



Lek. Agata Andrzejewska

„Ocena efektów leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego u pacjentów z marskością wątroby leczonych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego po roku 2015”

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Wunsch

Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Szczecin 2021 r.

Puzzle w medycynie nigdy nie będą do końca ułożone, ale dzięki wysiłkom naukowców i badaczy jesteśmy w stanie zappełnić coraz większy obszar układanki i widzimy coraz mniej pustych miejsc.

Za wsparcie i cierpliwość dziękuję mojej rodzinie.

Chciałabym również podziękować wielu mi bliskim osobom, bez których motywacji, wsparcia i uporu nie dokończyłabym tego dzieła.

Dziękuję.

SPIS TREŚCI

I. Wstęp	str. 15
1. Anatomia i fizjologia–wątroby	str. 15
2. Laboratoryjna ocena funkcji wątroby	str. 17
2.1. Podstawowe parametry laboratoryjne	str. 17
2.2. Skale oceniające stopień niewydolności wątroby	str. 17
3. Marskość wątroby	str. 20
3.1. Definicja i patogenezę	str. 20
3.2. Epidemiologia	str. 21
3.3. Czynniki etiologiczne	str. 22
4. Powikłania marskości wątroby	str. 23
4.1. Nadciśnienie wrotne	str. 23
4.2. Wodobrzusze	str. 24
4.3. Nawracające infekcje	str. 24
4.4. Encefalopatia wątrobowa	str. 25
5. Zespół wątrobowo-nerkowy	str. 27
5.1. Definicja	str. 27
5.2. Rozpoznanie	str. 27
5.3. Epidemiologia	str. 31
5.4. Patofizjologia	str. 32
5.4.1. Teoria obwodowej dylatacji naczyń tętniczych	str. 32
5.4.2. Hipoteza uogólnionej reakcji zapalnej	str. 35
5.4.3. Rola dysbiozy i translokacji bakteryjnej	str. 36
5.4.4. Zespół wątrobowo-nerkowy jako patologia czynnościowa ...	str. 37
5.5. Leczenie	str. 39
5.5.1. Leczenie farmakologiczne	str. 40
5.5.1.1. Albumina ludzka	str. 40
5.5.1.2. Leczenie wazopresyjne	str. 42
5.5.1.2.1. Terlipresyna	str. 42
5.5.1.2.2. Norepinefryna	str. 43
5.5.1.2.3. Midodryna i oktreotyd	str. 44
5.5.2. Leczenie nefarmakologiczne	str. 46
5.5.2.1. TIPS	str. 46
5.5.2.2. Terapia nerkozastępcza	str. 47
5.5.2.3. Pozaustrojowe wspomaganie funkcji wątroby	str. 48
5.5.2.4. Transplantacja wątroby	str. 49

6. Uzasadnienie podjęcia tematu rozprawy doktorskiej	str. 51
II. Cele pracy	str. 53
III. Materiał i metody	str. 53
1. Pacjenci	str. 53
2. Protokół Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM	str. 54
3. Metody statystyczne	str. 56
4. Etyka badań	str. 56
IV. Wyniki	str. 57
1. Charakterystyka grupy badanej	str. 57
2. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia	str. 59
2.1. Stężenie kreatyniny	str. 59
2.2. Wielkość filtracji kłębuszkowej eGFR	str. 62
2.3. Stężenie albuminy	str. 64
2.4. Poziom sodu (Na)	str. 65
3. Porównanie efektów leczenia w zależności od:	
3.1. Wystąpienia zgonu chorego	str. 67
3.2. Wyjściowej wydolności wątroby wg skal Child-Pugh i MELD	str. 70
3.3. Etiologii marskości wątroby	str. 72
3.4. Chorób współistniejących: nadciśnienia tętniczego i cukrzycy	str. 76
4. Analiza czynników mogących mieć wpływ na uzyskanie odpowiedzi na leczenie	str. 77
V. Dyskusja	str. 78
1. Wprowadzenie	str. 78
2. Analiza schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM	str. 79
2.1. Pomiary ośrodkowego ciśnienia żylnego	str. 79
2.2. Leczenie wazokonstrykcyjne	str. 80
2.3. Albumina ludzka	str. 81
2.4. Syntetyczne koloidy	str. 83
2.5. Leczenie moczopędne	str. 84
3. Ocena efektów leczenia HRS	str. 85
4. Ocena śmiertelności	str. 88
5. Czynniki ryzyka braku odpowiedzi na leczenie i niekorzystnego rokowania	str. 89
6. Podsumowanie	str. 94
VI. Wnioski	str. 95
VII. Ograniczenia pracy	str. 97
VIII. Piśmiennictwo	str. 98

Skróty użyte w tekście:

ACLF (acute-on-chronic liver failure) – zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby

ADH (antidiuretic hormone) – hormon antydiuretyczny

AKI (acute kidney injury) – ostre uszkodzenie nerek

ALD (alcoholic liver disease) – alkoholowa choroba wątroby

ALT (alanine aminotransferase) - aminotransferaza alaninowa

AST (aspartate aminotransferase) - aminotransferaza asparaginianowa

ATN (acute tubular necrosis) – ostra martwica cewkowa

CRRT (continuous renal replacement therapy) – ciągła terapia nerkozastępcza

CSK – Centralny Szpital Kliniczny

CVVHD (continuous veno-venous hemodialysis) – ciągła żylna-żylna hemodializa

DM (diabetes mellitus) – cukrzyca

EABV (effective arterial blood volume) – efektywna objętość krwi krążącej

ECLS (extracorporeal liver support system) – pozaustrojowe techniki wspomagania funkcji wątroby

HA (hypertonia arterialis) – nadciśnienie tętnicze

HBV (hepatitis B virus) – wirusowe zapalenie wątroby typu B

HCC (hepatocellular carcinoma) – rak wątrobowokomórkowy

HCV (hepatitis C virus) – wirusowe zapalenie wątroby typu C

HE (hepatic encephalopathy) – encefalopatia wątrobowa

HRS (hepatorenal syndrome) - zespół wątrobowo-nerkowy

HRS-AKI (hepatorenal syndrome – acute kidney injury) - zespół wątrobowo-nerkowy – ostre uszkodzenie nerek

HRS-CKD (hepatorenal syndrome – chronic kidney disease) - zespół wątrobowo-nerkowy – przewlekła choroba nerek

HVP (high volume paracentesis) – wysokoobjętościowa paracenteza

HVPG (hepatic venous pressure gradient) – gradient ciśnień w naczyniach wątrobowych

ICA (International Club of Ascites) – Międzynarodowe Towarzystwo Wodobrzusza

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) – międzynarodową organizacją non-profit, która opracowuje i wdraża wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w chorobach nerek

MAP (mean arterial pressure) – średnie ciśnienie tętnicze

MARS (molecular adsorbent recirculating system) – dializa albuminowa z systemem recyrkulacji

MELD (model of end stage liver disease) – skala schyłkowej niewydolności wątroby

MELD(i) (model of end stage liver disease initial score) – skala schyłkowej niewydolności wątroby, wynik wstępny

NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

NO (nitric oxide) - tlenek azotu

OLTx (orthotopic liver transplantation) – ortotopowa transplantacja wątroby

OCŻ – ośrodkowe ciśnienie żyłne

PAVH (peripheral arterial vasodilatation hypothesis) – hipoteza dot. obwodowej tętniczej wazodylatacji

PRA (plasma renin activity) –aktywność reninowa osocza

RBF (renal blood flow)– przepływ krwi przez nerki

RRT (renal replacement therapy) – terapia nerkozastępcza

sCr (serum creatinine) – osoczone stężenie kreatyniny

SBP (spontaneous bacterial peritonitis) – spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) – przeszzyjne pomostowanie wrotno-systemowe

UW – Uniwersytet Warszawski

Spis rycin

Rycina 1. Podział AKI ze względu na stopień zaawansowania choroby

Rycina 2. Ocena progresji i efektu leczenia AKI

Rycina 3. Ocena odpowiedzi na leczenie farmakologiczne HRS - schemat

Rycina 4. Stężenie kreatyniny w trakcie leczenia

Rycina 5. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowej

Rycina 6. Rozkład przedziałów stężenia kreatyniny w surowicy: prawidłowych i podwyższonych

Rycina 7. Ocena zmian eGFR w trakcie leczenia

Rycina 8. Porównanie zmiany eGFR w trakcie leczenia w stosunku do doby wyjściowej

Rycina 9. Rozkład zmian eGFR w trzech przedziałach wartości w trakcie leczenia

Rycina 10. Ocena zmian stężenia albuminy u pacjentów w trakcie leczenia

Rycina 11. Porównanie zmian stężenia albuminy w trakcie leczenia w stosunku do wartości w momencie przyjęcia

Rycina 12. Rozkład stężenia albuminy w przedziałach wartości prawidłowej oraz hipoalbuminemii u pacjentów w trakcie leczenia

Rycina 13. Porównanie zmiany stężenia sodu w osoczu u pacjentów w trakcie leczenia

Rycina 14. Porównanie zmiany stężenia sodu w osoczu w trakcie leczenia w stosunku do wartości wyjściowej

Rycina 15. Porównanie stężenia sodu wyrażone jako procent (%) badanych u których to stężenie było w granicach normy lub poniżej

Rycina 16. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w trakcie leczenia u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli

Rycina 17. Porównanie zmian wartości eGFR w trakcie leczenia u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli

Rycina 18. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli

Rycina 19. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli

Rycina 20. Porównanie zmian w stężeniu albuminy w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych co zmarli

Rycina 21. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od wyjściowej punktacji w skali Child-Pugh

Rycina 22. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od wyjściowej punktacji w skali Child-Pugh

Rycina 23. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od punktacji w skali MELD

Rycina 24. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od punktacji w skali MELD

Rycina 25. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii.

Rycina 26. Porównanie zmian eGFR w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii

Rycina 27. Porównanie zmian w stężeniu albuminy w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii

Rycina 28. Porównanie zmian w stężeniu sodu w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii

Rycina 29. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii HCV w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii

Rycina 30. Porównanie zmian w eGFR w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii HCV w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii

Spis tabel

Tabela 1. Śmiertelność 3-miesięczna w zależności od punktacji w skali MELD

Tabela 2. Ocena parametrów w skali Child-Pugh

Tabela 3. Dawkowanie albuminy ludzkiej w różnych sytuacjach klinicznych

Tabela 4. Protokół farmakoterapii HRS przyjęty w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM

Tabela 5. Przedziały czasowe hospitalizacji poddane w analizie statystycznej

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej uwzględniająca dane pacjentów oraz etiologię marskości wątroby

Tabela 7. Porównanie śmiertelności pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby oraz nieprzeszczepionych

Tabela 8. Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych punktach czasowych

Tabela 9. Porównanie liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie

Tabela 10. Porównanie liczby pacjentów z cukrzycą, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie.

Tabela 11. Porównanie cech demograficznych i wyjściowych danych laboratoryjnych grupy chorych którzy odpowiedzieli na leczenie z chorymi, u których nie zaobserwowano poprawy.

ABSTRACT:

"Evaluation of the effects of treatment of the hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis treated at the Department of Hepatology and Internal Diseases of the Medical University of Warsaw after 2015".

Liver cirrhosis is the last stage of fibrosis of this organ caused by viral hepatitis, alcoholism, or various types of congenital and acquired diseases, e.g. with autoimmune etiology. The main clinical consequences of cirrhosis are impaired hepatocyte function, i.e. synthetic and secretory failure of the liver, increased intrahepatic resistance, and thus portal hypertension, and the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Liver cirrhosis is also associated with cardiovascular changes, such as vasodilation of the visceral bed, renal vasoconstriction and renal hypoperfusion, water and salt retention, increased cardiac output, and hyperkinetic circulation.

Hepatorenal syndrome (HRS) is one of the complications of liver cirrhosis. In 2015, a new definition and criteria for the diagnosis of hepatorenal syndrome were introduced. It is based on the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria for the diagnosis of acute kidney injury (AKI), including patients who cannot be diagnosed with AKI, but meet the criteria for chronic kidney injury (CKD). Previously, the hepatorenal syndrome could be divided into two types - type 1 (HRS 1) - associated with a sudden and very rapid deterioration of renal function, and type 2 (HRS 2) - with a lower dynamics of the increase in parameters of renal failure. Currently, HRS 1 is recognized as a type of acute renal failure HRS-AKI, while HRS 2 as a variant of chronic renal failure HRS-CKD. Both types have a very poor prognosis, with a mortality of 2 weeks for HRS-AKI and about 6 months for HRS-CKD.

New methods and markers are still being sought to enable a more precise and faster diagnosis of hepatorenal syndrome and to distinguish it from other renal dysfunction in patients with cirrhosis. Thanks to this, it will be possible to implement the therapy earlier and assess the patient's prognosis. Various markers of renal failure are being investigated, such as NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) or cystatin C, which will help to better estimate the degree of renal failure, especially in patients with cirrhosis. So far, no new guidelines have been developed taking these parameters into account, and it is still a standard of monitoring to assess the serum creatinine concentration (Cr) and the level of glomerular filtration (GFR). It should also be

emphasized that any formula taking into account the serum Cr level overestimates the GFR in patients with liver cirrhosis. In patients with cirrhosis, the diagnosis of AKI should be made on the basis of adjusted KDIGO criteria, i.e. an increase in creatinine of > 0.3 mg / dL from baseline within 48 hours, or an increase of $\geq 50\%$ from baseline within three months. The criterion of daily diuresis and 24-hour urinary sodium excretion are no longer used, which is being questioned by some of the researchers. The AKI severity assessment should be based on the adapted KDIGO criteria, and attempts are made to differentiate AKI 1 into AKI 1a type and AKI 1b type based on Cr values. The entire diagnostic process should also include the diagnosis, cause and assessment of CKD advancement, which is based on GFR assessment.

Since the modification of the criteria for the diagnosis of HRS, new guidelines for the treatment of patients with this complication of cirrhosis have also been introduced. Despite this, numerous studies are still being conducted and optimal therapy is sought. If AKI is diagnosed in a patient with liver cirrhosis, drugs such as diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, vasodilators, or other nephrotoxic drugs should be discontinued immediately. If HRS-AKI $> 1a$ is diagnosed, therapy with vasoconstrictors and albumin infusion should be initiated as soon as possible to fill the vascular bed. Terlipressin together with albumin should be considered as first-line therapy in patients diagnosed with HRS-AKI. Terlipressin can be administered in the form of intravenous boluses in a dose of 1 mg every 4-6 hours. Recent literature reports emphasize the use of terlipressin in the form of continuous intravenous infusion in the initial dose of 2 mg / day, which allows to reduce the total dose, and thus reduce the risk of complications and side effects associated with its use. Albumin infusion should be used at a dose of 20-40 g / day. During treatment, in addition to standard monitoring of vital signs such as heart rate, blood pressure, and respiration, patients with HRS-AKI should also undergo regular measurements of CVP or other methods to assess the intravascular volume. This can help protect the patient against fluid overload by optimizing and better maintaining the fluid balance, and thus better adjusting the dose of albumin, among others. There are also scientific reports on the efficacy of norepinephrine as an alternative to terlipressin, however, in the case of continuous norepinephrine infusion, patients require even more extensive monitoring and a central venous catheter is obligatory. Most often, such patients need to be transferred to a high dependency unit, often to an intensive care unit. The most common side effects of terlipressin or noradrenaline are ischemic complications, including ischemia of the cardiac muscle and distal parts of the body, and other cardiovascular complications. Among other things, for this reason, patients should

have an ECG and basic cardiological screening done before the treatment is started. Usually, patients can be treated in the internal medicine ward, while the decision to transfer should be individualized, taking into account the general condition of the patient, the burden and the response to the treatment applied. Depending on the response to the therapy, the occurrence and severity of side effects, a decision should be made to modify or even discontinue treatment. If both terlipressin and noradrenaline are unavailable, octreotide and midodrine may be considered. On the other hand, the therapeutic effect of the use of these two drugs is much worse than in the case of terlipressin. Evaluation of the response to the treatment is determined by the level of creatinine.

So far, the literature and experience of Polish centers in the management and treatment of patients with HRS in the course of cirrhosis is relatively small.

The above study was conducted retrospectively. Medical histories of patients hospitalized in the Department of Hepatology and Internal Medicine of the Medical University of Warsaw since 2016 were analyzed. After analysing medical records, patients were selected with a diagnosis of liver cirrhosis - based on histological examination or on the basis of laboratory and imaging tests. Of these, patients were selected who met the 2015 criteria for the diagnosis of HRS-AKI and were treated in accordance with the Clinic's internal protocol. Data, resulting from the analysis of medical records, show a good response to treatment in patients treated according to the above mentioned protocol. Patients tolerated the treatment well and there was no need to discontinue treatment due to side effects associated with the medications or procedures used. Moreover, after analyzing the causes of cirrhosis in patients with HRS-AKI, it turned out that alcoholic liver disease is the most common etiology in this group. Based on the data analysis, it is also noticeable that the only definitive treatment for HRS-AKI is liver transplantation, and the treatment according to the above protocol is a bridging therapy, giving the patient time to wait for an organ for transplant and improving its general condition before transplantation. In contrast, patients who could not be qualified for liver transplantation, for various reasons, usually died within a short period of time.

Main conclusions coming from this study are as follow.

HRS-AKI protocol used in the Department of Hepatology and Internal Diseases, Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw:

- complies with the recommendations from world literature,
- allows to objectify treatment monitoring,

- allows you to optimize the cost of therapy.

Among the analyzed variables, no risk factors for a worse response to treatment and poor prognosis in HRS-AKI were identified.

Advanced liver failure in cirrhosis as assessed according to the MELD or Child-Pugh scale adversely affects the course of HRS-AKI and is a factor of a worse prognosis. Patients with higher scores on these scales should be qualified for liver transplantation with priority.

Conservative treatment of HRS-AKI should be treated as a bridge therapy until liver transplantation surgery, which is the only therapy that allows for a radical improvement in the patient's survival.

The HRS-AKI protocol used in the Department of Hepatology and Internal Diseases of the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw is practical and easy to implement in general departments and lower dependency units.

I. WSTĘP

1. ANATOMIA I FIZJOLOGIA WĄTROBY

Wątroba jest największym narządem w ciele człowieka. Waży 1200-1500 g, co stanowi około 1/50 masy człowieka. Położona jest podprzeponowo, w przeważającej części w okolicy prawego podżebrza, pozostała jej część znajduje się w nadbrzuszu i lewym podżebrzu. W większości pokryta jest otrzewną, a sam jej miąższ otoczony jest przez błonę włóknistą zwaną torebką wątroby¹. Anatomicznie dzieli się na płaty: prawy i lewy, przy czym prawy jest niemal sześciokrotnie większy od lewego. Anatomiczną granicą rozdzielającą oba płaty jest: więzadło sierpowate od przodu, bruzda żyły głównej od tyłu i więzadło obłe wątroby od dołu. W obrębie prawego płata można dodatkowo wyodrębnić płaty pomniejsze: ogoniasty i czworoboczny.

Posiada ona podwójne unaczynienie. Żyła wrotną doprowadzana jest krew z jelit oraz śledziony, natomiast tętnica wątrobową, odgałęzienie pnia trzewnego, zaopatruje wątrobę w krew tętniczą. Układ wrotny składa się z wszystkich naczyń żylnych pochodzących z części brzusznej układu pokarmowego, śledziony, trzustki, pęcherzyka żółciowego. Krew żyły wrotnej jest bogata w składniki odżywcze oraz inne substancje wchłonięte w jelitach.

Wątroba stanowi narząd, w którym zachodzą liczne procesy fizjologiczne. Odpowiada za metabolizm substancji odżywczych - węglowodanów, białek oraz tłuszczów. Kontroluje gospodarkę lipidową, odpowiadając za metabolizm cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Wraz z trzustką odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu normoglikemii. Posiada duże zdolności magazynowania glukozy pod postacią glikogenu, bierze również udział w procesie glukoneogenezy. Dzięki tym procesom w okresach głodzenia zapewnia stały dowóz glukozy do kluczowych dla życia narządów takich jak mózg. Bierze udział w regulacji objętości krwi krążącej i odpowiedzi immunologicznej organizmu. Odpowiada za wytwarzanie ok 85-90% objętości krążących białek- kluczową rolę wśród nich odgrywają albuminy. U zdrowego człowieka stanowią ok. 55% białek osocza i w głównej mierze to one odpowiadają za: utrzymanie ciśnienia onkotycznego objętości krwi krążącej, pełnią funkcje transportowe dla wielu substancji takich jak: lipidy, hormony czy leki.

W wątrobie syntetyzowane są również białka ostrej fazy, czynniki wzrostu, immunoglobuliny oraz inne substancje wpływające na homeostazę w organizmie takie

jak: czynniki krzepnięcia oraz fibrynogen. Syntetyzowane są też inhibitory krzepnięcia – antytrombina III, białko C, białko S, czynniki fibrylizy oraz trombopoetyna – czynnik wzrostu płytek krwi ².

W końcu wątroba bierze udział w metabolizmie bilirubiny oraz ksenobiotyków, w tym wielu leków i alkoholu etylowego. Odpowiedzialna jest za detoksykację organizmu na drodze filtracji większych toksyn z krwi, syntezy i wydzielania żółci bogatej w cholesterol w inne rozpuszczalne w tłuszczach, dokonuje również enzymatycznej dezaktywacji wielu substancji. Procesy enzymatycznej detoksykacji zachodzą w dwóch etapach. Za fazę pierwszą odpowiada grupa enzymów określana jako cytochrom P 450. Druga faza to tzw. faza koniugacyjna, w trakcie której powstają substancje mniej toksyczne niż związek pierwotny oraz bardziej rozpuszczalne, dzięki czemu dochodzi do łatwiejszego ich wydalania z żółcią lub moczem.

2. LABORATORYJNA OCENA FUNKCJI WĄTROBY

2.1. Podstawowe parametry laboratoryjne

Do podstawowych badań oceniających funkcję wątroby i dróg żółciowych należy oznaczenie w surowicy krwi parametrów:

- Wątrobowokomórkowych, takich jak: aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*, AST), aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*, ALT).
- Cholestatycznych to jest: fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*, ALP), transpeptydaza gammaglutamylova (ang. *γ -glutamyl transpeptidase*, GGTP), bilirubina całkowita oraz jej frakcje: związana i wolna.

W diagnostyce żółtaczki najbardziej użytecznymi badaniami laboratoryjnymi są: ALP, aktywność aminotransferaz oraz bilirubina. Podwyższone wartości AST oraz ALT mogą sugerować uszkodzenie komórki wątrobowej. Pacjenci nadużywający alkoholu, ze zdiagnozowaną alkoholową chorobą wątroby, lub bez niej, mogą mieć jedynie istotnie podwyższone GGTP, bez dodatkowych wykładników sugerujących uszkodzenie wątroby. Stopień dysfunkcji wątroby najlepiej obrazuje ocena parametrów syntetycznych wątroby tj.: poziomu bilirubiny całkowitej, albuminy oraz czasu protrombinowego wyrażonego w postaci INR (ang. *international normalised ratio*, INR). Z tego powodu parametry te zostały uwzględnione w skalach oceniających zaawansowanie niewydolności wątroby jak: MELD (ang. *Model for End-stage Liver Disease*) i Child-Pugh. Podwyższenie stężenia amoniaku u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby świadczy o ciężkim uszkodzeniu narządu, natomiast hiperamonemia w przypadku marskości wątroby nie zawsze koreluje z nasileniem encefalopatii wątrobowej oraz pogorszeniem funkcji wątroby.

2.2. Skale oceniające stopień niewydolności wątroby

Skale Child-Pugh oraz MELD zostały stworzone do oceny ciężkości uszkodzenia i niewydolności wątroby oraz pomocy w oszacowaniu rokowania chorego a co za tym idzie ustalenia wskazań i pilności wykonania zabiegu transplantacji wątroby. Skala MELD opiera się na ocenie osoczowego stężenia bilirubiny, kreatyniny oraz INR dla czasu protrombinowego. Dodatkowo w skali uwzględnione jest prowadzenie terapii nerkozastępczej.

Punktacja w skali MELD jest obliczana według wzoru:

$$\text{MELD}(i) = 0.957 \times \ln(\text{Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubina}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643$$

Następnie wynik jest zaokrąglany do dziesiątej po przecinku i mnożony przez 10.

Jeżeli $\text{MELD}(i) > 11$, powinno być wykonane dodatkowe obliczenie jak poniżej:

$$\text{MELD} = \text{MELD}(i) + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD}(i) \times (137 - \text{Na})]$$

Dodatkowe zasady, które są uwzględniane:

- wszystkie wartości są podawane w jednostkach US (kreatynina oraz bilirubina mg/dl, Na in mEq/l)
- Jeżeli poziom: bilirubiny, kreatyniny oraz $\text{INR} < 1,0$, stosuje się wartość 1,0.
- Jeżeli:
 - $\text{sCr} > 4,0$.
 - ≥ 2 zbiegów dializoterapii w ciągu ostatnich 7 dni
 - 24 godziny ciągłej dializoterapii żylnno-żylnnej (ang. *continuous veno-venous hemodialysis*, CVVHD) w ciągu ostatnich 7 dni.

sCr przyjmuje się jako 4,0:

- Jeżeli stężenie Na $< 125 \text{ mmol/l}$, używa się 125, jeżeli Na $> 137 \text{ mmol/l}$, używa się 137

Przedział wartości w skali MELD to 7-40 punktów, wyższy wynik wiąże się z większą śmiertelnością (**Tabela 1**).

MELD	Śmiertelność
≤ 9	1.9%
10–19	6.0%
20–29	19.6%
30–39	52.6%
≥ 40	71.3%

Tabela 1. Śmiertelność 3-miesięczna w zależności od punktacji w skali MELD

Skala MELD pozwala przewidzieć ryzyko przeżycia w przeciągu 3 miesięcy u pacjenta z marskością wątroby. Zwiększający się MELD świadczy o postępującej niewydolności syntetycznej wątroby oraz pozwala przewidzieć wzrost krótkoterminowej

śmiertelności. Niskie stężenie sodu w surowicy jest niezależnym czynnikiem złego rokowania u pacjentów z marskością wątroby. W 2008 roku opublikowano nową wersję skali MELD uwzględniającą stężenie sodu tj. MELD-Na³.

Skala Child-Pugh uwzględnia zarówno parametry laboratoryjne, jak i kliniczne: ocenę encefalopatii wątrobowej, zaawansowanie wodobrzusza, osoczone stężenie bilirubiny, poziom albuminy oraz INR. Za każdy z parametrów przyznaje się od 1 do 3 punktów i na podstawie wyniku oceniane jest poziom niewydolności wątroby (**Tabela 2**).

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty	Jednostki
bilirubina	<2 (<35)	2–3 (35–50)	>3 (>50)	mg/dl (μmol/l)
albumina	>3,5	2,8–3,5	<2,8	g/dl
czas protrombinowy / INR	<5 / <1,70	5–10 / 1,70– 2,20	>10 / >2,20	sekundy ponad normę
wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte	
encefalopatia wątrobowa	nie ma	stopień 1 lub 2	stopień 3 lub 4	

Tabela 2. Ocena parametrów w skali Child-Pugh

Interpretacja:

Klasa Child-Pugh A: 5 - 6 punktów (dobra funkcja wątroby)

Klasa Child-Pugh B: 7 - 9 punktów (umiarkowanego stopnia niewydolność)

Klasa Child-Pugh C: 10 - 15 punktów (zaawansowana niewydolność narządu).

Mimo, że skala Child-Pugh posługuje się mniej obiektywnymi wykładnikami niewydolności wątroby to nie udowodniono przewagi jednej skali nad drugą w kwestii oceny rokowania co do przeżycia pacjenta. Obie skale mają swoje ograniczenia. Nie są uwzględnione objawy kliniczne, które również mogą istotnie wpływać na rokowanie, takie jak: nawracające krwawienie z żyłaków przełyku, rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), stan metaboliczny chorego czy nawracające zapalenia dróg żółciowych.

3. MARSKOŚĆ WĄTROBY

3.1. Definicja i patogeneza

Anatomicznie marskość wątroby definiowana jest jako stan zaawansowanego zwłóknienia wątroby z towarzyszącą obecnością guzków regeneracyjnych i zatarciem prawidłowej architektoniki zrazikowej narządu. Do marskości może dojść w przebiegu rozmaitych przewlekłych procesów uszkodzających miąższ wątroby przebiegających z zapaleniem. W wyniku przewlekłego procesu zapalnego dochodzi z jednej strony do uszkodzenia miąższu wątroby i martwicy hepatocytów, z drugiej zaś indukowane są procesy regeneracyjne z rozplemem tkanki włóknistej (fibrogeneza) i naczyń (angiogeneza). W efekcie dochodzi do zatarcia prawidłowej struktury zrazikowej i zaawansowanych zmian naczyniowych w wątrobie. W przebiegu marskości dochodzi z czasem do ubytku objętości zdrowego miąższu wątroby skutkującego niewydolnością syntetyczną narządu oraz do wzrostu oporu przepływu krwi przez zmieniony układ naczyniowy, a więc do rozwoju nadciśnienia wrotnego.

Historycznie uważano marskość wątroby za końcowy etap choroby, wiążący się z bardzo ciężkim stanem klinicznym prowadzącym w krótkim czasie do śmierci chorego. Aktualnie spojrzenie na marskość wątroby istotnie się zmienia i coraz częściej podkreśla się, iż jest to raczej proces dynamiczny. Niektóre prace sugerują używanie pojęcia zaawansowanej choroby wątroby, tak by jeszcze bardziej podkreślić postępujący charakter tego schorzenia⁴.

Marskość wątroby przez wiele lat trwania może pozostać bezobjawowa. Jest to okres, gdy funkcja wątroby jest dobrze skompensowana. Do rozpoznania najczęściej dochodzi przy okazji innych procedur medycznych bądź diagnostyki w kierunku innych dolegliwości lub gdy dojdzie do dekompensacji funkcji wątroby. Wraz z narastaniem nadciśnienia wrotnego i ubytkiem ilości prawidłowego miąższu wątroby zwiększa się z czasem ryzyko wystąpienia objawów chorobowych. Dekompensacja u pacjentów z wyrównaną dotąd marskością zwykle objawia się jako pierwszy epizod wodobrzusza, encefalopatii, wzrostu poziomu bilirubiny we krwi⁵ lub krwawienia z żyłaków – najczęściej przetyku, rzadziej żołądka⁵. Wystąpienie tych powikłań znacznie zwiększa ryzyko zgonu chorego.

W związku z takim przebiegiem historii naturalnej choroby zaproponowano 4 etapy marskości wątroby, które nie tylko oceniają ciężkość stanu chorego i zaawansowanie choroby, ale również pozwalają oszacować śmiertelność⁶:

- Etap I: marskość skompensowana bez towarzyszących żylaków przełyku – szacowana śmiertelność 1% w skali roku,
- Etap II: marskość skompensowana z obecnymi żylakami przełyku – śmiertelność ok 3-4% w skali roku,
- Etap III: zdekompensowana marskość z wodobrzuszem – śmiertelność 20% w skali roku,
- Etap IV: zdekompensowana marskość i krwawienie z przewodu pokarmowego - śmiertelność 57% w skali roku.

Pacjentów z niewydolnością nerek oraz towarzyszącą infekcją i zdekompensowaną marskością wątroby klasyfikuje się dodatkowo jako etap V z przewidywaną bardzo wysoką śmiertelnością w skali jednego roku – aż ok. 67%^{7,8}. Dekompensacja funkcji wątroby zwykle jest poprzedzona wystąpieniem jakiegoś czynnika wywołującego. Najczęściej jest to infekcja, krwawienie z przewodu pokarmowego, zakrzepica żyły wrotnej czy zabieg operacyjny. Epizod dekompensacji funkcji wątroby, który jest powikłany niewydolnością narządową wiąże się z podwyższoną śmiertelnością. Przy czym każdy pierwszy epizod dekompensacji, w porównaniu z chorymi, u których już wcześniej dochodziło do takich zdarzeń, istotnie podnosi ryzyko śmiertelności. Wiąże się to najprawdopodobniej z pewnym rodzajem adaptacji organizmu i zwiększeniem jego tolerancji.

3.2. Epidemiologia

Marskość wątroby oraz inne choroby jej dotyczące są przyczyną znacznej chorobowości oraz śmiertelności oraz są istotnym obciążeniem dla systemu opieki medycznej globalnie. Częstość występowania marskości wątroby najprawdopodobniej jest znacznie niedoszacowana z uwagi na długi okres utajenia choroby. Szacuje się, że śmiertelność ogólnoswiatowa z powodu marskości wątroby zajmuje 14-te miejsce na świecie, natomiast 4-te miejsce w Europie centralnej⁹. Etiologia różni się w dużej mierze w zależności od położenia geograficznego i stopnia rozwoju danego regionu. W krajach rozwiniętych dominującymi czynnikami są: infekcja wątroby wirusem typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), alkoholowa choroba wątroby (ang. *alcoholic liver disease*, ALD) i ostatnio coraz częściej występująca niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). W przypadku krajów rozwijających się, w rejonie Afryki Subsaharyjskiej oraz w większości rejonów w Azji najczęstszą przyczyną marskości jest infekcja wątroby wirusem typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV).

3.3. Czynniki etiologiczne

Wśród wirusów hepatotropowych powodujących przewlekłe zapalenie wątroby, największe znaczenie epidemiologiczne w rozwoju marskości mają HCV oraz HBV. Zapalenie wątroby typu B jest najczęstszą przewlekłą chorobą wirusową na świecie i stanowi duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Pomimo istnienia skutecznej profilaktyki pod postacią szczepień oraz dostępnych leków przeciwwirusowych, brak wciąż w pełni skutecznej terapii gwarantującej całkowite wyleczenie. Dodatkowo dostępność do leczenia oraz szczepień wciąż w wielu miejscach na świecie jest ograniczona. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C dotyczy około 150 milionów ludzi na całym świecie i jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za chorobowość i śmiertelność związaną z chorobami wątroby. Wraz z opracowaniem nowych leków przeciwwirusowych (ang. *direct-acting antivirals*, DAA) ostatnimi laty nastąpił dynamiczny postęp w leczeniu HCV. Nowe leki przeciwwirusowe pozwalają na wyeradykowanie wirusa z bardzo dużą skutecznością, przy jednocześnie małej liczbie działań ubocznych leczenia. Szacuje się, że w niedalekiej przyszłości pozwali to zdecydowanie zmniejszyć udział HCV w etiologii marskości. Poważnym ograniczeniem pozostaje nadal wysoki koszt leczenia, co powoduje mniejszą dostępność do nowoczesnej farmakoterapii w krajach rozwijających się.

ALD uwzględnia spektrum zmian kliniczno-histopatologicznych związanych z uszkodzeniem wątroby w wyniku szkodliwego działania alkoholu. Składają się na nie: alkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz marskość i jej powikłania. ALD jest jednym z głównych czynników przewlekłej choroby wątroby na świecie i odpowiada za ok 48% zgonów związanych z marskością wątroby w USA. Alkohol często jest czynnikiem przyspieszającym włóknienie wątroby u pacjentów z infekcją HCV czy HBV. Najskuteczniejszym leczeniem hamującym progresję wątroby i wpływającym na poprawę stanu klinicznego pacjenta jest całkowita abstynencja ¹⁰.

Z uwagi na epidemię otyłości na świecie, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych, NAFLD staje się coraz częstszą chorobą wątroby w skali globu. W skali światowej szacuje się, że problem NAFLD może dotyczyć aż miliarda ludzi, z czego około 25% może ulec progresji do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) ¹¹. NASH, które może prowadzić do włóknienia i marskości wątroby, może okazać się w przyszłości jedną z częstszych etiologii u pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby.

4. POWIKŁANIA MARSKOŚCI WĄTROBY

Przejście skompensowanej fazy marskości w fazę zdekompensowaną wiąże się z wystąpieniem powikłań¹². Ze względu na mechanizm powstawania zależą one od:

- obecności nadciśnienia wrotnego:
 - krwawienie z żyłaków przełyku i/lub żołądka,
 - wodobrzusze,
 - spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (ang. *spontaneous bacterial peritonitis*, SBP),
 - zespół wątrobowo-nerkowy (ang. *hepatorenal syndrome*, HRS);
- niewydolności wątroby:
 - encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*, HE),
 - nawracające infekcje;
- innych czynników: m.in. HCC.

Ze względu na ryzyko rozwoju HCC u pacjentów z marskością wątroby, na każdym jej etapie, zalecany jest screening z zastosowaniem ultrasonografii w 6-miesięcznych odstępach czasowych. Marskość wątroby, niezależnie od etiologii wiąże się z istotnie podwyższonym ryzykiem rozwoju tego typu nowotworu.

4.1. Nadciśnienie wrotne

W wyniku wzmożonego oporu wewnątrzwątrobowego dla przepływu krwi wynikającego z mechanicznego utrudnienia przepływu przez zmieniony chorobowo układ naczyniowy oraz dodatkowo towarzyszącej wazokonstrykcji, rozwija się nadciśnienie wrotne¹³. Niekorzystnym zmianom naczyniowym towarzyszą zaburzenia funkcji komórek endotelialnych, co powoduje niedostateczną produkcję endogennych wazodylatorów, w tym najważniejszego z nich tlenku azotu (ang. *nitric oxide*, NO). Zmiany histologiczne rozwijające się w wątrobie korelują z rozwojem nadciśnienia wrotnego, zaburzeniem funkcji syntetycznej wątroby oraz z rozwojem klinicznych objawów choroby^{14,15}.

Wraz z narastaniem nadciśnienia wrotnego dochodzi do rozwoju żyłaków przełyku i/lub żołądka oraz zwiększa się ryzyko dekompensacji funkcji wątroby. Nadciśnienie wrotne rozwija się już w momencie wzrostu gradientu ciśnień w żylnych naczyniach wątrobowych (ang. *hepatic venous gradient pressure*, HVPG) powyżej 5 mmHg. Klinicznie istotne nadciśnienia wrotnego definiowane jest, gdy HVPG jest równy

lub większy 10 mmHg¹⁶. Tworzenie się żylaków przełyku i/lub żołądka jest pierwszą poważną konsekwencją nadciśnienia wrotnego. Dlatego też rekomenduje się wykonanie gastroskopii u każdego pacjenta ze świeżo rozpoznaną marskością wątroby celem wykluczenia cech nadciśnienia wrotnego.

Ryzyko rozwoju żylaków przełyku szacuje się na 7% w skali roku, a ryzyko wystąpienia krwawienia z nich - na ok. 12%^{9,17}. U chorych z rozpoznaniem żylaków przełyku powinna być wdrożona profilaktyka pierwotna krwawienia. Aktualnie najczęściej stosowane są dwie opcje terapeutyczne:

- farmakologiczna z zastosowaniem nioselektywnych beta-blokerów,
- endoskopowa poprzez opaskowanie żylaków.

Kolejną możliwością terapeutyczną, zwykle stosowaną jako profilaktyka wtórna (gdy już doszło choć do jednego epizodu krwawienia), jest wykonanie przeszłyjnego pomostowania wrotno-systemowego (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS*).

4.2. Wodobrzusze

Wodobrzusze jest kolejnym powikłaniem i jego pojawienie się sygnalizuje trzeci etap marskości wątroby. Za patofizjologię rozwoju wodobrzusza odpowiada nadciśnienie wrotne oraz dodatkowo rozszerzenie trzewnego łożyska naczyniowego, w dużej mierze spowodowane zwiększoną produkcją NO. Początkowo wazodylatację kompensuje wzrost rzutu serca, który utrzymuje odpowiednio efektywną wolemę. Stopniowo dochodzi do zaburzenia homeostazy, co powoduje aktywację układów wazokonstrykcyjnych i antydiuretycznych. W konsekwencji obserwuje się zatrzymanie wody i sodu w organizmie, czego konsekwencją jest narastanie wodobrzusza. Powikłaniem zaawansowanego wodobrzusza, nadciśnienia wrotnego i aktywacji endogennych mechanizmów odpowiedzialnych za wazokonstrykcję jest zespół wątrobowo-nerkowy. Rozwój wodobrzusza wiąże się z 20% śmiertelnością u chorych z marskością wątroby - niewydolność nerek zwiększa ją kilkukrotnie. Ostatecznie tylko 50% chorych z marskością i epizodem niewydolności nerek przeżywa 1 miesiąc⁸.

4.3. Nawracające infekcje

Nawracające infekcje są kolejnym poważnym powikłaniem u pacjentów z marskością wątroby i wiążą się z istotnym pogorszeniem rokowania chorego. Najczęściej występujące to:

- spontaniczne zapalenie otrzewnej,
- infekcje układu moczowego,
- zapalenie płuc.

Wraz z pogarszaniem się i narastaniem niewydolności wątroby ich częstość istotnie wzrasta. W dużej mierze jest to związane z upośledzoną funkcją przewodu pokarmowego, zaburzeniami bakteryjnej flory jelitowej i zwiększonym ryzykiem translokacji bakteryjnej. Jest to główna przyczyna wystąpienia SBP, ale może też doprowadzić do endotoksemii, która wpływa na niestabilność hemodynamiczną chorego. Kolejnym czynnikiem predysponującym do rozwoju infekcji jest względna niewydolność nadnerczy, która może występować nawet u 25% pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby¹⁸. U pacjentów z marskością wątroby wiele czynników wpływa na stan upośledzonej odporności. Dochodzi między innymi do zaburzenia homeostazy pomiędzy prozapalnymi i hamującymi stan zapalny procesami. Wątroba w dużej mierze odpowiada za rozpoznawanie antygenów oraz przekazywanie ich dalej komórkom układu odpornościowego, współuczestnicząc w dojrzewaniu komórek układu odpornościowego. U pacjentów z marskością wątroby dochodzi do zaburzenia na każdym z tych etapów, co w rezultacie podnosi ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia.

4.4. Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*, HE) jest najczęstszym powikłaniem marskości wątroby. Pojawienie się encefalopatii wątrobowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania chorego i wskazuje na ciężkie uszkodzenie narządu. W patogenezie HE kluczową rolę wydaje się mieć hiperamonemia, wynikająca z upośledzenia zdolności wiązania amoniaku przez uszkodzony miąższ wątroby oraz współistnienie krążenia obocznego. Amoniak z łatwością przenika przez barierę krew-mózg, powodując obrzęk astrocytów, w wyniku czego rozwija się niskiego stopnia obrzęk mózgu. W następstwie stresu oksydacyjnego dochodzi również do zaburzeń przewodnictwa pomiędzy neuronami¹. Przy nagłym pojawieniu się encefalopatii bardzo często można wyodrębnić czynniki wywołujące. Najczęściej występujące to:

- krwawienie do przewodu pokarmowego,
- infekcja,
- odwodnienie,
- zaparcia.

U chorych z dobrze zachowaną funkcją syntetyczną wątroby, u których wystąpi encefalopatia, w pierwszej kolejności należy zidentyfikować przyczynę i ją leczyć. Co

ważne, zdecydowanie częściej występuje u chorych z marskością wątroby encefalopatia subkliniczna (minimalna) aniżeli pełnoobjawowa lub ciężka. Wpływa ona na obniżenie koordynacji ruchowej, deficyt uwagi, zaburzenia równowagi i szybkość reakcji. W związku z tym istotnie podnosi ryzyko związane z upadkami i urazami nimi wywołanymi. Z uwagi na zwiększone ryzyko udziału w wypadkach drogowych zaleca się przeprowadzanie screeningu u kierowców z marskością wątroby w kierunku minimalnej encefalopatii oraz ewentualne wdrożenie leczenia¹⁹.

5. ZESPÓŁ WĄTROBOWO-NERKOWY

5.1. Definicja

Pojęcie: „zespół wątrobowo-nerkowy” (ang. *hepatorenal syndrome*, HRS) pierwszy raz zostało użyte w 1939 roku jako określenie niewydolności nerek po zabiegu hepatobiliarnym. Z czasem tego określenia używano w każdej sytuacji, gdy niewydolności wątroby towarzyszyła niewydolność bądź uszkodzenie nerek ²⁰.

Funkcjonalną naturę tego zespołu podkreślał w latach '60 Koppel. Udowodnił, że nerki pobrane od zmarłego dawcy, u którego rozpoznano HRS, mogły zostać bezpiecznie przeszczepione choremu z niewydolnością nerek o innej etiologii. Narząd podejmował prawidłową funkcję po transplantacji ²¹. Natomiast Hecker i Sherlock jako pierwsi odkryli, że HRS towarzyszy niskie wydalanie sodu z moczem ²². Po raz pierwszy opisali również niewydolność nerek u pacjentów z wodobrzuszem i marskością wątroby i od tego czasu zespół opisujący uszkodzenie funkcji nerek w wyniku zaburzeń hemodynamicznych jako efekt zaawansowanego nadciśnienia wrotnego został określony jako HRS. Jest to najstarsza definicja, która jest najbliższa aktualnemu rozpoznaniu.

Współcześnie HRS definiuje się jako dysfunkcję nerek, wtórną do obniżonego przepływu nerkowego (ang. *renal blood flow*, RBF), która rozwija się na podłożu marskości wątroby oraz nadciśnienia wrotnego. Jest to unikalna forma tzw. funkcjonalnej niewydolności nerek przy nieobecności innej patologii wewnątrznerkowej ^{20,23}. Obecne badania coraz częściej poruszają dodatkowo temat współwystępowania uogólnionej reakcji zapalnej oraz kwestionują czysto funkcjonalny charakter patologii nerkowej.

Warto pamiętać, że u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby może dojść do uszkodzenia nerek również na innym tle i mogą to być zmiany trwałe. Dotyczy to m.in.:

- nefropatii kwasów żółciowych,
- uszkodzenia w wyniku koagulopatii,
- różnego typu glomerulopatii ²⁴.

5.2. Rozpoznanie

Definicja HRS pozostawała niezmienna, natomiast z biegiem lat i rozwojem wiedzy medycznej zmieniały się kryteria rozpoznania tego powikłania. W 1994 roku podczas konferencji *International Ascites Club* (IAC) określono po raz pierwszy

optymalne kryteria pozwalające zdefiniować i rozpoznać HRS ²⁵. HRS typu 1 był określany wówczas jako szybko postępujące pogarszanie się funkcji nerek, określane jako podwojenie wyjściowego poziomu osocznego stężenia kreatyniny (ang. *serum creatinine*, sCr), do poziomu wartości powyżej 2,5 mg/dl lub 50% spadek wstępnego, 24-godzinnego klirensu kreatyniny to jest poniżej 20ml/min w czasie krótszym niż 2 tygodnie ²⁵.

Kolejne wytyczne pojawiły się po konferencji w IAC w San Francisco w 2006 roku ²⁶. Pierwotnie rozróżniano dwa typy HRS: typ 1 oraz typ 2. HRS typu 1 charakteryzował się relatywnie szybko postępującym pogorszeniem funkcji nerek z poziomem kreatyniny sięgającym powyżej 2,5 mg/dl w okresie 2 tygodni. HRS typu 2 było określane stopniowe, pogarszanie się funkcji nerek u pacjentów z marskością wątroby i najczęściej opornym na leczenie wodobrzuszem oraz poziomem kreatyniny 1,5-2,5 mg/dl. Oba typy różniły się przede wszystkim rokowaniem oraz istotnie wyższą śmiertelnością w krótkim czasie. Średnią przeżywalność oceniano na okres 2 tygodni przy HRS 1 i ok 4-6 miesięcy przy rozpoznaniu HRS typu 2. Wyróżniono dodatkowe kryteria, potrzebne do rozpoznania HRS:

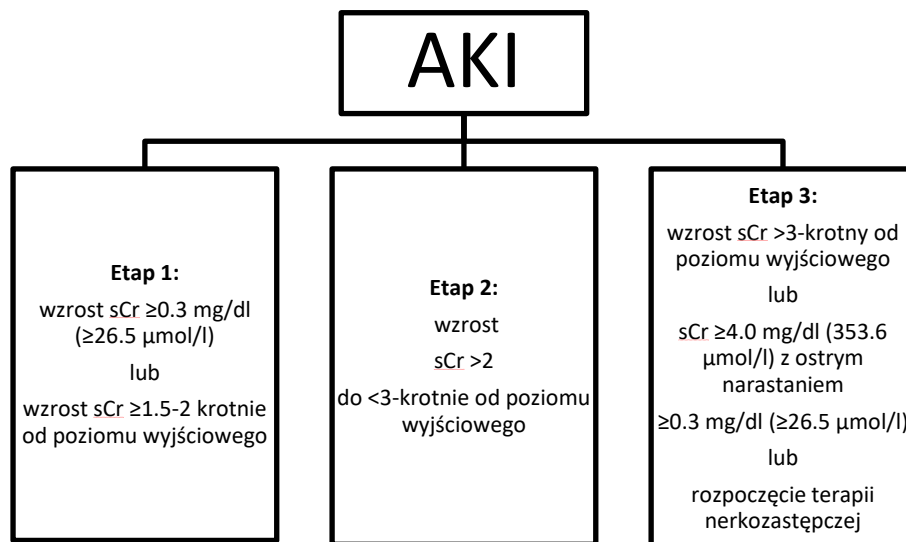
- kryteria duże:
 - 1) marskość z wodobrzuszem,
 - 2) sCr >1,5 mg/dl.
 - 3) brak poprawy (spadek sCr co najmniej do poziomu 1,5 mg/dl) po minimum 2 dniach po odstawieniu diuretyków i wypełnieniu łóżyska naczyniowego poprzez zastosowanie wlewu albumin,
 - 4) brak oznak wstrząsu,
 - 5) wykluczenie stosowania aktualnie bądź w niedalekiej przeszłości leczenia lekami nefrotoksycznymi,
 - 6) wykluczenie obecności choroby mięszonej nerek, poprzez wykluczenie białkomoczu >500 mg/dobę, mikrohematurii (w badaniu ogólnym moczu >50 czerwonych krwinek w polu widzenia) i/lub zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek ²⁶.

Po dziewięciu latach ponownie zaktualizowano kryteria rozpoznania HRS. W 2015 roku ICA zaproponowało weryfikację nomenklatury i definicji HRS i HRS typu 1 ²⁷. Definicja ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) u pacjentów z marskością wątroby zaproponowana przez ICA została zmodyfikowana tak, by była zgodna z kryteriami KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

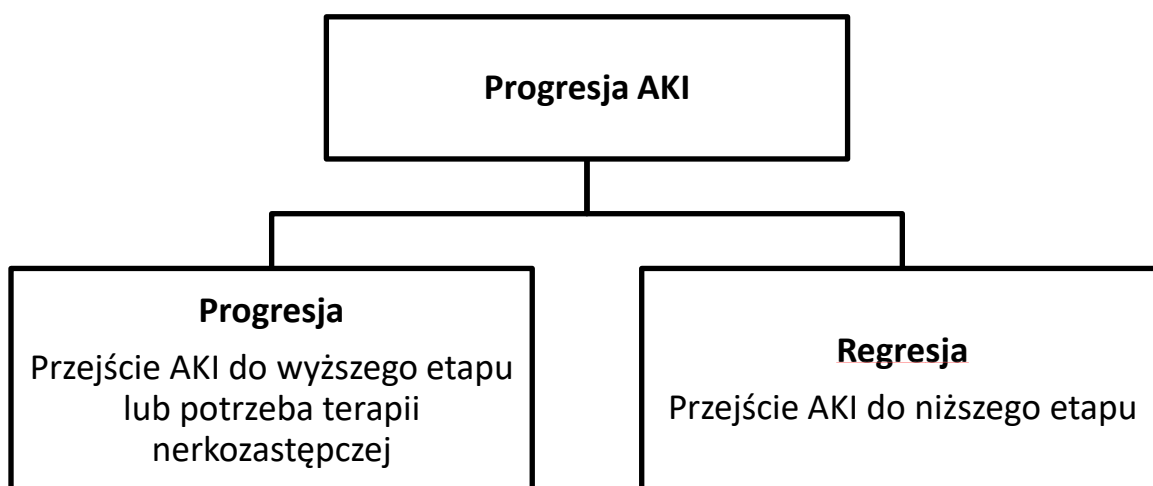
Rozpoznanie AKI poprzedza rozpoznanie HRS. W momencie rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek, następnym krokiem powinno być ustalenie etapu AKI (**Rycina 1**). Ponieważ zespół wątrobowo-nerkowy jest rozpoznaniem z wykluczenia, kolejnym etapem jest poszukiwanie potencjalnej etiologii odpowiedzialnej za AKI. W nowej definicji zaproponowanej przez IAC uznano, iż HRS typu 1 jest formą ostrego uszkodzenia nerek i przemianowano go na HRS-AKI, natomiast powolniej postępujący, dawniej określany jako HRS typu 2 - na HRS-CKD (ang. HRS-*chronic kidney disease*). Zaproponowane nowe kryteria rozpoznania HRS-AKI to:

- marskość wątroby lub ostra niewydolność wątroby lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby (ang. *acute-on-chronic liver failure*, ACLF),
- wzrost sCr $\geq 0,3$ mg/dl w ciągu 48 godzin lub wzrost sCr $\geq 50\%$ wartości wyjściowej, który pojawił się w przeciągu 7 dni, lub diureza $< 0,5$ ml/kg/h > 6 godzin,
- brak pełnej lub częściowej odpowiedzi (obniżenie sCr), na odstawienie diuretyków na okres co najmniej 2 dni z jednoczesnym wypełnieniem łożyska naczyniowego poprzez wlew albumin (zalecana dawka albumin 1g/kg m.c./d max. 100g/dobę), ocena progresji AKI (**Rycina 2**)
- brak cech wstrząsu,
- brak danych dla aktualnego albo wcześniejszego stosowanie leków nefrotoksycznych
- wykluczenie choroby miąższowej nerek, poprzez wykluczenie białkomoczu > 500 mg/dobę, mikrohematurii (w badaniu ogólnym moczu >50 czerwonych krwinek w polu widzenia), biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu (jeżeli badanie dostępne) i/lub zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek.

Ostatnie kryterium nie będzie uwzględniane u pacjentów z wcześniej występującą, znaną patologią nerek jak w przypadku np. nefropatii cukrzycowej czy nefropatii nadciśnieniowej.



Rycina 1. Podział AKI ze względu na stopień zaawansowania choroby



Rycina 2. Ocena progresji i efektu leczenia AKI

Zmiana definicji HRS i usunięcie poziomu kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl jako punktu odcięcia spowodowała, że HRS może być rozpoznany wcześniej, a co za tym idzie wcześniej powinno być wdrożone odpowiednie leczenie. Niewielki wzrost poziomu kreatyniny w przeciągu 48 godzin lub podwojenie jej wartości w ciągu 3 miesięcy sugeruje rozpoznanie i wdrożenie celowanego leczenia. Jak najszybsze rozpoczęcie terapii przynosi zdecydowanie lepsze efekty.

Kolejnym etapem po rozpoznaniu ostrego uszkodzenia nerek, jest diagnostyka różnicowa pomiędzy typami AKI, w tym:

- ostra martwica cewek nerkowych (ang. *acute tubular necrosis-acute kidney injury*, ATN-AKI),
- przednerkowa AKI - zwykle nie sprawia trudności diagnostycznych a leczeniem z wyboru jest odpowiednie wypełnienie łożyska, co najczęściej daje szybki efekt terapeutyczny,
- HRS-AKI,
- zanerkowa AKI - jest stosunkowo rzadkim rozpoznaniem i w większości sytuacji nie sprawia trudności diagnostycznych.

Największym wyzwaniem dla klinicysty jest diagnostyka różnicowa pomiędzy HRS-AKI i ATN-AKI. Trudnością diagnostyczną w tym wypadku jest dodatkowo fakt, iż kreatynina jest markerem filtracji kłębuszkowej, a nie ocenia uszkodzenia miąższu nerki, poprzez to na podstawie jej poziomu nie można rozróżnić uszkodzenia funkcjonalnego od strukturalnego ²⁸.

5.3. Epidemiologia

Epidemiologia HRS jest pochodną częstości występowania i przyczyny marskości wątroby, a w związku z tym w dużym stopniu zależy od czynników socjodemograficznych w danym regionie świata. W krajach rozwijających się wirusowe zapalenie wątroby jest nadal najczęstszą przyczyną niewydolności wątroby, a co za tym idzie HRS. Natomiast w krajach rozwiniętych częściej mamy do czynienia z polekowym czy toksycznym uszkodzeniem wątroby, jak choćby w przebiegu szkodliwego używania alkoholu oraz ze wzrastającym problemem NAFLD. Częstość występowania HRS u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby szacuje się na ok. 4%. Nadciśnienie wrotne, które jest odpowiedzialne za rozwój tego powikłania, powstaje najczęściej w przebiegu alkoholowego zapalenia wątroby, marskości czy przerzutów nowotworowych. U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, ryzyko rozwoju HRS rośnie wraz z czasem - w ciągu jednego roku wynosi 18%, natomiast po 5 latach sięga ok. 39% ²⁹. Ryzyko jest bezpośrednio związane z obecnością i stopniem hiponatremii oraz aktywnością reninową osocza. Również istotną rolę odgrywają czynniki, które mogą być mechanizmem spustowym, czyli mogą zapoczątkować szereg wydarzeń doprowadzających do wystąpienia HRS, jak choćby SBP. Nawet jedna trzecia chorych z SBP może rozwinąć HRS.

5.4. Patofizjologia

Powstawało wiele teorii dotyczących patogenezy HRS. Pierwsza z nich określana jako „underfilling”, czyli w przybliżeniu teorią „niedopełnienia”, zakładała, że zablokowanie przepływu żylnego w naczyniach wątrobowych oraz wzrost nadciśnienia wrotnego u pacjentów z marskością wątroby odpowiada za powstawanie wodobrzusza³⁰. Wg jej założeń w wyniku przesieku wody oraz sodu do jamy brzusznej dochodzi do spadku objętości krwi krążącej, czego efektem jest postępujące zatrzymanie wody i sodu w organizmie³¹. Zostało to podważone przez Liebermana i wsp. Zaobserwowali, że objętość krwi krążącej u pacjentów z marskością wątroby nie jest zmniejszona, a wręcz przeciwnie - jej objętość jest istotnie wyższa. Na bazie tych odkryć zaproponowali nową teorię powstawania wodobrzusza u pacjentów z marskością wątroby. Jest to tzw. hipoteza „overflow” czyli w przybliżeniu „przepełnienia”³². Według powyższej teorii wodobrzusze powstaje wtórnie do retencji wody oraz sodu w organizmie. W wyniku tych zmian, dochodzi do przepełnienia (ang. *overflow*) łożyska naczyniowego i rozwoju wodobrzusza wtórnie do hiperwolemii i nadciśnienia wrotnego. Schemat zatrzymywania wody i sodu w organizmie wówczas nie był jeszcze dokładnie zbadany, ale opisano go jako odruch wątrobowo-nerkowy, który wskazał na nerkowe mechanizmy odpowiedzialne za regulację wolemii.

5.4.1. Teoria obwodowej dylatacji naczyń tętniczych

Z biegiem lat powstała kolejna hipoteza dotycząca wodobrzusza oraz nerkowej retencji wody i sodu. Łączy w sobie elementy dwóch dotychczas wymienionych teorii. Zgodnie z tą hipotezą, zwaną teorią obwodowej dylatacji naczyń tętniczych (ang. *peripheral arterial vasodilation hypothesis*, PAVH), za zatrzymanie wody i sodu w organizmie pacjentów z marskością wątroby odpowiada wazodylatacja naczyń tętniczych³³. Rozszerzenie łożyska naczyniowego w krążeniu systemowym jest czynnikiem pierwotnie odpowiadającym za względne obniżenie objętości krwi krążącej. Względne, ponieważ sama objętość krwi się nie zmienia, zmienia się – powiększa – objętość kompartmentu wewnątrznaczyniowego. Koreluje to z pojęciem efektywnej objętości krwi tętniczej (ang. *effective arterial blood volume*, EABV). EABV odnosi się do relacji pomiędzy rzutem serca a obwodowym oporem naczyniowym. Oba te parametry odpowiadają za wypełnienie łożyska naczyniowego, a co za tym idzie za nerkową regulację wydalania sodu, gospodarki wodnej i w efekcie tworzenie się obrzęków.

Zgodnie z PAVH wazodylatacja naczyń tętniczych w krążeniu trzewnym zwiększa żylny przepływ w układzie wrotnym przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia

wrotnego. W ten sposób, pomimo podwyższonej aktywności endogennych substancji obkurczających naczynia, pojawia się niedociśnienie tętnicze spowodowane upośledzoną odpowiedzią naczyń na ich działanie ³⁴.

W początkowym stadium marskości wątroby uruchamiane są mechanizmy kompensacyjne, tak by zrównoważyć to „niedopełnienie” w łożysku naczyniowym, czyli obniżenie efektywnej objętości krwi krążącej. Jako pierwszy obserwowany jest wzrost rzutu serca w odpowiedzi na obniżone obciążenie następcze. Dodatkowo w celu „wypełnienia” łożyska naczyniowego dochodzi do zwiększenia objętości krwi krążącej poprzez uruchomienie mechanizmów nerkowych odpowiedzialnych za zatrzymanie wody i sodu w organizmie. Chorzy z marskością wątroby na tym etapie nie mają wodobrzusza, utrzymując dietę ze znormalizowanym poziomem sodu oraz nie wymagają stosowania diuretyków. Jest to okres skompensowanej marskości wątroby.

Jednocześnie wraz z postępem choroby wazodylatacja narasta, natomiast rzut serca osiąga swoje maksimum. Wszystko to prowadzi do obniżenia efektywnej objętości krwi krążącej a co za tym idzie do rozwoju hipotensji. W ramach mechanizmów kompensacyjnych dochodzi do dalszej aktywacji endogennych wazokonstryktorów, wzrostu aktywności: układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego oraz wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *antidiuretic hormone*, ADH). Wszystko to wpływa na dalsze zatrzymanie wody i sodu w organizmie, efektem czego jest wodobrzusze. Rozwój hiponatremii jest spowodowany przez nadmierną sekrecję ADH i upośledzone wydalanie wolnej wody z organizmu. Dochodzi do tzw. hiponatremii z rozcieńczenia i jest to oznaka bardziej zaawansowanej dysfunkcji układu krążenia. W zdekompensowanej marskości wciąż postępuje wazodylatacja krążenia trzewnego i, gdy osiągnie swój skrajny stan, dochodzi do intensywnego wewnątrznerkowego skurczu naczyniowego, który prowadzi do obniżonej perfuzji nerkowej, obniżenia filtracji kłębuszkowej i w efekcie rozwoju HRS ³⁴. Oporne na leczenie wodobrzusze, hiponatremia oraz HRS są ekstremalną i najcięższą manifestacją kliniczną powyższych procesów.

Przez wiele lat teoria PAVH tłumaczyła patofizjologię rozwoju HRS, definiowała postępowanie z pacjentami z tym rozpoznaniem. Uważano, iż jedynie korekta i zbilansowanie zaburzonych sił odpowiadających za dystrybucję płynów w organizmie oraz przeciwdziałanie odwodowej wazodylatacji w tętnicznym łożysku naczyniowym może przywrócić prawidłową efektywną objętość krwi krążącej ³⁵.

Pomimo zastosowanego leczenia, przeciwdziałającego mechanizmom takim jak wazodylatacja i odpowiednim wypełnieniu łożyska naczyniowego, wciąż odpowiedź na leczenie była niewystarczająca. Między innymi jest to jeden z powodów, dlaczego wciąż są poszukiwane dokładne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój tego potencjalnie śmiertelnego powikłania. Od czasu przedstawienia założenia PAVH pojawiły się liczne badania kliniczne, które podważały część z założeń tej teorii, bądź je rozwijały i uzupełniały.

Jednym z interesujących spostrzeżeń jest wpływ pozycji pacjenta. Rozszerzenie łożyska tętniczego zgodnie z teorią PAVH pojawia się wcześniej, zanim dojdzie do tworzenia się wodobrzusza, natomiast okazuje się, że powyższa wazodylatacja u pacjentów z marskością wątroby bez wodobrzusza, jest widoczna tylko u pacjenta leżącego na plecach³⁶. Co więcej brak jest dowodów na to, by u pacjentów leżących dochodziło do „niedopełnienia” łożyska naczyniowego (ang. *underfilling*), gdyż reninowa aktywność osocza w tej sytuacji jest zahamowana, natomiast diureza wzmożona^{37,38}. Retencja sodu jest również mocniej wyrażona u pacjentów w pozycji stojącej, czyli w momencie, gdy nie jest obserwowana wazodylatacja. Na podstawie powyższych obserwacji można wywnioskować, że jeszcze przed wystąpieniem wodobrzusza do retencji sodu dochodzi u pacjenta spionizowanego, natomiast pozycja leżąca predysponuje do redystrybucji objętości krwi krążącej.

Według teorii PAVH wazodylatacja łożyska trzewnego oraz aktywacja wydzielania wazokonstryktorów to mechanizmy, które postępują wraz z przebiegiem choroby. Kilka obserwacji kwestionuje jednak powyższe założenie. Po pierwsze retencji sodu w organizmie na początku rozwoju wodobrzusza zwykle towarzyszą prawidłowe wartości: osoczowej aktywności reniny (ang. *plasma renin activity*, PRA), poziomu aldosteronu i norepinefryny. Po drugie, nie pojawiają się istotne różnice w PRA czy poziomie osoczym norepinefryny, pomiędzy pacjentami z długotrwałym wodobrzuszem z lub bez hiponatremii czy tymi z HRS. Sugeruje to, iż również inne czynniki poza wazodylatacją odpowiadają za upośledzenie funkcji nerek³⁴. Zgodnie z założeniami teorii PAVH, za dysfunkcję krążenia odpowiada wyłącznie rozszerzenie trzewnego łożyska naczyniowego. Jest to kolejny elementem tej teorii, który został podważony. Rzut serca, na początku tworzenia się wodobrzusza istotnie wzrasta, by w późniejszym okresie, wraz z postępowaniem marskości, stopniowo się obniżać. Natomiast niejednokrotnie pozostaje prawidłowy u pacjentów z HRS-CKD lub jak dawniej określano HRS typu 2. Oznacza to, iż na dysfunkcję krążenia wpływa zarówno

postępująca wazodylatacja łożyska krążenia trzewnego, ale również upośledzona funkcja mięśnia sercowego^{39,40}.

5.4.2. Hipoteza uogólnionej reakcji zapalnej

Niewydolność innych narządów jest częstym zjawiskiem u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby. Mechanizm powstawania niewydolności wielonarządowej jest złożony i nie do końca poznany, ale najprawdopodobniej zapalenie oraz stres oksydacyjny odgrywają tu istotną rolę. Rozpoznanie HRS-AKI (dawniej HRS typu 1) jest bardzo często poprzedzone infekcją u pacjenta z marskością wątroby. Nasilenie HRS-AKI koreluje ze stopniem odpowiedzi zapalnej. Po raz kolejny jest to argument przemawiający za tym, iż teoria PAVH nie w pełni opisuje patofizjologię HRS, a zapalenie może być istotnym elementem patogennym niewydolności narządów u pacjentów z marskością wątroby, w tym AKI. Uogólniony stan zapalny w organizmie u chorego może również odpowiadać za zespół wątrobowo-płucny (ang. *hepatopulmonary syndrom*, HPS) spowodowany wewnątrzplucną wazodylatacją oraz funkcjonalnymi i anatomicznymi przetokami. Upośledzenie funkcji skurczowej mięśnia sercowego (kardiomiopatia), które ma swój udział w rozwoju HRS jako element niewydolności krążenia, jest wywołane oraz nasilone przez reakcje zapalną w organizmie.

Zgodnie z najnowszą teorią opisującą patofizjologię HRS, odpowiedzialna za rozwój tego zespołu jest nie tylko niewydolność krążenia, ale również uogólniona reakcja zapalna (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS)^{28,34}. Duże wieloośrodkowe badanie wykazało, iż rozpoznanie SIRS, niezależnie czy związane z infekcją czy nie, było niezależnym czynnikiem rokowniczym śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby i towarzyszącym jej AKI. Okazuje się, że nawet 59% pacjentów z marskością wątroby i HRS rozwija SIRS, a 50% pacjentów, u których doszło do rozwinięcia HRS na podłożu SIRS, miało infekcję⁴¹.

Jednym z głównych mechanizmów, w przebiegu którego dochodzi do rozwoju reakcji zapalnej jest translokacja bakterii i/lub elementów bakterii tzw. wzorów molekularnych związanych z patogenem (ang. *pathogen-associated molecular pattern*, PAMP). Do przemieszczania ich dochodzi ze światła przewodu pokarmowego^{42,43}. Żywe bakterie po przeniknięciu w obręb ściany jelitowej zwykle są wychwytywane przez układ immunologiczny, natomiast PAMP są uwalniane do krążenia systemowego. Łączą się one ze swoimi receptorami w tkance chłonnej jelita i węzłach chłonnych krezkowych. W kolejnym etapie dochodzi do ekspresji genów odpowiedzialnych za wywołanie reakcji zapalnej. Powstaje endogenna, tzw. „sterylna” czyli nie powiązana bezpośrednio z

infekcją, uogólniona reakcja zapalna. Jest to szczególnie częste zjawisko u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby. Ma również istotną rolę w patomechanizmie ACLF. Translokacja bakteryjna jest powikłaniem nadciśnienia wrotnego oraz głównym mechanizmem, poprzez który dochodzi do niewydolności krążenia przyczyniającego się do rozwoju HRS. Odpowiada ponadto za patofizjologię SBP czy też innych, częstych infekcji u pacjentów z marskością wątroby ⁴³.

Kolejny mechanizm, który może wywołać SIRS, jest pochodzenia endogennego i jest związany z ostrym zapaleniem wewnątrzwątrobowym. Jest to również typ „sterylnego” zapalenia. Ostatecznie za wywołanie SIRS może odpowiadać infekcja bakteryjna – egzogenna. Odpowiedź układu immunologicznego na infekcję u pacjentów z marskością wątroby przebiega odmiennie niż u zdrowych ludzi. Reakcja zapalna czy inne prozapalne bodźce jest często mocniej wyrażona. Jest to istotny aspekt marskości wątroby, gdzie infekcje są częstym zjawiskiem, a wzmożona odpowiedź zapalna predysponuje do wystąpienia lub zaostrzenia encefalopatii wątrobowej, HRS-AKI, ACLF czy nawet śmierci.

5.4.3. Rola dysbiozy i translokacji bakteryjnej

W zdrowym organizmie bakterie oraz inne organizmy flory jelitowej koegzystują w swoistej homeostazie z gospodarzem. Jakikolwiek zaburzenie tego stanu może doprowadzić do zaburzeń ilościowych (przerost) lub jakościowych zmian w składzie mikrobioty (dysbioza). W przypadku marskości wątroby dochodzi zarówno do rozrostu bakteryjnego jak i dysbiozy, spowodowanej rozwojem potencjalnie patogennych bakterii przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby bakterii naturalnie występującej flory jelitowej. Wpływ na to ma kilka czynników:

- upośledzona perystaltyka i praca przewodu pokarmowego,
- zmniejszona produkcja i upośledzony przepływ żółci,
- zaburzone wydzielanie kwasu żołądkowego,
- upośledzone wydzielanie IgA oraz czynników przeciwbakteryjnych.

Zaburzenia w obrębie flory bakteryjnej dotyczą całej długości przewodu pokarmowego zaczynając od jamy ustnej do jelita grubego.

Kolejnym istotnym elementem związanym z florą bakteryjną jest upośledzona szczelność bariery jelitowej u pacjentów z marskością wątroby. Może to prowadzić do translokacji bakteryjnej oraz wystąpienia endotoksemii. Dysbioza dodatkowo może przyczyniać się do rozwoju stanu zapalnego w jelicie jak i w całym organizmie.

Natomiast stan zapalny w obrębie jelita może dodatkowo nasilać przepuszczalność bariery jelitowej. U pacjentów z marskością wątroby upośledzona jest funkcja układu odpornościowego, w tym w obrębie przewodu pokarmowego, i jest to kolejny element, który może nasilać translokację bakteryjną i przyczyniać się do wystąpienia SIRS. Stosowanie dekontaminacji przewodu pokarmowego z zastosowaniem antybiotyków redukuje endotoksemię oraz ciężkość choroby wątroby^{44,45}.

Co istotne pacjenci z uszkodzeniem wątroby jeszcze przed okresem marskości mają upośledzoną barierę jelitową. Natomiast translokacja żywych bakterii jest znakiem charakterystycznym dla marskości, a w szczególności w okresie dekompensacji, do której może się też przyczynić.

U pacjentów z marskością wątroby dochodzi do ciągłej stymulacji układu immunologicznego poprzez bakterie czy PAMP, które kumulują się w krążeniu systemowym. Dodatkowo molekuly uwalniane z uszkodzonej tkanki wątrobowej, również aktywują receptory odpowiadające za odpowiedź prozapalną. W ten sposób dochodzi do nadmiernej stymulacji układu immunologicznego, w wyniku czego wzrasta osoczowe stężenie cytokin prozapalnych takich jak: IL-6, TNF- α czy NO. Część z tych molekuł, a w szczególności TNF- α , dodatkowo wpływa na zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, pogłębiając jeszcze bardziej ryzyko translokacji bakterii i PAMP⁴³. Dekontaminacja jelit z zastosowaniem antybiotyków może spowodować zmniejszenie liczby aktywowanych komórek immunologicznych, a co za tym idzie liczbę produkowanych przez nie cytokin prozapalnych. Jednocześnie warto zapamiętać jest to, iż bakterie jelitowe nie zawsze mają negatywny wpływ na organizm, a często wręcz przeciwnie. Jelitowa mikrobiota w stanie homeostazy, wywiera korzystny wpływ na organizm i ma funkcję ochronną, także u pacjentów z przewlekłą chorobą czy marskością wątroby.

5.4.4. Zespół wątrobowo-nerkowy jako patologia czynnościowa

Przez wiele lat uważano, że HRS jest tylko czynnościowym zaburzeniem funkcji nerek, bez współistniejących zmian strukturalnych. Teoria ta opierała się na kilku dogmatach. Po pierwsze w badaniach histopatologicznych wykonywanych *post mortem* nie były widoczne istotne zmiany strukturalne w budowie nerek u pacjentów z marskością wątroby i HRS. Co więcej w klasycznym obrazie HRS można było zauważyć istotną, ale jednocześnie odwracalną wazokonstrykcję w naczyniach wewnątrznerkowych. Kolejnym argumentem przemawiającym za czysto czynnościową dysfunkcją nerek było to, iż sama transplantacja wątroby (ang. *orthotopic liver transplantation*, OLTx) jako

leczenie wystarczała, by przywrócić prawidłową funkcję nerek po zabiegu oraz to, iż nerki pobrane od zmarłego pacjenta z marskością i HRS mogły być skutecznie przeszczepione pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek o innej etiologii ²⁵.

Na potwierdzenie powyższej teorii, celem rozpoznania HRS należy wykluczyć wszystkie elementy, które mogą odpowiadać za uszkodzenie nerek takie jak: wstrząs septyczny, uszkodzenie polekowe, bądź istniejącą już patologię miąższową, o której może świadczyć obecność krwimoczu, istotny białkomocz czy zmiany w obrazie ultrasonograficznym nerek. W świetle najnowszych doniesień okazuje się, że konieczność wykluczenia uszkodzenia miąższu nerek przed rozpoznaniem HRS jest coraz częściej kwestionowana. Po przeanalizowaniu wyników biopsji nerek u pacjentów z rozpoznaniem marskości wątroby i towarzyszącym uszkodzeniem nerek, obraz histologiczny oraz kliniczny często znacząco od siebie odbiega. Nieobecność istotnej proteinurii czy hematurii nie wyklucza obecności zmian w obrębie miąższu nerek ^{46,47}. Kolejnym dowodem, kwestionującym tę teorię są wyniki badań analizujące nowe biomarkery uszkodzenia cewek nerkowych, które mogą być użyte w celu różnicowania różnych typów AKI, a w szczególności różnicowanie HRS z ATN. Jednym z takich markerów jest NGAL (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), którego wysokie stężenie w moczu towarzyszy ATN. W przypadku HRS również jego stężenie jest zwiększone, ale nie tak znacznie jak w przypadku ATN, ale jednocześnie bardziej niż u pacjentów z przednerkowym AKI.

Co więcej na zmiany w obrębie struktury nerek wpływa aktywacja prozapalnych cytokin czy również cholestaza, gdzie dochodzi do bezpośredniego uszkodzenia cewek nerkowych poprzez sole żółciowe ⁴⁸.

Biorąc pod uwagę wymienione powyżej dowody, teoria, iż HRS jest niewydolnością nerek o czysto funkcjonalnym podłożu wydaje się nieuzasadniona. Bardziej adekwatne wydaje się stwierdzenie, że w obrębie HRS zawiera się spektrum różnych mechanizmów uszkodzenia nerek, przeważnie jest ono funkcjonalne i/lub powiązane z pewnego stopnia uszkodzeniem miąższu nerek. Nowe spojrzenie na patofizjologię HRS oraz między innymi rola i wpływ uogólnionej reakcji zapalnej na patofizjologię tego zespołu może tłumaczyć tak częsty brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem wazokonstryktorów, w szczególności u chorych z ACLF. Taka redefinicja patofizjologii HRS ma implikacje terapeutyczne oraz rokownicze.

Patogeneza i patofizjologia HRS jest bardzo złożona i uwzględnia dysfunkcję w obrębie krążenia, na którą składa się układowa wazodylatacja oraz nieadekwatny rzut

serca, dysfunkcja w obrębie mikrokrążenia, bezpośrednie uszkodzenie cewek oraz zmiany wywołane poprzez aktywację układu immunologicznego przez PAMP i wywołanie SIRS.

5.5. Leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego

Pierwszym krokiem, który powinien być wdrożony już w momencie wysunięcia podejrzenia AKI u pacjentów z marskością wątroby jest odstawienie wszelkich leków o potencjalnie nefrotoksycznym działaniu (w tym diuretyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych itp.) oraz wypełnienie łożyska naczyniowego z użyciem krystaloidów.

Opierając się na współczesnej literaturze jest kilka opcji terapeutycznych HRS. Można je podzielić na 4 główne grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby:

- leczenie i prewencja farmakologiczna,
- TIPS (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*),
- dializa albuminowa,
- transplantacja wątroby.

W przypadku HRS leczeniem z wyboru o największej skuteczności jest transplantacja wątroby ⁴⁹. Niestety wysoka śmiertelność jaka towarzyszy HRS oraz ograniczony dostęp do narządów powoduje, że potrzebne są terapie, które pozwolą odwrócić lub zatrzymać rozwój HRS i poprawić stan pacjenta, tak by mógł doczekać do czasu przeszczepienia narządu ⁴⁹.

Odkąd wprowadzono definicję HRS, poszukiwano różnych metod leczenia w oparciu o jego patofizjologię. Część z nich to terapie farmakologiczne (zachowawcze), część ma formę bardziej inwazyjną. Teoria PAVH przyczyniła się mocno do zmiany spojrzenia na patofizjologię, ale zmieniła też podejście i postępowanie z pacjentami z marskością wątroby. Zapoczątkowała inne spojrzenie na leczenie, a pierwszym jej efektem była zmiana postępowania z pacjentem podczas wykonywania wielkoobjętościowych paracentez, które wielokrotnie kończyły się pogorszeniem stanu chorego związanego z niewydolnością krążenia. Jest to tzw. niewydolność krążenia indukowana paracentezą (ang. *paracetensis induced circulatory dysfunction*, PICD) ⁵⁰. Stosowanie ludzkich albumin celem wypełnienia łożyska naczyniowego istotnie zmniejszyło częstość występowania PICD i jej powikłań takich jak hiponatremia oraz znacząco zredukowało śmiertelność.

Kolejnym postępowaniem, które wdrożono w oparciu o PAVH, była prewencja wystąpienia HRS-AKI, które często rozwijało się jako powikłanie SBP. Zastosowanie antybiotykoterapii w skojarzeniu z wlewem albumin spowodowało, iż częstość występowania HRS-AKI oraz jego śmiertelność obniżyła się o 60% w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali wyłącznie antybiotyki ⁵¹.

PAVH ma również wpływ na sposób leczenia HRS. Zastosowanie leków wazokonstrykcyjnych (najczęściej terlipresyny) oraz wlewu albuminy pozwala osiągnąć poprawę funkcji nerek, w zależności od badań 40 - 60% pacjentów. Zagadnienia farmakoterapii, a w szczególności jej wyboru oraz sposobu stosowania leków wazopresyjnych zostanie szerzej omówiony poniżej.

5.5.1. Leczenie farmakologiczne

Aż do 1999 roku rokowanie pacjentów z marskością wątroby powikłanej HRS było bardzo poważne, śmiertelność według niektórych doniesień sięgała aż 100% a średni czas przeżycia wynosił dwa tygodnie od postawienia rozpoznania HRS ²⁰.

Obecnie dostępne i sprawdzone formy leczenia farmakologicznego to:

- analog wazopresyny – terlipresyna,
- agoniści receptorów alfa-adrenergicznych: noradrenalina i midodryna,
- analogi somatostatyny – oktreotyd.

Terlipresyna w połączeniu z wlewem albuminy jest aktualnie uznawana jako leczenie pierwszego wyboru przy rozpoznaniu HRS. Wiele różnych konfiguracji terapeutycznych z zastosowaniem powyższych leków zostało przebadanych i ze sobą porównanych celem znalezienia najskuteczniejszego leku obarczonego najmniejszą liczbą powikłań a równocześnie szeroko dostępnego i prostego w użyciu.

5.5.1.1. Albumina ludzka

U zdrowych osób albumina stanowi ok. 50% białek osocza a jej prawidłowe stężenie wynosi 3,5-5,0 mg/dl. Jej stężenie w osoczu mówi tylko o jej zawartości, czyli o stosunku produkcji do metabolizmu i redystrybucji, natomiast nie uwzględnia jej funkcjonalności. Albumina syntetyzowana jest w komórce wątrobowej, skąd wydzielana jest do przestrzeni wrotnej i dalej do krążenia. W osoczu pozostaje jedynie około 30-40% całej albuminy, reszta przechodzi do przestrzeni śródmiąższowej z prędkością ok. 4-5% na godzinę, skąd poprzez układ limfatyczny powraca do krążenia. Okres półtrwania wynosi około 14-18 dni. Główną funkcją fizjologiczną jaką wywiera jest utrzymanie

odpowiedniego ciśnienia onkotycznego w naczyniach – odpowiada za utrzymanie go w aż ok. 80%. Warto też dodać, że cząsteczka albuminy ludzkiej jest ujemnie naładowana przez co spełnia ważną rolę fizjologicznego buforu.

Pierwszym najbardziej oczywistym efektem stosowania albuminy ludzkiej jest jej wpływ na wypełnienie łożyska naczyniowego. Natomiast coraz więcej badań z zakresu między innymi intensywnej terapii kwestionuje przewagę albuminy nad innymi koloidami lub nawet krystaloidami w przypadku zastosowania jej jako elementu płynoterapii. Poza swoimi właściwościami jako koloidu ma również wiele innych funkcji w organizmie, które w przypadku marskości wątroby, niewydolności syntetycznej narządu oraz hipoalbuminemii są istotnie zaburzone. Ze względu na mnogość biologicznych funkcji jakie pełni powinna być traktowana jako lek a nie tylko element resuscytacji płynowej ⁵².

Kolejną istotną funkcją albuminy jest jej funkcja transportowa, między innymi dla hormonów tarczycy i steroidowych, kwasów tłuszczowych, niezwiązanej bilirubiny oraz różnych leków. Może też wiązać metale takie jak choćby miedź, żelazo czy cynk. Albuminy są w stanie wiązać i inaktywować endotoksyny bakteryjne, czy też cytotoksyczne substancje wydzielane podczas reakcji zapalnej jak wolne rodniki (ang. *reactive oxygen species*, ROS) czy NO. Po połączeniu z NO powstaje nitroalbumina, które może wpływać na zmniejszenie agregacji płytek krwi oraz może działać jako wazodylator. Albuminy mają też swój udział w krzepnięciu krwi. Hipoalbuminemia może prowadzić w związku z powyższym do zwiększonej agregacji trombocytów. Dodatkowo odpowiada za transport antytrombiny oraz kofaktora II heparyny. Obie te substancje mają działanie antykoagulacyjne poprzez hamowanie tworzenia trombiny. Wszystko to składa się na gotowość prozakrzepową u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby oraz z towarzyszącym AKI ⁵².

Wlew albuminy może też wpływać na stabilizację śródbłonnków poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego, modulując odpowiedź zapalną oraz wpływając na zmniejszone przyleganie neutrofilii do komórek śródbłonka. Poprzez interakcję ze śródbłonkiem albuminy również wpływają na poprawę szczelności naczyń i ich mniejszą przepuszczalność.

Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. *The European Association for the Study of the Liver*, EASL) wydało zalecenia dotyczące stosowania wlewu albuminy ludzkiej w następujących przypadkach:

- HRS,
- substytucja podczas wykonywania wielkoobjętościowych paracentez (ang. *large volume paracentesis*, LVP),
- SBP.

Dawkowanie albuminy ludzkiej w tych sytuacjach klinicznych przedstawia **Tabela 3**.

Wskazanie	Dawka
LVP (paracenteza >5 l objętości)	8 g/l płynu >5l
SBP	Dzień 1: 1,5 g/kg m.c. Dzień 3: 1 g/kg m.c.
HRS-AKI	1 g/kg m.c. pierwszego dnia (max. 100 g) Następnie 20-40 g/dzień

Tabela 3. Dawkowanie albuminy ludzkiej w różnych sytuacjach klinicznych.

5.5.1.2. Leki wazopresyjne

Celem leczenia z zastosowaniem leków obkurczających naczynia jest przeciwdziałanie plegii naczyniowej i poprawa perfuzji nerkowej. Efekt ten zwykle jest osiągnięty łącznie ze wzrostem średniego ciśnienia tętniczego (ang. *mean arterial pressure*, MAP). Analiza 21 badań klinicznych wykazała, że u pacjentów z HRS wzrost MAP silnie korelował ze spadkiem poziomu kreatyniny, ale jednocześnie nie wpływał na wzrost diurezy⁵³. Niezależnie od zastosowanego leku wazokonstrykcyjnego podwyższenie MAP przynosi korzystne efekty, dlatego obranie za cel wzrostu MAP o min. 10-15 mmHg przynosi lepsze rezultaty. Kolejnym progiem tzw. „nerkowym” jest poziom MAP >65 mmHg. Każdy spadek wartości ciśnienia tętniczego poniżej tej wartości wiąże się z potencjalnym ryzykiem hipoperfuzji i uszkodzenia nerek.

5.5.1.2.1. Terlipresyna

Jest syntetycznym analogiem ADH - wazopresyny. Jej działanie jest zdecydowanie silniejsze na naczyniowe receptory (V1) niż nerkowe receptory dla wazopresyny (V2). Znaczna ilość receptorów V1 znajduje się w naczyniach trzewnych, powodując silniejszą wazokonstrykcję w obrębie naczyń krążenia trzewnego niż w obrębie unaczynienia nerek czy innych narządów²⁰. Zmniejsza ona napływ krwi do obszaru trzewnego, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę i obniżenie ciśnienia wrotnego. Dodatkowo poprzez zwężenie naczyń krwionośnych

wywiera działanie przeciwkrwotoczne. Między innymi dlatego terlipresynę pierwotnie zarejestrowano w leczeniu ostrego krwawienia żyłkowego. Pierwsze badania mówiące o stosowaniu i potencjalnej skuteczności analogów wazopresyny u pacjentów z marskością wątroby i dysfunkcją nerek opublikowano na początku lat '90⁵⁴.

Terlipresyna z kilku powodów nie jest powszechnie stosowana. Są to:

- ograniczona dostępność w USA - lek niedopuszczony przez FDA do stosowania,
- wysoka cena rynkowa,
- możliwość wystąpienia licznych działań ubocznych, które mogą powodować wstrzymanie terapii.

Do tej pory najczęściej stosowaną formą podaży terlipresyny są bolusy, podawane co 4-6 godzin. Natomiast badania uwzględniające farmakodynamikę tego leku podają, że efekt wazokonstrykcyjny terlipresyny wywierany w krążeniu wrotnym utrzymuje się przez okres krótszy niż 4 godziny⁵⁵. Jak pokazują coraz liczniejsze badania, stosowanie tego leku we wlewie ciągłym, a nie w bolusach, pozwala zmniejszyć jego dawkę dobową oraz zmniejszyć częstość występowania działań ubocznych przy zachowaniu takiego samego efektu terapeutycznego leczenia HRS^{23,49,56}.

5.5.1.2.2. Norepinefryna

Norepinefryna jest syntetyczną aminą o działaniu sympatykomimetycznym. Jest agonistą receptorów alfa- i beta-adrenergicznych, przy czym największy efekt wywołuje poprzez działanie na receptory alfa₁-adrenergiczne. Wywiera głównie efekt wazokonstrykcyjny – odpowiada za skurcz naczyń tętniczych oraz żylnych, w tym krążenia trzewnego. Poprzez zwiększenie oporu obwodowego podnosi średnie ciśnienie tętnicze i poprawia perfuzję nerek. W większych dawkach może doprowadzić do nasilonego, uogólnionego skurczu naczyń oraz w efekcie tego hipoperfuzji narządowej. W mniejszym stopniu wpływa również na receptory beta₁ w mięśniu sercowym. Nie wpływa na zmniejszenie przepływu wieńcowego, ale zwiększa zapotrzebowanie metaboliczne mięśnia sercowego. Jest lekiem szeroko stosowanym pod postacią ciągłego wlewu dożylnego w ramach oddziałów intensywnej terapii celem leczenia wstrząsu i niewydolności krążenia o różnej etiologii. Przy przedłużonym stosowaniu wymaga obecności dościa centralnego, gdyż może doprowadzić do martwicy skóry i tkanek w okolicy dościa obwodowego. Każdorazowo wymaga rozszerzonego monitorowania pod postacią ciągłego EKG oraz ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego. Najczęstsze powikłania stosowania wlewu norepinefryny są związane z wielkością dawki i nasileniem

skurczu naczyń obwodowych. W szczególności narażone są dystalne części palców, do martwicy włącznie, może również wywołać niedokrwienie jelit. Dodatkowo może dochodzić do zaburzeń rytmu serca.

5.5.1.2.3. Midodryna i oktreotydy

W przypadku, gdy zarówno terlipresyna jak i noradrenalina nie są dostępne można rozważyć zastosowanie oktreotydy oraz midodryny. Efekt terapeutyczny zastosowania tych dwóch leków jest zdecydowanie gorszy niż w przypadku terlipresyny. Midodryna działa poprzez obwodowe receptory alfa-adrenergiczne, wywołując wazokonstrykcję w krążeniu systemowym. W ten sposób wpływa na poprawę efektywnej objętości krwi krążącej i dzięki temu poprawia przepływ nerkowy. Stosowanie midodryny jako leku w formie doustnej bądź podskórnej wydawało się być bardzo interesującą alternatywą ze względu na jego prostotę użycia. Lek ten może być podawany poza oddziałem intensywnej terapii/intensywnego nadzoru i wykazuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

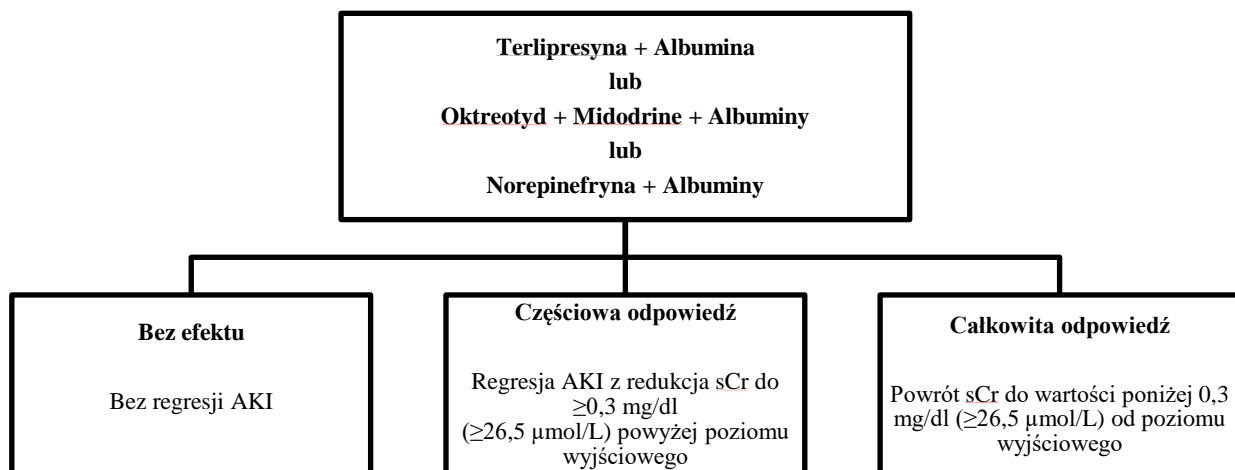
Oktreotydy jest długodziałającym analogiem somatostatyny. Powoduje hamowanie wydzielania hormonów działających naczyniorozszerzająco, co za tym idzie zmniejsza rozszerzenie trzewnego łóżyska naczyniowego, czyli przeciwdziała nasilonej wazodylatacji. Oktreotydy hamuje również wydzielanie hormonu wzrostu i serotoniny, jest inhibitorem glukagonu i insuliny. Jest to lek stosowany w wielu wskazaniach w tym m.in. przy krwawieniach z żyłaków przełyku.

Zastosowanie osobno midodryny i oktreotydy nie wpływa na poprawę funkcji nerek u chorych z HRS ⁵⁷. Jednak ich połączenie oraz dodanie albuminy mogą już wywołać korzystny efekt. Pomimo tego, iż badań dowodzących skuteczności tej terapii jest niewiele, jest to jedna z opcji leczenia dość szeroko stosowana w USA ze względu na brak rejestracji dla terlipresyny.

Najefektywniejszym leczeniem farmakologicznym jest zastosowanie wazokonstryktorów w połączeniu z wlewem albuminy. Przy czym zarówno terlipresyna jak i norepinefryna wykazują lepszą skuteczność od zastosowania midodryny z oktreotydem. W badaniu przeprowadzonym przez Cavallin i wsp. odpowiedź częściową lub całkowitą na zastosowane leczenie farmakologiczne HRS uzyskano u 70,4% chorych leczonych terlipresyną i albuminą, natomiast tylko u 28,6% chorych otrzymujących midodrynę/oktreotydy/albuminę ⁴⁹.

Po wdrożeniu odpowiedniego oraz dostępnego leczenia chorzy powinni mieć systematycznie ocenianą odpowiedź na zastosowaną terapię (**Rycina 3**), celem ewentualnej modyfikacji lub zakończenia terapii.

PRZYKŁADOWY SCHEMAT LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO HRS



Rycina 3. Ocena odpowiedzi na leczenie farmakologiczne HRS - schemat

Dawkowanie leków wazokonstrykcyjnych:

- Terlipresyna: bolus 0,5-1mg i.v. co 4-6 h; można dawkę zwiększyć do 2 mg co 4-6 h, jeżeli wystąpi redukcja poziomu sCr o mniej niż 25% po 3 dniach leczenia; max czas leczenia terlipresyną: 14 dni przy braku efektu leczenia.
- Oktreotyd: 100-200 ug s.c co 8h
- Midodryna: 7,5 do 12,5 mg p.o. co 8h
- Norepinefryna: wlew ciągły dostosowany tak aby uzyskać wzrost MAP o 10 mmHg
- Albuminy: bolus przez pierwsze dwa dni 1g/kg/d; następnie 20-40g i.v.

Leczenie u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 4 dniach od wdrożenia leczenia farmakologicznego powinno zostać przerwane, a kontynuowane jedynie u chorych u których uzyskano choć częściową odpowiedź.

5.5.2. Leczenie niefarmakologiczne

5.5.2.1. Przeszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe

Jedną z alternatywnych metod leczenia niefarmakologicznego HRS jest wykonanie zabiegu przeszyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS). Jest to małoinwazyjna procedura, pozwalająca na obniżenie ciśnienia w układzie wrotnym, pierwotnie dedykowana pacjentom z marskością wątroby krwawiących z żyłaków żołądka i/lub przełyku, u których leczenie endoskopowe oraz farmakologiczne nie przyniosło pożądanych efektów. Procedura wykonywana jest przez radiologów interwencyjnych. Z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną zakładany jest stent w obrębie miększu wątroby, który łączy żyłę wrotną z żyłą wątrobową. Wykonanie TIPS dzięki wytworzeniu kanału omijającego marską wątrobę, w której mamy do czynienia ze znacznie podwyższonym efektywnym oporem naczyniowym, pozwala istotnie zredukować ciśnienie wrotne. Część z krwi z łożyska trzewnego jest bezpośrednio kierowana do krążenia systemowego z pominięciem wątroby. Wykonanie zabiegu TIPS pozwala też obniżyć filtrację w jamie otrzewnej do poziomu, który może być zdrenowany przez układ limfatyczny. TIPS z założenia jest przeciwwskazany u pacjentów z zespołem HRS-AKI (HRS typu 1) w trakcie leczenia. Jednakże wykazano, iż może on redukować ryzyko wystąpienia HRS u pacjentów z marskością wątroby i opornym na leczenie wodobrzuszem. Włoskie Towarzystwo Hepatologiczne (wł. *Associazione Italiana Studio Del Fegato*, AISF) sugeruje, iż TIPS powinien być wykonywany u pacjentów z HRS typu 2 z towarzyszącym opornym na leczenie lub nawracającym wodobrzuszem, ale nie jest zalecane u nie wyselekcjonowanych odpowiednio pacjentów z HRS typu 1⁵⁸. Podobnie zgodnie z wytycznymi niemieckimi GASL (ang. *The German Association of the Study of Liver*) TIPS jest zalecane jako leczenie z wyboru u pacjentów z opornym na leczenie wodobrzuszem z lub bez rozpoznanego HRS. Wytyczne EASL stanowią, iż wykonanie TIPS może wpłynąć korzystnie na funkcję nerek, natomiast ilość dostępnych dowodów jest niewystarczająca by móc jednoznacznie zarekomendować TIPS w leczeniu HRS typu 1 czy HRS typu 2⁵⁹. Amerykańskie Towarzystwo Hepatologiczne (ang. *American Association for the Study of Liver Diseases* AASLD) podaje, iż TIPS jest wciąż eksperymentalnym postępowaniem u pacjentów z HRS i sugeruje potrzebę wykonania większej ilości badań klinicznych przed wydaniem bardziej jednoznacznych rekomendacji⁶⁰.

HRS typu 1 (HRS-AKI) jest zdecydowanie rzadszym powikłaniem niż HRS typu 2. Jest tylko kilka badań mówiących o zastosowaniu TIPS u pacjentów z HRS-AKI. Wielu pacjentów z napiętym, opornym na leczenie wodobrzuszem ma również HRS typu 2, stąd liczba badań w tej grupie chorych jest dużo większa. W tym przypadku częściej wskazaniem do założenia TIPS było wodobrzusze a nie HRS. Natomiast korzystne efekty po wykonaniu tej procedury mogą obejmować nie tylko leczenie wodobrzusza, ale również poprawę funkcji nerek. Już po ok. 4 tygodniach od założenia TIPS wydalanie sodu z moczem oraz poziom kreatyniny w osoczu poprawiają się. Towarzyszy temu wzrost objętości wydalanego moczu, wzrost filtracji kłębuszkowej oraz normalizacja stężenia sodu w osoczu. Obniża się aktywność układów wazokonstrykcyjnych oraz antynatriuretycznych takich jak: renina-angiotensyna-aldosteron, sympatycznego układu nerwowego oraz układu arginina-wazopresyna. Dochodzi do polepszenia krążenia nerkowego²⁰. Skuteczność TIPS potwierdzono również u pacjentów z marskością wątroby i z już istniejącą patologią miąższową nerek.

Opisywane są efekty niepożądane i skutki uboczne związane z wytworzeniem TIPS. Mogą one wystąpić bezpośrednio w trakcie wykonywania procedury, jak krwawienie czy uszkodzenie sąsiadujących narządów oraz w czasie odległym i być związane z samym TIPS jak zwężenie stentu czy związane z wytworzeniem nowego połączenia omijającego. U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby należy z dużą ostrożnością kwalifikować do tego typu zabiegu, ponieważ w tej grupie chorych istotnie wzrasta ryzyko pogorszenia funkcji narządu, dekompensacji oraz zaostrzenia encefalopatii wątrobowej. Efekt kliniczny wykonania TIPS rozwija się stosunkowo powoli i tylko część chorych odniesie korzyści. Natomiast może on być dobrą alternatywą w leczeniu pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne i wówczas TIPS może być alternatywną opcją leczenia i szansą na wydłużenie przeżycia lub jako terapia pomostowa do czasu OLTx.

5.5.2.2. Terapia nerkozastępcza

W związku ze znaczącym postępem medycyny i rozwojem technik leczenia nerkozastępczego śmiertelność z powodu AKI obecnie gwałtownie spadła. Jest to związane z polepszeniem diagnostyki, tak laboratoryjnej jak i obrazowej oraz przede wszystkim z coraz lepszymi metodami prowadzenia terapii nerkozastępczej z uwzględnieniem hemodializy przerywanej (ang. *hemodialysis*, HD) czy ciągłej żyłno-żyłnej hemodializy (ang. *continuous venovenous hemodialysis*, CVVHD).

Wdrożenie terapii nerkozastępczej (ang. *renal replacement therapy*, RRT) poprawia krótkoterminowe przeżycie u chorych z rozpoznaniem ciężkiego AKI jako terapia pomostowa do dalszego leczenia lub u chorych, którzy mają nagłą, ale odwracalną przyczynę dekompensacji. U pacjentów z rozpoznaniem HRS-AKI, którzy nie są potencjalnymi kandydatami do OLTx z powodu ciężkiego stanu ogólnego, licznych chorób przewlekłych bądź niespełniających kryteriów kwalifikacji jest to temat kontrowersyjny. Natomiast u pacjentów kwalifikowanych do OLTx lub oczekujących na liście biorców, którzy nie odpowiedzieli na leczenie farmakologiczne, bądź nie są kandydatami do wykonania TIPS, lub ta terapia nie przyniosła spodziewanego efektu, zastosowanie terapii nerkozastępczej do czasu transplantacji jest odpowiednim rozwiązaniem.

Chorzy wymagający terapii nerkozastępczej należą do grupy najcięższej chorujących pacjentów spośród tych z marskością wątroby. Terapia nerkozastępcza sama w sobie niesie ryzyko ostrych powikłań:

- związanych z techniką zakładania cewnika dializacyjnego i jego obecnością: nakłucie tętnicy, krwawienie, zakażenie,
- występujących w trakcie zabiegu: hipotensja, zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, krwawienia^{61,62}.

5.5.2.3. Pozaustrojowe wspomaganie funkcji wątroby

Terapie takie jak: albuminowa dializa pozaustrojowa MARS (ang. *molecular adsorbent recirculation system*, MARS) czy system Prometeusz zyskują na popularności w aspekcie leczenia pacjentów z HRS. Ich zadaniem jest złagodzenie lub zahamowanie postępującej niewydolności wielonarządowej do czasu aż funkcja wątroby poprawi się bądź do czasu przeszczepienia narządu.

Systemy pozaustrojowego wspomaganie funkcji wątroby różnią się między sobą przede wszystkim stopniem przepuszczalności i selektywności membrany. MARS jest połączeniem ciągłej terapii nerkozastępczej oraz dializy albuminowej. Jest wykonywany z zastosowaniem wysoko selektywnego filtra (nie przepuszcza cząstek większych niż 50 kDa), w przeciwieństwie do wysokoobjętościowej plazmaferezy /techniki filtracji i separacji osocza – Prometeusz, które są zabiegami o zdecydowanie mniejszej selektywności (przepuszczalność dla cząstek sięgających nawet wielkości 250 kDa). Zastosowanie systemu MARS pozwala usunąć toksyny połączone z albuminami jak na

przykład sole żółciowe, cytokiny rozpuszczalne w wodzie jak np. IL-6, która najprawdopodobniej odgrywa istotne znaczenie w patofizjologii HRS.

Zastosowanie pozaustrojowych urządzeń wspomagających funkcję wątroby powoduje poprawę parametrów biochemicznych u chorych z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby. Dodatkowo opisywane są dobre efekty leczenia u chorych z ciężką encefalopatią wątrobową. Pomimo tych zadawalających wyników nie opisano korzystnego wpływu na długotrwałe przeżycie chorego. Systemy MARS i Prometeusz są przydatne jako terapia pomostowa do czasu wykonania OLTx u chorych z marskością wątroby i rozpoznanym HRS, ale wciąż powinny być traktowane jak terapia eksperymentalna, gdyż brak jest wiarygodnych badań jednoznacznie potwierdzających zasadność ich użycia.

5.5.2.4. Transplantacja wątroby

Pacjenci kwalifikowani do OLTx to chorzy, u których rozpoznano nieodwracalną, postępującą chorobę tego narządu, wobec której aktualnie nie ma ogólnie akceptowalnych i skutecznych alternatywnych terapii.

Transplantacja wątroby jest uznawana za najlepszą i najskuteczniejszą metodę leczenia HRS. Do powrotu prawidłowej funkcji nerek dochodzi u 58% pacjentów po transplantacji w ciągu 4-110 dni po zabiegu, częściowa poprawa jest odnotowywana u 15% chorych natomiast u 25% funkcja nerek nie ulega poprawie ⁶³.

Podstawowym skazaniem do OLTx u pacjentów z marskością wątroby jest zdekompensowana marskość wątroby - chorzy z 3 i powyżej etapem zaawansowania marskości.

Dodatkowymi (bez uwzględniania ogólnej oceny ciężkości stanu chorego) wskazaniami do OLTx są:

- uporczywy świąd skóry nie odpowiadający na żadną terapię,
- nawracające zapalenia dróg żółciowych,
- zespół wątrobowo-płucny,
- HCC na tle marskości wątroby wg tzw. kryteriów mediolańskich ⁶⁴⁶⁵.

Przeciwwskazaniami do OLTx są:

- aktywne nadużywanie substancji uzależniających, w tym alkoholu,
- AIDS – dobrze kontrolowana infekcja HIV nie jest przeciwwskazaniem; w niektórych ośrodkach ko-infekcja HIV+HCV jest traktowana jako przeciwwskazanie,
- nowotwór złośliwy pozawątrobowy,
- uogólniona infekcja (sepsa),
- niewydolność innych narządów (płuca, serca),
- zakrzepica w układzie wrotnym – ze względu na trudności techniczne.

6. UZASADNIENIE PODJĘCIA TEMATU ROZPRAWY

HRS jest uznawany za jedno z najniebezpieczniejszych powikłań marskości wątroby obarczonych ogromną śmiertelnością w razie braku możliwości przeprowadzenia OLTx. Chorzy z tym rozpoznaniem najczęściej nie przeżywają roku, a śmiertelność w ciągu 3 miesięcy sięga 50-90%. Odsetek rozpoznawalności HRS w przebiegu ostatnich lat zdecydowanie wzrosła, ale z uwagi na niezwykle złożoną patofizjologię wciąż stanowi wyzwanie diagnostyczne a co za tym idzie również terapeutyczne.

Należy podkreślić, że jedynie szybko postawione rozpoznanie i odpowiednio wdrożone leczenie daje szansę na wydłużenie przeżycia chorego do czasu transplantacji u chorych zakwalifikowanych. Problemy związane z leczeniem HRS na jakie napotykają zespoły terapeutyczne to:

- brak jednolitych wytycznych dotyczących schematów postępowania u pacjenta z HRS,
- wysokie koszty niektórych terapii stosowanych w HRS, np. albuminy ludzkiej, terlipresyny,
- brak dostępności do wybranych preparatów w niektórych krajach (np. terlipresyny).

Dlatego też wciąż poszukiwane są schematy postępowania, które będą skuteczne a jednocześnie łatwe w stosowaniu, nie tylko w szpitalach o najwyższej referencyjności, ale również w pozostałych ośrodkach leczących chorych z marskością. Warto też mieć na uwadze, że potrzebne są alternatywne metody terapii, ze względu na brak dostępności do wszystkich leków w niektórych krajach (brak rejestracji leku). Opracowanie protokołów, które obniżą koszty leczenia przy zachowanej efektywności terapeutycznej mogą znacząco wpłynąć na dostępność i skuteczność leczenia. Ważne jest również, żeby monitorowanie chorego oraz efektów leczenia było łatwe do przeprowadzenia oraz stosunkowo jednoznaczne.

Na te wszystkie potrzeby w terapii chorych z HRS wydaje się odpowiadać protokół leczenia i monitorowania HRS stosowany w Klinice Hepatologii i Transplantacji Wątroby Centralnego Szpitala Klinicznego (CSK) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w Warszawie.

Protokół ten został zaadaptowany z kilku ośrodków zagranicznych, w tym ośrodka transplantacyjnego z Birmingham w Wielkiej Brytanii. Pomimo wieloletniego stosowania tego schematu postępowania jego skuteczność nie została wystarczająco przeanalizowana i udokumentowana w piśmiennictwie.

II. CELE PRACY

1. Analiza schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.
2. Ocena efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych z zastosowaniem protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.
3. Analiza czynników laboratoryjnych i klinicznych mogących mieć wpływ na skuteczność zaprezentowanego schematu leczenia.
4. Ocena możliwości zastosowania analizowanego protokołu postępowania w ośrodkach, leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby.

III. MATERIAŁ I METODY

1. PACJENCI

Badanie prowadzono retrospektywnie na podstawie historii chorób tysiąca dwustu pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM w latach 2015 - 2019. Podczas analizy dokumentacji medycznej, wyselekcjonowano pacjentów z rozpoznaniem marskości wątroby – postawionym na podstawie badania histopatologicznego bądź na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych. Spośród nich, wybrano pacjentów, którzy spełniali kryteria rozpoznania HRS-AKI z 2015 roku oraz prowadzonych zgodnie z ocenianym protokołem postępowania. Ostatecznie zebrano i przeanalizowano grupę 54 pacjentów.

W analizie uwzględniono dane dotyczące etiologii marskości wątroby, wieku pacjenta, płci oraz punktację w skalach MELD oraz Child-Pugh. Przeanalizowano liczbę pacjentów poddanych OLTx oraz liczbę zgonów. Wyodrębnione i uwzględnione badania laboratoryjne obejmowały wyniki: przy przyjęciu do szpitala, z dnia rozpoznania HRS oraz w ciągu 14 kolejnych dni leczenia. Uwzględniono wartości takie jak: stężenie kreatyniny, wskaźnik eGFR, poziom albuminy (alb), sodu (Na) oraz potasu (K) w surowicy krwi. Wielkość filtracji kłębuszkowej eGFR oceniano na podstawie uproszczonego wzoru MDRD, eGFR (ml/min/1,73 m²).

Dodatkowo zebrano informacje o chorobach współistniejących, w szczególności tych, które mogą wpływać na funkcję nerek tzn. cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*, DM) oraz nadciśnienie tętnicze (ang. *hypertonia arterialis*, HA).

2. PROTOKÓŁ LECZENIA HRS KLINIKI HEPATOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH CSK WUM

Protokół został zaadaptowany z ośrodka *Queen Elizabeth Hospital* w Birmingham, który ma wieloletnie doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami wątroby i jest jednym z największych ośrodków transplantacji wątroby w Europie. Opracowany tam schemat postępowania powstał na podstawie dostępnej literatury oraz doświadczeń własnych tego ośrodka.

Podstawowym założeniem niniejszego protokołu postępowania jest farmakoterapia HRS oparta na monitorowaniu ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ) u pacjentów z rozpoznaniem HRS-AKI. Przyjęty schemat leczenia zakłada:

- regularny pomiar OCŻ w odstępach co 6 godzin,
- suplementację albumin u pacjentów z hipoalbuminemią oraz stosowanie wlewów koloidów i analogów wazopresyny w przypadku niskiego OCŻ,
- dożylną podaż furosemidu w przypadku podwyższonych wartości OCŻ, w dawce zależnej od wartości OCŻ.

Każdy pacjent z rozpoznaniem HRS-AKI po wyrażeniu świadomej pisemnej zgody na proponowane leczenie miał założone dożycie centralne do żyły głównej górnej z dojścia przez żyłę szyjną wewnętrzną lub podobojczykową przez członka zespołu anestezjologicznego. Po radiologicznym potwierdzeniu prawidłowego położenia dojścia chory miał regularnie, 4 razy na dobę, wykonywany pomiar OCŻ. Po każdym pomiarze w zależności od wartości OCŻ podawano leki wg schematu przedstawionego w **Tabeli 4**.

WYNIK OCŻ (w cm H ₂ O)	POSTĘPOWANIE każdorazowo po pomiarze OCŻ
0-3	500 ml 6% żelatyny/100 ml 20% albuminy i.v. + dodatkowo 1 mg terlipresyny i.v.
4-7	500 ml 6% żelatyny/100 ml 20 % albuminy i.v.
8-12	Bez interwencji
13-14	20 mg furosemidu i.v.
15-16	40 mg furosemidu i.v.
Na każde kolejne 2 cm H ₂ O kolejne 20 mg furosemidu i.v.	

Tabela 4. Protokół farmakoterapii HRS przyjęty w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM

OCŻ odzwierciedla ciśnienie panujące w prawym przedsionku; jest stosowane jako parametr wydolności hemodynamicznej pacjenta, pośrednio odzwierciedlający wypełnienie łożyska naczyniowego. Parametr ten jest zależny od zmiennych takich jak: oddychanie (obniża się w fazie wdechu, wzrasta w fazie wydechu – sytuacja jest odwrotna w przypadku wentylacji mechanicznej), rzut serca, napięcie mięśni - w szczególności odpowiedzialnych za wytworzenie tłoczni brzusznej oraz pozycji ciała.

Pomiaru OCŻ dokonuje się u pacjenta leżącego na wznak za pomocą zestawu podłączonego za pomocą przetwornika do kardiomonitora lub za pomocą manometru wodnego. W tym przypadku wykorzystywany był pomiar z użyciem manometru wodnego i zestawu z podziałką w cm. Wartości prawidłowe OCŻ to 4-12 cm słupa wody (lub 2-10 mm Hg).

Dodatkowo monitorowano diurezę chorego oraz wykonywano regularnie badania laboratoryjne w tym oznaczenie w surowicy krwi: kreatyniny, eGFR, mocznika, jonogramu (Na, K) oraz parametrów wydolności wątroby w zależności od stanu klinicznego chorego.

Odpowiedź na leczenie analizowano zgodnie z kryteriami *International Club of Ascites* (ICA-AKI) oraz rekomendacjami EASL ^{28,59}:

1. Brak efektu: bez obniżenia poziomu kreatyniny,
2. Częściowa odpowiedź: redukcja stężenia kreatyniny do wartości $\geq 0,3$ mg/dl w stosunku do poziomu wyjściowego,
3. Całkowita odpowiedź: powrót stężenia kreatyniny do wartości poniżej 0,3 mg/dl od poziomu wyjściowego.

3. METODY STATYSTYCZNE

W analizie statystycznej uwzględniono wszystkie zebrane dane. Dokonano również porównania parametrów między sobą oraz w zależności od funkcji czasu. Wyniki przedstawiono za pomocą diagramów oraz wykresów. Analizy statystyczne przeprowadzono przy pomocy programu statystycznego STATA 11 (2009) nr licencji 30110532736.

Test Kołmogorowa-Smirnowa został zastosowany do oceny normalności rozkładów. Dla danych o rozkładach odmiennych niż normalny zastosowano testy nieparametryczne (test Mann'a Whitney'a lub Kruskala-Wallisa). Dla rozkładów normalnych zastosowano test t-Studenta lub Anova. Za różnice istotne statystycznie we wszystkich przeprowadzonych testach uznano te, dla których prawdopodobieństwo $p < 0,05$. Poziom istotności $p = 0,051-0,099$ oznaczono jako trend na granicy istotności statystycznej.

W analizie statystycznej wyodrębniono kilku przedziałów czasowych (**Tabela 5**):

Czas badania (dni)	Oznaczenie przedziału czasowego
0 – punkt początkowy/przy przyjęciu	0
1-3	1
4-7	2
8-11	3
12-14	4

Tabela 5. Przedziały czasowe hospitalizacji poddane w analizie statystycznej

4. ETYKA BADAŃ

Badanie spełnia standardy Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. Badanie zostało zgłoszone i zaopiniowane pozytywnie przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Wszyscy pacjenci włączeni do analizy wyrazili pisemną zgodę na hospitalizację oraz procedury inwazyjne w trakcie leczenia. Dane pacjentów poddanych analizie zostały zanonimizowane na etapie zbierania materiałów. Przetwarzanie danych pacjentów zostało przeprowadzone w zgodzie z przepisami o ochronie danych osobowych.

IV. WYNIKI

1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Do badania włączono 54 chorych. Średni wiek pacjenta wynosił 54,9 lat (34-75). Zanotowano 2-krotnie więcej mężczyzn niż kobiet. Najczęstszą etiologią marskości wątroby była alkoholowa choroba wątroby (ang. *alcoholic liver disease*, ALD), odpowiedzialna za ponad 50% przypadków; drugą - marskość o etiologii HCV – 25%. Średni wynik w punktacji MELD wynosił 27,5 (7-40), natomiast w skali Child-Pugh 11,8 (7-15). Charakterystykę grupy badanej przedstawia **Tabela 6**.

Parametr	Wartość
Wiek (lata)	54,9 (34-75)
Płeć (mężczyźni/kobiety)	36 (66,7%) / 18 (33,3%)
Skala Child-Pugh (pkt)	11,8 (7-15)
MELD (pkt)	27,5 (7-40)
Cukrzyca (liczba chorych)	13 (24,0%)
Nadciśnienie tętnicze (liczba chorych)	15 (27,8%)
Etiologia:	
Alkoholowa choroba wątroby (ALD)	29 (51,8%)
Wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz typu C	19 (33,9%)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)	6 (10,7%)
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC)	6 (10,7%)
Inne przyczyny	10 (17,9%)

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej uwzględniająca dane pacjentów oraz etiologię marskości wątroby. Wartości przedstawiono w formacie liczba obserwacji (%) lub mediana (zakres).

W trakcie hospitalizacji 36 (69,2%) chorych zostało zakwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia wątroby w trybie pilnym i poddanych transplantacji wątroby. 16 (30,8%) pacjentów zdyskwalifikowano z OLTx. Przyczyny dyskwalifikacji to: zakrzepica żyły wrotnej, HCC poza kryteriami kwalifikacji do OLTx oraz brak abstynencji alkoholowej wymaganej protokołem kwalifikacji do OLTx. Spośród wszystkich pacjentów poddanych analizie 14 (25,9%) osób zmarło, w tym 4 po zabiegu OLTx. Wśród pacjentów nie poddanych OLTx śmiertelność wynosiła 62,5%, a wśród pacjentów, u których dokonano zabiegu OLTx – 11,1%. Zestawienie zawiera **Tabela 7**.

Zgon	Tak	Nie	Razem
Pacjenci poddani OLTx	4	32	36
Pacjenci nie poddani OLTx	10	6	16
Razem:	14	38	52
<i>Fisher's exact test</i>			p=0,0003

Tabela 7. Porównanie śmiertelności pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby (OLTx) oraz nieprzeszczepionych.

Pozostali dwaj pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do OLTx i nie zmarli w trakcie hospitalizacji, zostali przekazani do ośrodków macierzystych. Brak danych odnośnie do wyników dalszych wyników leczenia.

W trakcie hospitalizacji dwie osoby wymagały hemodializy. W tych przypadkach wskazaniem była narastająca hiperkaliemia nie poddająca się leczeniu zachowawczemu. Zabiegi były przeprowadzane w formie przerywanej. U jednego z chorych odbył się jeden zabieg hemodializy, u drugiego chorego wykonano go dwukrotnie.

2. OCENA ZMIAN PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH W TRAKCIE LECZENIA

Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych punktach czasowych w grupie badanej przedstawia **Tabela 7**.

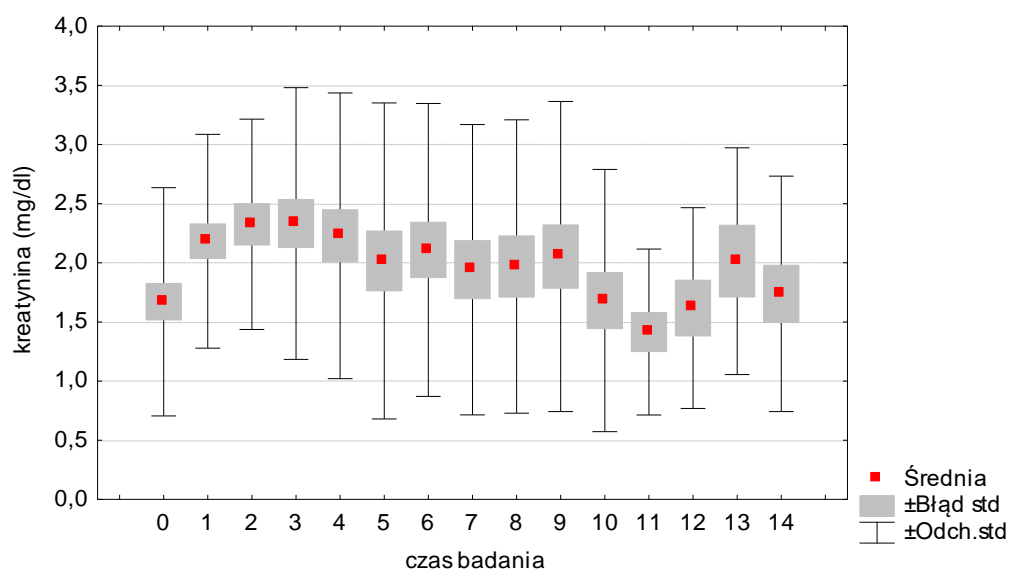
Parametr	Czas	Średnia	SD	Min.	Maks.	Mediana
Kreatynina (mg/dl)	0	1,7	1,0	0,6	4,6	1,5
	1	2,2	0,9	1,1	4,8	2,0
	7	1,9	1,2	0,6	5,7	1,6
	14	1,7	1,0	0,6	3,4	1,3
eGFR (ml/min/1,73m ²)	0	48,3	21,2	11,0	105,0	49,0
	1	34,9	15,6	10,0	79,0	31,5
	7	46,8	27,6	10,0	120,0	41,6
	14	49,4	28,0	16,0	114,0	43,0
Albumina (g/dL)	0	2,8	0,7	1,1	4,4	2,8
	1	2,8	0,6	1,8	4,4	2,8
	7	2,7	0,3	2,2	3,2	2,7
	14	3,2	0,4	2,3	3,7	3,1
Sód (Na) (mmol/L)	0	132,6	6,5	111,0	144,0	133,0
	1	131,2	6,3	112,0	144,0	132,0
	7	131,6	5,6	121,4	143,0	132,6
	14	133,4	3,6	128,0	140,0	132,0
Potas (K) (mmol/L)	0	4,4	0,8	3,1	6,7	4,3
	1	4,4	0,9	2,9	5,8	4,3
	7	4,0	0,7	2,9	5,7	4,0
	14	4,0	0,49	3,2	5,0	3,9

Tabela 8. Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych punktach czasowych, tj. przy przyjęciu (0), w momencie rozpoznania (1), odpowiednio w 7 i 14 dobie leczenia.

2.1. Stężenie kreatyniny

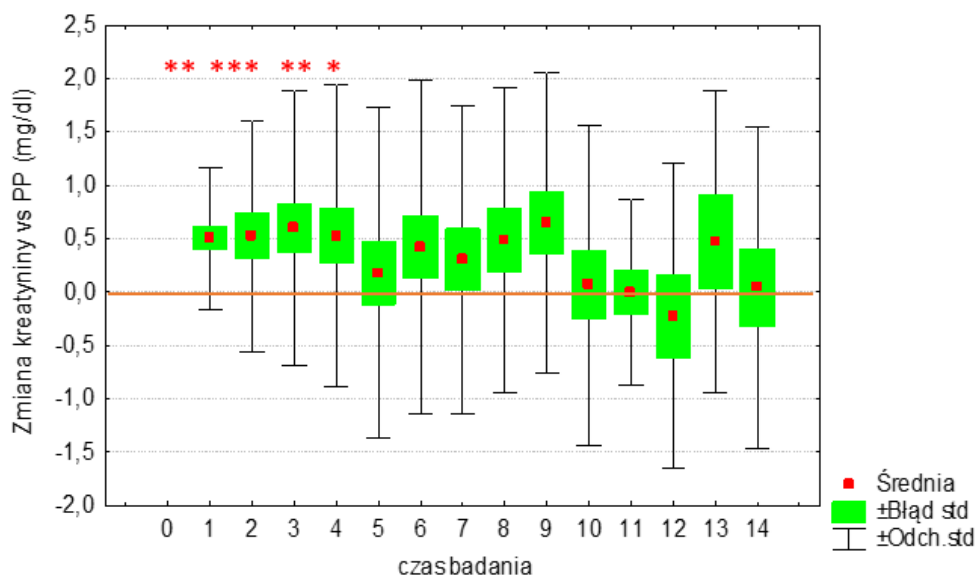
Na **Rycinie 4** przedstawiono zmiany wartości bezwzględnych stężenia kreatyniny w trakcie leczenia. Punkt 0 na wykresie odpowiada wynikom badań laboratoryjnych oznaczanych w momencie przyjęcia do szpitala. Nie zawsze był to moment rozpoznania HRS. Doba 1 odpowiada momentowi, gdy u chorego rozpoznano HRS, kolejne punkty odpowiadają następnym dobom leczenia w Klinice zgodnie z protokołem postępowania.

Spadek stężenia kreatyniny zauważalny był od 4. doby leczenia, z największym spadkiem w dobie 11.



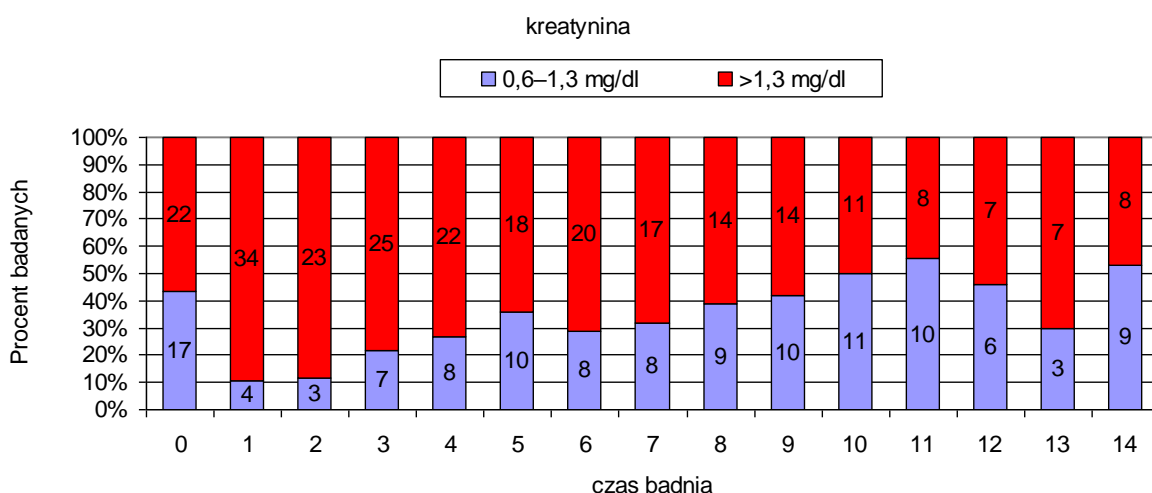
Rycina 4. Stężenie kreatyniny w trakcie leczenia (czas badania oznaczony w dniach).

Na **Rycinie 5** przedstawiono zmiany stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowej 0. Zaobserwowano istotnie statystyczny wzrost stężenia kreatyniny w dobach 1-4 od rozpoznania HRS, co wskazuje na pogorszenie funkcji nerek w tym przedziale czasowym. W wyniku zastosowanego leczenia w 5. dobie stężenie kreatyniny zbliżyło się do wartości wyjściowej (doba 0). Największy spadek poziomu kreatyniny, obserwowano w 11. i 12. dobie terapii.



Rycina 5. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowej 0 (czas badania oznaczony w dniach). *Legenda:* * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; PP: przy przyjęciu

Ocenę skuteczności terapii w zakresie normalizacji wartości kreatyniny przedstawia **Rycina 6**. W momencie rozpoznania HRS nieprawidłowe stężenie kreatyniny odnotowano u 34 (89.5%) pacjentów. Dla porównania w przedziałach czasowych, w których obserwowano najlepszy efekt leczenia (dość 11.), podwyższoną wartość kreatyniny 8 (44,4%) pacjentów.

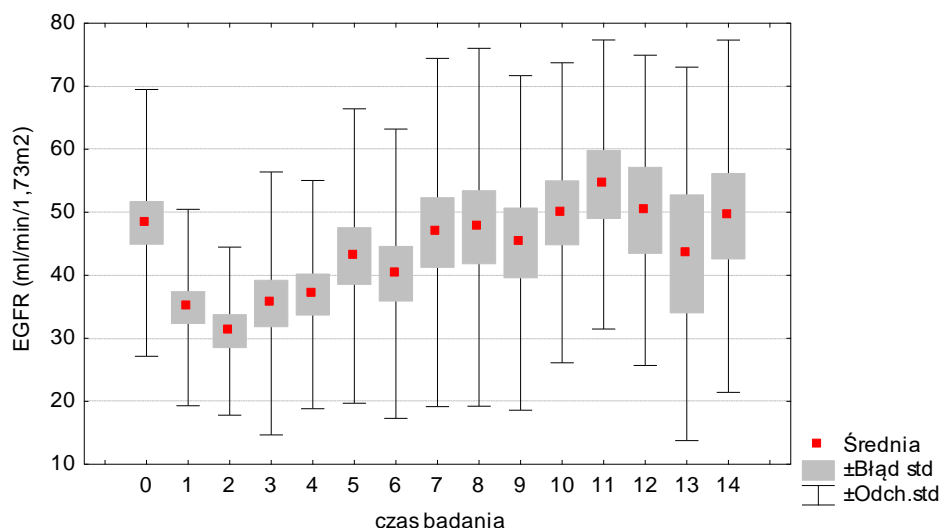


Rycina 6. Rozkład przedziałów stężenia kreatyniny w surowicy: prawidłowych (0,6-1,3 mg/dl) i podwyższonych (>1,3 mg/dl). Wartości wyrażone jako % badanych.

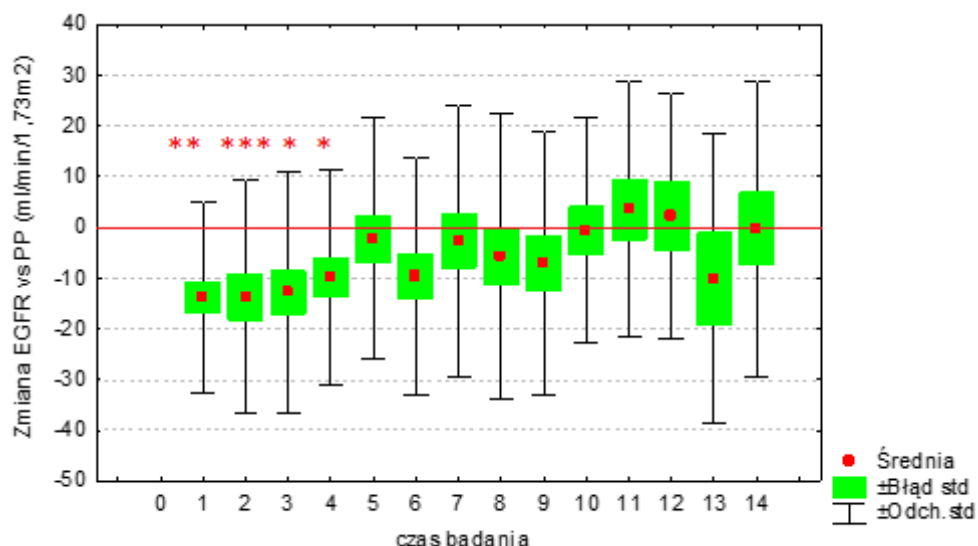
Odpowiedź na leczenie zgodnie z przyjętymi kryteriami IAC-AKI (częściowa odpowiedź: redukcja stężenia kreatyniny do $\geq 0,3$ mg/dl od poziomu wyjściowego; całkowita odpowiedź - powrót stężenia kreatyniny do wartości poniżej 0.3 mg/dl w odniesieniu do poziomu wyjściowego) była oceniona wśród 40 pacjentów. Wśród nich u 22 (55%) pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie: u 16 (40%) chorych - całkowitą, a u 6 (15%) – częściową odpowiedź na leczenie.

2.2. Wielkość filtracji kłębuszkowej eGFR

Podobne zależności można było zaobserwować w przypadku wielkości filtracji kłębuszkowej eGFR. Od momentu rozpoznania HRS do 3. doby obserwowano postępujący spadek eGFR, od 4. doby odnotowywano korzystny efekt leczenia i wzrost eGFR, z najlepszym wynikiem w dobie 11. (**Ryciny 7-8**).



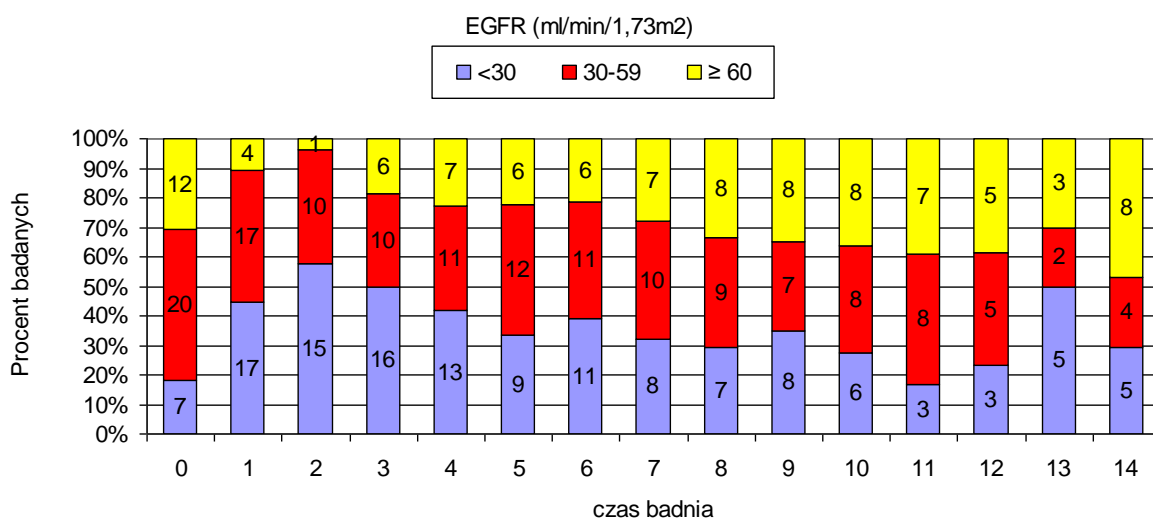
Rycina 7. Ocena zmian eGFR w trakcie leczenia. Czas badania przedstawiony w dniach.



Rycina 8. Porównanie zmiany eGFR w trakcie leczenia w stosunku do doby 0.

Legenda: *p < 0,1; **p < 0,05; ***p < 0,01

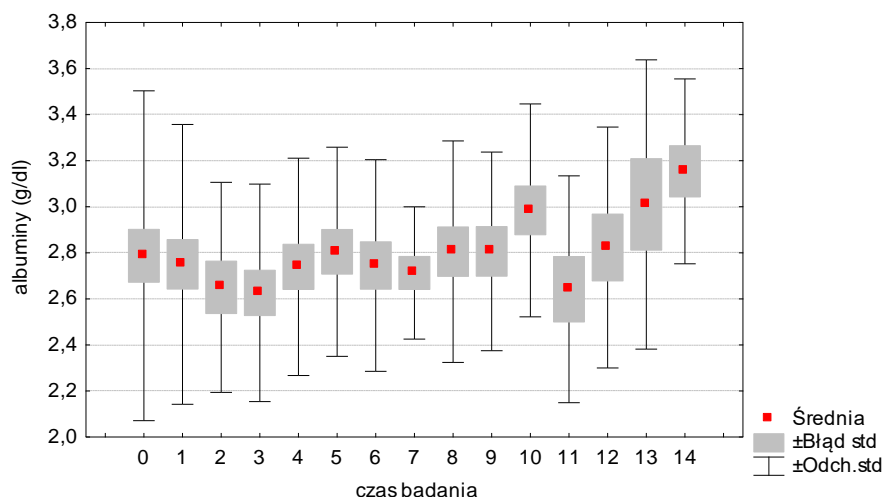
Ocenę skuteczności terapii w zakresie normalizacji wartości eGFR przedstawia **Rycina 9**. W momencie rozpoznania HRS nieprawidłową wartość eGFR stwierdzono u 34 (89,5%) pacjentów. Dla porównania w przedziale czasowym najlepszego efektu leczenia (11-12. doba) podwyższoną wartość eGFR odnotowano u 24 (61,1%) pacjentów. U 18 (45%) chorych zaobserwowano redukcję eGFR w trakcie leczenia.



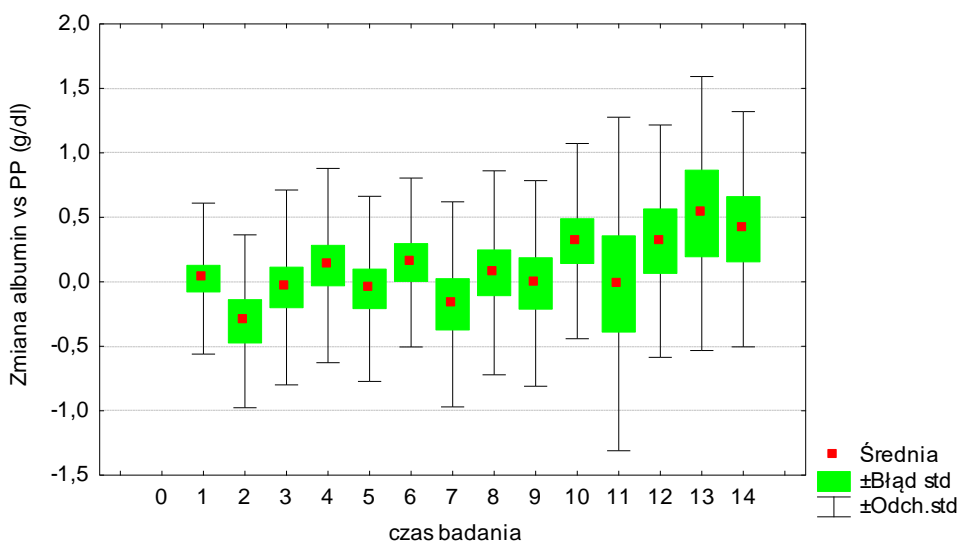
Rycina 9. Rozkład zmian eGFR w trzech przedziałach (< 30 ml/min/1,73 m², 30-59 ml/min/1,73 m² i >60 ml/min/1,73 m²) w trakcie leczenia. Wartości wyrażone jako liczba i procent w stosunku do ogółu grupy badanej.

2.3. Stężenie albuminy

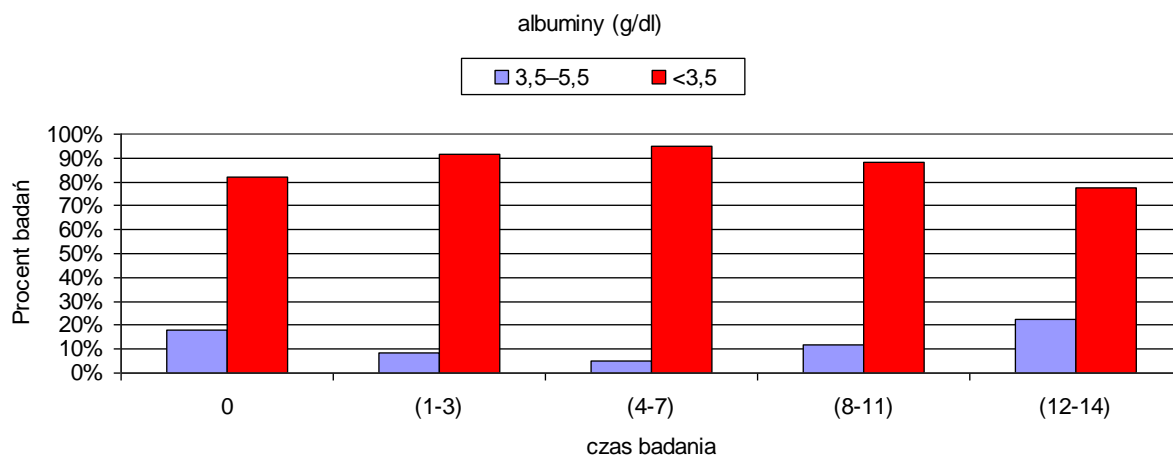
U większości pacjentów (>80%) w momencie przyjęcia do szpitala stwierdzono hipoalbuminemię. Średnie stężenie albuminy w całej grupie badanej wynosiło 2,8 mg/dL (1,1-4,4 mg/dL). W trakcie hospitalizacji stosowano suplementację albuminy ludzkiej zgodnie z protokołem leczenia HRS. W efekcie, po przejściowym postępującym spadku w dobach 2-3, obserwowano systematyczny wzrost stężenia albuminy we krwi, co ilustrują **Ryciny 10 - 12**. Najwyższe średnie stężenie zaobserwowano u chorych pomiędzy 12. a 14. dobą leczenia.



Rycina 10. Ocena zmian stężenia albuminy u pacjentów w trakcie leczenia. Czas badania wyrażony w dniach.



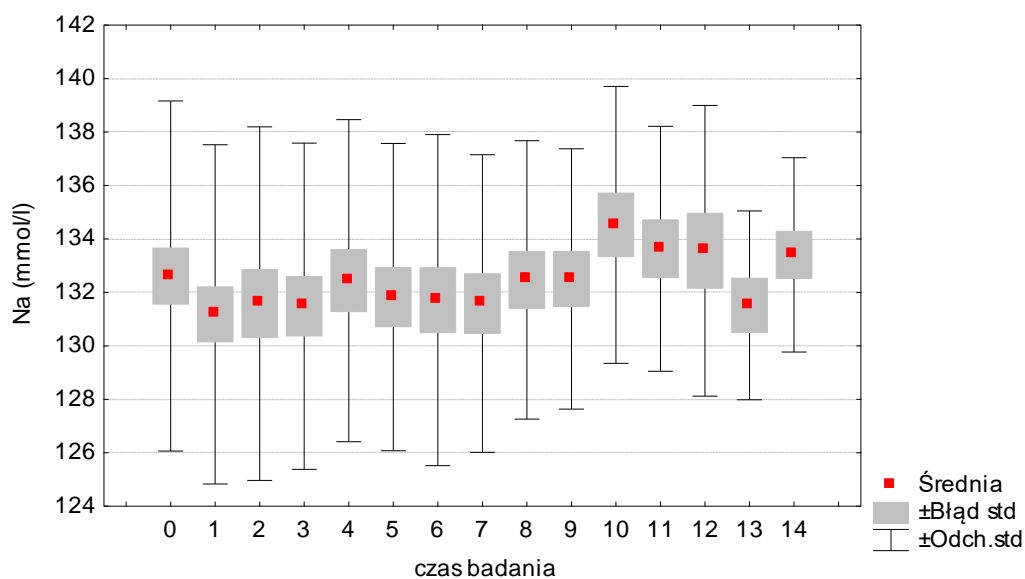
Rycina 11. Porównanie zmian stężenia albuminy w trakcie leczenia w stosunku do wartości w momencie przyjęcia (dzień 0). *Legenda:* *p < 0,1; **p < 0,05; ***p < 0,01



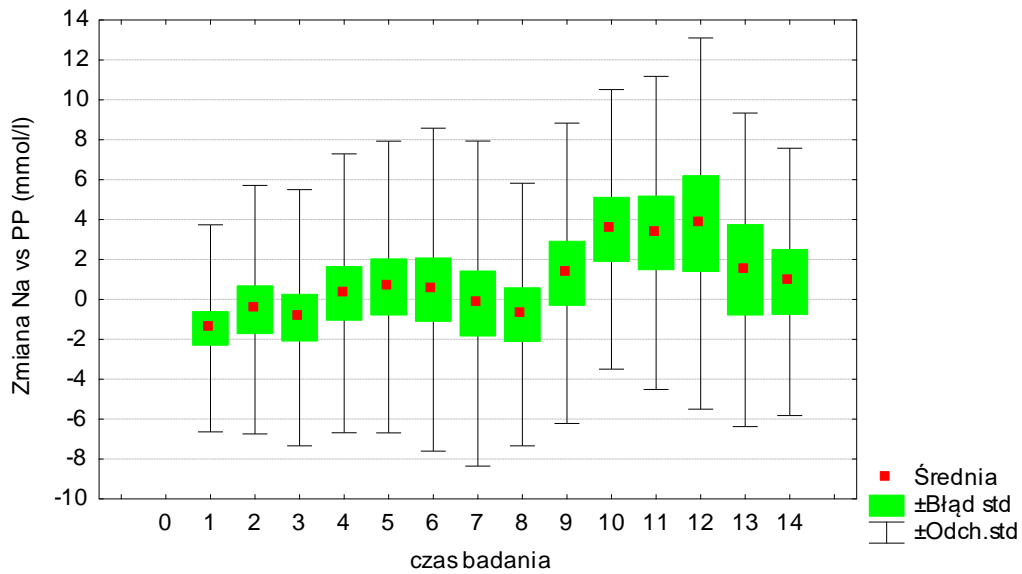
Rycina 12. Rozkład stężenia albuminy w przedziałach 3,5-5,5 g/dL (wartości prawidłowe) oraz <3,5 g/dL (hipoalbuminemia) u pacjentów w trakcie leczenia. Wartości wyrażone jako procent w stosunku do ogółu grupy badanej.

2.4. Poziom sodu (Na)

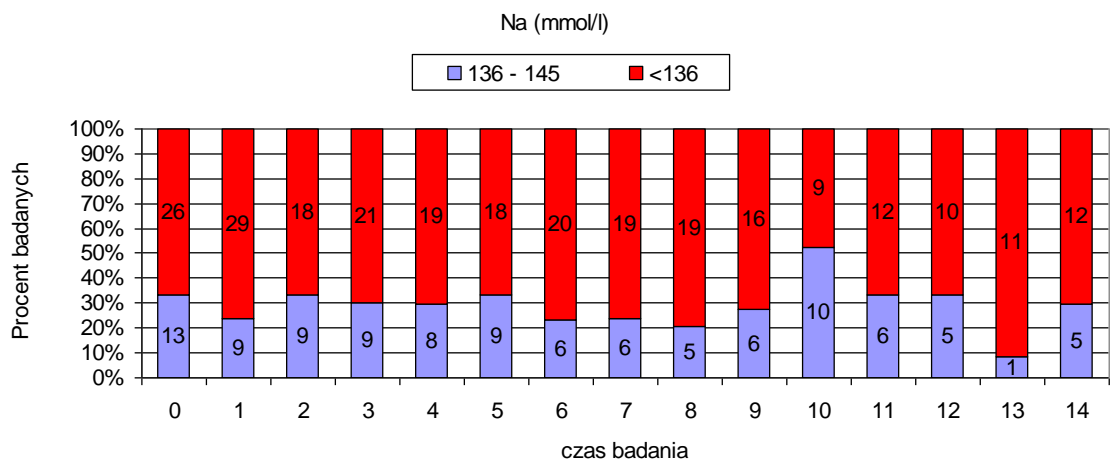
U większości pacjentów (>60%) w momencie przyjęcia do szpitala stwierdzono hiponatremię. Średnie stężenie sodu w surowicy w całej grupie badanej wynosiło 132,6 mmol/L (111-144 mmol/L). W trakcie leczenia zespołu HRS uzyskiwano poprawę i wzrost stężenia sodu. W efekcie, po przejściowym spadku stopniowo uzyskiwano stabilizację aż do 8 doby, od której obserwowano wzrost stężenia sodu we krwi, co ilustrują **Ryciny 13 - 15**. Najwyższe średnie stężenie zaobserwowano u chorych pomiędzy 12. a 14. dobą leczenia.



Rycina 13. Porównanie zmiany stężenia sodu (Na) w osoczu u pacjentów w trakcie leczenia. Czas badania wyrażony w dniach.



Rycina 14. Porównanie zmiany stężenia sodu (Na) w osoczu w trakcie leczenia w stosunku do wartości 0. Czas badania wyrażony w dniach.

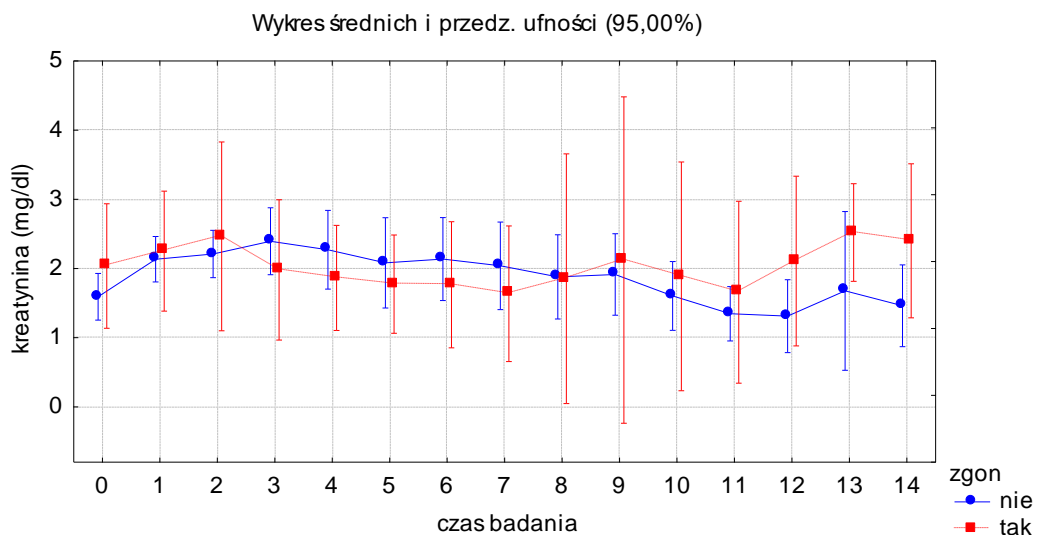


Rycina 15. Porównanie stężenia sodu (Na) wyrażone jako procent (%) badanych u których to stężenie było w granicach normy (136-145 mmol/l) lub poniżej <136 mmol/l

3. PORÓWNANIE EFEKTÓW LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD:

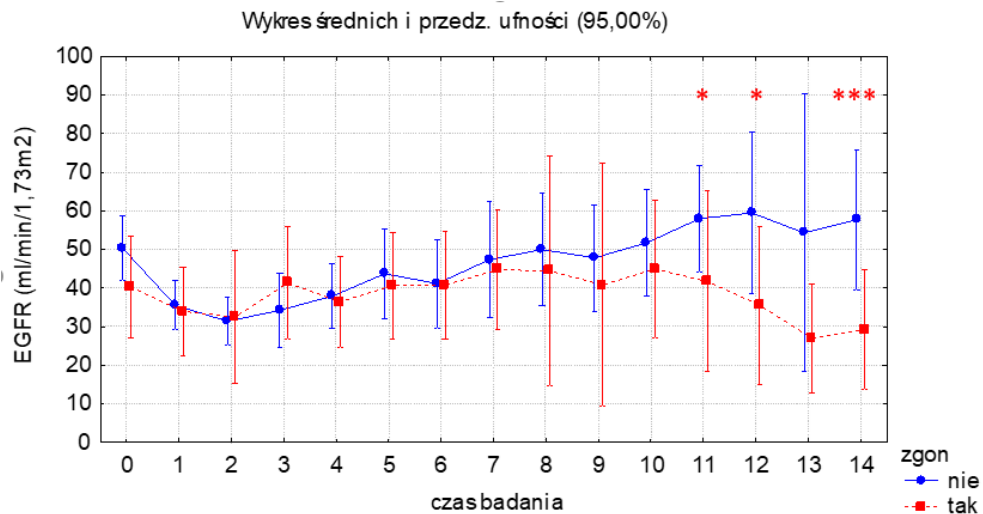
3.1. Wystąpienia zgonu chorego

Celem przeanalizowania czynników ryzyka niepomyślnego przebiegu leczenia zakończonym zgonem, przeanalizowano wartości parametrów demograficznych i laboratoryjnych u osób, które w trakcie hospitalizacji zmarły w porównaniu do tych pacjentów, którzy pozostali przy życiu. Średnia wieku zmarłych wynosiła 57,7. Chorzy, którzy przeżyli byli młodsi, ze średnią wieku 50,6 lat, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Występowanie chorób współistniejących takich jak: nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca nie miało wpływu na śmiertelność pacjentów. Nie odnotowano istotnej różnicy w wyjściowym stężeniu kreatyniny pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$), jednakże w trakcie leczenia począwszy od 9. doby zaobserwowano zauważalny trend wzrostu stężenia kreatyniny u osób, które zmarły (**Rycina 16**).



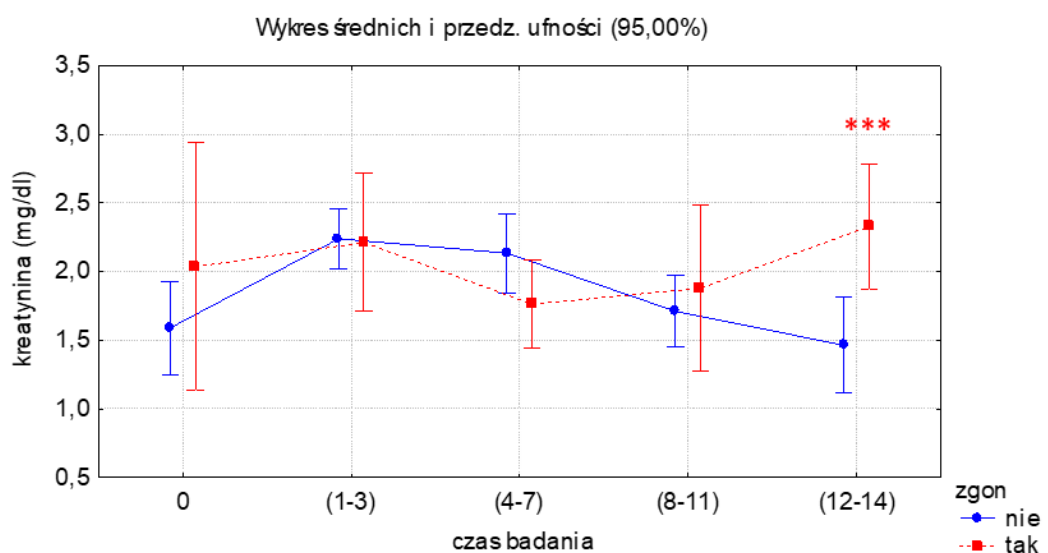
Rycina 16. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w trakcie leczenia u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli. Czas badania wyrażony w dniach.

Również przebieg krzywych wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR istotnie różnił się pomiędzy badanymi grupami. W momencie rozpoznania HRS wartość eGFR była porównywalna, od 8. doby leczenia obserwowany jest wyraźny trend spadkowy w grupie pacjentów, którzy zmarli w stosunku do osób z pomyślnym przebiegiem leczenia (**Rycina 17**).

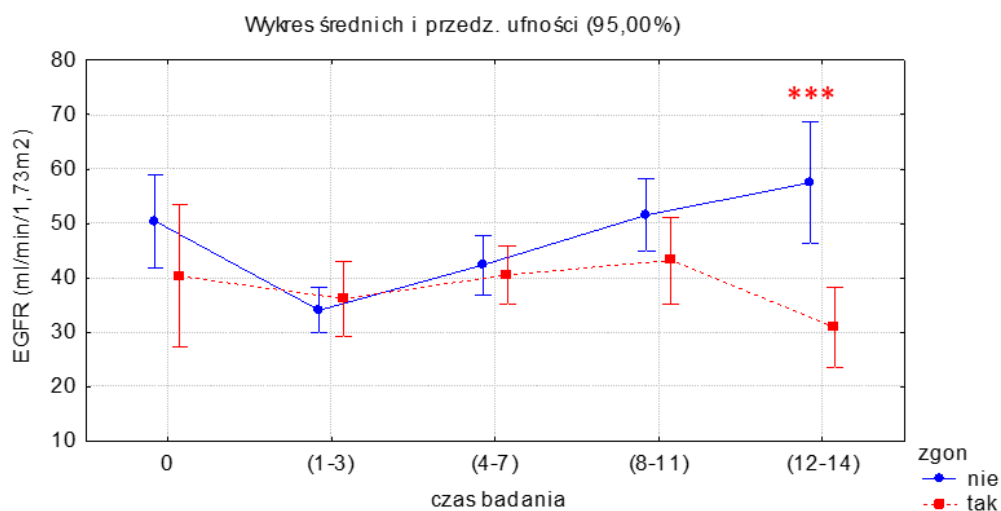


Rycina 17. Porównanie zmian wartości eGFR w trakcie leczenia u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli. Czas badania wyrażony w dniach.
Legenda: * $p < 0,1$; *** $p < 0,01$

Podsumowując analizę powyższych zmiennych stwierdza się, że wartości wyjściowe stężenia kreatyniny i eGFR nie różniły się między wydzielonymi grupami. Począwszy od 8/9. doby leczenia następowało wyraźniejsze zróżnicowanie tych parametrów, będące odzwierciedleniem braku efektu leczenia u osób, które zmarły. Obrazując to za pomocą przedziałów czasowych opisywana różnica jest jeszcze bardziej zauważalna (**Ryciny 18-19**).

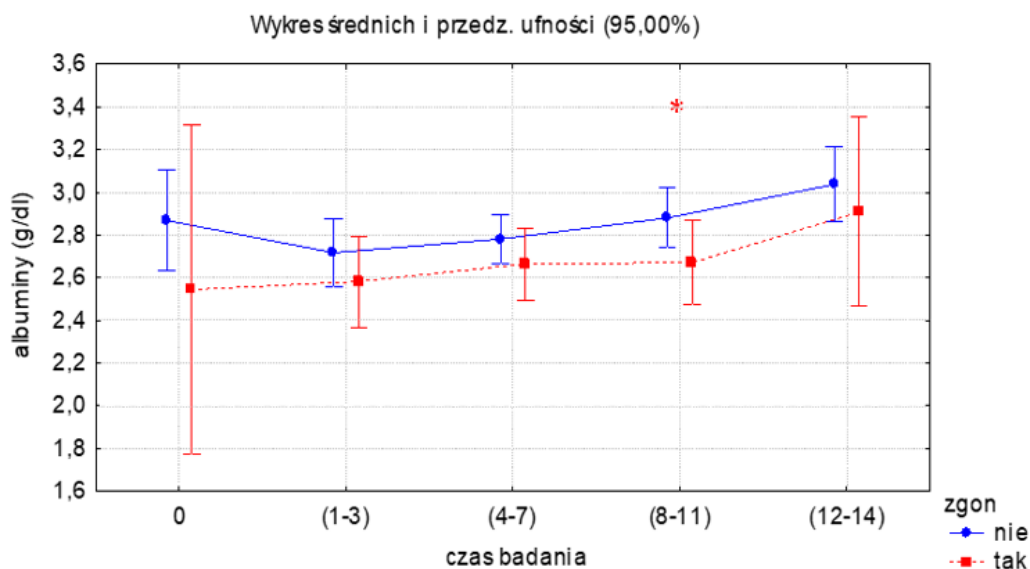


Rycina 18. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli
Legenda: *** $p < 0,01$



Rycina 19. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych, którzy zmarli. *Legenda:* *** $p < 0,01$.

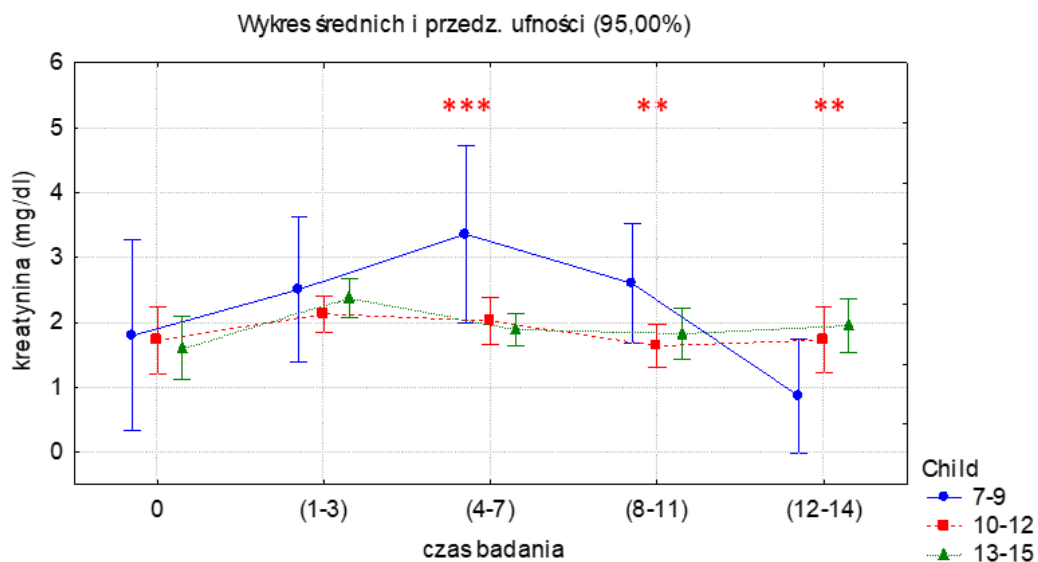
Podobną zależność zauważono w przypadku stężenia albuminy. Chorzy, którzy zmarli mieli niższy jej poziom pomimo suplementacji przez cały okres hospitalizacji (**Rycina 20**).



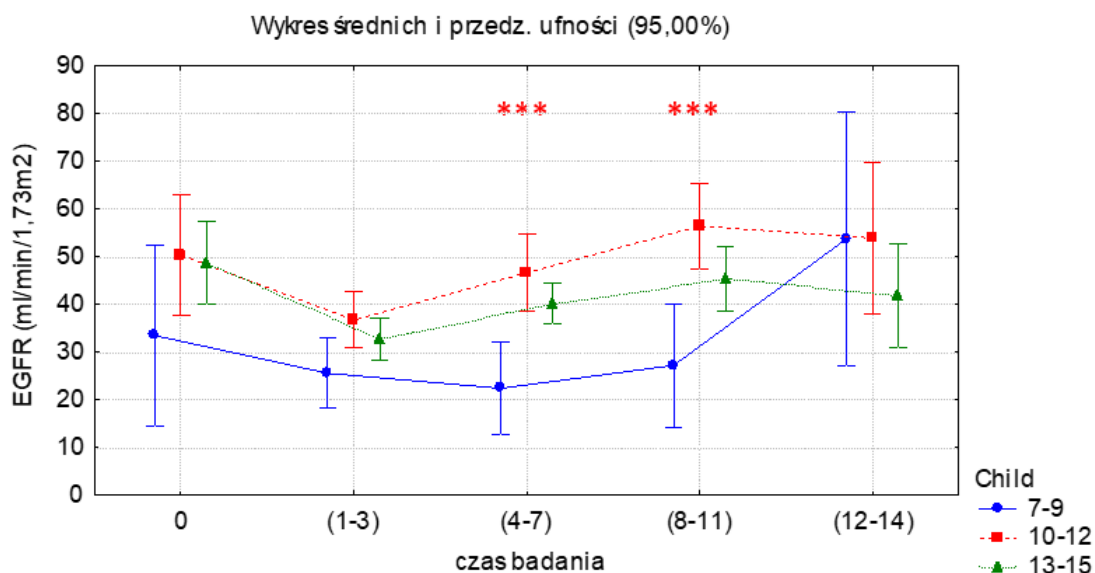
Rycina 20. Porównanie zmian w stężeniu albuminy w trakcie leczenia ocenione w przedziałach czasowych u chorych, którzy przeżyli względem tych co zmarli. *Legenda:* * $p < 0,1$.

3.2. Wyjściowej wydolności wątroby wg skal Child-Pugh i MELD

Efekty leczenia mierzone redukcją stężenia kreatyniny oraz wzrostem poziomem eGFR w zależności od wyjściowej punktacji w skali Child-Pugh oraz MELD ilustrują Ryciny 21-24.

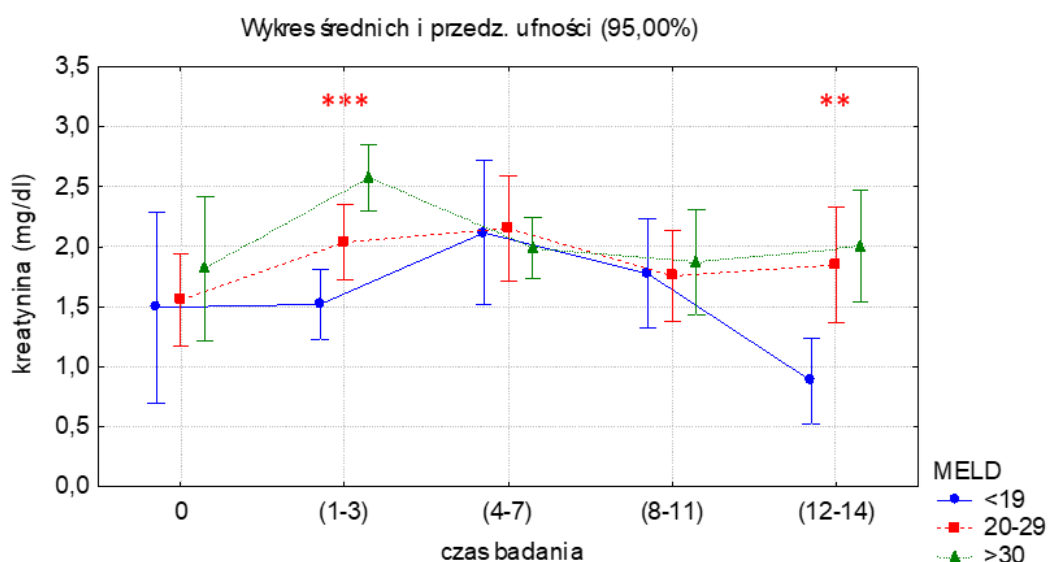


Rycina 21. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od wyjściowej punktacji w skali Child-Pugh. *Legenda:* ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

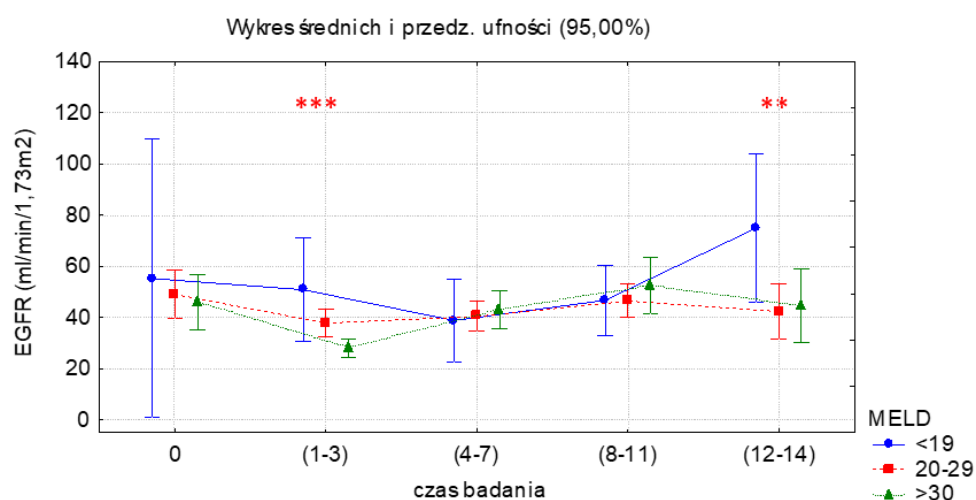


Rycina 22. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od wyjściowej punktacji w skali Child-Pugh. *Legenda:* *** $p < 0,01$.

Chorzy z niższą punktacją w skali Child-Pugh (7-9 pkt., klasa B) mieli w momencie rozpoczęcia leczenia i w 1. przedziale czasowym (tj. doby 1-3) porównywalne wyniki stężenia kreatyniny i wartości eGFR. W trakcie hospitalizacji u chorych tych obserwowano istotnie statystycznie wyższy wzrost poziomu kreatyniny i spadek eGFR. Jednocześnie w 4. przedziale czasowym (12-14 doba) uzyskiwano u nich najlepszą odpowiedź na zastosowane leczenie (**Ryciny 21-22**).



Rycina 23. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od punktacji w skali MELD. *Legenda:* ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

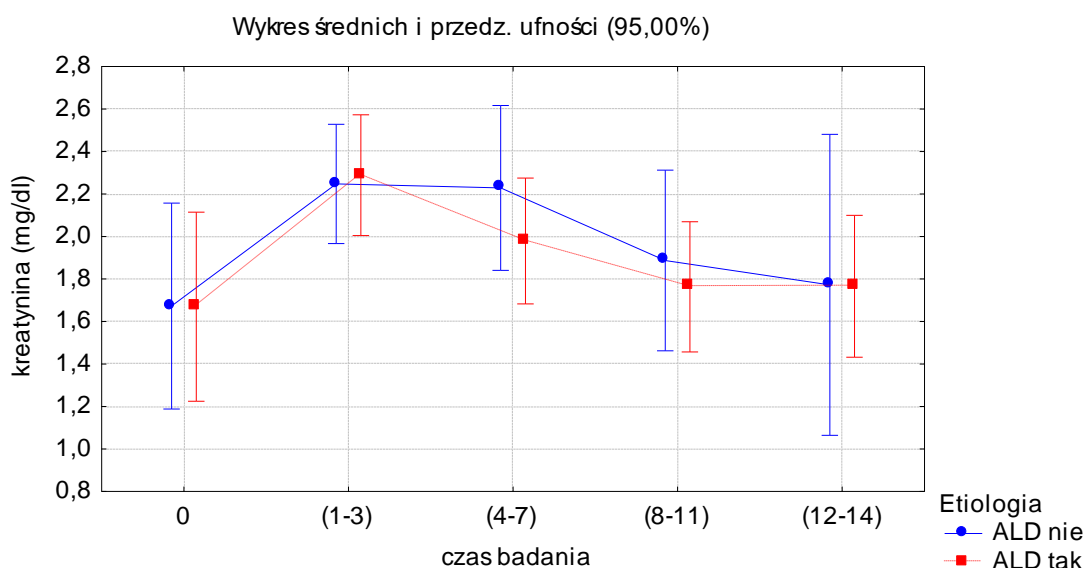


Rycina 24. Porównanie zmian w eGFR w trakcie leczenia oceniane w przedziałach czasowych w zależności od punktacji w skali MELD. *Legenda:* ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

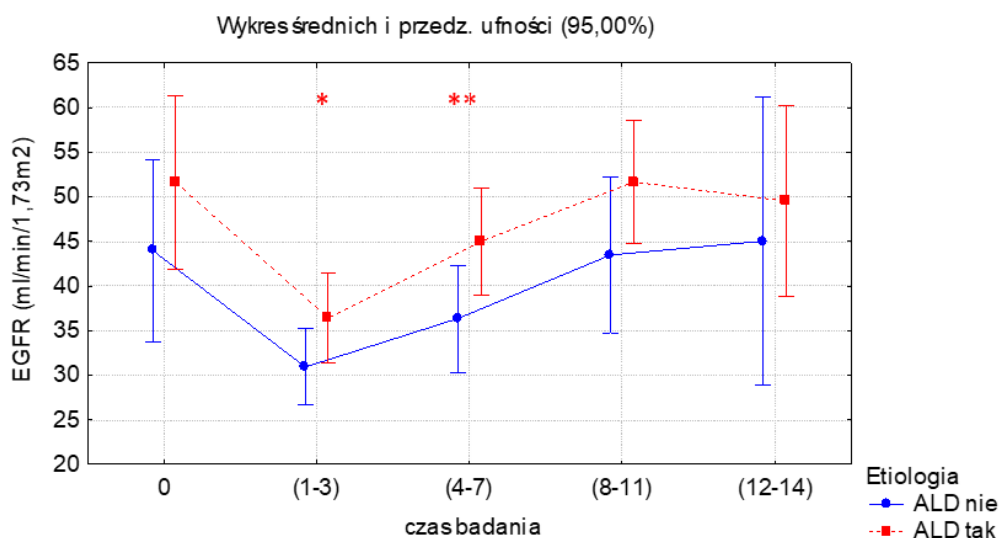
Analizując punktację w skali MELD, pacjenci z niższą punktacją przy przyjęciu uzyskiwali lepsze efekty leczenia w trakcie trwania terapii HRS-AKI. Różnica ta była szczególnie wyrażona w przedziałach czasowych: 1 i 4 (**Ryciny 23-24**).

3.3. Etiologii marskości wątroby

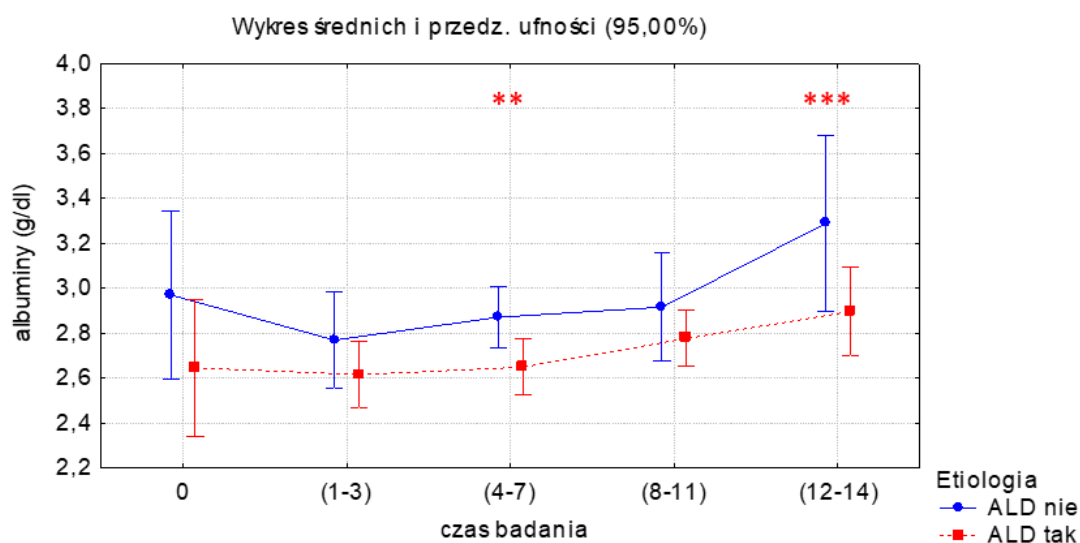
Porównano również zmiany parametrów laboratoryjnych pomiędzy chorymi z: alkoholową marskością wątroby oraz marskością w przebiegu infekcji HCV a pozostałymi chorymi. U pacjentów z alkoholową marskością wątroby wartości stężenia kreatyniny były porównywalne przez cały okres obserwacji do osób z inną etiologią marskości (**Rycina 25**). Co prawda wartości eGFR były u pacjentów z ALD przejściowo wyższe w pierwszym i drugim przedziale czasowym, jednak w momencie zakończenia badania nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (**Rycina 26**). Ponadto pacjenci z ALD wykazywali bardziej nasiloną hipoalbuminemię i hiponatremię w chwili rozpoznania jak i w całym okresie obserwacji, pomimo zastosowanego leczenia (**Ryciny 27-28**).



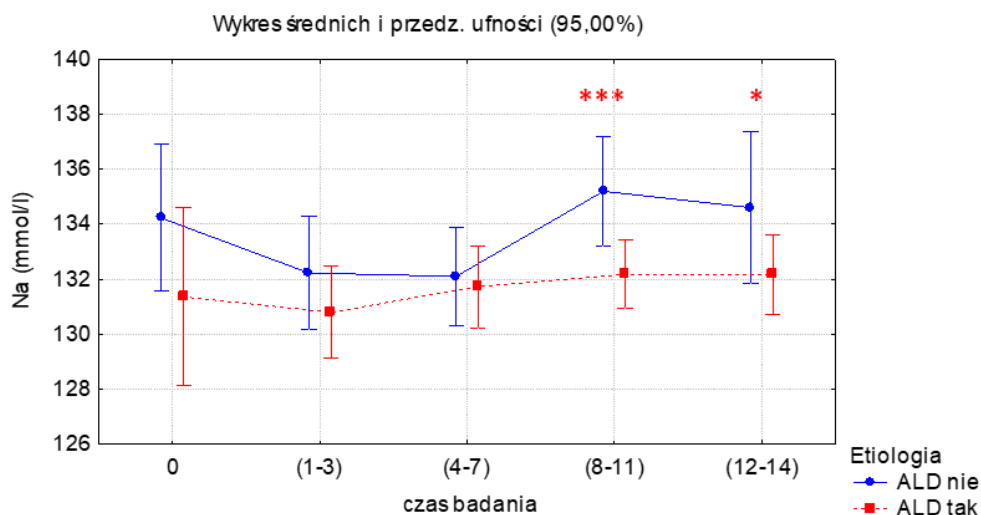
Rycina 25. Porównanie zmian w stężeniu kreatyniny w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii.



Rycina 26. Porównanie zmian eGFR w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii. *Legenda:* * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$.

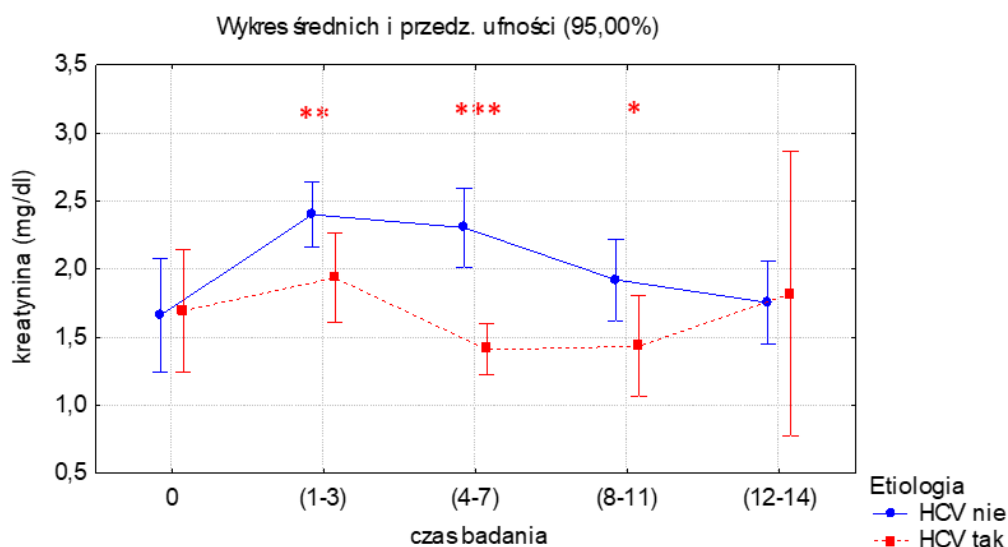


Rycina 27. Porównanie zmian w stężeniu albuminy w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii. *Legenda:* ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

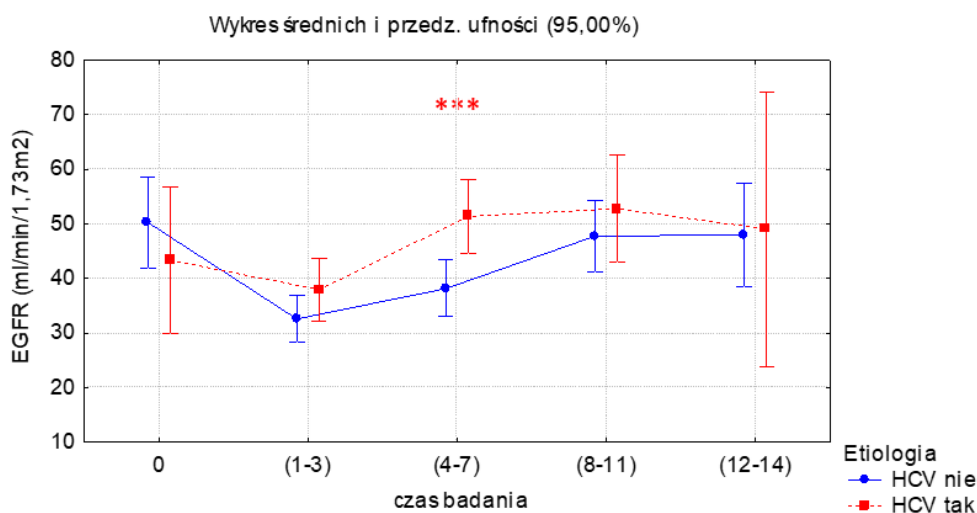


Rycina 28. Porównanie zmian w stężeniu sodu (Na) w surowicy krwi w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii ALD w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii. *Legenda:* * $p < 0,1$; *** $p < 0,01$.

W przypadku chorych z marskością o etiologii HCV najlepszy efekt leczenia obserwowano w przedziale czasowym między 4. a 7. dobą. Później poziom kreatyniny w odniesieniu do innych chorych wyrównywał się. Podobnie wyglądała sytuacja w przypadku eGFR, który w większości przedziałów czasowych pozostawał na porównywalnym poziomie, tylko pomiędzy 4. a 7. dobą istotnie wyższy niż u pacjentów z inną etiologią marskości (**Ryciny 29-30**).



Rycina 29. Porównanie zmian stężenia kreatyniny w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii HCV w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii. *Legenda:* * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.



Rycina 30. Porównanie zmian w eGFR w przedziałach czasowych u pacjentów z marskością o etiologii HCV w porównaniu do pacjentów z marskością o innej etiologii.

Legenda: ***p < 0,01.

3.4. Chorób współistniejących: nadciśnienia tętniczego (HA) i cukrzycy (DM)

Chorzy z rozpoznaniem DM bądź HA mieli porównywalne wyniki w zakresie badań laboratoryjnych, w tym stężenia kreatyniny oraz poziomu eGFR w momencie przyjęcia do szpitala i rozpoznania HRS. Podobnie w trakcie leczenia nie odnotowano różnic w wartościach laboratoryjnych pomiędzy analizowanymi pacjentami a pozostałymi chorymi. W konsekwencji nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic efektów leczenia HRS u pacjentów dodatkowo obciążonych HA oraz DM (**Tabela 9 i 10**). Z uzyskanych danych wynika, iż obie jednostki chorobowe nie miały wpływu na rokowanie i efekty terapii HRS-AKI.

Nadciśnienie tętnicze (HA)

HA	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Razem
Nie	17 (54,8%)	14 (45,2%)	31
Tak	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9
Ogół	22	18	40

Tabela 9. Porównanie ilości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HA), którzy odpowiedzieli na leczenie i którzy nie odpowiedzieli.

Cukrzyca (DM)

DM (T/N)	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Razem
Nie	15 (50,0%)	15 (50,0%)	30
Tak	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10
Ogół	22	18	40

Tabela 10. Porównanie ilości pacjentów z cukrzycą (DM), którzy odpowiedzieli na leczenie i którzy nie odpowiedzieli.

4. ANALIZA CZYNNIKÓW MOGĄCYCH MIEĆ WPŁYW NA UZYSKANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Celem identyfikacji czynników mogących mieć wpływ na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg przyjętych kryteriów biochemicznych IAC-AKI przeanalizowano cechy demograficzne, stopień niewydolności wątroby (mierzonej skalą MELD i Child-Pugh), wartości badań laboratoryjnych z momentu rozpoznania. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic ocenianych parametrów pomiędzy pacjentami, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie (Tabela 11).

	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (n=22)	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (n=18)	Wartość p
Wiek (lata)	54,9 +/- 9,6	53,2 +/- 6,9	0,53
Skala Child-Pugh (punkty)*	12,0 +/- 1,9	12,4 +/- 1,7	0,46
Skala MELD (punkty)*	28,5 +/- 9,3	29,9 +/- 8,4	0,60
Kreatynina (mg/dl)*	2,35 +/- 1,1	1,92 +/- 0,6	0,14
eGFR (ml/min x 1,72m²)*	31,7 +/- 14,3	39,2 +/- 16,2	0,13
Albumina (g/dl)*	2,7 +/- 0,6	2,8 +/- 0,5	0,93
Sód (mmol/l)*	131,2 +/- 6,3	131,2 +/- 6,4	0,97
HCV (tak/nie)	8/14	3/15	0,65
ALD (tak/nie)	12/10	10/8	0,87
Cukrzyca (tak/nie)	7/15	3/15	0,72
Nadciśnienie tętnicze (tak/nie)	5/17	4/14	0,96

Tabela 11. Porównanie cech demograficznych i wyjściowych danych laboratoryjnych grupy chorych którzy odpowiedzieli na leczenie z chorymi, u których nie zaobserwowano poprawy. *Legenda:* *W momencie rozpoznania HRS

V. DYSKUSJA

1. WPROWADZENIE

W 1939 roku pierwszy raz zdefiniowano i rozpoznano dysfunkcję nerek towarzyszącą marskości wątroby. Od tego czasu definicja, kryteria rozpoznania oraz standardy leczenia wielokrotnie ulegały zmianie a wiedza na temat patofizjologii HRS jest coraz szersza. Od 2015 roku obowiązują nowe kryteria rozpoznania przedstawione przez *International Ascites Club* (IAC). Na ich podstawie można wyróżnić:

- HRS-AKI czyli szybko postępującą niewydolność nerek towarzyszącą niewydolności wątroby, odpowiednik HRS typu 1,
- HRS-CKD czyli wolniej postępującą niewydolność nerek, kiedyś HRS typu 2.

HRS typu 1 bardzo często jest powodem, dla którego chory z marskością wymaga hospitalizacji. Pomimo opracowania wytycznych dotyczących diagnozowania HRS-AKI, w praktyce klinicznej rozpoznanie tego powikłania marskości często nadal ustalane jest z opóźnieniem. Dodatkowo literatura w zakresie prowadzenia chorych z HRS-AKI jest skąpa. To wszystko sprawia, że śmiertelność w przebiegu HRS jest wciąż bardzo wysoka. Powyższe trudności diagnostyczne i terapeutyczne w świetle istotnego zagrożenia, jakie niesie za sobą HRS-AKI dla pacjentów z marskością wątroby, stały się inspiracją do przeprowadzenia niniejszego badania.

Włączeni do analizy pacjenci spełniali kryteria rozpoznania HRS-AKI na podstawie IAC z 2015 roku. Wszyscy chorzy byli leczeni zgodnie ze standardem postępowania obowiązującym w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.

2. ANALIZA SCHEMATU POSTĘPOWANIA W HRS-AKI WEDŁUG PROTOKOŁU KLINIKI HEPATOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH CSK WUM.

2.1. Pomiary ośrodkowego ciśnienia żylnego

W trakcie hospitalizacji u wszystkich pacjentów z HRS-AKI, poza monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych (tętno, ciśnienie tętnicze czy oddech) oraz prowadzeniem bilansów płynów, zgodnie z ocenianym protokołem wykonywano również regularne pomiary wartości OCŻ. Uzyskane wyniki determinowały sposób postępowania farmakologicznego zgodnie z przyjętym schematem (Tabela 4). Jest to główna cecha wyróżniająca analizowane postępowanie w stosunku do większości danych literaturowych i obowiązujących wytycznych. Jak dotąd istnieją pojedyncze publikacje opisujące postępowanie terapeutyczne w HRS oparte o monitorowanie i uzależnione od wartości OCŻ. Peron i wsp. opisał grupę 20 pacjentów z HRS, u których w zależności od OCŻ oraz diurezy stosowano furosemid. Dodatkowo chorzy mieli suplementowaną albuminę. Nie stosowano natomiast terlipresyny. Celem było utrzymanie wartości OCŻ powyżej 3 cm H₂O. Dodatkowo, jeżeli diureza spadała poniżej 50 mL/h, pomimo odpowiedniego wypełnienia łóżyska naczyniowego, stosowano furosemid. Wniosek z tego badania był taki, iż stosowanie wlewu samej albuminy lub albuminy z furosemidem, oparte o indywidualne zapotrzebowanie pacjenta oceniane za pomocą OCŻ, daje dobre efekty w leczeniu HRS ⁶⁶.

Zasadność oceny wypełnienia łóżyska naczyniowego u pacjentów z HRS-AKI potwierdzają rekomendacje *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI). Towarzystwa Intensywnej Terapii proponują stosowanie pomiarów hemodynamicznych u chorych, u których rozpoznano HRS ⁶⁷. Postępowanie takie pozwala na optymalizację płynoterapii oraz uniknięcie przewodnienia chorego. Jedną z najbardziej wartościowych metod oceny wypełnienia łóżyska naczyniowego są pomiary hemodynamiczne takie jak analiza objętości wyrzutowej (SVV) czy analiza fali tętna (PPV). Jednak stosowanie tych metod wymaga spełnienia określonych warunków. Przede wszystkim chory musi być zaintubowany i wentylowany mechanicznie w trybie objętościowym. Jest to możliwe do przeprowadzenia tylko na oddziałach intensywnej terapii. Innymi pośrednimi pomiarami mogą być: OCŻ – mierzone w trybie ciągłym lub w stałych odstępach czasowych oraz ocena wypełnienia łóżyska naczyniowego z zastosowaniem ultrasonografii. Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) w swoich wytycznych zaleca dokładne monitorowanie: diurezy, dobowego

bilansu płynów oraz standardowych parametrów życiowych u chorych z HRS. Dodatkowo zalecane jest monitorowanie OCŻ celem dokładniejszej oceny bilansu płynowego i zapobiegania przeładowania płynowego (poziom zaleceń A1) ⁵⁹.

Ze względu na specyfikę Oddziału Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jako oddziału internistycznego, gdzie przebywają chorzy niezaintubowani, najbardziej adekwatnym, powtarzalnym i obiektywnym parametrem jest pomiar OCŻ. Zastosowanie tego typu monitorowania daje możliwość ujednoczenia postępowania terapeutycznego. Jednocześnie pozwala na kontynuację leczenia w ramach oddziałów internistycznych, bez konieczności przeniesienia chorego na oddział intensywnej terapii. Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność miejsc w ramach oddziałów intensywnej terapii, pozwala to na szerszą dostępność standaryzowanej terapii dla chorych wymagających leczenia HRS-AKI.

2.2. Leczenie wazokonstrykcyjne

W ocenianym schemacie leczenia do uzyskania efektu wazokonstrykcyjnego stosowano terlipresynę, chociaż liczne badania sugerują również wysoką skuteczność stosowania noradrenaliny jako alternatywy. Argumentem przemawiającym za stosowaniem noradrenaliny jest duża dostępność i niska cena tego leku. Terlipresyna w części krajów nie jest zarejestrowana i dopuszczona do użytku. Jednak wybór terlipresyny w ocenianym schemacie postępowania miał swoje uzasadnienie w wytycznych EASL, które traktują terlipresynę jako lek pierwszego wyboru. Taka rekomendacja ma swoje źródło w najlepiej udokumentowanej skuteczności tego leku w stosunku do innych wazokonstryktorów ⁶⁸⁻⁷⁰. Opublikowane w 2018 roku na łamach czasopisma *Hepatology* badanie porównało skuteczność stosowania norepinefryny i terlipresyną w leczeniu HRS-AKI. Grupa pacjentów, u której zastosowano terlipresynę uzyskała lepszą odpowiedź na leczenie w 4 i 7 dniu terapii aniżeli chorzy u których zastosowano wlew norepinefryny. Ci pacjenci także rzadziej wymagali terapii nerkozastępczej. Przy ocenie 28-dniowej przeżywalności, podobnie lepiej wypadła grupa chorych leczonych terlipresyną (43,8% vs. 20%) ⁷¹. Wyniki tych badań sugerują, iż terlipresyna jest najskuteczniejszym spośród leków wazokonstrykcyjnych w leczeniu HRS. Ponadto w przeprowadzonej dużej metaanalizie dotyczącej leczenia farmakologicznego porównano częstość występowania powikłań podczas leczenia terlipresyną i norepinefryną. U 25,4% chorych leczonych terlipresyną doszło do powikłań, natomiast w grupie leczonych norepinefryną odsetek ten był niższy i wynosił 10,6%. Jednak wyodrębniając grupę pacjentów z rozpoznaniem HRS typu 1 należy zaznaczyć, że różnica ta nie była istotna statystycznie ⁶⁸. Co ważne,

powikłania te nie należały do poważnych i zwykle miały charakter samoograniczający się.

Skuteczność leczenia terlipresyną oceniana jest na 40-50%^{49,72}. Jak do tej pory wyodrębniono kilka parametrów, które są predyktorami odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem terlipresyny. Należą do nich: stężenie kreatyniny i bilirubiny, odpowiedź na leczenie terlipresyną mierzona jako wzrost średniego ciśnienia tętniczego > 5 mmHg w 3 dniu terapii^{20,72,73}. Chorzy z wcześniej rozpoznaną niewydolnością nerek (poziom kreatyniny <3 mg/dl) oraz z poziomem bilirubiny <10 mg/dl częściej dobrze odpowiadali na zastosowane leczenie. Kolejnymi czynnikami predykcyjnymi uwzględnianymi w ocenie odpowiedzi na leczenie były wyjściowa punktacja w skali MELD oraz Child-Pugh. Warte zauważenia jest, że chorzy z wynikiem powyżej C13 w skali Child-Pugh nie odnosili spodziewanej korzyści leczenia terlipresyną. U nich zasadne byłoby przyspieszenie kwalifikacji do transplantacji wątroby bądź nadanie wyższego priorytetu na liście biorców oczekujących na narząd.

W zależności od odpowiedzi na terapię oraz częstość i ciężkość wystąpienia działań ubocznych, powinna być podejmowana decyzja o modyfikacji lub przerwaniu leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie terlipresyną po 14 dniach, terapia ta powinna być zakończona²³. U chorych leczonych zgodnie z badanym schematem poprawa była zauważalna już od ok 4-5 doby, a najbardziej zauważalna poprawa w zakresie kreatyniny oraz eGFR była około 11-12 doby terapii. W przypadku gdy nie uzyskiwano odpowiedzi na leczenie, chorzy byli zgłaszani priorytetowo do transplantacji wątroby. Płynoterapia i stosowanie diuretyków były dalej prowadzone według dotychczasowego schematu z zastosowaniem oceny OCŻ. W żadnym przypadku leczenie z użyciem terlipresyny nie musiało być przerwane ze względu na wystąpienie działań ubocznych.

2.3. Albumina ludzka

W ostatnich latach ukazały się duże badania kliniczne oceniające rolę albuminy ludzkiej w leczeniu pacjentów krytycznie chorych. Jednym z nich jest badanie ABLIOS, które wykazało, że pacjenci we wstrząsie septycznym odnosili korzyści ze stosowania wlewu albuminy jako elementu płynoterapii celem lepszego wypełnienia łożyska naczyniowego. Chorzy z grupy leczonej albuminami mieli wyższe średnie ciśnienie tętnicze (MAP) oraz niższy bilans płynowy. Natomiast oceniając śmiertelność 28- i 90-dniową nie zaobserwowano różnicy pomiędzy grupą, w której stosowano wlew albuminy a grupą, w której stosowano jedynie dożylnie krystaloidy. Badanie to było nakierowane

na ocenę wpływu albuminy na leczenie wstrząsu i niewydolności krążenia u pacjentów septycznych.⁷⁴

Rozważając rolę suplementacji albumin u pacjentów z HRS, należy zauważyć, że hipoalbuminemia u pacjentów z marskością jest złożonym problemem i ma dla nich doniosłe znaczenie. Bezwzględna hipoalbuminemia jest jednym z bardziej czułych wykładników niewydolności wątroby i niesie za sobą wszystkie związane z tym konsekwencje (m.in. obrzęki, wodobrzusze, nieskuteczność działania leków). Ponadto w marskości wątroby poza ilościową hipoalbuminemią dochodzi również do syntezy trwale uszkodzonych cząsteczek albuminy, co powoduje dodatkowo hipoalbuminemię jakościową. Dodatkowo dochodzi do rozszczelnienia nabłonka naczyniowego i upośledzenia mikrokrażenia, co nasila redystrybucję albumin do przestrzeni śródmiąższowej, z fizjologicznych 4-5% do 9-11% na godzinę. W końcu, zatrzymanie wody i sodu w organizmie powoduje, że dochodzi do jeszcze większego rozcieńczenia albuminy w osoczu i pogłębienia hipoalbuminemii. Z tego powodu hipoalbuminemia towarzysząca marskości ma zwykle poważniejsze konsekwencje niż u pacjentów oddziałów intensywnej terapii z innym rozpoznaniem (np. z sepsą lub niedożywieniem). W efekcie tych wszystkich nieprawidłowości dynamicznie pogłębiają się ogólnoustrojowe powikłania choroby wątroby. Hipoalbuminemia ilościowa i jakościowa jest jednym z głównych czynników sprzyjających rozwojowi niewydolności nerek. U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby i hipoalbuminemią, ryzyko rozwoju HRS rośnie wraz z czasem: w ciągu pierwszego roku wynosi 18%, natomiast po 5 latach ok. 39%²⁹. Stąd suplementacja albuminy ludzkiej u pacjenta z marskością ma nie tylko działanie wypełniające łożysko naczyniowe, jak to się ma w przypadku syntetycznych koloidów, ale również wiąże się z dostarczeniem albumin o prawidłowym działaniu. Roztwór albuminy ludzkiej jest lekiem, który obniża aktywność reninową osocza, wiąże endotoksyny, zmniejsza stres oksydacyjny, ma działanie przeciwzapalne. W związku z tym zauważono, że stosowanie terapii skojarzonej z suplementacją dożylną albuminy ludzkiej^{26,75,76} daje zdecydowanie lepsze wyniki leczenia w porównaniu z użyciem wazokonstryktorów w monoterapii.^{26,75,76} Połączenie wlewu albuminy ludzkiej z terlipresyną lub noradrenaliną powoduje polepszenie perfuzji nerkowej, a co za tym idzie poprawę funkcji nerek. Porównując efekty leczenia u pacjentów, u których stosowano samą terlipresynę do grupy chorych, u których zastosowano połączenie terlipresyny z albuminą, w drugiej grupie zauważono większą poprawę w zakresie stężenia sodu, średniego ciśnienia tętniczego, ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz redukcję poziomu reniny i aldosteronu^{26,77,78}.

Zgodnie z powyższym stanem wiedzy, opisywany w niniejszej pracy protokół leczenia HRS zakładał wlewy albuminy ludzkiej w standardowej dawce 20-40 g/dobę w zależności od stanu klinicznego chorego, w tym wartości OCŻ. W momencie przyjęcia do szpitala u większości pacjentów (>80%) stwierdzano hipoalbuminemię. W efekcie suplementacji obserwowano systematyczny wzrost stężenia albuminy w surowicy krwi. Najwyższe średnie stężenie zaobserwowano u chorych pomiędzy 12. a 14. dobą leczenia. Jednak celem suplementacji była nie tyle korekta hipoalbuminemii, co wypełnienie łożyska naczyniowego i utrzymanie OCŻ na poziomie 13-15 cm H₂O.

2.4. Syntetyczne koloidy

Koloidy są to wielkocząsteczkowe płyny najczęściej stosowane w resuscytacji płynowej wstrząsu. Dzieli się je na:

- pochodzenia naturalnego – albuminy,
- syntetyczne:
 - dekstrany,
 - hydrosketylowana skrobia (HES),
 - żelatyny:
 - płynne
 - związane z mocznikiem.

W porównaniu z krystaloidami koloidy powodują szybsze i skuteczniejsze wypełnienie łożyska naczyniowego. Jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem działań ubocznych. W przypadku stosowania żelatyn najczęstszym powikłaniem są reakcje alergiczne w tym anafilaksja. Stosowanie roztworów hydroksyetylowanej skrobi może się wiązać ze zwiększonym zapotrzebowaniem na transfuzję krwi oraz z częstszym występowaniem ostrego uszkodzenia nerek^{24,79}. Z tego powodu w 2013 roku wycofano HES ze stosowania u pacjentów: z rozpoznaniem sepsy, z zaburzeniami czynności nerek, w stanie krytycznym oraz z rozległymi oparzeniami. Jednakże opublikowana w 2018 roku duża metaanaliza porównująca stosowanie krystaloidów oraz różnego rodzaju koloidów u pacjentów oddziałów intensywnej terapii wykazała, że stosowanie koloidów, w tym żelatyn nie wiąże się jednoznacznie ze zwiększoną śmiertelnością czy ryzykiem niewydolności nerek^{80,81}. Jednakże najwięcej publikacji na temat stosowania koloidów pochodzi z literatury z zakresu anestezjologii oraz intensywnej terapii i odnosi się do leczenia pacjentów we wstrząsie oraz z niewydolnością krążenia.

Chorzy w momencie włączenia do terapii wg prezentowanego protokołu byli pacjentami w stanie ciężkim z powodu niewydolności wątroby, ale stabilni hemodynamicznie. Według przedstawionego protokołu stosowano dopuszczony do terapii pacjentów z marskością 6% roztwór żelatyny w sytuacji bardzo niskich wartości OCŻ (0-7 cm H₂O). Stosowanie koloidów pozwalało na skuteczną poprawę wypełnienia łożyska naczyniowego i zmniejszenie dawek stosowanej terlipresyny. Celem takiego schematu postępowania było obniżenie ryzyka wystąpienia wielu działań ubocznych związanych z podażą większych dawek leków wazokonstrykcyjnych. Dodatkowo biorąc pod uwagę wysoki koszt terlipresyny i albuminy takie postępowanie pozwalało zmniejszyć koszty terapii z zachowaniem jego skuteczności⁶⁹. Dzięki temu analizowany protokół postępowania może mieć zastosowanie w ośrodkach, gdzie wysoki koszt leczenia lub mała dostępność do terlipresyny stanowi ograniczenie w prowadzeniu chorych z HRS.

2.5. Leczenie moczopędne

Jednym z podstawowych elementów terapii HRS jest zaprzestanie stosowania leków nefrotoksycznych w tym diuretyków. Furosemid często uważany jest za lek nefrotoksyczny, jednak działania niepożądane tej substancji są najczęściej związane z nadmiernym odwodnieniem chorego oraz zaburzeniami elektrolitowymi. Przy utrzymaniu odpowiedniego stanu nawodnienia pacjenta oraz suplementacji potasu w przypadku hipokaliemii, lek ten wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Ponadto coraz więcej danych przemawia za nefroprotekcijnym jego działaniem. Badania wykazały, że lek ten może chronić pacjentów oddziałach intensywnej terapii przed wystąpieniem AKI^{82,83} pod warunkiem odpowiedniego monitorowania działań ubocznych^{82,83}.

W przypadku HRS szkodliwość diuretyków może być spowodowana względnym przedawkowaniem leków moczopędnych – czyli stosowaniem ich pomimo względnej hipowolemii, której patofizjologia została wcześniej omówiona. Analizowany protokół leczenia HRS-AKI zakładał dożylnie podawanie furosemidu ale wyłącznie u chorych z cechami znacznego przewodnienia, zobjektywizowanego pomiarami OCŻ. Dawki leku były uzależnione od stopnia wzrostu wartości OCŻ (20 mg furosemidu i.v. na każde kolejne 2 cm H₂O > 13 cm H₂O). Zastosowanie tego diuretyku pętlowego było więc uzasadnione przewodnieniem. Dodatkowo chorzy mieli suplementowaną albuminę, która jako białko transportowe dla furosemidu umożliwiało jego efektywne działanie.

Korzyścią takiego schematu postępowania było ograniczenie stopnia przewodnienia chorego i redukcja wskazań do dializoterapii z tego powodu.

3. OCENA EFEKTÓW LECZENIA HRS

Podstawowym parametrem oceny funkcji nerek w codziennej praktyce klinicznej jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Jednak na jej poziom już w warunkach fizjologicznych wpływa szereg czynników, takich jak: masa mięśniowa pacjenta, aktywność fizyczna, rodzaj diety, w tym przede wszystkim zawartość w niej białka. Wszystko to sprawia, że wartość osoczowej kreatyniny jest mało czułym markerem funkcji nerek. W warunkach marskości niedoskonałość tego parametru jest jeszcze mocniej wyrażona. Poziom kreatyniny u pacjentów z marskością wątroby jest niższy z wielu powodów. Produkcja kreatyny - prekursora osoczowej kreatyniny jest istotnie upośledzona u pacjentów z marskością wątroby. Dodatkowo osoby te mogą mieć znacznie zredukowaną masę mięśniową i zwiększoną cewkową sekrecję kreatyniny. Wysoki poziom bilirubiny również może wpływać na zafałszowanie odczytu wyniku laboratoryjnego. Wszystko to razem składa się na wyjściowo obniżony poziom kreatyniny u pacjentów z marskością wątroby i powoduje, iż parametr ten nie jest dokładnym markerem oceny uszkodzenia nerek w tej grupie chorych. Może to spowodować przeszacowanie funkcji nerek i opóźnić rozpoznanie HRS⁸⁴.

Najbardziej wiarygodnym i dokładnym markerem pozwalającym ocenić funkcję nerek jest bezpośredni pomiar GFR za pomocą np. klirensu inuliny. Niestety jest to metoda czasochłonna, angażująca i bardzo droga, co powoduje, że jest mało dostępna i małą użyteczna. Dodatkowym ograniczeniem w wykonaniu tego badania jest redukcja lub brak diurezy u chorych z marskością wątroby czy z ostrym uszkodzeniem nerek²³. Wciąż poszukiwane są nowe, bardziej czułe i specyficzne markery pozwalające lepiej określić funkcję nerek oraz szybciej wychwycić pogorszenie ich wydolności, a co za tym idzie szybciej wdrożyć odpowiednią terapię. Jedną z możliwości jest zastosowanie NGAL (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) lub wyliczenie GFR ze stężenia cystatyny C. Do czasu opracowania odpowiednich standardów i zwiększenia dostępności nowych badań, do postawienia rozpoznania i monitorowania HRS nadal stosowane jest oznaczenie osoczowego stężenia kreatyniny i wartości eGFR. Najbardziej wiarygodnym parametrem jest zmiana stężenia kreatyniny w czasie. Dynamika tych wartości pozwala na szybsze postawienie rozpoznania HRS niż kierowanie się jednostkowym pomiarem. Zmiany stężenia kreatyniny stanowią również podstawę do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie HRS według kryteriów IAC-AKI.

Analizując badaną grupę chorych leczonych według opisywanego protokołu postępowania, odpowiedź na leczenie według kryteriów IAC-AKI uzyskano u 22 (55%) pacjentów: u 16 (40%) chorych - całkowitą, u 6 (15%) – częściową. Poprawa była widoczna od 5. doby leczenia. Największy spadek poziomu kreatyniny, a co za tym idzie największą odpowiedź na leczenie, obserwowano w 11-12 dobie terapii. Analizując wartości eGFR w momencie rozpoznania HRS, eGFR był znacznie obniżony u 27 (69%) chorych. Tendencja do redukcji eGFR utrzymywała się jeszcze przez kilka kolejnych dni po wdrożeniu protokołu postępowania. W odpowiedzi na leczenie w 4-5 dobie od rozpoznania obserwowano stopniową poprawę i wzrost poziomu eGFR. U 22 (55%) pacjentów uzyskano wzrost eGFR, a u 16 (40%) normalizację jego wartości. Poprawa eGFR była mocniej wyrażona niż spadek kreatyniny.

Uzyskane wyniki są porównywalne do obserwacji innych naukowców. W badaniu opublikowanym przez Heidemann i wsp. obejmującym grupę 119 pacjentów z rozpoznaniem HRS, 65 (55%) chorych uzyskało odpowiedź na zastosowane leczenie terlipresyną oraz albuminą, natomiast 54 (45%) nie uzyskało adekwatnej odpowiedzi na leczenie⁸⁵. Z kolei badania opublikowane przed 2015 rokiem wykazywały skuteczność leczenia na poziomie 40-50%^{86,87}. W analizowanych badaniach zwykle podaż terlipresyny rozpoczynano od dawki 1 mg/4-6 godzin. W przypadku braku odpowiedzi do 3. doby leczenia, dawka była zwiększana do wartości 2 mg/4-6 godzin (brak odpowiedzi oceniano jako brak redukcji stężenia kreatyniny o przynajmniej 25% od wartości wyjściowej). Leczenie kontynuowano do czasu redukcji stężenia kreatyniny poniżej 1,5 mg/dl – zwykle do wartości ok. 1-1,2 mg/dl. Poprawie w zakresie stężenia kreatyniny towarzyszył również wzrost średniego ciśnienia tętniczego, wzrost objętości wydalanego moczu oraz wzrost stężenia sodu w osoczu. Średni czas uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił 14 dni i zwykle był zależny od wyjściowego poziomu kreatyniny. U pacjentów z niższym stężeniem kreatyniny, odpowiedź na leczenie uzyskiwano w krótszym czasie⁸⁸.

W pracach opublikowanych później odpowiedź na leczenie wahała się w granicach 64 - 76%, całkowitą odpowiedzią odnotowano w 46 a 56%^{73,89,90}. Istotny jest fakt, że zastosowanie wlewu albumin wraz z terlipresyną nie tylko poprawiało funkcję nerek, ale również wydłużało przeżycie chorych^{78,91}. Liczne badania porównywały efekt terapeutyczny terlipresyny, norepinefryny oraz połączenia midodryny z oktreotydem. Skuteczność połączenia terlipresyny z albuminą wahała się między 19% a 56%, natomiast przy użyciu samej albuminy dawało efekt u 3-14% pacjentów. Duże badanie REVERSE wykazało, iż zastosowanie terlipresyny w monoterapii pozwoliło uzyskać całkowitą

odpowieź tylko u 19,6% chorych w porównaniu z 13,1% w grupie placebo ($p=0,22$). Natomiast cytowane badanie zawierało wiele wątpliwości metodologicznych jak choćby krótki okres leczenia terlipresyną. W kolejnym badaniu, które zostało zaprojektowane, aby ocenić efekty leczenia terlipresyną, u 29,1% chorych uzyskano całkowite ustąpienie HRS-AKI po zastosowaniu albuminy z terlipresyną w porównaniu do 15,8% chorych, którzy otrzymali albuminę z placebo ($p<0,012$)⁹².

W podsumowaniu: odpowiedź na leczenie prowadzone wg protokołu postępowania obowiązującego w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM była porównywalna z wynikami opublikowanymi wcześniej, w tym z efektami leczenia skojarzonego opartego na wlewie albuminy oraz terlipresyny.

Analizując dostępną literaturę oraz wyniki aktualnego badania można wyciągnąć kilka następujących wniosków:

- u pacjentów leczonych terlipresyną lub innymi lekami wazopresyjnymi, u których po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano odpowiedzi, dawka w/w leków powinna być zwiększona,
- u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie do 14 doby terapii – należy ją wstrzymać,
- w sytuacji, gdy uzyskano odpowiedź na leczenie można rozważyć przedłużenie terapii, traktując ją jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby⁹³,
- ze względu na złe rokowanie i ryzyko szybkiego pogorszenia stanu chorego pacjenci z rozpoznaniem HRS-AKI powinni być kwalifikowani do OLTx tak szybko jak to możliwe.

4. OCENA ŚMIERTELNOŚCI

Rozpoznanie HRS-AKI wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Czas przeżycia chorych od momentu rozpoznania HRS-AKI, bez leczenia ukierunkowanego /celowanego wynosi średnio około dwóch tygodni. Zastosowanie leków wazopresyjnych lub ich połączenie z suplementacją albuminy wydłuża okres przeżycia pacjentów, jednak jak wskazują dane literaturowe oraz uzyskane wyniki, jest to efekt krótkoterminowy. W badaniu Gluud i wsp. oceniano śmiertelność krótkoterminową pacjentów z rozpoznaniem HRS-AKI. Pozytywny wpływ na redukcję śmiertelności odnotowano wyłącznie w okresie 15 dni od rozpoczęcia leczenia, natomiast tego efektu już nie obserwowano w trakcie obserwacji 30-dniowej lub dłuższej. Pomimo zastosowanego leczenia, śmiertelność u tych chorych wynosiła nadal 57%. Można też zauważyć różnicę pomiędzy poziomem śmiertelności a odpowiedzią na leczenie. Część chorych zmarła pomimo poprawy funkcji nerek, co może być związane z ogólnym ciężkim stanem chorego jak również z powikłaniami leczenia terlipresyną⁹⁴. Analizując pozostałe dane z literatury obejmujące lata 2002-2018, nie odnotowano istotnego obniżenia śmiertelności związanej z rozpoznaniem HRS-AKI, niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia⁹⁵.

Wyniki niniejszego badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje. Wśród pacjentów nie poddanych OLTx śmiertelność w trakcie hospitalizacji wynosiła 62,5%. Kilku chorych zdyskwalifikowanych z OLTx zostało przekazanych po poprawie ogólnego stanu klinicznego do ośrodków macierzystych, bliżej miejsca zamieszkania celem kontynuacji leczenia zachowawczego. Z tego powodu ocena co do ich przeżycia jest nieznana. Dla porównania w trakcie hospitalizacji 36 (69,2%) chorych zostało zakwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia wątroby w trybie pilnym i poddanych transplantacji wątroby. Spośród nich w okresie krótkoterminowej obserwacji po OLTx zmarło 4 (11,1%) pacjentów. Konstrukcja niniejszego badania nie pozwoliła na ocenę długoterminowego przeżycia chorych. Wg danych literaturowych przeżycie długoterminowe po przeszczepieniu wątroby u pacjentów, u których przed zabiegiem rozpoznano HRS-AKI, wynosi odpowiednio 60,7%, 57,1% oraz 57,1% dla 1-, 3- i 5-cio letniego okresu⁹⁶.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zastosowane leczenie wg ocenianego protokołu, podobnie jak wcześniej raportowane schematy musi być traktowane jako leczenie pomostowe do OLTx. Transplantacja wątroby jest zabiegiem ratującym życie w

HRS-AKI, dzięki któremu można uzyskać znaczną redukcję śmiertelności, zarówno w obserwacji krótko- jak i długoterminowej. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia tego zabiegu rokowanie co do przeżycia chorego jest niepomyślne.

5. CZYNNIKI RYZYKA BRAKU ODPOWIEDZI NA LECZENIE I NIEKORZYSTNEGO ROKOWANIA

Od wielu lat wciąż poszukiwane są czynniki ryzyka wystąpienia gorszej odpowiedzi na leczenie HRS świadczące o niekorzystnym rokowaniu. Jak do tej pory przeprowadzone liczne badania nie pozwoliły na jednoznaczne określenie takich czynników. W publikacji w *Journal of Hepatology* z 2019 roku zaproponowano podział na dwie grupy: czynniki związane z rodzajem zastosowanego leczenia oraz czynniki, które są od niego niezależne. Spośród tych, zależnych od leczenia największe znaczenie ma rodzaj zastosowanego leku wazokonstrykcyjnego oraz dawka albuminy, co omówiono powyżej. Wśród parametrów niezwiązanych z zastosowanym leczeniem wymieniono: zaawansowanie niewydolności wielonarządowej w przypadku HRS-AKI u pacjentów z ACLF oraz poziom kreatyniny i/lub NGAL w momencie rozpoznania²⁸.

Opublikowane badania sugerują, że niższy poziom kreatyniny w momencie rozpoznania HRS jest czynnikiem korzystnym mogącym mieć związek z lepszą odpowiedzią na leczenie^{97,75,98}. Nacisk na jak najszybsze rozpoznanie HRS oraz wdrożenie leczenia również związany jest z niższym wyjściowym poziomem kreatyniny i lepszą odpowiedzią na leczenie⁷². W analizowanej grupie chorych wartości wyjściowego poziomu kreatyniny nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie w stosunku do chorych, u których nie zaobserwowano redukcji stężenia kreatyniny. Podobnie, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w wyjściowym stężeniu kreatyniny pomiędzy chorymi, którzy w trakcie obserwacji zmarli, a tymi którzy przeżyli. Jednak porównując przebieg krzywej stężenia kreatyniny u chorych, którzy w trakcie hospitalizacji zmarli w porównaniu do tych pacjentów, którzy pozostali przy życiu, w trakcie leczenia zaobserwowano zauważalny trend wzrostu stężenia kreatyniny u osób, które zmarły (począwszy od 9. doby leczenia). Podobnie sytuacja tyczyła się wartości eGFR, gdzie od 8 doby widoczny był trend spadkowy u chorych, którzy nie przeżyli. Analizując te parametry w przedziałach czasowych, w 4 przedziale (12-14 doba) uzyskano istotność statystyczną w kwestii zarówno wyższej kreatyniny jak i obniżonego eGFR u chorych.

Kolejnym opisywanym parametrem, któremu przypisuje się niekorzystne znaczenie w rokowaniu HRS jest hiponatremia ⁹⁹. U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, definiowana jest jako stężenie sodu <130 mEq/L. Towarzyszy nawet 1/5 pacjentów i wiąże się z poważnym rokowaniem ^{100,101}. Poziom sodu w surowicy poniżej 135 mEq/L, pomimo, że nie spełnia kryteriów wymienionych powyżej, u pacjentów oczekujących na OLTx jest związany z większą śmiertelnością, niezależną od wyniku w skali MELD ⁹⁹. Hiponatremia często towarzyszy HRS i koreluje z ciężkością stanu pacjenta oraz niewydolnością wątroby ¹⁰². W pracy opublikowanej w 2020 roku wykazano, iż czynnikami odpowiadającymi za podwyższone ryzyko rozwinięcia HRS-AKI są wysoka aktywność reninowa osocza, zaawansowane wodobrzusze, rozmiar wątroby oraz hiponatremia ⁹². Jednak nadal nie jest to parametr jednoznaczny rokowniczo a jego wartość predykcyjna jest kontrowersyjna. Wciąż pojawiają się sprzeczne doniesienia mówiące o jej niekorzystnym wpływie, ale jednocześnie pokazujące, że nie ma istotnego wpływu na rokowanie i odpowiedź na leczenie HRS ¹⁰³. W przeprowadzonym badaniu u większości chorych odnotowano hiponatremię przy przyjęciu do szpitala. W momencie rozpoznania HRS-AKI liczba ta powiększyła się do 74%. Największą poprawę w zakresie stężenia sodu obserwowano w 10. dobie leczenia, jednocześnie nadal tylko 30% chorych uzyskało prawidłowe stężenie sodu (135-145mmol/l). Dokładniejsze analizy nie wykazały korelacji pomiędzy stężeniem sodu a odpowiedzią na zastosowane leczenie wyrażoną jako redukcja stężenia kreatyniny. Również różnice w stężeniu sodu przy rozpoznaniu oraz w trakcie leczenia analizowane między grupą chorych którzy przeżyli oraz tymi, którzy zmarli, nie były istotnie statystycznie. Wyniki niniejszego badania potwierdzają brak znaczenia prognostycznego zmian tego parametru w HRS-AKI.

Niski poziom albuminy u pacjentów z marskością wątroby świadczy o zaawansowaniu niewydolności narządu, ciężkim stanie ogólnym chorego oraz poważnym rokowaniu. Jednak w literaturze dotyczącej HRS hipoalbuminemia nie jest wymieniana jako czynnik ryzyka złego rokowania czy braku odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie ukazały się publikacje mówiące o wyższym poziomie albuminy w aspekcie działania nefroprotekcijnego ¹⁰⁴. Jest to jeden z powodów, dlaczego suplementacja albumin w HRS-AKI jest jedną z głównych zasad leczenia. Biorąc pod uwagę te sprzeczne doniesienia, w obecnej pracy przeanalizowano potencjalne znaczenie albuminemii w szacowaniu ryzyka niepomyślnego rokowania w HRS-AKI. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między głębokością wyjściowej hipoalbuminemii u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz u tych bez

odpowiedzi. W trakcie hospitalizacji poziom albuminy wzrastał najbardziej w okolicy 13-14 doby terapii, zarówno u chorych którzy przeżyli jak i tych, którzy zmarli. Stężenie albuminy u pacjentów, którzy przeżyli było wyższe w porównaniu do tych, którzy zmarli. Nie odnotowano w tym przypadku istotności statystycznej.

Wobec ograniczonej przydatności pojedynczych parametrów jako predyktorów gorszego rokowania, w dostępnej literaturze odnaleźć można prace oceniające przydatność skal MELD i skalę Child-Pugh ^{41,92}, które w sposób bardziej kompleksowy określają stan chorego. W publikacji z 2016 roku wskazano, iż wyższa punktacja MELD jest niekorzystna rokowniczo. Podkreślono również, że zmiany w punktacji MELD lepiej oceniają rokowanie pacjenta niż pojedyncza wartość wyjściowa ¹⁰⁴. Heidemann i wsp. wykazali również, że wartość MELD, punktacja w skali Child-Pugh oraz wiek są niezależnymi czynnikami złego rokowania ⁸⁵. W niniejszym badaniu chorzy z niższą wyjściową punktacją w skalach: Child-Pugh (7-9 pkt., klasa B) i MELD (<19 pkt.) lepiej odpowiadali na zastosowane leczenie uzyskując znaczną poprawę pod koniec obserwacji (3 i 4 przedział czasowy).

Podsumowując: uzyskane wyniki są zbieżne z wcześniejszymi obserwacjami i potwierdzają słuszność założenia, że chorzy z wyższą punktacją MELD powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby. W wielu krajach proces alokacji i określenia pilności transplantacji w przypadku chorych z HRS-AKI uwzględnia punktację MELD. Ponieważ obniżenie poziomu kreatyniny w surowicy po skutecznym leczeniu farmakologicznym wpływa na obniżenie MELD, paradoksalnie może to opóźnić transplantację z uwagi na obniżenie priorytetu zależnego od MELD. Dlatego w przypadku pacjentów leczonych z powodu HRS-AKI przy obliczaniu MELD powinno uwzględnić się poziom kreatyniny oznaczony w momencie rozpoznania HRS lub w kalkulatorze MELD leczenie farmakologiczne HRS u chorych z dobrą odpowiedzią, potraktować jak dializoterapię ¹⁰⁵.

Spośród wymienianych czynników ryzyka niekorzystnych rokowniczo w kilku z badań podkreślany jest wiek pacjenta. Młodszy chorzy lepiej odpowiadali na leczenie ¹⁰⁴. Wiek również miał znaczenie w kwestii powrotu funkcji nerek po OLTx ¹⁰⁶. Natomiast jak dotąd brak danych mówiących o wpływie płci na rokowanie pacjenta. Analizując dane uzyskane w przeprowadzonym badaniu, nie zauważono istotnej statystycznie różnicy w kwestii wieku oraz płci u pacjentów. Średnia wieku chorych którzy zmarli wynosiła 57,7 lat, u chorych, którzy przeżyli było to 50,6 lat - różnice te nie były istotne statystycznie.

Cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze są chorobami internistycznymi, które najczęściej odpowiadają za wtórną przewlekłą chorobę nerek. Ryzyko rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek jako efektu nefropatii nadciśnieniowej, w porównaniu do innych powikłań nadciśnienia tętniczego jest stosunkowo niskie, ale biorąc pod uwagę znaczną ilość osób dotkniętych tą chorobą na świecie, nadciśnienie tętnicze pozostaje ważnym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerek na skalę światową ¹⁰⁷. Chorzy ci przez bardzo długi okres mogą pozostawać bezobjawowi, natomiast w sytuacji, gdy dojdzie do zdarzenia, które może pogorszyć funkcję nerek, tacy pacjenci są bardziej podatni na ryzyko wystąpienia AKI.

Częstość występowania cukrzycy w skali światowej rok do roku rośnie, co w dużej mierze jest spowodowane epidemią otyłości. Cukrzyca jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, nawet 25% chorych z cukrzycą rozwija nefropatię cukrzycową ¹⁰⁸. Chorzy z cukrzycą bardzo często są dodatkowo obciążeni innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju uszkodzenia nerek oraz większą wrażliwość na czynniki uszkadzające, predysponując do wystąpienia AKI. Warto też dodać, że współwystępowanie cukrzycy i marskości wątroby wiąże się z większym ryzykiem jej dekomensacji ¹⁰⁹. Przytoczone fakty uzasadniają hipotezę, że te choroby mogą mieć wpływ na przebieg HRS oraz uzyskane odpowiedzi na leczenie. Jednakże po przeanalizowaniu wyników nie zauważono różnicy w odpowiedzi na zastosowane leczenie HRS u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą. Nie odnotowano również różnic w śmiertelności. Można więc wnioskować, że powyższe obciążenia nie wpływają na rokowanie w HRS.

W analizowanej grupie chorych z HRS-AKI najliczniejszą grupą byli pacjenci z etiologią ALD, na drugim miejscu - chorzy z marskością w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby (HCV oraz HBV). Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest nie tylko chorobą wątroby, ale schorzeniem wieloukładowym. Jednym z powikłań zakażenia HCV jest glomerulonefropatia, w części przypadków prowadząca do postępującej dysfunkcji nerek i schyłkowej ich niewydolności. Kliniczna prezentacja obejmuje najczęściej białkomocz, mikroskopową hematurię, nadciśnienie tętnicze oraz zespół nerczycowy. Objawy te są ważnym elementem podczas różnicowania HRS z innymi patologiami nerek u pacjentów z marskością wątroby. W analizowanej grupie chorych z HRS-AKI nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowym stężeniu kreatyniny pomiędzy pacjentami z HCV a chorymi z inną etiologią marskości. W przebiegu leczenia można było odnotować lepszy efekt w zakresie redukcji poziomu kreatyniny i wzrostu eGFR (szczególnie

przedziale czasowym między 4. a 7. dobą), jednak w dalszej obserwacji poziom kreatyniny w porównaniu do innych chorych wyrównywał się. Ostatecznie pacjenci z HCV nie spełniali istotnie statystycznie częściej kryteriów odpowiedzi na leczenie HRS wg IAC-AKI. U pacjentów z alkoholową marskością wątroby nie stwierdzano istotnych różnic w wartościach kreatyniny i eGFR oraz odsetka uzyskanej odpowiedzi na leczenie HRS. Jednak pacjenci z ALD wykazywali cięższą hipoalbuminemię i hiponatremię zarówno przy rozpoznaniu jak i w całym okresie obserwacji, pomimo zastosowanego leczenia. W badaniu opublikowanym w *World Journal of Hepatology* w 2014 roku wykazano, że w porównaniu do marskości o etiologii HCV, chorzy z marskością ALD mieli większe ryzyko i częstsze epizody dekompensacji funkcji narządu oraz uszkodzenia nerek. Jednocześnie nie wykazano, by to istotnie klinicznie wpływało na śmiertelność¹¹⁰.

Podsumowując: uzyskane wyniki są spójne z wcześniejszymi badaniami. Na ich podstawie nie można wskazać czynników demograficznych, chorób współistniejących czy konkretnej etiologii choroby wątroby jako czynników ryzyka braku odpowiedzi na leczenie czy też złego rokowania w HRS-AKI.

6. PODSUMOWANIE

Ciągły rozwój medycyny w tym hepatologii i transplantologii przynosi nowe rozwiązania w zakresie leczenia powikłań marskości. Analizując literaturę na przestrzeni lat widać, że zrozumienie patogenezы oraz patofizjologii HRS jest coraz większe natomiast efekty leczenia wciąż niesatysfakcjonujące. Odpowiedź na leczenie z zastosowaniem różnych schematów uwzględniających leki wazokonstrykcyjne, albuminę ludzką czy furosemid utrzymuje się na poziomie około 50%, co więcej efekt leczenia nie jest trwały. Niezależnie od zastosowanych leków, HRS ma tendencję do nawracania po przerwaniu leczenia. Po początkowej poprawie funkcji nerek z biegiem czasu dochodzi do narastania ich niewydolności. Co więcej, żaden z wymienionych leków nie ma wpływu na poprawę rokowania u chorych⁷⁰. W efekcie śmiertelność pozostaje bardzo wysoka, czyniąc HRS-AKI jednym z najbardziej niebezpiecznych powikłań marskości wątroby⁹⁵. Jedynym skutecznym leczeniem jest OLTx. Niestety nadal wielu pacjentów, u których dochodzi do rozwoju HRS-AKI nie dożywa do tego zabiegu ze względu na krótki okres przeżycia oraz niedostateczną dostępność narządów do transplantacji. To dlatego w wielu ośrodkach chorzy z HRS-AKI mają pierwszeństwo na liście biorców, jednak zawsze należy się liczyć z czasem niezbędnym do procesu kwalifikacji i oczekiwaniem na narząd. Z tego powodu tak bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie HRS-AKI i wdrożenie optymalnego leczenia, które miałyby szansę na utrzymanie stabilności stanu ogólnego chorego i utrzymanie go przy życiu do czasu transplantacji wątroby.

Analizowany w niniejszej pracy protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM pozwala na uzyskanie porównywalnych do doświadczeń największych ośrodków efektów leczenia. Równocześnie pozwala na zbiektywizowanie monitorowania leczenia i zoptymalizowanie kosztów terapii; jest praktyczny i łatwy do zaimplementowania w ramach innych oddziałów zachowawczych. Stosowane leczenie należy jednak zawsze traktować jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią pozwalającą na diametralną poprawę przeżycia chorego. Dlatego chorzy z rozpoznaniem HRS-AKI, którzy są potencjalnymi kandydatami do OLTx, powinni jak najszybciej być przekierowywani do ośrodków transplantacyjnych.

VI. WNIOSKI

Analiza schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM.

1. Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM:

- jest zgodny zaleceniami z literatury światowej,
- pozwala na zobjektywizowanie monitorowania leczenia,
- pozwala na zoptymalizowanie kosztów terapii.

Ocena efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych z zastosowaniem protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM.

2. Efekty leczenia HRS-AKI według protokołu stosowanego w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM są porównywalne do innych badań z tego zakresu.

3. Leczenie zachowawcze HRS-AKI należy traktować jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią pozwalającą na diametralną poprawę przeżycia chorego.

Analiza czynników laboratoryjnych i klinicznych mogących mieć wpływ na skuteczność analizowanego schematu leczenia.

4. Wyższy stopień zaawansowania niewydolności marskiej wątroby oceniany wg skali MELD lub Child-Pugh wpływa niekorzystnie na przebieg HRS-AKI i jest czynnikiem gorszego rokowania. Chorzy z wyższą punktacją w tych skalach powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby.

5. Spośród analizowanych zmiennych nie zidentyfikowano czynników ryzyka słabszej odpowiedzi na leczenie i złego rokowania w HRS-AKI.

Ocena możliwości zastosowania analizowanego schematu postępowania w ośrodkach, leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby.

6. Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest praktyczny i łatwy do zaimplementowania w ramach oddziałów zachowawczych.

7. Z uwagi na złe rokowanie niezależnie od zastosowanego leczenia zachowawczego chorzy z rozpoznaniem HRS-AKI, którzy są potencjalnymi kandydatami do OLTx, powinni jak najszybciej być przekierowywani do ośrodków transplantacyjnych.

VII. OGRANICZENIA PRACY

Jest to praca wykonywana retrospektywnie na podstawie analizy dokumentacji medycznej. Ze względu na braki w dokumentacji niejednokrotnie nie było możliwości dokładnego scharakteryzowania analizowanych pacjentów z HRS-AKI (np. w ocenie dobowej diurezy czy monitorowania OCŻ).

Co więcej Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest ośrodkiem referencyjnym z największym doświadczeniem w leczeniu chorych z chorobami wątroby oraz powikłaniami marskości, w związku z czym analizowana grupa może być niereprezentatywna co do oceny częstości i ciężkości HRS-AKI wśród chorych z marskością wątroby w Polsce.

Na koniec - odniesienie uzyskanych wyników do literatury światowej okazało się trudnym zadaniem. Co prawda, badań na temat HRS ukazało się wiele na przełomie lat, niestety wiele z publikacji opiera się na badaniach obejmujących małą grupę chorych. Powoduje to, że często wyniki nie uzyskują odpowiedniej istotności statystycznej i trudno je traktować jako punkt odniesienia.

Moje doświadczenia wskazują, że wciąż potrzebne są kolejne badania kliniczne na większych grupach chorych, pozwalające na wypracowanie najskuteczniejszego postępowania oraz pozwalające opracować nowe terapie, które mogą poprawić rokowanie oraz przeżycie pacjentów z HRS-AKI - jednym z najgroźniejszych powikłań marskości.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. *SHERLOCK'S DISEASES OF THE LIVER AND BILIARY SYSTEM*.
www.wiley.com/go/sherlock/liver.
2. Trefts, E., Gannon, M. & Wasserman, D. H. The liver. *Current Biology* **27**, R1147–R1151 (2017).
3. Kim, W. R. *et al.* Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine* **359**, (2008).
4. Hytioglou, P. *et al.* Beyond “Cirrhosis.” *American Journal of Clinical Pathology* **137**, 5–9 (2012).
5. Sepanlou, S. G. *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **5**, 245–266 (2020).
6. D’Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* **44**, 217–231 (2006).
7. Arvaniti, V. *et al.* Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology* **139**, 1246–1256.e5 (2010).
8. Fede, G. *et al.* Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *Journal of Hepatology* **56**, 810–818 (2012).
9. Tsochatzis, E. A., Bosch, J. & Burroughs, A. K. Liver cirrhosis. *The Lancet* **383**, 1749–1761 (2014).
10. Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S. & Shah, V. H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology* **113**, 175–194 (2018).
11. Perumpail, B. J. *et al.* Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology* **23**, 8263–8276 (2017).
12. Muir, A. J. Understanding the Complexities of Cirrhosis. *Clinical Therapeutics* **37**, 1822–1836 (2015).
13. D’Amico, G. *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology* **68**, 563–576 (2018).
14. Kim, M. Y. *et al.* Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *Journal of Hepatology* **55**, 1004–1009 (2011).
15. Rastogi, A. *et al.* Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. *Histopathology* **62**, 731–741 (2013).
16. Ripoll, C. *et al.* Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* **133**, 481–488 (2007).

17. Garcia-Tsao, G. & Bosch, J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* **362**, 823–832 (2010).
18. Acevedo, J. *et al.* Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* **58**, 1757–1765 (2013).
19. Bajaj, J. S., Pinkerton, S. D., Sanyal, A. J. & Heuman, D. M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology* **55**, 1164–1171 (2012).
20. Fabrizi, F., Aghemo, A. & Messa, P. Hepatorenal Syndrome and Novel Advances in its Management. *Kidney and Blood Pressure Research* **37**, 588–601 (2013).
21. Koppel, M. H. *et al.* Transplantation of Cadaveric Kidneys from Patients with Hepatorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine* **280**, 1367–1371 (1969).
22. Hecker, R. & Sherlock, S. ELECTROLYTE AND CIRCULATORY CHANGES IN TERMINAL LIVER FAILURE. *The Lancet* **268**, 1121–1125 (1956).
23. Mindikoglu, A. L. & Pappas, S. C. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **16**, 162-177.e1 (2018).
24. Chancharoenthana, W. & Leelahavanichkul, A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology* **25**, 3684–3703 (2019).
25. Arroyo, V. *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* **23**, 164–176 (1996).
26. Salerno, F., Gerbes, A., Gines, P., Wong, F. & Arroyo, V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal* **84**, 662–670 (2008).
27. Angeli, P. *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* **64**, 531–537 (2015).
28. Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K. & Parikh, C. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology* **71**, 811–822 (2019).
29. Ranasinghe, I. R., Sharma, B. & Bashir, K. *Hepatorenal Syndrome*. (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019).
30. Sherlock, S. & Shaldon, S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: A review. *Gut* **4**, 95–105 (1963).
31. RÔLE OF SODIUM IN THE FORMATION AND CONTROL OF ASCITES IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. *Annals of Internal Medicine* **37**, 261 (1952).
32. Lieberman, F. L., Denison, E. K. & Reynolds, T. B. THE RELATIONSHIP OF PLASMA VOLUME, PORTAL HYPERTENSION, ASCITES, AND RENAL SODIUM RETENTION IN

- CIRRHOSIS: THE OVERFLOW THEORY OF ASCITES FORMATION. *Annals of the New York Academy of Sciences* **170**, 202–212 (1970).
33. Schrier, R. W. *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* **8**, 1151–1157 (1988).
 34. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B. & Arroyo, V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology* **63**, 1272–1284 (2015).
 35. Murray Epstein. Hepatorenal Syndrome: Emerging Perspectives of Pathophysiology and Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* 1735–1753 (1994).
 36. Bernardi, M. *et al.* The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: An evaluation under steady-state conditions and after postural change. *Hepatology* **16**, 341–346 (1992).
 37. Trevisani, F. *et al.* Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain ‘compensation’? *Journal of Hepatology* **16**, 190–196 (1992).
 38. Bernardi, M. *et al.* Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* **105**, 188–193 (1993).
 39. Ruiz-del-Arbol, L. *et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* **42**, 439–447 (2005).
 40. Nazar, A. *et al.* LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of Hepatology* **58**, 51–57 (2013).
 41. Thabut, D. *et al.* 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* **46**, 1872–1882 (2007).
 42. Albillos, A., Lario, M. & Álvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* **61**, 1385–1396 (2014).
 43. Wiest, R., Lawson, M. & Geuking, M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* **60**, 197–209 (2014).
 44. Madrid, A. M., Hurtado, C., Venegas, M., Cumsille, F. & Defilippi, C. Long-Term Treatment With Cisapride and Antibiotics in Liver Cirrhosis: Effect on Small Intestinal Motility, Bacterial Overgrowth, and Liver Function. *American Journal of Gastroenterology* **96**, 1251–1255 (2001).
 45. Kalamnikos, G. N. & Tsianos, E. v. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* **55**, 655–656 (2012).

46. Wadei, H. M. *et al.* Kidney Allocation to Liver Transplant Candidates with Renal Failure of Undetermined Etiology: Role of Percutaneous Renal Biopsy. *American Journal of Transplantation* **8**, 2618–2626 (2008).
47. Trawalé, J.-M. *et al.* The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver International* **30**, 725–732 (2010).
48. van Slambrouck, C. M., Salem, F., Meehan, S. M. & Chang, A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney International* **84**, 192–197 (2013).
49. Cavallin, M. *et al.* Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* **62**, 567–574 (2015).
50. Ruiz-del-Arbol, L. *et al.* Paracentesis-induced circulatory dysfunction: Mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* **113**, 579–586 (1997).
51. Sort, P. *et al.* Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *New England Journal of Medicine* **341**, 403–409 (1999).
52. Valerio, C., Theocharidou, E., Davenport, A. & Agarwal, B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World Journal of Hepatology* **8**, 345 (2016).
53. Velez, J. C. Q. & Nietert, P. J. Therapeutic Response to Vasoconstrictors in Hepatorenal Syndrome Parallels Increase in Mean Arterial Pressure: A Pooled Analysis of Clinical Trials. *American Journal of Kidney Diseases* **58**, 928–938 (2011).
54. Lenz, K. *et al.* Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* **101**, 1060–1067 (1991).
55. Escorsell, À. *et al.* Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *Journal of Hepatology* **26**, 621–627 (1997).
56. Cavallin, M. *et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* **63**, 983–992 (2016).
57. Kalambokis, G. *et al.* The Effects of Chronic Treatment with Octreotide versus Octreotide plus Midodrine on Systemic Hemodynamics and Renal Hemodynamics and Function in Nonazotemic Cirrhotic Patients with Ascites. *The American Journal of Gastroenterology* **100**, 879–885 (2005).
58. Fagioli, S. *et al.* Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Digestive and Liver Disease* **49**, 121–137 (2017).
59. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* **53**, 397–417 (2010).

60. Boyer, T. D. & Haskal, Z. J. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. *Hepatology* **51**, 306–306 (2010).
61. van der Meersch, H. *et al.* Hemodialysis Catheter Design and Catheter Performance: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases* **64**, 902–908 (2014).
62. Flythe, J. E., Xue, H., Lynch, K. E., Curhan, G. C. & Brunelli, S. M. Association of Mortality Risk with Various Definitions of Intradialytic Hypotension. *Journal of the American Society of Nephrology* **26**, 724–734 (2015).
63. Marik, P. E., Wood, K. & Starzl, T. E. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* **21**, 478–482 (2006).
64. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* **64**, (2016).
65. Mehta, N. & Yao, F. Y. What Are the Optimal Liver Transplantation Criteria for Hepatocellular Carcinoma? *Clinical Liver Disease* **13**, (2019).
66. Peron, J.-M. *et al.* Treatment of Hepatorenal Syndrome as Defined by the International Ascites Club by Albumin and Furosemide Infusion According to the Central Venous Pressure: A Prospective Pilot Study. *The American Journal of Gastroenterology* **100**, (2005).
67. Nadim, M. K. *et al.* Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Critical Care* **16**, R23 (2012).
68. Wang, H., Liu, A., Bo, W., Feng, X. & Hu, Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome. *Medicine* **97**, e0431 (2018).
69. Wang, L., Long, Y., Li, K.-X. & Xu, G.-S. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Gastroenterology Report* **8**, 111–118 (2020).
70. Nanda, A., Reddy, R., Safraz, H., Salameh, H. & Singal, A. K. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology* **52**, 360–367 (2018).
71. Arora, V. *et al.* Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* **71**, 600–610 (2020).
72. Acevedo, J. G. & Cramp, M. E. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World Journal of Hepatology* vol. 9 (2017).
73. Cavallin, M. *et al.* Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* **62**, (2015).
74. Caironi, P. *et al.* Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine* **370**, (2014).
75. Martín-Llahí, M. *et al.* Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology* **134**, (2008).

76. Mattos, Â. Z., Schacher, F. C. & Mattos, A. A. Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome – A critical review. *Annals of Hepatology* **18**, 287–290 (2019).
77. Martín–Llahí, M. *et al.* Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology* **134**, 1352–1359 (2008).
78. Glud, L. L., Christensen, K., Christensen, E. & Krag, A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012). doi:10.1002/14651858.CD005162.pub3.
79. Myburgh, J. A. *et al.* Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine* **367**, (2012).
80. Moeller, C. *et al.* How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *Journal of Critical Care* **35**, 75–83 (2016).
81. Lewis, S. R. *et al.* Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018) doi:10.1002/14651858.CD000567.pub7.
82. Bove, T. *et al.* Intermittent furosemide administration in patients with or at risk for acute kidney injury: Meta-analysis of randomized trials. *PLOS ONE* **13**, e0196088 (2018).
83. Chen, J.-J., Chang, C.-H., Huang, Y.-T. & Kuo, G. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care* **24**, 202 (2020).
84. Sherman, D. S., Fish, D. N. & Teitelbaum, I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *American Journal of Kidney Diseases* **41**, 269–278 (2003).
85. Heidemann, J., Bartels, C., Berssenbrügge, C., Schmidt, H. & Meister, T. Hepatorenal Syndrome: Outcome of Response to Therapy and Predictors of Survival. *Gastroenterology Research and Practice* **2015**, (2015).
86. Ginès, P. & Schrier, R. W. Renal Failure in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* **361**, (2009).
87. Moreau, R. & Lebrec, D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: Type 1 HRS and beyond. *Hepatology* **43**, (2006).
88. Nazar, A. *et al.* Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* **51**, (2010).
89. Rodríguez, E. *et al.* Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *Journal of Hepatology* **60**, (2014).
90. Cavallin, M. *et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* **63**, (2016).

91. Facciorusso, A. *et al.* Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2**, 94–102 (2017).
92. Simonetto, D. A., Gines, P. & Kamath, P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* (2020) doi:10.1136/bmj.m2687.
93. Bucsics, T. & Krones, E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report* **5**, (2017).
94. Glud, L. L., Christensen, K., Christensen, E. & Krag, A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* **51**, (2010).
95. Thomson, M. J., Taylor, A., Sharma, P., Lok, A. S. & Tapper, E. B. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002–2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* **65**, (2020).
96. Okamura, Y. *et al.* Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients. *Hepatology Research* **47**, (2017).
97. Erly, B. *et al.* Hepatorenal Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Seminars in Interventional Radiology* **32**, (2015).
98. Boyer, T. D. *et al.* Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of Hepatology* **55**, (2011).
99. Kim, W. R. *et al.* Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine* **359**, (2008).
100. Walayat, S. *et al.* Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* **7**, (2017).
101. Angeli, P., Wong, F., Watson, H. & Ginès, P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* **44**, (2006).
102. Arpan Mohanty & Guadalupe Garcia-Tsao. Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*.
103. Janicko, M., Veseliny, E., Senajova, G. & Jarcuska, P. Predictors of hepatorenal syndrome in alcoholic liver cirrhosis. *Biomedical Papers* **159**, (2015).
104. Modi, R. M., Patel, N., Metwally, S. N. & Mumtaz, K. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome. *World Journal of Hepatology* **8**, (2016).
105. Alessandria, C. *et al.* MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* **41**, 1282–1289 (2005).
106. Wong, F., Leung, W., al Beshir, M., Marquez, M. & Renner, E. L. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transplantation* **21**, (2015).

107. Mennuni, S. *et al.* Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of Human Hypertension* **28**, (2014).
108. Tziomalos, K. & Athyros, V. G. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *The Review of Diabetic Studies* **12**, (2015).
109. Saeed, M. J., Olsen, M. A., Powderly, W. G. & Presti, R. M. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology* **51**, (2017).
110. Samonakis, D. N. Clinical outcome of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World Journal of Hepatology* **6**, (2014).