

**Marek Hartleb**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

# Nerki w przewlekłych chorobach wątroby

## Kidneys in chronic liver diseases

### STRESZCZENIE

Ostra niewydolność nerek, definiowana jako nagły wzrost stężenia surowiczego kreatyniny o przynajmniej 0,3 mg/dl, występuje u około 20% chorych hospitalizowanych z powodu dekomensacji marskości wątroby. Pacjenci z marskością mają dużą skłonność do rozwoju ostrej niewydolności nerek z powodu postępującej wazodylatacji tętniczej, zmniejszonej „efektywnej” wolemii i silnego pobudzenia hormonów wazokonstrykcyjnych. Najczęstszymi przyczynami niewydolności nerek są: niewydolność przednerkowa, zespół wątrobowo-nerkowy oraz ostra martwica cewek nerkowych. Różnicowa-

nie między tymi chorobami opiera się na analizie okoliczności ich rozwoju, badaniu natriurezy i osmolalności moczu, reakcji na odstawienie diuretyków oraz „wypełnienie” łożyska naczyniowego i rzadko na badaniu histopatologicznym nerki. Dla każdej z tych chorób przewidziane jest swoiste postępowanie terapeutyczne. Przewlekłe zapalenia kłębuszkowe nerek oraz zaburzenia w odpływie moczu są rzadkimi przyczynami niewydolności nerek u chorych z marskością wątroby.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 3 106–120**

**Słowa kluczowe: niewydolność nerek, przewlekła choroba wątroby, marskość wątroby**

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI), defined as abrupt increase of serum creatinine level by at least 0.3 mg/dl, occurs in approximately 20% of patients hospitalized for decompensated liver cirrhosis. Patients with cirrhosis are very susceptible to developing AKI because of the progressive vasodilatory state, reduced “effective” blood volume and stimulation of vasoconstrictor hormones. The most common causes of AKI in cirrhosis are prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. Differential diagnosis is based upon analysis of cir-

cumstances of AKI development, natriuresis, urine osmolality, response to withdrawal of diuretics and volume repletion, and rarely on renal biopsy. Each renal disease has a specific treatment. Chronic glomerulonephritis and obstructive uropathy are rare causes of azotemia in cirrhotic patients.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, nr 3, 106–120**

**Key words: renal failure, chronic liver disease, liver cirrhosis**

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.  
Marek Hartleb  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii  
ŚUM SPCSK  
ul. Medyków 14  
40–752 Katowice  
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

### WSTĘP

Zespół wątrobowo-nerkowy (HRS, *hepatorenal syndrome*) jest najlepiej poznaną przyczyną wzrostu surowiczego stężenia kreatyniny u chorych ze zdekomensowaną marskością wątroby. Zespół ten został opisany w 1959 roku przez Pappera, jako przykład czynnościowo-

wej niewydolności nerek [1]. Nie jest jednak jedyną formą ostrej niewydolności nerek u chorych z marskością wątroby. Jej przyczyną jest także niewydolność przednerkowa oraz ostra martwica cewek nerkowych (ATN, *acute tubular necrosis*). Wszystkie wymienione choroby stanowią patofizjologiczną ciągłość, będąc konsekwencją obwodowej wazodylata-

**Tabela 1.** Przyczyny niewydolności nerek w przewlekłych chorobach wątroby

Ostra niewydolność	Przewlekła niewydolność
Hipowolemia (diuretyki, krwawienie, biegunka)	Zespół wątrobowo-nerkowy typu 2
Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1	Kłębuszkowe zapalenie nerek (zakażenie HCV)
Środki nefrotoksyczne (NLPZ, aminoglikozydy, amfoterycyna, kontrasty radiologiczne)	Kłębuszkowe zapalenie nerek (zakażenie HBV)
Posocznica	Nefropatia IgA*
Ostra martwica cewek nerkowych	Nefropatia cukrzycowa**

\*Głównie w marskości alkoholowej; \*\*Głównie w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (NASH)  
NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B

cji tętniczej i nadwrażliwości naczyń nerkowych na silnie pobudzone hormonalne układy wazokonstrykcyjne. Ostre lub przewlekłe uszkodzenie nerek w chorobach wątroby może być także wynikiem mechanizmów immunologicznych, wirusowych, posocznicy oraz działania czynników toksycznych lub leków. Przyczyny niewydolności nerek u chorych z marskością i chorobami w stadiach poprzedzających marskość wątroby przedstawiono w tabeli 1.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu przyczyn ostrej i przewlekłej niewydolności nerek u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów patofizjologicznych oraz aspektów diagnostycznych i terapeutycznych.

### DEFINICJA OSTREJ NIWYDOLNOŚCI NEREK I ZESPOŁU WĄTROBOWO-NERKOWEGO

Kryterium progowym rozpoznania ostrej niewydolności nerek, ostatnio przemianowanej na ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*), jest wzrost stężenia surowiczego kreatyniny o 0,3 mg/dl w ciągu 48 godzin [2, 3]. Drugie kryterium diagnostyczne, czyli spadek diurezy poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez przynajmniej 6 godzin, jest u chorych z marskością wątroby mniej przydatnym wskaźnikiem.

Zespół wątrobowo-nerkowy jest szczególnie postacią AKI. Według *International Ascites Club* warunkiem rozpoznania HRS jest obecność tak zwanych „dużych kryteriów” diagnostycznych: 1) marskości wątroby z wodobrzuszem lub ostrej niewydolności wątroby, 2) stężenia surowiczego kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl (133 mmol/l), 3) brak spadku stężenia kreatyniny do wartości poniżej 1,5 mg/dl po wypełnieniu łożyska naczyniowego (ocena po 2 dniach od przetoczenia albuminy w daw-

ce 1 g/kg/24 godz., maks. 100 g), 4) brak choroby organicznej nerek (białkomocz < 500 mg/24 godz., < 50 erytrocytów w polu widzenia) i zaburzeń w odpływie moczu [4]. Kryteriami o znacznie mniejszej sile diagnostycznej (tzw. „małymi kryteriami”) są oliguria (objętość moczu < 400 ml/24 godz.) oraz niskie stężenie sodu w surowicy krwi (< 130 mmol/l) i moczu (< 10 mmol/l).

Zespół wątrobowo-nerkowy dzieli się na typ 1 i 2. W typie 1 czynność nerek ulega szybkiemu pogorszeniu, z podwojeniem wartości stężenia kreatyniny do ponad 2,5 mg/dl w ciągu 2 tygodni. Rozwój HRS typu 1 może być poprzedzony obecnością HRS typu 2, który jest szczególną postacią przewlekłej niewydolności nerek z kreatyninemią w granicach 1,5–2,5 mg/dl utrzymującą się kilka tygodni lub nawet miesięcy. Kumulacyjne ryzyko rozwoju HRS typu 1 u chorych ze niewyrównaną marskością wątroby wynosi w ciągu roku około 20%, a w ciągu 5 lat około 40% [5]. Niektórzy wyróżniają HRS typu 3, który polega na nakładaniu się czynnościowej niewydolności nerek na już istniejącą ostrą lub przewlekłą organiczną chorobę nerek.

W diagnostyce różnicowej HRS należy uwzględnić fakt, że niektóre choroby nerek są genetycznie związane ze ściśle określonymi schorzeniami wątrobowymi (np. autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek, oksaloza), jak również to, że niektóre choroby układowe mogą jednocześnie dotyczyć wątroby i nerek (tab. 2).

### FUNKCJONOWANIE NEREK W WARUNKACH NADCIŚNIENIA WROTNEGO

Przepływ krwi przez nerki oraz wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomeru-*

**Tabela 2.** Stany kliniczne ze współistniejącym uszkodzeniem wątroby i nerek

Hepatonefrotoksyczność leków (acetaminofen, kwas acetylosalicylowy, NLPZ)
Choroby ziarniniakowe (sarkoidoza, leptospiroza)
Choroby spichrzeniowe (np. amyloidoza)
Układowe choroby autoimmunologiczne (np. toczeń trzewny)
Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby i nefropatia cukrzycowa
Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek
Choroba Wilsona
Stan przedrzucawkowy/zespół HELLP
Wstrząs (niewydolność serca, posocznica, krwawienie, odwodnienie)
Niedobór $\alpha_1$ -antytrypsyny

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*) — hemoliza, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych i mała liczba płytek

*lar filtration rate*) zależą od objętości wyrzutowej serca, średniego ciśnienia tętniczego, stanu napięcia tętniczek nerkowych, naczyniowej autoregulacji nerek oraz ciśnienia panującego w jamie brzusznej. U chorych ze schyłkową marskością wątroby wszystkie wymienione czynniki ulegają niekorzystnym zmianom.

### Wazodylatacja trzewna

W niewyrównanej marskości wątroby ciśnienie tętnicze jest obniżone z powodu obwodowej wazodylatacji, która może dotyczyć wielu obszarów tkankowych (skóra, mięśnie szkieletowe, mózg, płuca), jednak najsilniej jest wyrażona w narządach trzewnych (jelita, trzustka, sieć) [6]. Patofizjologiczne znaczenie wazodylatacji trzewnej polega z jednej strony na utrzymywaniu wysokiego ciśnienia wrotnego, a z drugiej — na zaburzeniu homeostazy ciśnieniowej w krążeniu systemowym.

Wazodylatacja trzewna pojawia się na wczesnych etapach historii naturalnej marskości wątroby, jednak w tym okresie jest bezobjawowa z powodu zwiększonej objętości wyrzutowej serca. W wyrównanej marskości wartość GFR jest zwiększona. Wazodylatacja trzewna ma tendencję postępującą wraz z narastaniem niewydolności wątroby i nadciśnienia wrotnego. W późnej marskości wątroby hiperkineza sercowa (duży rzut serca i tachykardia) nie jest w stanie zrekomensować znacznego wzrostu pojemności tętniczego łożyska naczyniowego. W wyniku tej dysproporcji spada ciśnienie tętnicze i „efektywna” objętość krwi, co pociąga za sobą pobudze-

nie układu współczulnego, osi renina–angiotensyna–aldosteron oraz podwzgórzowej sekrecji wazopresyny [6, 7]. Te adaptacyjne mechanizmy mają na celu utrzymanie ciśnienia tętniczego na „bezpiecznym poziomie”, w czym bierze także udział nerkowa retencja sodu i wody (ryc. 1). Endogenne wazokonstryktory mają ograniczony wpływ na trzewne łożysko naczyniowe (hiporeaktywność naczyniowa), natomiast silnie obkurczają tętniczki nerkowe, co daje początek czynnościowej niewydolności nerek. Na rycinie 2 przedstawiono chronologicznie zjawiska patofizjologiczne poprzedzające rozwój HRS.

Za wazodylatację trzewną obwinia się wazoaktywne hormony i peptydy, które po uwolnieniu z przewodu pokarmowego i trzustki przedostają się przez kolaterale do krążenia systemowego. Najwięcej uwagi poświęca się jednak czynnikom śródłonkowym, czyli tlenkowi azotu (NO, *nitric oxide*) i prostacyklinie [8]. Wiele obserwacji przemawia za zwiększonym wytwarzaniem NO w układzie tętniczym. W marskości wątroby aktywacji ulegają zarówno konstytutywna (eNOS, *endothelial nitric oxide synthetase*), jak i indukowalna (iNOS, *inducible nitric oxide synthetase*) forma syntetazy NO, które znajdują się odpowiednio w śródłonku oraz makrofagach i miocytach ściany naczyniowej. Do związków zwiotczających mięśniówkę naczyniową należą również: glukagon, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), adrenomedulina, agonisci receptora kanabinoidowego, substancja P, czynnik natriuretyczny oraz tlenek węgla.

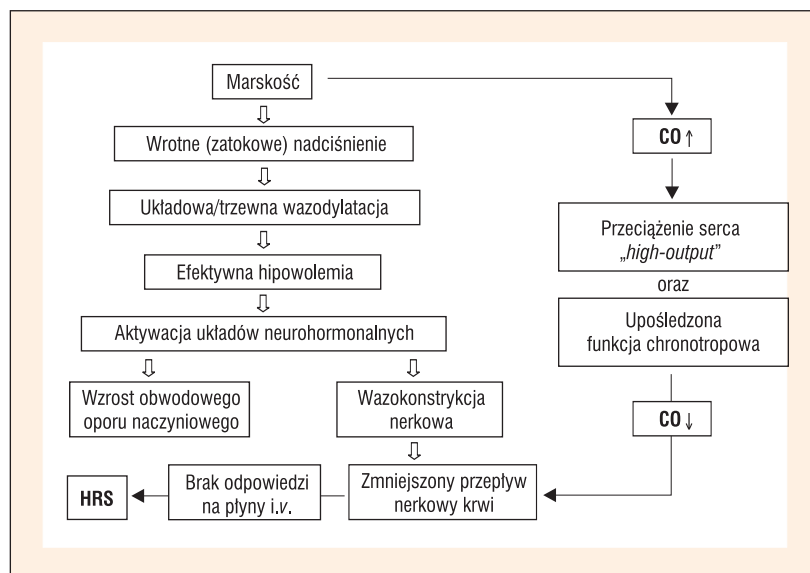
## Kardiomiopatia wrotna

Zwiększoną objętość wyrzutową i przyspieszoną akcję serca opisano u chorych z marskością wątroby ponad 55 lat temu [6]. Badania ostatnich lat wskazują na obecność czynnościowych nieprawidłowości mięśnia sercowego, które określa się mianem „kardiomiopatii wrotnej”. Obejmuje ona zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, dysfunkcję rozkurczową lewej komory oraz anomalie elektromechaniczne, polegające głównie na wydłużeniu odstępu Q-T [9]. Zaburzenia te ustępują po трансплантации wątroby. U chorych z marskością wątroby stwierdzono podwyższone ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca oraz podwyższone stężenia surowicze mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*), co jest wynikiem zwiększonego uwalniania tego peptydu przez kardiomiocyty, a nie upośledzenia jego metabolizmu przez marską wątrobę. Niewydolność rozkurczowa wyprzedza zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, których przyczyną — oprócz przewlekłego przeciążenia serca (*high-output heart failure*) — mogą być też endogenne związki o właściwościach kardiodepresyjnych występujące we krwi w stężeniach ponadfizjologicznych (NO, endotoksyny, endoteliny, kwasy żółciowe, czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ]).

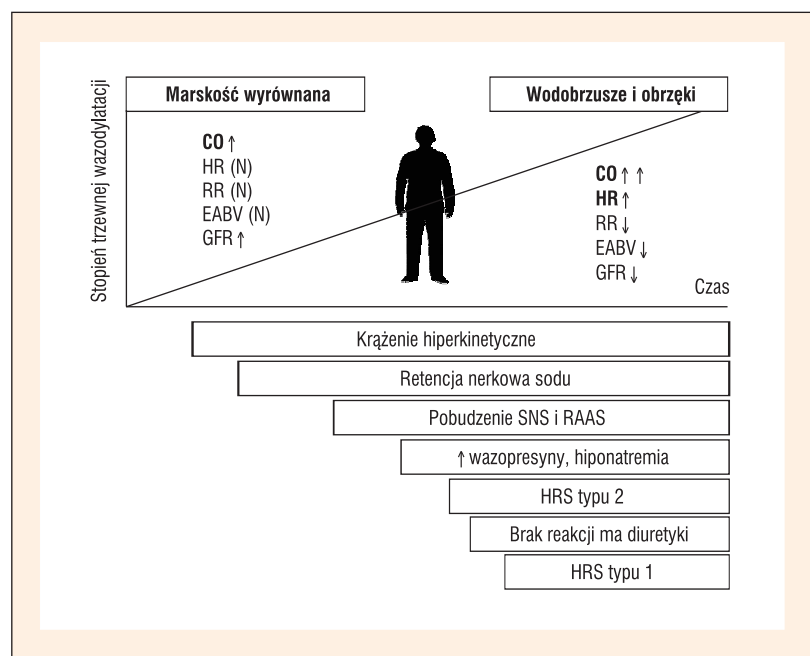
Kardiomiopatia wrotna ma w spoczynku charakter subkliniczny, ponieważ jest maskowana przez niskie obciążenie następcze (niski opór obwodowy). Ograniczoną rezerwę czynnościową serca ujawnia dopiero „stres hemodynamiczny” (np. wysiłek fizyczny, posocznica, zastosowanie wazokonstryktora, podaż dożylna dużej objętości płynów, wytworzenie przeszyszynnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej [TIPS, *transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*]) [9, 10]. U chorych z niewyrównaną marskością hiperkinetyczne serce nie nadąża za postępującą wazodylacją w układzie trzewnym, a tym samym nie jest w stanie utrzymać układowego ciśnienia krwi i prawidłowej perfuzji nerkowej. Upośledzenie skurczowej funkcji lewej komory serca jest jedną z przyczyn rozwoju HRS w szybkim okresie marskości wątroby [11].

## Naczyniowa autoregulacja nerek

Naczyniowe mechanizmy autoregulacyjne sprawiają, że nerki otrzymują tę samą ilość krwi niezależnie od układowego ciśnienia tętniczego, niezależniac hemodynamikę nerek od wahań ciśnienia tętniczego. Mechanizmy te mają charakter autonomiczny i wewnątrznerkowy, bowiem wykazano, że nawet odnerwiona nerka ma zdolności autoregulacyjne. Przepływ krwi przez nerki jest regulowany stężeniem reniny, angiotensyny II, pro-



Rycina 1. Patogeneza zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS); CO (*cardiac output*) — wyrzutowa objętość minutowa serca; *i.v.* — dożylnie



Rycina 2. Hemodynamiczne i hormonalne konsekwencje narastającej wazodylacji tętniczej w naczyniowym układzie trzewnym w spionizowanej pozycji ciała; CO (*cardiac output*) — wyrzutowa objętość minutowa serca; RR — ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — częstość akcji serca; EABV (*effective arterial blood volume*) — efektywna objętość krwi tętniczej; RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*) — układ renina-angiotensyna-aldosteron; GFR (*glomerular filtration rate*) — wartość przesączania kłębuszkowego; HRS (*hepatorenal syndrome*) — zespół wątrobowo-nerkowy; SNS (*sympathetic nervous system*) — współczulny układ nerwowy

niczego, niezależniac hemodynamikę nerek od wahań ciśnienia tętniczego. Mechanizmy te mają charakter autonomiczny i wewnątrznerkowy, bowiem wykazano, że nawet odnerwiona nerka ma zdolności autoregulacyjne. Przepływ krwi przez nerki jest regulowany stężeniem reniny, angiotensyny II, pro-

staglandyny (głównie  $PGF2\alpha$ ), tromboksanu A2, które powodują skurcz tętnic nerkowych, oraz dopaminy, prostacykliny, bradykininy, które działają rozkurczająco na naczynia nerkowe. Przepływ krwi przez nerki jest proporcjonalny do ciśnienia tętniczego w przedziale powyżej 90 mm Hg i poniżej 180 mm Hg. Przy ciśnieniu krwi w tętnicy nerkowej poniżej 65 mm Hg przepływ krwi przez nerki zmniejsza się wraz ze spadkiem nerkowego ciśnienia perfuzji, które jest zależne od średniego ciśnienia tętniczego [12]. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby próg ciśnienia krytycznego, przy którym zmniejsza się ukrwienie nerek, jest wyższy z racji upośledzenia ich zdolności autoregulacyjnych. Zaburzenia autoregulacji są wynikiem zmniejszonej syntezy nerkowej prostaglandyny E1 i kalikreiny — związków poprawiających ukrwienie nerek [13].

### Wodobrzusze

Cechą marskości wątroby jest nerkowa retencja sodu, która prowadzi do hiperwolemii. W warunkach wazodylatacji trzewnej i zwiększonej objętości wyrzutowej serca krew jest preferencyjnie gromadzona w układzie krążenia wrotnego. Wysokie ciśnienie krwi w tym układzie, przy współistniejącej hipoalbuminemii, sprzyja ucieczce osocza z łożyska naczyniowego do jamy otrzewnej. Zjawisko to występuje głównie na poziomie naczyń zatokowych i w mniejszym stopniu w obrębie kapilarów jelitowych.

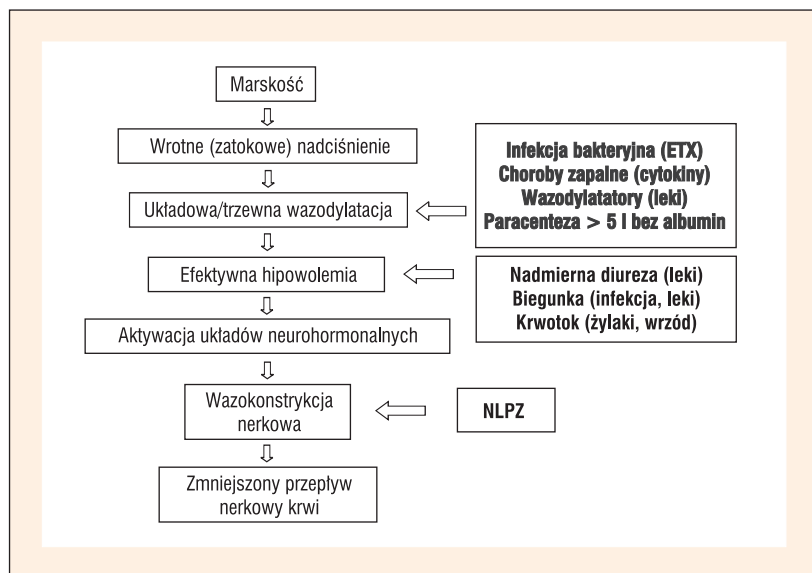
Obecność wodobrzusza wiąże się z upośledzeniem jakości życia oraz wysokim ryzykiem rozwoju spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*) i HRS. Duże wodobrzusze jest odpowiedzialne za wzrost ciśnienia w jamie brzusznej (*abdominal compartment syndrome*), które jest uznawanym czynnikiem ryzyka ostrej niewydolności nerek. Ostra niewydolność nerek może pojawiać się u chorych z zapaleniem otrzewnej, ostrym zapaleniem trzustki, niedrożnością porażenną, urazami brzucha czy stanami po rozległych zabiegach chirurgicznych [14]. Wzrost ciśnienia śródbrzusznego powyżej 20 mm Hg (pomiar w pęcherzu moczowym) prowadzi do upośledzenia przepływu krwi w żyłach nerkowych, a wtórnie do zaburzeń perfuzji tętniczej nerek [15]. Upust płynu z jamy otrzewnej u chorych ze zdekompenowaną niewydolnością serca, oporną na leczenie farmakologiczne, wiąże się ze zmniejszeniem ciśnienia śródbrzusznego z jednoczesną poprawą czynności nerek [16]. Nerkowe konsekwencje dużego upustu płynu puchlinowego u chorych z marskością wątroby nie są dobrze znane, bowiem mogą je przesłaniać objawy „zespołu poupastowego”. W badaniach przeprowadzonych w licznie małych grupach pacjentów z marskością wątroby hospitalizowanych z powodu niewydolności nerek lub krwawienia z żyłaków przełyku dowiedziono, że paracenteza z dożylnym przetoczeniem albumin poprawia czynność nerek [17–19].

### CZYNNIKI WYZWAJĄCE ZESPÓŁ WĄTROBOWO-NERKOWY

W około połowie przypadków HRS pojawia się spontanicznie, a w pozostałych jest spowodowany przez czynniki niezależne lub zależne od postępowania terapeutycznego (ryc. 3).

#### Infekcje bakteryjne

Chorzy z marskością wątroby mają szczególną predyspozycję do zakażeń bakteryjnych, która jest głównie wynikiem upośledzonej reaktywności komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego i granulocytów obojętno-chłonnych. Bakteryjne zakażenia poza- i wewnątrzszpitalne pojawiają się u 30–60% chorych z marskością wątroby i odpowiadają za około 25% wszystkich zgonów w tej chorobie [20]. Zakażenia dotyczą najczęściej płynu puchlinowego, dróg moczowych, układu oddechowego lub tkanki podskórnej. Szczególnie



Rycina 3. Czynniki wywołujące rozwój zespołu wątrobowo-nerkowego wraz z miejscem ich oddziaływania; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; ETX (*endotoxins*) — endotoksyny



duże ryzyko zakażeń bakteryjnych towarzyszy krwawieniu z przewodu pokarmowego, niezależnie od jego źródła.

Zakażenia bakteryjne są przyczyną rozwoju HRS z powodu pojawienia się we krwi endotoksyn i cytokin prozapalnych generowanych przez infekcję. Czynniki te z jednej strony nasilają wazodylatację obwodową, co pogłębia zaburzenia hemodynamiczne w krążeniu systemowym z dalszym spadkiem „efektywnej” objętości krwi, a z drugiej strony upośledzają czynność skurczową serca. Zespół wątrobowo-nerkowy typu 1 pojawia się na ogół u chorych z SBP, zwłaszcza w sytuacji, kiedy surowicze stężenie bilirubiny wynosi powyżej 4 mg/dl (68  $\mu$ mol/l) lub stężenie kreatyniny przekracza 1 mg/dl (88  $\mu$ mol/l), czyli u pacjentów ze wstępnie upośledzoną funkcją nerek przez HRS typu 2 lub z innego powodu [21]. Rozwój posocznicy jest częstą przyczyną wystąpienia ATN. U chorych z dużym ryzykiem rozwoju SBP (stężenie białka w płynie < 1,5 g/dl, wynik w skali Child-Pugh > 9 punktów) długoterminowe podawanie doustne norfloksacyny wywiera korzystny wpływ na ryzyko rozwoju SBP i HRS [22].

### Zespół układowej odpowiedzi zapalnej

Ostry stan zapalny o etiologii niebakteryjnej pojawiający się u chorych z marskością wątroby sprzyja występowaniu powikłań swoistych dla niewydolności wątroby i nadciśnienia wrotnego [23, 24]. Zespół układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) występuje między innymi w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, alkoholowego zapalenia wątroby, zakrzepicy żyły wrotnej lub ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Chorobom tym towarzyszy wytwarzanie cytokin o właściwościach prozapalnych, głównie TNF- $\alpha$ . W wyniku ich działania pobudzone są komórki śródbłonka naczyń, które uwalniają tlenek azotu, odgrywający ważną rolę w patomechanizmie obwodowej wazodylatacji.

Zespół układowej odpowiedzi zapalnej rozpoznaje się u chorych, u których występują przynajmniej 2 spośród wymienionych objawów: 1) temperatura ciała powyżej 38°C lub poniżej 36°C, 2) liczba uderzeń serca równa 90/min lub większa, 3) liczba oddechów równa 20/min lub większa oraz 4) leukocytoza 12 tys./mm<sup>3</sup> lub więcej albo 4 tys./mm<sup>3</sup> lub mniej z conajmniej 10-procento-

wym udziałem niedojrzałych granulocytów obojętnochłonnych [25]. Niestety, sama marskość wątroby też może zmieniać niektóre z tych parametrów.

### Biegunka i wymioty

Biegunka i wymioty prowadzą do odwodnienia i hipowolemii, a więc pogłębiają zmiany hemodynamiczne odpowiedzialne za rozwój HRS. Biegunka jest objawem często występującym u chorych z alkoholową chorobą wątroby. Ponadto może wynikać z niepożądanego działania leków stosowanych u chorych z marskością wątroby, na przykład laktulozy lub kwasu ursodezoksycholowego.

### Leki moczopędne

Stosowanie leków moczopędnych w dawkach wymuszających dużą diurezę prowadzi do hipowolemii, która jest odpowiedzialna za rozwój HRS. U chorych z wodobrzuszem, bez obrzęków obwodowych nie należy wywoływać diurezy większej niż 1100 ml, z redukcją masy ciała ponad 0,5 kg/dobę. Wynika to z ograniczonych możliwości przemieszczania się płynu puchlinowego z jamy otrzewnej do łożyska naczyniowego. Średnio na dobę może tą drogą przemieścić się 700–900 ml płynu, a w przypadku pozapalnych zmian błony otrzewnowej wartość ta może być jeszcze mniejsza. Chorzy z obwodowymi obrzękami lepiej tolerują duże dawki diuretyków, bowiem płyn znajdujący się w tkance podskórnej jest preferencyjnie wchłaniany do naczyń. U takich chorych dobowe spadki masy ciała mogą do czasu ustąpienia obrzęków przekraczać 1,5 kg. Wzrost stężenia surowiczego kreatyniny powyżej 2,0 mg/dl (180  $\mu$ mol/l), spadek stężenia sodu poniżej 120 mmol/l lub pojawienie się objawów encefalopatii podczas leczenia moczopędnego są sygnałami do czasowego odstawienia diuretyków [26]. Nie zaleca się dożylnego stosowania furosemidu, gdyż lek ten w dawce 80 mg powoduje u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby spadek ukrwienia nerek ze wzrostem stężenia kreatyniny.

### Krwotok z przewodu pokarmowego

Chorzy z marskością wątroby są obciążeni ryzykiem krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Źródłem tych krwawień

są żylaki przełyku, żylaki żołądka, gastropatia wrotna oraz wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy. Dwuletnie ryzyko krwawienia z dużych żyłaków przełyku u chorego, który dotychczas nie krwawił wynosi 25–30%, a u pacjenta po przynajmniej jednym epizodzie krwawienia — ponad 60% [27].

Ostre krwawienie z przewodu pokarmowego prowadzi do hipowolemii i zmniejszenia perfuzji nerkowej. Prawdopodobieństwo rozwoju HRS lub ATN zależy od ilości utraconej krwi, stanu czynnościowego wątroby i towarzyszącej infekcji bakteryjnej. W jednym z badań pokrwotoczny wstrząs i obecność HRS były niezależnymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego. Jeśli po krwotoku doszło do rozwoju HRS, to śmiertelność wynosiła 55% (3% u chorych bez HRS) [28].

### Paracenteza

Powtarzane paracentezy uważa się za względnie bezpieczną i efektywną metodę leczenia wodobrzusza niepoddającego się leczeniu dietetyczno-farmakologicznemu. Upust płynu puchlinowego o dużej objętości, to znaczy powyżej 5 l, bez jednoczesnego „wypełnienia” łożyska naczyniowego powoduje zaburzenia hormonalne i hemodynamiczne, ze wzrostem aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu, których największe nasilenie przypada na 5.–7. dzień po paracentezie (PICD, *paracentesis-induced circulatory dysfunction*). Mechanizmy PICD nie są dokładnie znane, natomiast ich konsekwencją jest dalsze zmniejszenie wolemii w krążeniu centralnym z pobudzeniem systemów wazokonstrykcyjnych, mających niekorzystny wpływ na perfuzję nerkową. Zespół wątrobowo-nerkowy rozwija się u około 10% pacjentów leczonych paracentezami [29]. Niskosodowe 20-procentowe roztwory albumin są lekiem z wyboru u chorych, u których wykonano duży upust płynu puchlinowego. Dożylna podaż albumin w dawce 5–7 g/l utraconego płynu zapobiega wzrostowi aktywności reninowej osocza i rozwojowi HRS [30].

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Perfuzja nerkowa u chorych z marskością wątroby zależy w dużej mierze od mechanizmów wazoprotekcyjnych, za które są odpowiedzialne przede wszystkim prostaglandyna E2 i prostacyklina. Niesteroidowe leki prze-

ciwzapalne (NLPZ) hamują syntezę nerkową prostaglandyn. U chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem należy generalnie unikać NLPZ, ponieważ wywołują AKI u 33% pacjentów (u 3–5% w populacji ze zdrową wątrobą) [31]. Leki te mogą też odpowiadać za indukcję nerkowej oporności wobec diuretyków [32]. Powikłania nerkowe są obserwowane także po zastosowaniu selektywnych antagonistów COX2. Nawet krótkoterminowa podaż celekoksylu powoduje istotne zmniejszenie GFR u chorych ze zdekomensowaną marskością wątroby [33].

### Leki obniżające ciśnienie tętnicze

Układ naczyniowy chorych z zaawansowaną marskością wątroby jest zależny od adaptacyjnych mechanizmów związanych z pobudzeniem osi renina–angiotensyna–aldosteron i układu adrenergicznego. Podawanie leków hamujących te układy, czyli inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora angiotensyny II lub klonidyny, może prowadzić do spadków ciśnienia tętniczego z przednerkową niewydolnością nerek. Podawanie inhibitorów ACE w małych dawkach, niemających wpływu na ciśnienie tętnicze, również może wywoływać znaczący spadek GFR z nasileniem retencji sodu [34]. Istnieją jednak badania, których wyniki nie potwierdzają niekorzystnego wpływu inhibitorów ACE na nerki u chorych z marskością wątroby [35, 36].

### STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W ZESPOLE WĄTROBOWO-NERKOWYM

Leczenie HRS ma na celu przeciwdziałanie zjawiskom odpowiedzialnym za rozwój tej choroby, co sprowadza się do zmniejszenia stopnia wazodylatacji tętniczej i „efektywnej” hipowolemii (ryc. 4).

### Zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego

Zastosowanie wazokonstryktora ma na celu zmniejszenie stopnia tętniczej wazodylatacji trzewnej, a w konsekwencji poprawę wypełnienia centralnego łożyska naczyniowego i redukcję nadciśnienia wrotnego. Istnieje wiele leków o właściwościach obkurczających tętnicze naczynia trzewne, do których należą: wazopresyna, terlipresyna, ornipresyna, somatostatyna, oktreotyd, midodryna, dopamina

i noradrenalina. Leków obkurczających naczynia nie należy stosować u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, mózgowych lub obwodowych. Przeciwwskazaniami do stosowania leków wazokonstrykcyjnych są także niewydolność i zaburzenia rytmu serca, astma oskrzelowa oraz niewydolność oddechowa. Ich stosowanie ograniczają działania niepożądane wynikające z uogólnionej wazokonstrykcji (nadciśnienie tętnicze) oraz niedokrwienia jelit (ból brzucha, martwica jelita), serca (arytmia, ostry zespół wieńcowy) lub mięśni szkieletowych (ból rąk lub nóg).

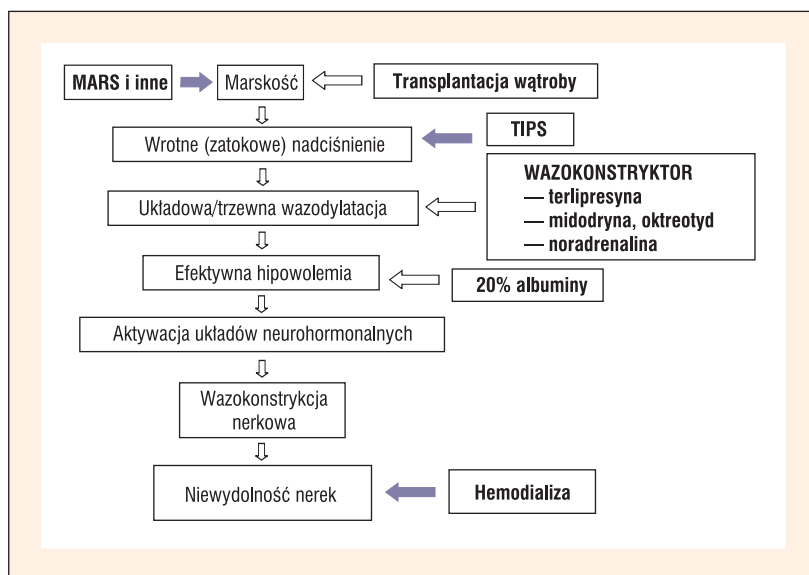
Leki wazokonstrykcyjne podaje się łącznie z albuminą. Największe doświadczenie w leczeniu HRS dotyczy stosowania terlipresyny (agonista receptora V1), która ma dłuższy od wazopresyny okres półtrwania (wymaga wstrzyknięć w odstępach 4–6-godzinnych) i powoduje mniej działań niepożądanych (objawy niedokrwienne występują u 5–12% chorych). Wyniki badań opartych na metaanalizach małych prób klinicznych wskazują, że skojarzone leczenie terlipresyną z albuminami normalizuje czynność nerek u 40–50% pacjentów z HRS typu 1. Ponadto leczenie to zwiększa krótkoterminową przeżywalność o 34–43% [37–40]. Predyktorami dobrej odpowiedzi są stężenie surowicze bilirubiny poniżej 10 mg/dl oraz wzrost o ponad 5 mm Hg średniego ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia. Nawrót HRS bezpośrednio po odstawieniu leków występuje tylko u około 15% chorych.

Midodryna jest doustnym agonistą receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, obkurczającym małe naczynia tętnicze. W 3 badaniach pilotażowych obejmujących 79 pacjentów z HRS typu 1 obserwowano w trakcie leczenia skojarzonego midodryną z oktreotydem powrót czynności nerek do normy u 49% chorych [41–43].

### Wypełnienie łożyska naczyniowego

Wypełnienie łożyska naczyniowego jest możliwe za pomocą wlewu fizjologicznego roztworu soli, krystaloidów, a zwłaszcza albumin, które posiadają długi okres półtrwania. Poza właściwościami onkotycznymi albuminy wiążą na swojej powierzchni kwasy żółciowe, bilirubinę, endotoksyny, kwasy tłuszczowe oraz tlenek azotu. W konsekwencji wywierają efekty metaboliczne, immunologiczne oraz wazokonstrykcyjne.

Po ustaleniu rozpoznania HRS albuminy podaje się (wraz z wazokonstryktorem) w dawce 25–50 g/dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Albuminy należy odstawić



**Rycina 4.** Strategie terapeutyczne u chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym wraz z miejscem ingerencji w łańcuchu patogenetycznym. Pełne strzałki oznaczają leczenie drugiej linii; TIPS (*transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*) — przeszcyjna wewnątrzwątrobowa przetoka wrotno-systemowa; MARS (*molecular adsorbent recirculating system*) — system sztucznego wspomaganie czynności wątroby

w przypadku przekroczenia ich stężenia we krwi powyżej 4,5 g/dl lub pojawienia się objawów obrzęku płuc [26]. Niektórzy zalecają cewnikowanie żyły głównej w celu monitorowania ośrodkowego ciśnienia żylnego. Podczas leczenia HRS należy utrzymywać ośrodkowe ciśnienie żylnie na poziomie wyższym niż 5 cm H<sub>2</sub>O. Ciśnienie poniżej 10 cm H<sub>2</sub>O we wstępnym pomiarze zwalnia z obowiązku podawania albumin i wyklucza HRS jako przyczynę niewydolności nerek [2].

### Leczenie drugiej linii

Poza czynnikami układowymi o rozwoju HRS decyduje również niewydolność lokalnych mechanizmów wazoprotekcyjnych. We wcześniejszych badaniach oceniano skuteczność mizoprostolu (analog prostaglandyny E1), jednak liczne działania niepożądane uniemożliwiają stosowanie tego leku [44]. Pentoksyfilina jest inhibitorem syntezy TNF- $\alpha$ , który odgrywa ważną rolę w alkoholowym zapaleniu wątroby. Wyniki metaanalizy 5 badań klinicznych obejmujących 336 chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby wskazują na korzystne efekty pentoksyfiliny w odniesieniu do czasu przeżycia pacjentów, co ma związek z zapobieganiem wystąpieniu HRS u tych chorych [45]. W niedawno przeprowadzonym badaniu francuskim długoterminowa podaż pentoksyfiliny w dawce dobowej 3 razy 400 mg



u chorych z zaawansowaną marskością wątroby o zróżnicowanej etiologii miała korzystny wpływ na częstość występowania powikłań, w tym nerkowych, po 2 i 6 miesiącach obserwacji, lecz leczenie to nie spowodowało wydłużenia czasu przeżycia chorych [46].

TIPS jest wewnątrzwątrobową wrotno-systemową protezą naczyniową, której implantacja wymaga cewnikowania żył wątrobowych i utworzenia kanału tkankowego w wątrobie, przez który wprowadza się samorozprężalną protezę metalową. Tą metodą zwiększa się objętość krwi w łożysku centralnym, przez co zmniejsza się stężenie noradrenaliny i angiotensyny we krwi. W konsekwencji obniżeniu ulega naczyniowy opór nerkowy i rośnie wydalanie sodu. W badaniu 129 chorych z marskością wątroby i różnego stopnia upośledzeniem funkcji nerek implantacja TIPS miała korzystny wpływ na stężenie surowicze kreatyniny, przy czym poprawa czynności nerek była tym większa, im wyższe było początkowe stężenie kreatyniny [47]. Z powodu zwiększenia obciążenia serca TIPS odpowiada za dalszy wzrost trzewnej wazodylatacji, bez istotnego wpływu na wartość ciśnienia tętniczego. Poza powikłaniami związanymi z samą implantacją stentu zdarzeniami niepożądanymi mogą być: encefalopatia wrotna, niewydolność wątroby (spadek przepływu krwi przez wątrobę!), niewydolność serca, niedrożność protezy, hemoliza krwi lub bakteryjne zakażenie stentu.

Leczenie nerkozastępcze może być rozważane u pacjentów z HRS typu 1, u których nie ma przeciwwskazań do transplantacji wątroby, a leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne. Hemodializy są wówczas formą leczenia pomostowego, którego celem jest utrzymanie pacjenta przy życiu do czasu dostępności graftu. Niezależnymi wskazaniami do zastosowania dializ są: przewodnienie bez reakcji na leki moczopędne, kwasica metaboliczna i oporna na leczenie hiperkalemia. U chorych z marskością wątroby w trakcie wykonywania hemodializy częściej dochodzi do spadków ciśnienia tętniczego i zaburzeń krzepnięcia krwi niż u pacjentów ze zdrową wątrobą. Dializy otrzewnowe bywają przez nich lepiej tolerowane, a ponadto nie wymagają stosowania leków przeciwkrzepliwych i umożliwiają usunięcie płynu puchlinowego. U chorych z marskością wątroby nie odnotowano większej częstości powikłań spowodowanych dializami otrzewnowymi niż u pacjentów z wydolną wątrobą [48].

Obecnie istnieje kilka systemów sztucznego wspomaganie czynności wątroby, do któ-

rych należą MARS (*molecular adsorbent recirculating system*), Prometheus (*fractionated plasma separation, adsorption and dialysis system*) oraz SPAED (*single-pass albumin extended dialysis*). Systemy te mają na celu usuwanie z krwi toksyn, które są rozpuszczalne w wodzie i łączą się z albuminami. Zabiegi te przejściowo poprawiają zaburzenia metaboliczne, będące konsekwencją niewydolności wątroby i nerek. W badaniach pilotażowych zastosowanie systemu MARS powodowało u chorych z HRS typu 1, których wcześniej zdyskwalifikowano z innych form leczenia, statystycznie znamienne spadki stężenia bilirubiny i kreatyniny oraz wzrost ciśnienia tętniczego, stężenia sodu i wskaźnika protrombinowego [49]. Doświadczenia z innymi systemami dializ albuminowych u chorych z HRS są ograniczone. Wszystkie znane dializy albuminowe mogą powodować przejściowe spadki ciśnienia tętniczego. Ponadto u pacjentów w trakcie dializy obserwuje się hipotermię, spadek liczby uderzeń serca oraz obniżoną ekstrakcję tkankową tlenu. Heparinizacja rurek dializatora naraża chorych na zaburzenia krzepnięcia krwi.

## INNE PRZYCZYNY OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI NEREK

Z danych epidemiologicznych wynika, że HRS nie jest jedyną, a nawet nie najczęstszą postacią AKI u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem. W około 35% przypadków ostra niewydolność nerek ma charakter przednerkowy, a 32–40% przyczyn AKI przypisuje się ATN [2].

### Przednerkowa niewydolność nerek

Osoby z przednerkową niewydolnością nerek stanowią liczną grupę chorych z podwyższonym stężeniem surowiczym kreatyniny. Samo odstawienie leków moczopędnych i „wypełnienie” łożyska naczyniowego (albumina, krystaloidy, sól fizjologiczna) prowadzi do normalizacji stężenia kreatyniny we krwi. Ta cecha odróżnia niewydolność przednerkową od HRS. W obu chorobach nerki zachowują zdolność zagęszczania moczu (osmolalność moczu > 500 mOsm/kg) oraz wchłaniania zwrotnego sodu (natriureza < 10 mmol/l).

### Ostra martwica cewek nerkowych

Ostra martwica cewek nerkowych i HRS mają wspólne tło patogenetyczne, jednak ATN

jest patologią bardziej zaawansowaną, przyjmującą postać choroby organicznej. Należy ją podejrzewać u chorych z niewydolnością nerek współistniejącą ze wstrząsem septycznym lub pokrwotocznym, a także ekspozycją na środki nefrotoksyczne (aminoglikozydy, środki kontrastowe). Spadek GFR u chorych z ATN jest wynikiem uszkodzenia nabłonka, który z powodu obrzęku lub martwicy upośledza drożność cewek nerkowych. W badaniu moczu stwierdza się wałeczki zbudowane ze złuszczonego nabłonka oraz zlogów hemoglobiny i mioglobiny. Powrót czynności nerek do normy zależy od stopnia uszkodzenia nabłonka i jego zdolności regeneracyjnych. Niedokrwienność ATN trwa w typowych przypadkach 7–21 dni [2]. Rozległa martwica nabłonka spowodowana niedokrwieniem lub środkami nefrotoksycznymi może wyłączyć czynność nerek na 6–8 tygodni. W tym okresie należy stosować leczenie nerkozastępcze.

W praktyce klinicznej odróżnienie ATN od HRS typu 1 jest trudne. Jednym z badań różnicujących jest stężenie sodu w moczu, które w HRS zazwyczaj nie przekracza 10 mmol/l, a u chorych z ATN jest wyższe od 20 mmol/l, z osmolalnością moczu poniżej 350 mOsm/kg. To kryterium diagnostyczne może jednak okazać się mało wiarygodne u chorych leczonych diuretykami i stosujących dietę niskosodową. Innym argumentem przemawiającym za ATN jest brak reakcji na leczenie poprawiające ukrwienie nerek oraz obecność w moczu wałeczków ziarnistych i nabłonkowych. Obiektem intensywnych badań są markery martwicy nabłonka wydalane z moczem, takie jak interleukina 18, KIM-1 (*urinary kidney injury molecule 1*) oraz NGAL (*urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), których podwyższone stężenia miałyby sygnalizować uszkodzenie nerek [50, 51]. Brak reakcji na leczenie farmakologiczne i nerkozastępcze może być wskazaniem do wykonania biopsji nerki. Badanie to jest szczególnie ważne u pacjentów, u których rozważa się wykonanie jednoczesnej transplantacji wątroby i nerki. Ze względu na obecność wodobrzusza oraz zwiększone ryzyko krwawienia preferuje się biopsję z dostępu przezkawalnego.

### Środki nefrotoksyczne

Aminoglikozydy nadal stanowią atrakcyjną alternatywę terapeutyczną w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi opornymi na większość antybiotyków. Najważniejszym działaniem niepożądanym aminoglikozydów

jest uszkodzenie nerek. Mimo rygorystycznego nadzoru, nefrotoksyczność występuje u 10–25% wszystkich chorych leczonych aminoglikozydami [52]. Antybiotyki z tej grupy, a zwłaszcza gentamycyna, mają zdolność wywoływania martwicy nabłonka cewkowego z redukcją GFR. Uszkodzenie nabłonka upośledza czynności resorpcyjne nerek, a w ciężkich przypadkach prowadzi do niedrożności cewek. Typowym objawem nefrotoksyczności aminoglikozydów jest niewydolność nerek z prawidłową lub zwiększoną objętością moczu, której towarzyszą zaburzenia elektrolitowe oraz zwiększone wydalanie białka, glukozy, magnezu i wapnia [52, 53]. Ryzyko rozwoju AKI po aminoglikozydach jest znacznie większe u chorych z marską wątrobą niż u osób ze zdrową wątrobą. Ta szczególna wrażliwość może wynikać z niedokrwienia nerek, hiponatremii i jednoczesnego stosowania diuretyków. Innymi lekami, które mogą spowodować ATN są: amfoterycyna, acyklowir, penicyliny oraz cytostatyki.

Środkami nefrotoksycznymi są również dożylnie kontrasty radiologiczne. Ich nefrotoksyczność nasila się w warunkach odwodnienia i nefropatii cukrzycowej. Przepływ krwi przez nerki jest obniżony średnio o 45% do 4. godziny od podania jonowego środka kontrastowego [54]. Podstawową przyczyną nefrotoksyczności tych preparatów są ich właściwości fizykochemiczne, a mianowicie wysoka osmotyczność i lepkość, które decydują o uwalnianiu endoteliny i adenozyliny ze śródbłonka naczyń nerkowych. Obecnie coraz powszechniej stosuje się niejonowe kontrasty izo- i niskosmolalne, charakteryzujące się mniejszą nefrotoksycznością. U pacjentów z marskością wątroby i prawidłowym stężeniem kreatyniny AKI nie rozwija się częściej niż u osób ze zdrową wątrobą po zastosowaniu dożylnych środków kontrastowych [55]. Z kolei podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, które jest częstym zjawiskiem u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby, jest oczywistym przeciwwskazaniem do stosowania dożylnych kontrastów, zarówno podczas badań diagnostycznych, jak i zabiegów terapeutycznych.

### Pozanerkowa niewydolność nerek

Zaburzenia w odpływie moczu są rzadką przyczyną wzrostu stężenia kreatyniny u chorych z marskością wątroby, odpowiadającą za mniej niż 1% wszystkich przyczyn AKI. Odpływ moczu mogą utrudniać takie choroby, jak: kamica nerkowa, łagodny przerost gruczo-

łu krokowego u mężczyzn, choroby rozrostowe narządu rodowego u kobiet, nowotwory nerek oraz zaburzenia mikcji z przyczyn neurogennych (tzw. pęcherz neurogenny). Alkoholowa choroba zwiększa ryzyko wystąpienia martwicy brodawek nerkowych, które po sekwestracji blokują odpływ moczu z miedniczek [56].

Diagnostyka pozanerkowej niewydolności nerek opiera się na nieinwazyjnych badaniach obrazowych potwierdzających obecność zastojów moczu lub wodonercza. Celem leczenia jest usunięcie przyczyny powodującej utrudnienie w odpływie moczu.

## PRZEWLEKŁE CHOROBY NEREK

Wśród hospitalizowanych pacjentów przewlekła niewydolność nerek na podłożu choroby kłębuszków nerkowych stanowi około 1% wszystkich przyczyn podwyższonego stężenia kreatyniny [2]. Rzeczywisty udział tej patologii może być jednak znacznie większy ze względu na niską czułość diagnostyczną kreatyninemii i skąpoobjawowy przebieg kłębuszkowych chorób nerek. Podejrzenie przewlekłej choroby nerek powinno zrodzić się w przypadku obecności nadciśnienia tętniczego (występuje rzadko u chorych z marskością wątroby) oraz białkomoczu i krwinkomoczu.

### Zapalenia kłębuszków nerkowych

Najczęstszą postacią zapaleń kłębuszkowych u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PWZW-C) jest zapalenie błoniasto-rozplemowe, którego przyczyną jest krioglobulinemia mieszana (typ II) [57, 58]. Rzadziej występującymi postaciami uszkodzeń kłębuszków nerkowych są: nefropatia błoniasta, ogniskowe stwardnienie kłębuszków i nefropatia IgA. Z badań autopsyjnych wynika, że zmiany zapalne w kłębuszkach nerkowych występują u ponad połowy chorych na PWZW-C. Marskości wątroby towarzyszy wyższy odsetek zmian zapalnych w kłębuszkach nerkowych w porównaniu z chorymi bez marskości (59,2% v. 32,3%) [59].

U chorych z PWZW-C i krioglobulinemią typu II wykazano korzystny wpływ terapii przeciwwirusowej interferonem- $\alpha$ . Dobra odpowiedź na leczenie wiązała się ze znamienym obniżeniem stężenia krioglobulin i kreatyniny w surowicy krwi [60]. W literaturze istnieją pojedyncze doniesienia potwierdzające skuteczność rituximabu w leczeniu krioglobulinemii

typu II i błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek u chorych z PWZW-C [61].

Spektrum uszkodzeń kłębuszków nerkowych u chorych z infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) obejmuje nefropatię błoniastą, błoniasto-rozplemowe zapalenie nerek i guzkowe zapalenie tętnic. Częstość kłębuszkowych zapaleń nerek u chorych z infekcją HBV jest wyraźnie większa (szczególnie u dzieci) w rejonach endemicznych, gdzie powszechne jest zjawisko przewlekłego nosicielstwa. Obecność antygenów wirusa w kompleksach immunologicznych zdeponowanych w kłębuszkach nerkowych potwierdza rolę wirusa HBV w rozwoju tej glomerulopatii.

U dzieci nefropatia błoniasta wycofuje się często samoistnie, natomiast u dorosłych może wykazywać progresję zmian [62]. Jej objawem jest zazwyczaj zespół nercycowy, którego przyczynę ujawnia dopiero biopsja nerki. Nie ma randomizowanych badań oceniających skuteczność leczenia kłębuszkowych zapaleń nerek u chorych z marskością wątroby na podłożu infekcji HBV, lecz wyniki retrospektywnej analizy prób klinicznych obejmujących małe grupy chorych na PWZW-B ze współistniejącą nefropatią błoniastą lub błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek wskazują na korzystny wpływ leczenia przeciwwirusowego. Dobra odpowiedź wirusologiczna na leczenie interferonem- $\alpha$  lub lamiwudyną jest skojarzona z istotną poprawą funkcji nerek [63, 64].

### Nefropatia IgA

Nefropatia IgA jest najczęstszą pierwotną chorobą kłębuszków nerkowych w krajach rozwiniętych. Immunoglobulinę klasy A wraz z niewielkimi ilościami innych immunoglobulin stwierdza się w kłębuszkach nerkowych 35–90% chorych z marskością wątroby [65]. Stężenia osoczowe IgA oraz kompleksów immunologicznych z jej udziałem są podwyższone wśród chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby, a zwłaszcza z marskością alkoholową. Patogeneza nefropatii IgA współistniejącej z marskością wątroby nie jest znana. Za najbardziej prawdopodobną przyczynę uznaje się zmniejszoną zdolność wątroby do oczyszczania krwi z krążących kompleksów immunologicznych w wyniku upośledzenia funkcji fagocytarnych komórek Browicz-Kupffera, jak i również zdolności klirensowych wątrobowokomórkowego receptora asjalo-glikoproteinowego.

Nefropatia IgA u pacjentów z marskością wątroby ma zazwyczaj charakter subkliniczny, a zespół nerczycowy występuje tylko u około 1,5% chorych [65]. Obecność krwinkomoczu u chorych z marskością wątroby stwierdza się rzadziej niż u chorych z pierwotną postacią tej nefropatii.

### Nefropatia cukrzycowa

Nefropatia cukrzycowa (DN, *diabetic nephropathy*) występuje zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Po 15 latach od rozpoznania cukrzycy mikroalbuminurię stwierdza się u 20–30% chorych, spośród których u prawie połowy rozwija się DN [66]. Dobra kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko rozwoju DN. W badaniu histopatologicznym cechami DN są pogrubienie i hialinizacja błony podstawnej kłębuszków nerkowych oraz namnożenie komórek mezangium. Chorzy z DN mogą gorzej tolerować spironolakton niż osoby z innymi schorzeniami nerek.

Nefropatia cukrzycowa wydaje się najczęstszą przewlekłą chorobą nerek u pacjentów z marskością wątroby. Nietolerancję węglowodanów stwierdza się aż u 60% chorych z marskością wątroby, niezależnie od jej etiologii [67, 68]. Obecnie wiadomo, że zakażenie HCV jest odpowiedzialne za zmiany metaboliczne, których przyczyną jest obwodowa i wątrobowa insulinooporność. Cukrzyca pojawia się u 25% chorych z marskością wątroby spowodowaną zakażeniem HCV. Jeszcze częściej występuje u chorych z marskością na podłożu niealkoholowego zapalenia tłuszczowego wątroby, które jest kolejnym objawem zespołu metabolicznego. Cukrzyca jest odpowiedzialna za rozwój miażdżycy naczyniowej. U 20–25% chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby stwierdza się zaawansowaną miażdżycę naczyń wieńcowych [69]. Częstość występowania miażdżycy tętnic nerkowych u tych chorych nie jest znana.

### OCENA KREATYNINEMII W MARSKOŚCI WĄTROBY

Podstawowym parametrem w ocenie czynności nerek jest surowicze stężenie kreatyniny. Te same mechanizmy, które leżą u podłoża dekompensacji marskości wątroby są także odpowiedzialne za rozwój przednerkowej niewydolności nerek i HRS. Z tego powodu stężenie surowicze kreatyniny jest ważnym predyktorem zgonu, a także składową

skal prognostycznych u chorych z marskością wątroby.

Ocena kreatyniny ma jednak wiele ograniczeń, takich jak zależność jej stężenia od wieku, diety, płci i rasy. Ponadto kreatynina wykazuje niską czułość w wykrywaniu małych spadków GFR i nie różnicuje poszczególnych chorób nerek. U chorych z marskością wątroby pojawiają się nowe czynniki, które dodatkowo obniżają wartość kreatyniny jako wskaźnika czynności nerek.

### Kreatynina jako czynnik prognostyczny zgonu

Parametry czynności nerek są silnymi predyktorami śmiertelności u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem. Wynika to z faktu, że czynnościowa niewydolność nerek stanowi jedno z ostatnich zdarzeń w historii naturalnej marskości wątroby. Mediana przeżycia chorych z HRS typu 2 wynosi około 5 miesięcy, natomiast w HRS typu 1 nie przekracza 2 tygodni [22]. Kreatynina jest jednym z 3 elementów skali punktowej *Model of End Stage Liver Disease* (MELD), która prognozuje 3-miesięczną przeżywalność. Waga przypisana kreatyninie stanowi 0,86 wartości INR i jest 2,5-krotnie większa niż bilirubiny.

### Krytyczna ocena kreatyniny jako parametru czynnościowego nerek

U chorych z marskością wątroby stężenie kreatyniny w sposób mało precyzyjny odzwierciedla stan czynnościowy nerek. Jeszcze mniej wiarygodnym wskaźnikiem wydolności nerek jest stężenie osoczowe azotu mocznikowego (BUN, *blood urea nitrogen*), na które duży wpływ ma dieta lub obecność krwi w świetle przewodu pokarmowego.

Wczesne stadia niewydolności nerek u chorych z marskością wątroby uykają zwykle uwadze, co wynika z regularnego „przeceńniania” przez stężenie kreatyniny rzeczywistych wartości GFR. Głównym powodem tego zjawiska jest upośledzona synteza wątrobowa kreatyny (prekursor kreatyniny) oraz ograniczona zdolność jej magazynowania w mięśniach szkieletowych, których całkowita masa u chorych z zaawansowaną marskością wątroby jest zwykle zmniejszona. Dodatkowym czynnikiem obniżającym wartość diagnostyczną kreatyninemii u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby jest hiperwolemia, a co za tym idzie — zwiększona obję-



tość dystrybucji kreatyniny. Ponadto u chorych z żółtaczką może dochodzić do błędnych odczytów stężenia kreatyniny z powodu chromatycznej interferencji z bilirubiną w spektrofotometrycznej metodzie pomiaru [70]. Ostatnio wykazano, że u chorych z marskością wątroby stężenie kreatyniny powyżej 0,97 mg/dl ( $> 88 \mu\text{mol/l}$ ) jest już dowodem upośledzonej czynności nerek [71]. Modele matematyczne oceny czynności nerek oparte na stężeniu kreatyniny, czyli wzór Cockrofta-Gaulta lub *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), są również obarczone systematycznym błędem. Dotyczy to zwłaszcza wzoru Cockrofta-Gaulta uwzględniającego masę ciała, która u chorych z marskością wątroby jest silnie uzależniona od zawartości wody w organizmie. Przydatność stężeń cystatyny C i innych parametrów czynności nerek u chorych z marskością wątroby nadal oczekuje na końcową ocenę.

Zależność stężenia kreatyniny od masy mięśni szkieletowych sprawia, że dla tej samej wartości GFR stężenie kreatyniny u kobiet jest niższe niż u mężczyzn. Zachodzi więc podejrzenie, że w przypadku jednakowych wartości punktacji MELD, według której ustala się pierwszeństwo dostępu do graftu wśród chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby, rokowanie u kobiet jest gorsze niż u mężczyzn. Przypuszczenie to znajduje potwierdzenie w nadumieralności kobiet oczekujących na transplantację w porównaniu z okresem, kiedy nie stosowano MELD. W ten sposób zostałaby złamana zasada *the sickest goes first*, którą miał we wstępnych założeniach realizować MELD.

## NIEWYDOLNOŚĆ NEREK A TRANSPLANTACJA WĄTROBY

Niewydolność nerek jest niekorzystnym momentem do wykonania przeszczepienia wątroby. Podwyższone stężenie kreatyniny jest bowiem predyktorem powikłań i zgonu w okresie okołoperacyjnym, czasu hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz konieczności leczenia nerkozastępczego [72, 73]. Szczególnie ważne jest rozpoznanie ATN lub przewlekłej choroby nerek przed planowaną transplantacją wątroby, ponieważ umożliwia ono podjęcie decyzji o jednoczesnym przeszczepieniu wątroby i nerki. Niepewność diagnostyczna jest wskazaniem do wykonania biopsji nerki.

Wskazaniami do jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerek u chorych ze schyłkową marskością wątroby są: 1) ostra niewydolność nerek (włącznie z HRS) z utrzymującą się kreatyniną równą lub wyższą od 2 mg/dl przez okres co najmniej 8 tygodni (mimo stosowania terapii nerkozastępczej), 2) przewlekła niewydolność nerek z GFR poniżej 30 ml/min oraz 3) przewlekła niewydolność nerek ze stwardnieniem lub zwłóknieniem ponad 30% kłębuszków nerkowych w badaniu histopatologicznym [48].

Po 10 latach od transplantacji wątroby niewydolność nerek stwierdza się u około 20% pacjentów [74]. Przyczynami tego zjawiska są głównie powikłania nerkowe i metaboliczne spowodowane stosowaniem leków immunosupresyjnych.

## Piśmiennictwo

1. Papper S., Belsky J.L., Bleifer K.H. Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. Description of clinical and laboratory features. *Ann. Intern. Med.* 1959; 51: 759–773.
2. Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064–2077.
3. Mehta 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.
4. Salerno F., Gerbes A., Gines P. i wsp. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: a consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56: 1310–1318.
5. Gines A., Escorsell A., Gines P. i wsp. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236.
6. Groszmann R.J. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20: 1359–1369.
7. Arroyo V., Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatol.* 2003; 38: S69–S89.
8. Iwakiri Y., Groszmann R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2007; 46: 927–934.
9. Møller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9–15.
10. Grose R.D., Nolan J., Dillon J.F. i wsp. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol.* 1995; 22: 326–332.
11. Ruiz-del-Arbol L., Urman J., Fernández J. i wsp. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangements in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210–1218.
12. 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.
13. Grangé J.D., Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 567–570.
14. De Waele J.J., De Laet I., Kirkpatrick A.W. i wsp. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 159–169.



15. Kashtan J., Green J.F., Parsons E.Q., Holcroft J.W. Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J. Surg. Res.* 1981; 30: 249–255.
16. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. i wsp. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 508–514.
17. El-Ashry N., El-Damarawy M., Salem M., Mogawer S. Large volume abdominal paracentesis effect on some humoral factors and cardiac performance in patients with liver cirrhosis and tense ascites. *J. Egypt Soc. Parasitol.* 2007; 37: 571–584.
18. Umgelter A., Reindl W., Wagner K.S. i wsp. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit. Care* 2008; 12: R4.
19. Savino J.A., Cerabona T., Agarwal N., Byrne D. Manipulation of ascitic fluid pressure in cirrhotics to optimize hemodynamic and renal function. *Ann. Surg.* 1988; 208: 504–511.
20. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis. *Can. J. Gastroenterol.* 2004; 18: 405–406.
21. Sort P., Navasa M., Arroyo V. i wsp. 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.
22. Fernandez J., Navasa M., Planas R. i wsp. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818–824.
23. Thabut D., Mansard J., Gangloff A. i wsp. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response and major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46: 1872–1882.
24. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G. i wsp. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J. Hepatol.* 2009; 51: 475–482.
25. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. i wsp. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
26. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087–2107.
27. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 823–832.
28. Cardenas A., Gines P., Uriz J. i wsp. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671–676.
29. Gines A., Fernandez-Esparrach G., Monescillo A. i wsp. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002–1010.
30. Gines P., Tito L., Arroyo V. i wsp. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493–1502.
31. Arroyo V., Gines P., Rimola A. i wsp. Renal function abnormalities prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am. J. Med.* 1986; 81: 104–122.
32. Runyon B.A. Refractory ascites. *Semin. Liver Dis.* 1993; 13: 343–351.
33. Guevara M., Abecasis R., Terg R. Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39: 385–386.
34. Shepke M., Werner E., Biecker E. i wsp. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 121: 289–295.
35. Schepke M., Wiest R., Flacke S. i wsp. Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1152–1158.
36. Tripathi D., Therapondos G., Lui H.F. i wsp. Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 390–394.
37. Sagi S.V., Mittal S., Kasturi K.S., Sood G.K. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 880–885.
38. Triantos C.K., Samonakis D., Thalheimer U. i wsp. Terlipressin therapy for renal failure in cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22: 481–486.
39. Fabrizi F., Dixit V., Messa P., Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Artif. Organs.* 2009; 32: 133–140.
40. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. i wsp. Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360–1368.
41. Esrailian E., Pantango E.R., Kyulo N.L. i wsp. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 742–748.
42. Angeli P., Volpin R., Gerunda G. i wsp. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–1697.
43. Wong F., Pantea L., Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55–64.
44. Fevery J., Van Cutsem E., Nevens F. i wsp. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J. Hepatol.* 1990; 11: 153–158.
45. Whitfield K., Rambaldi A., Wetterslev J., Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 7: CD007339.
46. Lebec D., Thabut D., Oberti F. i wsp. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755–1762.
47. Anderson C.L., Saad W.E., Kalagher S.D. i wsp. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement on renal function: a 7-year, single-center experience. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 21: 1370–1376.
48. Mackelaite L., Alsauskas Z.C., Ranganna K. Renal failure in patients with cirrhosis. *Med. Clin. N. Am.* 2009; 93: 855–869.
49. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. i wsp. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000; 6: 277–286.

50. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. i wsp. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 405–414.
51. Nielsen S.E., Schjoedt K.J., Astrup A.S. i wsp. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet. Med.* 2010; 27: 1144–1150.
52. Lopez-Novoa J.M., Quiros Y., Vicente L. i wsp. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011; 79: 33–45.
53. Moore R.D., Smith C.R., Lipsky J.J. i wsp. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 352–357.
54. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radio-contrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am. Heart J.* 2002; 143: 894–903.
55. Najjar M., Hamad A., Salameh M. i wsp. The risk of radio-contrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren. Fail.* 2002; 24: 11–18.
56. Longacre A.M., Popky G.L. Papillary necrosis in patients with cirrhosis: a study of 102 patients. *J. Urol.* 1968; 99: 391–395.
57. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1490–1495.
58. Johnson R.J., Willson R., Yamabe H. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994; 46: 1255–1263.
59. Arase Y., Ikeda K., Murashima N. i wsp. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern. Med.* 1998; 37: 836–840.
60. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. i wsp. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 751–756.
61. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. i wsp. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3054–3061.
62. Lai K.N., Li P.K., Lui S.F. i wsp. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1457–1463.
63. Conjeevaram H.S., Hoofnagle J.H., Austin H.A. i wsp. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995; 109: 540–546.
64. Tang S., Lai F.M., Lui Y.H. i wsp. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 1750–1758.
65. Newell G.C. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 9: 183–190.
66. Orchard T.J., Dorman J.S., Maser R.E. i wsp. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116–1124.
67. Letiexhe M.R., Scheen A.J., Gerard P.L. i wsp. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1263–1268.
68. Caronia S., Taylor K., Pagliaro L. i wsp. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059–1063.
69. Kalaitzakis E., Rosengren A., Skommevik T., Björnsson E. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 467–475.
70. Francoz C., Glotz D., Moreau R., Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010; 52: 605–613.
71. Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819–1827.
72. Gonwa T.A., Klintmalm G.B., Levy M. i wsp. Impact of pre-transplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361–365.
73. Campbell M.S., Kotiyar D.S., Brensinger C.M. i wsp. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1048–1055.
74. Gonwa T.A., Morris C.A., Goldstein R.M. i wsp. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome: experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428–430.