

Urszula Ołdakowska-Jedynak

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dysfunkcja nerek u chorych z marskością wątroby

Renal dysfunction in patients with liver cirrhosis

ABSTRACT

Kidney dysfunction, both acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) is a relatively common and significant problem in cirrhosis and occurs in approximately 20–25% of patients. These may complicate primary disorders of the liver and are primarily related to disturbances in circulatory function, and an abnormal systemic and renal neuro-humoral regulation. The coexisted liver and kidney disease can occur as a result of systemic process that affects both organs simultaneously. Renal dysfunction in patients with cirrhosis is associated with significant morbidity and mortality. The prognostic impact of renal function is reflected by incorporation of serum

creatinine in the model for end-stage liver disease score (MELD). Moreover, pretransplant renal function is important factor and correlates with posttransplant outcomes. Renal impairment is difficult to recognize in the early stages. Assessment of renal function in cirrhotic patients is crucial. Clinicians indicate, there is a need for newer classification of renal dysfunction, uniform standards for defining AKI and searching for alternative markers and methods of assessing kidney function. Earlier identification of risk patients may allow intervention to prevent or appropriate treat renal dysfunction in these patients.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 4, 231–242

Key words: renal dysfunction, liver cirrhosis, assessment of kidney function in cirrhosis

WPROWADZENIE

Dysfunkcja nerek u chorych z marskością wątroby jest częstym problemem klinicznym i wiąże się z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów. Choroby nerek i zespoły nefrologiczne obserwuje się u 20–25% pacjentów z chorobami wątroby. Mają one postać kliniczną ostrego uszkodzenia lub przewlekłej dysfunkcji narządu.

Ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) jest częstym powikłaniem obserwowanym u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem, a wystąpienie tego powikłania uważa się za niekorzystny czynnik prognostyczny ze względu na nakładający się negatywny efekt niewydolności obu narządów. Współwystępowanie choroby wątroby oraz

dysfunkcji nerek może być wyrazem jednoczesowego zajęcia obu narządów przez systemowy proces chorobowy obejmujący szerokie spektrum patologii wielonarządowej. Istnieje ścisła współzależność czynnościowa między nerkami a wątrobą. Wynika ona ze wspólnego unerwienia, istnienia połączeń między układem żyły wrotnej a żyłami nerkowymi oraz podobnych układów enzymatycznych. Opisano wiele różnych etiologicznie grup schorzeń, w których proces chorobowy obejmuje jednocześnie oba narządy, na przykład wrodzone defekty genetyczne, takie jak: zwyrodnienie wielotorbielotawate, glikogenozy, niedobór alfa 1 antytrypsyny. W przebiegu wirusowych zapaleń wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*) mogą się rozwijać wtórne glomerulopatie (błoniaste i błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek). Ponadto

►► Dysfunkcja nerek u chorych z marskością wątroby jest częstym problemem klinicznym i wiąże się z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów◀◀

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.
Urszula Ołdakowska-Jedynak
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Transplantacyjnej i Wątroby WUM
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
e-mail:
urszula.oldakowska@wum.edu.pl

OCENA FUNKCJI NEREK U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

uszkodzenie obu narządów może być spowodowane przez czynnik toksyczny, na przykład leki. Najczęściej jednak dysfunkcja nerek rozwija się jako powikłanie pierwotnej choroby wątroby i w większości przypadków ma charakter czynnościowej dysfunkcji narządu w konsekwencji zaburzeń hemodynamicznych czynności serca czy nerkowych mechanizmów autoregulacji występujących wraz marskością wątroby. Obserwuje się również wzrost częstości występowania morfologicznych zmian w nerkach w tej grupie chorych [1–4].

Funkcja nerek wyrażająca się stężeniem kreatyniny w surowicy, uznawana za istotny czynnik prognostyczny w tej grupie chorych, jest kluczowym parametrem wskaźnika o nazwie model oceny schyłkowych chorób wątroby (MELD, *model of end-stage liver disease*) — obecnie powszechnie stosowanego w systemach alokacji narządów i określającego priorytet kwalifikacji do transplantacji wątroby. Grupa biorców przeszczepu wątroby z zaburzoną czynnością nerek, wyrażającą się stężeniem kreatyniny większym lub równym 2 mg/dl, wzrosła do 25% od chwili wprowadzenia do praktyki klinicznej skali MELD. Podobnie powiększyła się grupa pacjentów (43%) wymagających terapii nerkozastępczej w okresie okołoperacyjnym. Wykazano także, że dysfunkcja nerek w chwili transplantacji wpływa niekorzystnie na wyniki leczenia tą metodą [5].

Doświadczenie i codzienna praktyka wskazują na potrzebę rewaluacji powszechnie stosowanych kryteriów diagnostycznych dysfunkcji nerek, systemowego opracowania zespołów nefrologicznych, klasyfikacji oraz przygotowania algorytmu diagnostycznego niedomogi nerek w grupie chorych z zaawansowaną marskością wątroby. W dostępnych w piśmiennictwie wytycznych, opracowanych przez grupy ekspertów *International Ascites Club* (IAC), znajdują się kryteria diagnostyczne AKI i przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Nowe zalecenia Grupy Roboczej *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) i IAC uzupełniają powszechnie akceptowane kryteria rozpoznawania zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS, *hepatorenal syndrome*) i uwzględniają szersze spektrum postaci klinicznych zaburzeń czynności nerek w przebiegu marskości wątroby [6]. Nowa klasyfikacja i wytyczne wymagają jednak dalszych badań w celu weryfikacji i ewentualnej modyfikacji proponowanych zaleceń na podstawie uzyskanych wyników.

Stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje powszechnie wykorzystywanym w praktyce klinicznej parametrem wyrażającym funkcję nerek. Jest to test o stosunkowo niskiej czułości. Choć wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, jak też oparte na nim szacunkowo określone przesączanie kłębuszkowe (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*]) z użyciem matematycznych modeli *Modification of Diet In Renal Disease* (MDRD) i Cockrofta-Gaulta jest uznanym standardem czynnościowej oceny funkcji nerek, to pewne czynniki, takie jak: szeroki zakres normy, zależność od wieku, płci, masy mięśniowej, metabolizmu mięśniowego, leków, stopnia nawodnienia ustroju, ograniczają wartość badania zwłaszcza w grupie chorych z marskością wątroby, u których dodatkowo zaznacza się wpływ takich czynników, jak: hiperwoleミア (zwiększona objętość dystrybucji dla badanej substancji), niedożywienie, zmniejszenie biosyntezy kreatyniny i wysokie stężenia bilirubiny. O ile w grupie chorych z wyrównaną marskością wątroby stężenie kreatyniny w surowicy może odzwierciedlać rzeczywistą funkcję nerek w zadowalający sposób, o tyle w grupie chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby mimo znacznego zaburzenia czynności nerek stężenie kreatyniny surowicy pozostaje w zakresie wartości referencyjnych [7]. Zatem stężenie kreatyniny w surowicy u chorych z marskością wątroby nie jest w diagnostyce dysfunkcji nerek precyzyjnym i wiarygodnym parametrem. Także eGFR, który określa się z użyciem wzoru MDRD lub Cockrofta-Gaulta na podstawie błędnie niskiego stężenia kreatyniny w surowicy (relatywnie wysoka sekrecja kreatyniny w cewce proksymalnej w porównaniu z przesączaną frakcją związku), nie jest adekwatnym parametrem czynności nerek. Odnosi się to szczególnie do wzoru Cockrofta-Gaulta, który poza stężeniem kreatyniny w surowicy uwzględnia parametr masy ciała determinowany w znacznym stopniu u chorych z marskością wątroby przez stopień nawodnienia ustroju [8].

W kręgu ogromnych zainteresowań badaczy pozostają obecnie inne potencjalne wskaźniki uszkodzenia nerek. W piśmiennictwie publikowane są liczne doniesienia oceniające przydatność alternatywnej metody szacowania wielkości przesączania kłębuszkowego na podstawie oznaczeń stężenia cystatyny C w osoczu.

►► Doświadczenie i codzienna praktyka wskazują na potrzebę rewaluacji powszechnie stosowanych kryteriów diagnostycznych dysfunkcji nerek, systemowego opracowania zespołów nefrologicznych, klasyfikacji oraz przygotowania algorytmu diagnostycznego niedomogi nerek w grupie chorych z zaawansowaną marskością wątroby ◀◀

Cystatyna C jest związkami, którego charakterystyka metabolizmu w ustroju powoduje, że jego stężenie w osoczu zależy praktycznie od wielkości frakcji kłębuszkowej. Jednak w świetle wyników dostępnych badań brakuje danych jednoznacznie potwierdzających przewagę cystatyny C w badaniach klirensowych u chorych z marskością wątroby, tak by można było je uznać za metodę powszechnej diagnostyki uszkodzenia nerek.

Analiza moczu i badania stężenia różnych biomarkerów (np. interleukina 18, cząsteczka 1 uszkodzenia nerek [KIM1, *urinary kidney injury molecule 1*], lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą [NGAL, *urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin*]) w moczu mogą potencjalnie poszerzyć panel diagnostyczny uszkodzenia nerek umożliwiając wczesne rozpoznanie i różnicowanie zespołów dysfunkcji nerek w chorobach wątroby i wnieść nowe elementy poznawcze procesu chorobowego. W związku z powyższym jest prawdopodobne, że AKI rozwija się, zanim zostaje to potwierdzone wzrostem stężenia kreatyniny przekraczającym wartości referencyjne i zanim zaistnieją kryteria uznane za diagnostyczne dla HRS. Fakt ten opóźnia rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Istotną implikacją kliniczną niedoskonałości badania stężenia kreatyniny w surowicy jako wskaźnika dysfunkcji nerek (ograniczenia metodologiczne i odrębność kliniczna omawianej grupy pacjentów) u chorych z zaawansowaną marskością wątroby jest również fakt uwzględniania funkcji nerek jako istotnego parametru w matematycznym modelu prognostycznym MELD. Wielkość powstającej w ustroju kreatyniny zależy od masy mięśniowej, co sprawia, że w przypadku kobiet z marskością wątroby wielkość ta może być mała, a stężenie kreatyniny w surowicy — znacznie zaniżone. To uzasadnia obserwowaną u kobiet i mężczyzn znaczną różnicę w zakresie stężeń kreatyniny w surowicy odpowiadających tym samym wartościom GFR. Można przypuszczać, że istnieją różnice rokownicze dla obu płci mimo jednakowej wartości wskaźnika MELD. Potwierdzają to wyniki wyższej śmiertelności kobiet wśród biorców oczekujących na transplantację wątroby w erze MELD [9].

Ten fakt również dowodzi konieczności poszukiwania alternatywnych markerów uszkodzenia nerek w surowicy i metod oznaczania klirensu kreatyniny będących wiarygodnymi wykładnikami rzeczywistej funkcji nerek. Precyzyjna ocena i wczesne wykrycie dysfunk-

cji nerek w tej grupie pacjentów są szczególnie ważne z punktu widzenia odpowiednich decyzji terapeutycznych oraz oceny prognostycznej. Odnosi się to także do chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby, dla których system MELD pozostaje głównym i obiektywnym medycznym uzasadnieniem alokacji przeszczepu wątroby.

Klinicyści — eksperci Grupy Roboczej ADQI-IAC postulują rozszerzenie kryteriów diagnostycznych dysfunkcji nerek RIFLE/ AKIN (*renal risk, injury, failure, loss of kidney function/Acute Kidney Injury Network*) [10] w przypadku zarówno ostrej, jak i przewlekłej niedomogi narządu u chorych z marskością wątroby wykazujących odchylenia w badaniach laboratoryjnych niespełniające kryteriów rozpoznania HRS typu 1 lub HRS typu 2, co pozwoli odpowiednio wcześniej identyfikować chorych z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek. Stosowanie kryteriów RIFLE/AKIN w przypadku ostrej dysfunkcji nerek w odniesieniu do grupy chorych z marskością wątroby powoduje, że restrykcyjne kryteria rozpoznania HRS typu 1 spełnia niewielu z nich. Podobnie pacjenci z marskością wątroby i CKD, na przykład w przebiegu nefropatii cukrzycowej lub umiarkowanej dysfunkcji nerek, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi poniżej 1,5 mg/dl ($< 133 \mu\text{mol/l}$), nie spełniają kryterium koniecznego do rozpoznania HRS typu 2. Zatem HRS opisuje tylko pewną grupę chorych z marskością wątroby i dysfunkcją nerek. Grupa Robocza ADQI-IAC postuluje wprowadzenie terminu *hepatorenal disorders* określającego wszystkie formy dysfunkcji nerek towarzyszące marskości wątroby o charakterze czynnościowym lub zmian strukturalnych w nerkach, co uwzględni diagnostyczne kryteria AKI lub CKD, lub HRS.

Posługując się kryterium stężenia kreatyniny w grupie chorych z marskością wątroby, u wielu pacjentów z ostrą dysfunkcją nerek stwierdza się prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy przy zmniejszonym GFR. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby również kryterium spadku przesączania kłębuszkowego czy oligurii nie jest odpowiednie. Zmniejszenie diurezy nawet do poniżej 0,5 ml/kg mc./h u chorych z wodobrzuszem opornych na leczenie diuretyczne nie oznacza obecności AKI. Wobec tego propozycja Grupy Roboczej ADQI-IAC dotyczy akceptacji jako kryterium rozpoznania AKI w marskości wątroby wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 50% wartości wyjściowej lub wzrostu

►► Istotną implikacją kliniczną niedoskonałości badania stężenia kreatyniny w surowicy jako wskaźnika dysfunkcji nerek (ograniczenia metodologiczne i odrębność kliniczna omawianej grupy pacjentów) u chorych z zaawansowaną marskością wątroby jest również fakt uwzględniania funkcji nerek jako istotnego parametru w matematycznym modelu prognostycznym MELD ◀◀

▶▶ Wczesne
rozpoznanie AKI
umożliwiłoby
wdrożenie
odpowiedniego
leczenia
i zapobieganie
progresji choroby
i jej powikłań ◀◀

o co najmniej 0,3 mg/dl (26,4 μmol) w czasie do 48 godzin niezależnie od czynnika etiologicznego — czynnościowego lub strukturalnego.

Wczesne rozpoznanie AKI umożliwiłoby wdrożenie odpowiedniego leczenia i zapobieganie progresji choroby i jej powikłań. W tym celu staje się niezbędne poszukiwanie nowych, miarodajnych wykładników czynności nerek i biomarkerów ich strukturalnego uszkodzenia, zwłaszcza we wczesnej diagnostyce, które pozwalałyby na wcześniejsze rozpoznawanie niewydolności nerek oraz subklinicznych postaci ich uszkodzenia. Jako czuły wskaźnik czynności nerek proponowano stężenie cystatyny C w surowicy. Jednak wyniki badań wskazują, że ocena funkcji nerek na podstawie tego parametru, podobnie jak w przypadku stężenia kreatyniny, jest zawyżona i podobnie istotny wpływ mają wiek, płeć, masa mięśniowa i choroba wątroby [11].

Empirycznie wskazane kryteria rozpoznania AKI wymagają weryfikacji i potwierdzenia w badaniach klinicznych, które umożliwią odpowiedź na pytanie, czy niewielki wzrost stężenia kreatyniny ma istotne znaczenie kliniczne, jaki jest naturalny przebieg kliniczny poszczególnych form AKI i jak wpływają na rokowanie u tych chorych. Wartość diagnostyczna stężenia mocznika w surowicy krwi jako pojedynczego wskaźnika choroby nerek w tej populacji chorych ma jeszcze mniejsze znaczenie ze względu na rozmaite czynniki wpływające na metabolizm i bilans azotowy ustroju, w tym katabolizm białkowy, udział białka w diecie, stan nawodnienia ustroju i czynność i wątroby.

DEFINICJA I KLASYFIKACJA DYSFUNKCJI NEREK W MARSKOŚCI WĄTROBY

OSTRE USZKODZENIE NEREK

Ostre uszkodzenie nerek jest częstym powikłaniem obserwowanym u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem, a wystąpienie tego powikłania uważa się za niekorzystny czynnik prognostyczny ze względu na nakładający się negatywny wpływ niewydolności obu narządów. Ostre uszkodzenie nerek stwierdza się u 19% hospitalizowanych chorych z marskością [12].

Podstawą klasyfikacji AKI są kryteria uprzednich ustaleń potem modyfikowanych w toku gromadzonych obserwacji klinicznych [10].

Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów z chorobami wątroby zwykle ma przyczyny przednerkowe lub nerkowe i może być spowodowane:

- niedokrwieniem — hipotonią spowodowaną utratą płynów ustrojowych wskutek odwodnienia, wymiotów, biegunki, drenażu, stosowania diuretyków;
- stanami przebiegającymi z bezwzględną lub względną hipowolemią, takimi jak wstrząs krwotoczny lub posocznica;
- nefrotoksycznym działaniem leków: aminoglikozydów, amfoterycyny B, preparatów przeciwwirusowych (np. acyklowiru), niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny I, blokerów receptora AT1 dla angiotensyny II;
- działaniem radiologicznych środków cieniujących oraz
- rzadziej chorób mięszu nerek — kłębuszkowego lub śródmiąższowego zapalenia nerek [1–4].

Dane epidemiologiczne wskazują, że większość przypadków AKI (> 60%) u chorych z marskością wątroby ma charakter przednerkowej azotemii [12]. Jednak w niektórych przypadkach u chorych z marskością wątroby dochodzi do niewydolności nerek bez współistnienia wyżej opisanych czynników i bez zmian histopatologicznych w nerkach. Stan ten określa się mianem HRS. Zespół wątrobowo-nerkowy spośród postaci AKI wyróżnia szczególnie czynnościowy charakter ostrej niewydolności nerek, swoistej dla niewydolności wątroby, zaś podłoże patogenetyczne i przebieg kliniczny pozostałych postaci AKI są podobne do podłoża patogenetycznego i przebiegu klinicznego tego chorzenia występującego jako powikłanie w przebiegu innych chorób.

Postać ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN, *acute tubular necrosis*), choć nie zawsze dochodzi do martwicy, jako przyczyna AKI u chorych z marskością wątroby jest najczęstszą miąższową postacią tego schorzenia dotyczącą około 40% chorych. U większości chorych (> 90%) bywa spowodowana niedokrwieniem lub działaniem substancji nefrotoksycznych. Niekiedy etiologia AKI ma charakter złożony; obok czynników toksycznych występuje komponenta niedokrwienia narządu.

W codziennej praktyce klinicznej duże trudności nastęca różnicowanie między ATN i HRS typu 1. Pozanerkową postacią AKI, według dostępnych danych epidemiologicznych, opisano jedynie u 0,3% badanych chorych. Przyczyny są podobne to obserwowanych w ogólnej populacji: kamica moczowa, przerost gruczołu krokowego, nowotwory układu moczowo-płciowego.

ZESPÓŁ WĄTROBOWO-NERKOWY

Terminu „zespół wątrobowo-nerkowy” po raz pierwszy użyli w 1932 roku Helwig i wsp. [4] wobec chorych z niewydolnością nerek po urazach wątroby lub po zabiegach operacyjnych na drogach żółciowych. Hecker i Sherlock [1, 2] jako pierwsi opisali HRS w marskości wątroby i ostrej niewydolności wątroby. Obecną definicję HRS ustalił międzynarodowy konsensus (*International Ascites Club*) w 1996 roku; oznacza on czynnościową niewydolność nerek u chorych z przewlekłą chorobą wątroby [1–3]. Najczęściej HRS występuje u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem jako konsekwencja nadciśnienia wrotnego i wazodylatacji naczyń trzewnych, a następnie kompensacyjnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), współczulnego układu nerwowego i stymulacji wydzielania hormonu antydiuretycznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia HRS u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem wynosi 18% w ciągu roku i zwiększa się do 40% w ciągu kolejnych 5 lat [3, 4, 13]. Zespół wątrobowo-nerkowy może się również rozwinąć w przebiegu innych chorób wątroby, takich jak alkoholowe zapalenia wątroby lub ostra niewydolność wątroby.

Wyróżnia się dwa typy HRS — typ 1 i typ 2 w zależności od dynamiki progresji niewydolności nerek i dalszego rokowania. W typie 1 obserwuje się gwałtowne pogorszenie funkcji nerek wyrażające się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy ponad 2,5 mg/dl ($> 220 \mu\text{mol/l}$) w ciągu 2 tygodni. W tym czasie dochodzi zazwyczaj do podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy i odpowiednio obniżenia klirensu kreatyniny o co najmniej 50%, do wartości poniżej 20 ml/min. Chorzy z HRS typu 1 zwykle są w ciężkim stanie klinicznym; mają objawy zaawansowanej niewydolności wątroby, typowo nasilające się w przebiegu HRS. Rozwój HRS typu 1 często poprzedza wystąpienie infekcji, szczególnie spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Typ 1 charakteryzuje się złym rokowaniem; średnie przeżycie od chwili rozpoznania wynosi około 2 tygodni. Typ 2 definiuje się jako stopniowe i umiarkowane pogarszanie się czynności nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$) lub pogorszenie czynności nerek niemieszczące się w kryteriach rozpoznania HRS typu 1. Przebieg kliniczny HRS typu 2 jest łagodniejszy — zwykle występuje u chorych z zachowaną wydolnością wątroby. Często jedynym objawem klinicznym jest

nawracające, oporne na leczenie diuretyczne wodobrzusze. Zespół wątrobowo-nerkowy typu 2 rozwija się wolniej i cechuje go lepsze rokowanie. Przeżycie chorych jest dłuższe i wynosi średnio 4–6 miesięcy. Samoistne polepszenie funkcji nerek w przebiegu HRS występuje wyjątkowo i dotyczy mniej niż 5% chorych [1–4, 13, 14].

Niektórzy autorzy wyróżniają HRS typu 3 w przypadkach, gdy czynnościowe upośledzenie funkcji nerek nakłada się na współistniejące AKI lub CKD.

Czynniki sprzyjające rozwojowi HRS

Do czynników sprzyjających rozwojowi HRS należą:

- infekcje bakteryjne (spontaniczne zapalenie otrzewnej [SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*], układu oddechowego, dróg moczowych i tkanek miękkich);
- intensywne, a niekiedy nadmierne leczenie diuretyczne;
- odwodnienie w przebiegu biegunki i wymiotów, także w efekcie działań niepożądanych stosowanych leków (laktuloza, kwas ursodeoksycholowy);
- krwawienie do przewodu pokarmowego;
- wysokoobjętościowe paracentezy przeprowadzone bez następczego wypełnienia łożyska naczyniowego z zastosowaniem albumin lub koloidów;
- leki hipotensyjne: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora dla angiotensyny II, klonidyna.

Patogeneza HRS

Patogeneza HRS dotychczas pozostaje niejasna. Obecnie za podstawowy czynnik patogenetyczny upośledzenia funkcji nerek uważa się zmniejszenie perfuzji kory nerek i obniżenie filtracji kłębuszkowej. Mechanizm nerkowej wazokonstrykcji, choć nie do końca wyjaśniony, wydaje się wieloczynnikowy, z udziałem zaburzeń hemodynamiki krążenia wątrobowego i systemowego oraz czynników neurohormonalnych układu wazoaktywnego — zarówno lokalnego w nerkach, jak i systemowego [3, 4, 14–19].

Obecnie przyjmuje się dotyczącą rozwoju HRS hipotezę Shriera i wsp. [1, 2, 4], tj. opublikowaną w 1988 roku teorię o dominującej roli wazodylatacji tętniczej (*arterial vasodilation hypothesis*), zgodnie z którą hipoperfuzja nerek wiąże się ze zmianami w układzie naczyniowym — głównie rozszerzeniem naczyń trzewnych [20, 21]. W myśl tej teorii czynnikiem

inicjującym wystąpieniem HRS jest nadciśnienie wrotne rozwijające się w przebiegu marskości wątroby. Efektem jest zmniejszenie wypełnienia łożyska tętniczego i istotne obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego. Następnie dochodzi do kompensacyjnej aktywacji układu współczulnego, układu RAA i uwalniania hormonu antydiuretycznego.

We wczesnym okresie marskości wątroby, mimo wazodylatacji systemowej, przepływ nerkowy jest zachowany. W stadium skompensowanej marskości wątroby główną rolę nefroprotekcijną pełni lokalna, wewnątrznerkowa synteza prostaglandyn, zapewniająca dzięki działaniu wazodylatacyjnemu zachowanie efektywnego przepływu krwi przez nerki, neutralizując wpływ katecholamin, reniny, aldosteronu czy wazopresyny. Wyczerpanie nerkowych mechanizmów kompensacyjnych wobec nasilonej wazodylatacji tętniczej i zmniejszenia wypełnienia łożyska tętniczego prowadzi do zaburzenia równowagi substancji naczynioruchowych z przesunięciem w stronę wzmoczonej syntezy czynników wazopresyjnych, F2-izoprostanoidów i endoteliny oraz, w efekcie, do postępującej hipoperfuzji nerek i zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Czynność cewek nerkowych pozostaje zachowana. Dochodzi do znacznej retencji sodu w następstwie zwiększonej reabsorpcji w cewce proksymalnej wskutek jego zmniejszonej filtracji. Równoczesne zmniejszenie klirensu wolnej wody prowadzi do hiponatremii z rozcieńczenia [1–4, 13, 14, 17–19].

W naczyniach krążenia trzewnego dominują regionalne mechanizmy wazodylatacyjne. Do substancji potencjalnie rozszerzających naczynia trzewne zalicza się przede wszystkim: tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), adrenomodulinę, bradykininę, peptyd zależny od genu dla kalcytoniny (CGRP, *cacitonin gene related peptide*), endokannabinoidy, endotoksyny, glukagon, interleukiny, substancję P, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), przedsionkowy peptyd natriuretyczny typu C, prostacyklinę PGI₂, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF alfa, *tumor necrosis factor alpha*). Największe znaczenie ma mieć syntetyzowany w nadmiarze NO. Syntetaza tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) jest aktywowana przez pochodzące z krążenia wrotnego endotoksyny i lipopolisacharydy bakteryjne. Dodatkowym czynnikiem upośledzającym przepływ krwi przez nerki może być aktywacja odruchu wątrobowo-nerkowego przez stymulację niskociśnieniowych baroreceptorów wątrobowych.

Zespół wątrobowo-nerkowy rozwija się w stanie dysfunkcji układu krążenia i tętniczej hipotensji. Początkowe homeostatyczne zwiększenie objętości wyrzutowej serca, jako rezultat obniżenia systemowego oporu obwodowego i stymulacji aktywności układu współczulnego, prowadzi w konsekwencji do rozwoju charakterystycznego w marskości wątroby krążenia hiperkinetycznego. Progresji niewydolności wątroby towarzyszą pogłębiające się zaburzenia hemodynamiki krążenia wątrobowo-trzewnego i systemowego oraz ewolucja aktywności endogennego wazoaktywnego układu nerohormonalnego. Zespół wątrobowo-nerkowy jest wyrazem nasilonej dysfunkcji układu krążenia i nasilonej stymulacji endogennego systemu czynników naczyniokurczących, która przełamuje wazodylatacyjny, nerkowy efekt kompensacyjny. Ważną przyczyną zmniejszającego się przepływu krwi przez nerki jest obniżona objętość wyrzutowa serca wskutek zmniejszonego powrotu żylnego oraz tak zwanej kardiomiopatii indukowanej marskością wątroby, którą cechują upośledzenie funkcji lewej komory oraz odpowiedzi ino- i chronotropowej, czemu towarzyszą zwiększony rzut serca i niski opór obwodowy [2–4, 13–15, 19, 20]. Obserwacje Kraga i wsp. [22] potwierdzają predykcyjny związek między upośledzoną funkcją skurczową lewej komory i ryzykiem rozwoju dysfunkcji nerek oraz niekorzystnym rokowaniem w grupie chorych z marskością wątroby.

Ostatnio wiele uwagi skupia temat zależności między dysfunkcją serca i upośledzeniem funkcji nerek w marskości wątroby. Dysfunkcja mięśnia sercowego u pacjentów z marskością wątroby wyraża się upośledzeniem zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej oraz zmianami elektrofizjologicznymi obejmującymi wydłużenie odcinka QT przy współistnieniu cech krążenia hiperkinetycznego. Zmiany te mają zwykle przebieg subkliniczny, a objawy pojawiają się dopiero w okresie zdekompensowanej marskości wątroby, wzmoczonego wysiłku i w innych stanach zwiększonego obciążenia ustroju [22].

Postuluje się patogenetyczny bezpośredni związek między niewydolnością nerek, obniżoną efektywną objętością krwi krążącej a upośledzoną kurczliwością mięśnia sercowego, a nie tylko wystąpienie tych zjawisk jako konsekwencję nasilonej wazodylatacji tętniczej i zmniejszenia wypełnienia łożyska tętniczego [23]. Hipoteza zespołu sercowo-nerkowego, choć ma wielu zwolenników, wymaga dalszych badań klinicznych.

ZABURZENIA MECHANIZMÓW AUTOREGULACJI HEMODYNAMIKI NERKOWEJ

Wielkość filtracji kłębuszkowej podlega procesowi neurohormonalnej regulacji systemowej oraz lokalnej niezależnej autoregulacji wewnątrznerkowej. Mechanizmy regulacyjne hemodynamiki nerkowej za pośrednictwem wazoaktywnych mediatorów — układu renina-angiotensyna, prostaglandyn, histaminy, przedsionkowych peptydów natriuretycznych, NO — zapewniają adekwatną perfuzję nerek. Unikatowe mikrokążenie nerkowe — dwie tętniczki kłębuszkowe oraz łożysko kłębuszkowe i okołocewkowe, wyposażone w miogenny mechanizm oraz kanalikowo-kłębuszkowe ujemne sprzężenie zwrotne — uczestniczy w autoregulacji hemodynamiki nerkowej utrzymującej stały przepływ krwi i stałą filtrację kłębuszkową mimo znacznych wahań wartości systemowego ciśnienia tętniczego (80–170 mm Hg) [24].

W przebiegu marskości wątroby obserwuje się postępujące upośledzenie mechanizmów autoregulacji wewnątrznerkowej i stopniowe zmniejszenie nerkowego przepływu krwi wraz z progresją marskości wątroby. Niewydolność nerek rozwija się wówczas w naturalnej konsekwencji zaawansowanej, zdekompensowanej marskości narządu [25].

ROZPOZNANIE

Zespół wątrobowo-nerkowy nie ma żadnych swoistych objawów klinicznych i biochemicznych, które mogłyby być podstawą rozpoznania. Zwykle rozwija się w późniejszych stadiach choroby wątroby, a w obrazie klinicznym u większości pacjentów stwierdza się objawy zaawansowanej choroby wątroby i nadciśnienia wrotnego. Pacjenci z wodobrzuszem, wykazujący nerkową retencję sodu wraz hiponatremią z rozcieńczenia, stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju HRS.

Funkcja układu krążenia u chorych z HRS jest znacznie upośledzona. Obserwuje się zmniejszenie oporu obwodowego i niskie ciśnienie tętnicze mimo nasilonej aktywacji mechanizmów wyrównawczych utrzymania efektywnej objętości krwi tętniczej. Objętość wyrzutowa serca w większości przypadków jest zwiększona, choć u niektórych chorych może być zmniejszona. Średnie ciśnienie tętnicze jest dość stabilne i wynosi około 70 mm Hg.

Zespół wątrobowo-nerkowy rozpoznaje się na podstawie ustalonych kryteriów według

IAC dla typów 1 i 2 określonych w 1994 roku, a następnie zmodyfikowanych w 2007 roku [3, 4, 13, 14, 18].

Aktualne kryteria rozpoznania

Aktualne kryteria rozpoznania HRS według IAC [18] są następujące:

- marskość wątroby z wodobrzuszem;
- stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl ($> 133 \mu\text{mol/l}$) lub GFR poniżej 40 ml/min;
- brak poprawy funkcji nerek w ciągu 2 dni po odstawieniu leków moczopędnych i dożylnej podaży albumin w dawce 1 g/kg mc./dobę, maksymalnie 100 g/dobę;
- wykluczenie wstrząsu hipowolemicznego lub septycznego;
- wykluczenie wpływu leków nefrotoksycznych stosowanych obecnie lub w ostatnim okresie;
- nieobecność mięszzowych chorób nerek (białkomocz $< 0,5 \text{ g/d.}$), brak krwinkomoczu i prawidłowy obraz nerek w ultrasonografii (USG) [3, 4, 14, 19].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć inne przyczyny AKI, a także uwzględnić współwystępowanie niektórych chorób nerek ze schorzeniami wątroby, na przykład w przebiegu chorób układowych, przewlekłego zakażenia HCV lub HBV, amyloidozy, choroby Wilsona, niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby.

Najwięcej problemów stwarza różnicowanie ostrej niezapalnej niewydolności nerek (ATN) w przebiegu marskości wątroby z HRS. Nadal poszukuje się obiektywnych wskaźników różnicujących wątpliwe przypadki AKI w przebiegu chorób wątroby.

LECZENIE

Profilaktyka i wczesnie rozpoczęte leczenie HRS powinny ograniczyć lub zapobiec wystąpieniu dalszego pogorszenia funkcji wątroby, hemodynamiki krążenia systemowego i nerkowej hipoperfuzji. Zalecenia terapeutyczne w HRS oraz ogólne zasady zapobiegania dysfunkcji nerek w grupie chorych z niewydolnością wątroby przedstawiono poniżej. Ich szczegółowe omawianie przekracza poza ramy niniejszego artykułu, a Czytelnik znajdzie je w cytowanym piśmiennictwie. Dostępne obecnie metody leczenia HRS to: leczenie farmakologiczne, terapia nerkozastępcza, wewnątrz-wątrobowe zespolenie wrotno-systemowe

(TIPSS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) i przeszczepienie wątroby [3, 4, 13, 14, 17–19, 26–32]. Wybór postępowania zależy od stanu klinicznego chorego, a przede wszystkim od funkcji wątroby i typu HRS. W większości przypadków tego zespołu leczeniem ratującym życie jest przeszczepienie wątroby. Leczenie HRS powinno być prowadzone do czasu uzyskania dostępu do transplantacji. Ponadto farmakoterapia może pozytywnie wpływać na wyniki leczenia po transplantacji wątroby, zmniejszając częstość występowania i nasilenia powikłań w okresie okołotransplantacyjnym. Wskaźniki chorobowości i umieralności są wyższe w grupie biorców przeszczepu wątroby z HRS niż u biorców z zachowaną funkcją nerek.

Leczenie farmakologiczne

W typie 1 HRS należy ograniczyć podaż płynów i sodu, stosować wlewy albumin, a w przypadkach znacznego przewodnienia — ostrożne leczenie diuretyczne. Farmakoterapia HRS polega na stosowaniu leków naczyniozwężających, których korzystny efekt działania wynika z obkurczenia naczyń łożyska trzewnego i poprawy hemodynamiki krążenia systemowego oraz zmniejszeniu skurczu naczyń nerkowych. Do leków o potwierdzonej skuteczności należą wazopresyna i jej analogi (terlipresyna, ornipresyna), analogi somatostatyny (oktreotydy) oraz agoniści receptorów alfa-adrenergicznych (noradrenalina i midodryna) [1–4, 13, 14, 26, 27]. Leki te oddziałują odpowiednio na receptory V1 i receptory adrenergiczne alfa-1 komórek mięśni gładkich naczyń. Spośród analogów wazopresyny najbardziej skutecznym lekiem wydaje się terlipresyna. Także najszersze zastosowanie i tym samym ocena skuteczności klinicznej odnosi się do terlipresyny. Wyniki ostatnich, dobrze kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że jej zastosowanie polepsza czynność nerek u osób z HRS typu 1. Poprawę funkcji nerek (obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy $< 133 \mu\text{mol/l}$) uzyskano u 50–75% chorych. W dwóch kolejnych randomizowanych badaniach wykazano polepszenie funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5 \text{ mg/dl}$) odpowiednio u 53% i 44% chorych [3, 28, 29, 31]. Nawroty HRS obserwowano u 15–47% przypadków, a ponowne leczenie było skuteczne u większości tych chorych. Poważne objawy niepożądane wystąpiły u 13% leczonych. Skuteczność leczenia terlipresyną wyraża się istotnym podwyższeniem ciśnienia tętniczego, stopniową

poprawą GFR w ciągu kilku dni, zmniejszeniem aktywności reninowej osocza i wzrostem stężenia sodu w surowicy, a także ustąpieniem hiponatremii z rozcieńczenia. Jednoczesowe zastosowanie albumin (najczęściej zalecana dawka 1g/kg mc.) może poprawić skuteczność leków naczyniozwężających. W dotychczasowych obserwacjach nie wykazano skuteczności leków o nerkowym potencjale wazodylatacyjnym, takich jak dopamina i prostaglandyny [3, 4, 13–16, 19].

W praktyce klinicznej nieskuteczny okazał się analog somatostatyny — oktreotydy (wpływ na receptory typu 2 dla somatostatyny). W publikowanej literaturze tematu znajdują się nowsze doniesienia o potencjalnie korzystnych efektach terapeutycznych skojarzonej terapii oktreotydem i midodryną. Także w połączeniu z podażą albumin terapia ta korzystnie wpływała na przesączanie kłębuszkowe i wydalanie sodu w moczu z towarzyszącym zmniejszeniem aktywności reninowej osocza oraz obniżeniem stężeń wazopresyny i glukagonu w surowicy u chorych z HRS typu 1 (wpływ na receptory typu 2 dla somatostatyny) [3, 13, 18, 32, 33].

Terapia nerkozastępcza

Chociaż leczenie nerkozastępcze jest dość często stosowane w HRS, to zasadność takiego postępowania u chorych z HRS pozostaje przedmiotem dyskusji. W opinii większości autorów hemodializy nie są skuteczną formą leczenia HRS; nie wpływają na przebieg choroby podstawowej ani nie wydłużają w znamienny sposób przeżycia w tej grupie [4, 18, 19, 21]. Inne dane kliniczne wskazują, że dializoterapia poprawia rokowanie krótkoterminowe. Ponadto jest przydatną metodą leczenia pomostowego chorych oczekujących na transplantację wątroby lub w przypadkach odwracalnego czynnika odpowiedzialnego za dekompensację. Pacjenci zazwyczaj źle tolerują zabiegi hemodializy i rozwijają się u nich powikłania, takie jak ciężka hipotensja, powikłania krwotoczne i zakażenia obciążone dużą śmiertelnością. Ze względu na zaburzenia hemodynamiczne w krążeniu systemowym i ryzyko wystąpienia hipotonii najbardziej zalecanymi metodami są techniki ciągłe.

U chorych z HRS bezpośrednio po transplantacji wątroby może się utrzymywać niewydolność nerek wymagająca przejściowego leczenia hemodializami. Częściej wymagają one dializoterapii niż biorcy przeszczepu wątroby bez HRS (35% v. 5%).

Wśród technik pozaustrojowych stosowanych w niewydolności wątroby na uwagę zasługuje dializa albuminowa z wykorzystaniem systemów *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) czy *Prometheus* będącego połączeniem hemodializy z dializą albuminową, tak zwana FPSA (*fractionated plasma separation and adsorption*). Wstępne doniesienia wskazują na skuteczność tych metod i polepszenie rokowania u pacjentów oczekujących na transplantację wątroby [4, 19, 32, 33, 35].

Wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe (TIPSS)

Metodą potencjalnego leczenia, zwłaszcza HRS typu 2, jest TIPSS. Zabieg pozwala na obniżenie ciśnienia wrotnego i przez to zmniejszenia ryzyka krwawienia z żyłaków przełyku, jest skuteczny w leczeniu uporczywego wodobrzusza oraz poprawia ukrwienie i funkcję nerek zwykle po upływie 1–4 tygodni od momentu jego wykonania u 60% chorych [4, 21, 31, 34]. Zabieg ten wykonany u chorych z masywnym wodobrzuszem korzystnie wpływa na hemodynamikę krążenia i może zapobiegać rozwojowi HRS. Powodzenie leczenia zależy między innymi od odpowiedniej kwalifikacji chorych, jak również od stopnia niewydolności wątroby w chwili wykonywania zabiegu.

Istotnym ograniczeniem zastosowania TIPSS jest ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, encefalopatii lub nasilenia istniejącej niewydolności wątroby. Dostępne obecnie wyniki niewielu badań klinicznych, uzyskane z obserwacji małej populacji wybranych chorych, mogą być niewystarczającą podstawą rekomendacji zastosowania tej metody w szerokiej populacji chorych. Brakuje także badań, w których porównano by skuteczność TIPSS i leków naczyniokurczących.

Przeszczepienie wątroby

Jedynym skutecznym leczeniem u większości chorych z HRS jest przeszczepienie wątroby. Dostępne obecnie sposoby postępowania pomocowego w oczekiwaniu na zabieg przeszczepienia wątroby w istotnym stopniu zwiększają zakres możliwości terapeutycznych dla chorych z HRS.

U większości chorych z HRS po udanej transplantacji następuje normalizacja funkcji nerek. Zaburzenia hemodynamiczne i neurohormonalne charakterystyczne dla HRS mogą się jeszcze utrzymywać w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu [3, 4, 14, 18, 19].

Za opóźniony powrót czynności nerek po transplantacji wątroby u niektórych cho-

rych może odpowiadać większa podatność na nefrotoksyczne działanie stosowanych leków. Wskaźniki chorobowości i umieralności są wyższe w grupie biorców przeszczepu wątroby z HRS niż wśród biorców z zachowaną funkcją nerek. Według danych z piśmiennictwa poprawa funkcji nerek uzyskana dzięki leczeniu farmakologicznemu ogranicza częstość powikłań po transplantacji oraz wpływa na poprawę wyników odległych.

Brakuje jednak pewności, czy w każdym przypadku udane przeszczepienie wątroby przywróci prawidłową funkcję nerek. Konieczność leczenia nerkozastępczego przed transplantacją nie wyklucza takiej możliwości i nie jest sama w sobie wskazaniem do transplantacji nerki. Wielu chorych leczonych powtarzanymi hemodializami w chwili zgłoszenia i wpisania na listę oczekujących nie wymaga leczenia nerkozastępczego w momencie przeszczepienia. Jednocześnie brakuje jednoznacznych kryteriów nieodwracalności niewydolności nerek w przebiegu HRS typu 1. Zgodnie z obecnie obowiązującymi ustaleniami uważa się, że w przypadku czasu dializoterapii przedłużającego się powyżej 8 tygodni należy rozważyć skojarzone przeszczepienie wątroby i nerki (SLK, *simultaneous liver kidney transplantation*). Trudno także na podstawie dostępnych dziś danych przesądzić o wyłącznie czynnościowym charakterze HRS typu 2, który może ewoluować w kierunku zmian morfologicznych w nerkach. To zagadnienie wymaga dalszych badań. Jak wskazują statystki pochodzące z ośrodków amerykańskich, w dobie MELD — już wspomnianego systemu alokacji przeszczepów wątroby — wzrasta liczba biorców przeszczepu wątroby i nerki. Wobec braku jednoznacznych kryteriów odwracalności niewydolności nerek i/lub dynamiki progresji współistniejącej patologii tego narządu wskazane jest wyodrębnienie grupy chorych obarczonych wysokim ryzykiem wczesnego rozwoju schyłkowej niewydolności nerek oraz kwalifikacji do odpowiedniej metody leczenia z uwzględnieniem jednoczasowego przeszczepienia nerki i wątroby.

Obecnie proponowane amerykańskie zalecenia dotyczące jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki obejmują chorych z rozpoznaniem:

- schyłkowej niewydolności nerek i marskości wątroby z objawowym nadciśnieniem wrotnym;
- niewydolności wątroby i współistniejącej CKD (GFR \leq 30ml/min);

►► Opieka nefrologiczna w tej grupie pacjentów rozpoczyna się na wczesnym etapie choroby wątroby, poprzez jej kolejne stadia, i znajduje swoje naturalne kontinuum w okresie potransplantacyjnym. Wielokrotnie ważne decyzje terapeutyczne dotyczące tych chorych, takie jak decyzja o przeszczepieniu wątroby i/lub nerki, zapadają z udziałem specjalisty nefrologa ◀◀

- niewydolności wątroby i współistniejącej CKD z histopatologicznymi zmianami w biopsji nerek w postaci włóknienia w tkance śródmiąższowej ponad 30% i sklerozyzacji kłębuszków przekraczającej 30%;
- AKI, w tym HRS z kreatyniną większą lub równą 2 mg/dl i co najmniej 8-tygodniowym okresem dializoterapii [36]; ponadto, podejmując decyzję terapeutyczną o SLK w tej grupie chorych należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: współistniejące schorzenia (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), choroby nerek w przeszłości, wielkość nerek, czas trwania ich dysfunkcji wyrażający się stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszący co najmniej 2 mg/dl.

W opublikowanej metaanalizie w okresie obserwacji od 1984 do 2008 roku zabieg SLK przeprowadzono u 3536 pacjentów w wieku 1–85 lat. Głównymi wskazaniami były: oksaloza, niewydolność wątroby z przewlekłą lub ostrą niewydolnością nerek, zwyrodnienie wielotorbielowate typu dorosłych. Wyniki 5-letnie były następujące: przeżycie biorców i przeszczepów, odpowiednio, 42,6% i 60,9% [37].

Ostre uszkodzenie nerek może wystąpić u chorych z marskością wątroby i przewlekłą dysfunkcją nerek natury czynnościowej lub strukturalnego uszkodzenia mięszu nerek. Zaostrenie CKD w marskości wątroby, definiowane empirycznie jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy większy lub równy 50% jej wyjściowego stężenia albo większy lub równy 0,3 mg/dl w czasie krótszym niż 48 godzin u chorych z GFR obniżonym poniżej 60 ml/min oszacowanym na podstawie formuły MDRD-6 i utrzymującym się ponad 3 miesiące, przyjęto dla tej grupy pacjentów zgodnie z wytycznymi ekspertów z Grupy Roboczej [6]. Przykładem takiej sytuacji klinicznej jest wystąpienie HRS typu 1 u chorych z zaawansowaną marskością wątroby i HRS typu 2 w przebiegu spontanicznego zapalenia otrzewnej. Jednak HRS typu 1 może się nakładać na postać CKD, która albo nie spełnia pod względem stopnia nasilenia kryterium koniecznego do rozpoznania HRS typu 2 lub jest innym schorzeniem nerek (np. nefropatia cukrzycowa). Wtedy pojawia się dylemat diagnostyczny, ponieważ w świetle

klasycznej definicji HRS nie dopuszcza się występowania strukturalnego uszkodzenia nerek. Choć obecnie uznaje się ten fakt, to dostrzega się również potrzebę dalszych badań zmierzających do lepszego poznania nakładających się złożonych patofizjologicznych procesów, tak jak w przypadku rozwoju AKI u chorych z marskością wątroby i CKD.

Opieka nefrologiczna w tej grupie pacjentów rozpoczyna się na wczesnym etapie choroby wątroby, poprzez jej kolejne stadia, i znajduje swoje naturalne kontinuum w okresie potransplantacyjnym. Wielokrotnie ważne decyzje terapeutyczne dotyczące tych chorych, takie jak decyzja o przeszczepieniu wątroby i/lub nerki, zapadają z udziałem specjalisty nefrologa.

Zarówno klinicyści, jak i członkowie grupy ekspertów omawianego tematu formułują wiele pytań i wskazują najważniejsze kierunki dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia istoty i patofizjologicznych zależności dysfunkcji nerek oraz zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z marskością wątroby. Główne z nich to ocena częstości występowania i przebieg kliniczny zespołów wątrobowo-nerkowych u chorych z marskością wątroby i dynamika progresji niewydolności nerek w przebiegu CKD. Kolejny ważny problem to analiza porównawcza mechanizmu patofizjologicznego leżącego u podłoża HRS typu 1 i HRS typu 2 oraz przebiegu klinicznego HRS typu 1 u chorych z HRS typu 2 i HRS typu 1 u chorych ze współistniejącą CKD. Poszukiwanie nowych biomarkerów uszkodzenia nerek w tej grupie chorych to nadal istotny wątek badawczy.

Ważnym zagadnieniem jest problem dysfunkcji nerek rozwijającej się u biorców przeszczepu wątroby (temat na osobną publikację). Przedstawianie go w i tak już obszernym niniejszym artykule byłoby powierzchownym ujęciem tematu. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że CKD o różnym stopniu upośledzenia funkcji narządu może się rozwijać u wielu biorców przeszczepu wątroby [38] i wpływa istotnie na wyniki leczenia tą metodą [5]. Ustalenie postępowania profilaktycznego i nefroprotektoryjnego po transplantacji wątroby jest zatem uznanym priorytetem w tej grupie chorych.

STRESZCZENIE

Dysfunkcja nerek u chorych z marskością wątroby jest częstym problemem klinicznym i wiąże się z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów. Choroby nerek i zespoły nefrologiczne obserwuje się u 20–25% pacjentów ze schorzeniami wątroby. Mają one postać kliniczną ostrego uszkodzenia lub przewlekłej dysfunkcji tego narządu. Najczęściej jednak dysfunkcja nerek rozwija się jako powikłanie pierwotnej choroby wątroby i w większości przypadków ma charakter czynnościowej dysfunkcji narządu. Doświadczenie i codzienna praktyka wskazują na potrzebę rewaluacji powszechnie stosowanych kryteriów diagnostycznych dysfunkcji nerek, systemowego opracowania zespołów nefrologicznych oraz przygotowania algorytmu diagnostycznego

niedomogi nerek w grupie chorych z zaawansowaną marskością wątroby.

Klinicyści nadal formułują wiele pytań i wskazują najważniejsze kierunki dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia istoty i patofizjologicznych zależności dysfunkcji nerek oraz zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym u osób z marskością wątroby. Opieka nefrologiczna w tej grupie pacjentów rozpoczyna się na wczesnym etapie choroby wątroby, poprzez jej kolejne stadia, i znajduje swoje naturalne kontinuum w okresie potransplantacyjnym. Wielokrotnie ważne decyzje terapeutyczne dotyczące tych chorych, takie jak decyzja o przeszczepieniu wątroby i/lub nerki, zapadają z udziałem specjalisty nefrologa.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 4, 229–242

Słowa kluczowe: dysfunkcja nerek, marskość wątroby, ocena funkcji nerek

1. Angeli P. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practise? *Aliment. Pharmacol. Ther. Suppl.* 2004; 3: 44–46.
2. Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L. i wsp. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–176.
3. Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A. i wsp. Hepatorenal syndrome: the 8 International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2012; 16: R23.
4. Durlík M. Ostra niewydolność nerek w chorobach wątroby. W: Matuszkiewicz-Rowińska J. (red.). *Ostra niewydolność nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006: 169–178.
5. Gonwa T.A., McBride M.A., Anderson K. i wsp. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant in the US: where will MELD lead us? *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 2651–2659.
6. Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A. i wsp. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702–709.
7. Sherman D.S., Fish D.N., Teitelbaum I. i wsp. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 269–278.
8. McAulay J., Thompson K., Kiberd B.A. i wsp. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can. J. Gastroenterol.* 2006; 20: 521–526.
9. Thabut D., Massard J., Gangloff A. i wsp. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46: 1872–1882.
10. Metha R.L., Kellum J.A., Shah S.V. i wsp. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007; 11: R31.
11. Xirouchakis E., Mirelli L., Cholongitas E. i wsp. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 6: 84–92.
12. Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064–2077.
13. Angeli P. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–1697.
14. Salerno F., Gerbes A., Ginès P. i wsp. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 21310–1318.
15. Brensing K.A., Textor J., Perz J. i wsp. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–295.
16. Ginès P., Guevara M., Arroyo V., Rodés J. Heparorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819–1827.
17. Davenport A., Ahmad J., Al-Khafaji A. i wsp. Medical management of hepatorenal syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 34–41.
18. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome*. *J. Hepatol.* 2010; 53: 397–417.
19. Oldakowska-Jedynak U., Krawczyk M. Zespół wątrobowo-nerkowy: patogeneza, rozpoznanie i leczenie. *Med. Sci. Rev. Hepatologia* 2010; 10: 45–51.
20. Schrier R.W., Arroyo V., Bernardi M. i wsp. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 8: 1151–1157.
21. Radziszewski A., Sułowicz W. Zespół wątrobowo-nerkowy. *Przegl. Lek.* 2006; 63: 573–578.
22. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2001; 59: 105–110.
23. Krag A., Bendtsen F., Burroughs A.K. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med. Hypotheses* 2012; 79: 53–55.
24. Angielski S., Jankowski M., Stępiński J. *Anatomia i fizjologia nerek*. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). *Nefrologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004: 9–20.

Piśmiennictwo

25. Stadlbauer V., Wright G.A., Banaji M. i wsp. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 111–119.
26. Moreau R., Durand F., Poynard T. i wsp. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–930.
27. Ortega R., Ginès P., Uriz J. i wsp. Terlipressin therapy with and without albumin or patients with hepatorenal syndrome: results of prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–948.
28. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. i wsp. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360–1368.
29. Martin-Llahi M., Pepin M.N., Guevara M. i wsp. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352–1359.
30. Sort P. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 403–409.
31. Sola E., Cardenas A., Ginès P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipresin. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2013; 18: 265–270.
32. Skagen C., Einstein M., Lucey M.R. i wsp. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 680–685.
33. Lavayssiere L., Kallab S., Cardeau-Desangles I. i wsp. Impact of molecular adsorbent recirculating systems on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28: 1019–1024.
34. Wong F., Pantea L., Sniderman K. i wsp. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55–64.
35. Wong F., Raina N., Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type-1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010; 59: 381–386.
36. Eason J.D., Gonwa T.A., Davies C.L. i wsp. Proceedings of Consensus Conference on simultaneous liver kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 2243–2251.
37. Mehrabi A., Fonouni H., Ayoub E. i wsp. A single center experience of combined liver kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2009; 23 (supl. 21): 102–114.
38. Gonwa T.A., Mai M.L., Melton L.B. i wsp. End-stage renal disease after orthotopic liver transplantation using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 27: 1934–1939.