către familiile pacienților, structurile neguvernamentale și ale societății civile în comun cu Ministerul Sănătății. Toți trei pacienți actualmente au o durată de supraviețuire postransplant de 2 și 3 ani, fiind supraviețuitori în cadrul Agenției Naționale de Transplant din Republica Moldova și de echipele de specialiști pediatri hepatologi, chirurgi-pediatri, transplantologi din țară și de peste hotare. Într-un caz de hepatită toxică la care au fost depistate tulburări ale metabolismului Cu, specifice maladiei Wilson, a fost obținută

recuperarea parțială a funcțiilor hepatice și totală a celor renale pe fundalul terapiei complexe cu cuprenil. Actualmente pacientul se află în perioada de recuperare parțială, fiind inclus în lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

Discuții. Sindromul hepatorenal la copiii incluși în studiul de față s-a dovedit a fi o nefropatie vasomotorie funcțională gravă, fiind o complicație cu risc vital în afecțiunile hepatice severe ce evoluează cu insuficiență hepatică acută sau cronică și hipertensiune portală. Diagnosticul SHR la copii este unul dificil pentru medicul practician și se va efectua prin diagnostic diferențial și excludere a afecțiunilor renale parenchimatose, deoarece nu are markeri de laborator specifici bolii. Rezultatele studiului nostru arată că cele mai frecvente cauze ale SHR la copii au fost ciroza hepatică biliară dezvoltată pe fundalul atreziei congenitale a căilor biliare extrahepatice (27%), hepatita toxică medicamentoasă (27%), infecția congenitală generalizată cu citomegalovirus (18%) și, mai rar, în câte un caz – hepatita virală C cronică genotip 1b asociată cu agenezia vezicii biliare, ciroza biliară primară și maladia Wilson. La copiii incluși în studiu a fost mai frecvent diagnosticat SHR de tip 2, care în lipsa transplantului hepatic a evoluat nefavorabil în 58% de cazuri.

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală severă hepatică și insuficiență hepatică acută sau cronică poate fi prevenit printr-un management diagnostic și terapeutic efektiv și timpuriu, cu identificarea rapidă a cauzei, posibilei complicații bacteriene și administrarea terapiei antibacteriene adecvate. În scopul prevenirii apariției SHR și reducerii suplimentare a volumului sangvin circulant se recomandă expansiunea plasmatică cu sol. albumină 10–20% în doză unică 0,5–1 g/kg/zi, dar nu mai mult de 100 ml/zi cu o viteză de 40 picături/min timp de 2–3 zile sub controlul electroliților plasmatici. În cazul necesității efectuării paracentezei la copilul ascitic lichidul se va elibera lent și în volum mic, cu administrarea endovenoasă a albuminei umane și a lichidelor.

Administrarea diureticelor la copiii cu afecțiuni hepatice severe necesită ajustarea dozelor individual cu monitorizarea efectului așteptat, iar apariția ascitei refractare și în cazul ineficienței terapiei pe fundalul aportului crescut de sodiu se va suspecta posibila instalare a sindromului hepatorenal. În imaginile de mai jos sunt prezentate aspectele macro- și microscopice ale ficatului la o pacientă cu vârsta de 15 ani diagnosticată primar cu CBP (figura 3).

În figura 3 sunt prezentate aspectul macroscopic (imaginea din dreapta) și modificările histologice (imaginea din stânga) ale ficatului cu multiple acumulări lipidice, prezența pseudolobulilor hepatici, a distrofiei grăsoase și punților de țesut conjunctiv în spațiile inter- și intralobulare la o pacientă în vârstă de 15 ani cu ciroză hepatică biliară primară, depistată cu

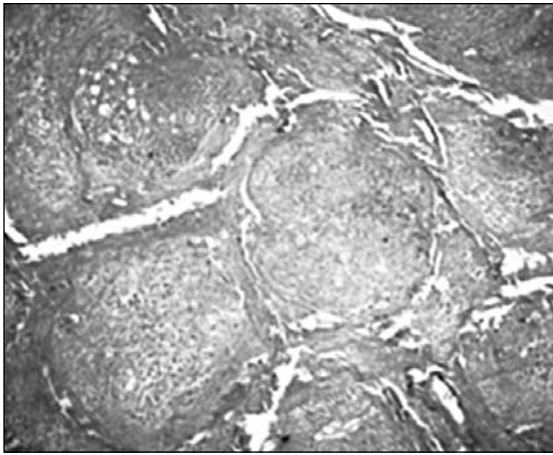


Figura 3. Structura micro- și macroscopică a ficatului la o pacientă cu ciroză biliară complicată cu SHR tip 2, soldată cu deces timp de 4 luni de la confirmarea primară a maladei: punți de țesut conjunctiv în aria lobulilor hepatici cu neoformare a pseudolobulilor; aspect monolobular în pseudolobulația cirotică a ficatului, distrofie grăsoasă focară (stânga); aspect macroscopic al ficatului cirotic cu multiple acumulări lipidice (dreapta)

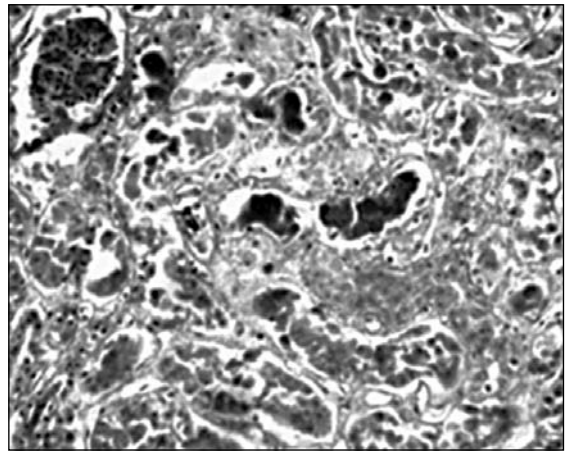
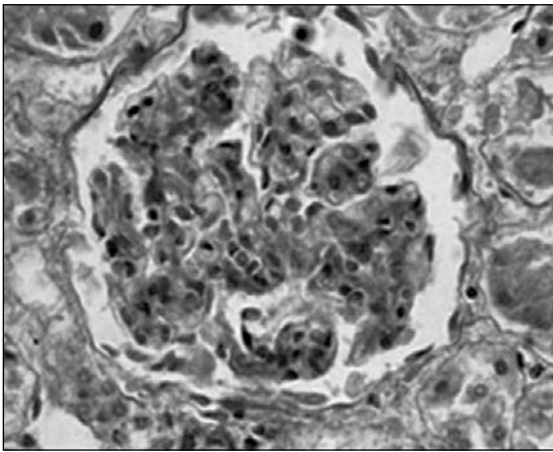


Figura 4. Aspectul histologic (post-mortem) a glomerulului renal în SHR la o pacientă de 15 ani, cu CBP, decedată peste 4 luni: glomerul cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroșarea nesemnificativă a membranelor (stânga); sedimentarea pigmentilor biliari în nefroteliu, necroză focară, cilindri pigmențați în lumenul tubilor (dreapta)

4 luni până la deces. Aspectul histologic al sistemului glomerular renal la această pacientă (post-mortem) a constatat glomeruli cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroșarea nesemnificativă a membranelor glomerulare, sedimentarea pigmentilor biliari în nefroteliu, necroză focară, cilindri pigmențați în lumenul tubilor renali (figura 4).

Ținând cont de faptul că evoluția SHR este progresivă, cu avansare rapidă a semnelor de insuficiență hepatică și renală, efectuarea biopsiei hepatice sau renale în viață la acești pacienți nu este posibilă. Diagnosticul SHR se bazează pe datele anamnestice, clinice, paraclinice și pe diagnosticul diferențial. În practica medicală cotidiană o mare parte dintre pacienți care dezvoltă SHR nu reușesc să supraviețuiască până la transplant hepatic. Cercetările randomizate de ultimă oră recomandă administrarea vasoconstrictorilor sistemici așa ca terlipresina în doze de 1-2 mg

intravenos la 4-8 ore timp de 2-5 zile până la diminuarea creatininei serice sub 130 mmol/l, la pacienții cu masa corporală sub 50 kg, în combinație cu albumina umană. Dacă timp de 3 zile nu este obținut efectul de diminuare a creatininei serice, tratamentul cu terlipresină se va întrerupe. Utilizarea acestei scheme crește rata de supraviețuire a pacientului cu SHR în primele 2 săptămâni și posibilitatea de realizare a transplantului hepatic. Drept remedii medicamentoase prioritare în SHR pot fi considerate și dopamina sub controlul tensiunii arteriale, iar în unele cazuri – analogii somatostatinei (octreotid, 50 mg în bolus i.v. apoi în perfuzie 25-50 mg/oră, 1-5 zile) și agoniștilor alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) concomitent cu albumina umană. Transplantul hepatic rămâne a fi standardul de aur în tratamentul SHR la copii, având drept scop majorarea ratei de supraviețuire spitalicească.

Concluzii.

1. Sindromul hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice decompensate este o complicație severă a maladiei de bază, dificilă în diagnostic și tratament pentru medicul practician.

2. Prevenirea sindromului hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice severe și insuficiență hepatică acută sau cronică poate fi realizată prin aplicarea unui management corect și timpuriu, cu monitorizarea dinamică a funcțiilor hepatice și renale de importanță vitală, profilaxia infecției bacteriene, evitarea remediilor nefrotoxice, optimizarea tensiunii arteriale, utilizarea dozelor mici de diuretice și anularea lor sau diminuarea dozelor la obținerea rezultatului terapeutic.

3. Managementul conservator al SHR la copii include administrarea vasoconstrictorilor sistemici (terlipresina) sau de acțiune directă (dopamina) pe un termen scurt, a analogilor somatostatinei (octreotid) în combinație cu expansiunea plasmatică cu albumina 10%, care vor crește rata de supraviețuire a pacienților în primele 2 săptămâni.

4. În SHR la copiii cu afecțiuni hepatice severe cea mai eficientă metodă de prevenire a mortalității este transplantul hepatic efectuat în indicații vitale, care poate asigura supraviețuirea îndelungată a pacientului.

Bibliografie

1. Bhimma R., Corden T. Paediatric hepatorenal syndrome. Differential diagnoses. <http://emedicine.staging.medscape.com>. Accessed : 02.2017.

2. Bălgrădean M., Berghea E., Cinteza E. ș.a. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. Ediția a doua revizuită și adăugită. București, 2016, 224 p.

3. Clinical practice guidelines. EASL clinical practice guidelines on the management ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2010. V.53. P.397-417.

4. Cojocaru V., Hotineanu V., Borș M. ș.a. Sindromul

hepatorenal. *Arta Medica*. Chișinău, 2011. Nr.1 (44). P. 39-45.

5. Hirano D., Kakegawa D., Yamada A. et al. Tolvaptan in a pediatric patient with diuretic-resistant heart and kidney failure. *Pediatr Int*, 2015. V.57(1). P.183-185.

6. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 2005. Nr.41(6). P.1407-1432. [Medline]. Accessed : 02.2017.

7. Parson C.E., Nelson R., Book L. et al. The use of renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: A case control study. *Liver Transpl.*, 2014. [Medline]. Accessed : 02.2017.

8. Planas R., Montoliu S., Balleste B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. V. 4(11). P.1385-1394.

9. Remer E.M., Papanicolaou N., Casalino D.D. et al. For the Expert Panel on urologic imaging. ACR appropriateness criteria renal failure [online publication]. In: American College of Radiology (ACR), 2013. Available at <http://guideline.gov>. Accessed: 02.2017.

10. Salerno F., Cazzaniga M., Merli M. et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol*, 2011. Nr.55(6). P.1241-1248. [Medline]. Accessed: 02.2017.

11. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. *Gut.*, 2007. Nr.56. P.1310-1318.

12. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012. V. 33(1). P. 55-69.

13. Yousef N., Habes D., Ackermann O. et al. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutri*, 2010. V.51 (1). P.100-102.