

# Zespół wątrobowo-nerkowy: patogeneza, rozpoznanie i leczenie

## Hepatorenal syndrom (HRS) pathogenetic mechanisms, diagnosis and treatment

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Marek Krawczyk

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Warszawa, Polska

**Summary:** Hepatorenal syndrome (HRS) is characterized by functional renal vasoconstriction that results in pronounced reduction in GFR with minimal histologic abnormalities. This condition is related to marked alteration in circulatory function, mainly reduction in systemic vascular resistance due to primary arterial vasodilatation in the splanchnic vascular bed, induced by portal hypertension. Patients with HRS have sodium retention and water overload. HRS occurs in patients with cirrhosis, ascites and liver failure, in patients with acute liver failure or alcoholic hepatitis. There are two types of HRS. Type 1 of HRS is acute and rapid progressive renal failure. It develops spontaneously or due to precipitating factors: bacterial infections, gastrointestinal bleeding. Since specific diagnostic tests are lacking, HRS is diagnosed by exclusion of other known etiological factor of renal failure. The prognosis is very poor and HRS is strong predictor of mortality. Recommendation for the treatment of HRS type 1 include: vasoconstrictors (terlipresin, midodrine, octreotide) plus albumin, TIPS in patients without severe liver failure in whom vasoconstrictors have failed, liver transplantation, extracorporeal albumin dialysis, renal replacement therapy if needed. Type 2 HRS is typically associated with refractory ascites and moderate renal failure with slowly progressive clinical course. Patients with HRS type 2 should be managed with following measures: dietary sodium and fluid intake restriction, diuretics, repeated paracentesis plus albumin to treat recurrent tense ascites, vasoconstrictor drugs or TIPS (data insufficient), liver transplantation. The treatment of choice for both types of HRS is liver transplantation.

**Słowa kluczowe:** zespół wątrobowo-nerkowy • patogeneza • rozpoznanie • leczenie

**Key words:** hepatorenal syndrom • pathophysiology • diagnosis • treatment

**Adres do korespondencji:** Urszula Ołdakowska-Jedynak, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Warszawa, Polska, e-mail: ula.oldakowska@wp.pl

### Wstęp

Ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) jest częstym powikłaniem obserwowanym u chorych z marskością wątroby, a wystąpienie tego powikłania uważa się za niekorzystny czynnik prognostyczny z uwagi na nakładający się negatywny efekt niewydolności obu narządów. Chorzy z marskością wątroby i niewydolnością nerek, oczekujący na transplantację wątroby (Ltx) stanowią grupę potencjalnych biorców wysokiego ryzyka rozwoju poważnych powikłań i zgonu w okresie oczekiwania na Ltx oraz większej częstości występowania powikłań po transplantacji. Istnieje ścisła współzależność anatomiczna i czynnościowa pomiędzy nerkami a wątrobą [1,2]. Wynika ona ze wspólnego unerwienia, istnienia połączeń pomiędzy układem żyły wrotnej a żyłami nerkowymi oraz podobnych układów enzymatycznych. Opisano także szereg różnych etiologicznie grup schorzeń, w których proces chorobowy obejmuje

jednocześnie oba narządy np. wrodzone defekty genetyczne takie jak zwyrodnienie wielotorbielowate glikogenozy, nieobór alf-1 antytrypsyny. W przebiegu wirusowych zapaleń wątroby typu B i C mogą rozwijać się wtórne glomerulopatie (błoniaste i błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek [3,4].

ONN u pacjentów z chorobami wątroby zwykle ma przyczyny przednerkowe lub nerkowe na skutek niedokrwienia. Ostra niewydolność nerek w chorobach wątroby może być spowodowana:

1. niedokrwieniem – hipotonia spowodowana utratą płynów ustrojowych na skutek odwodnienia: wymiotów, biegunki, drenażu, agresywne leczenie diuretyczne,
2. stanami przebiegającymi z hipowolemią bezwzględną lub względną – wstrząs krwotoczny lub posocznica,
3. nefrotoksycznym działaniem leków: aminoglikozydów, amfoterycyny B, preparatów przeciwwirusowych np. acyklowir,

niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny I, blokerów receptora AT1 dla angiotensyny II,

4. działaniem radiologicznych środków cieniujących oraz
5. rzadziej chorób miazosu nerek – kłębuszkowe lub śródmiąższowe zapalenie nerek [5,6].

W niektórych jednak przypadkach, u chorych z marskością wątroby dochodzi do niewydolności nerek bez współistnienia wyżej opisanych czynników i bez zmian histopatologicznych w nerkach. Stan ten określa się mianem zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS – Hepato-renal Syndrome). HRS wyróżnia spośród postaci ONN szczególny czynnościowy charakter ostrej niewydolności nerek, swoistej dla niewydolności wątroby, zaś podłoże patogenetyczne i przebieg kliniczny pozostałych postaci AKI są podobne do AKI występujących jako powikłanie w przebiegu innych chorób [1–3,7].

## Zespół wątrobowo-nerkowy

### Definicja

Pojęcie zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS – Hepato-Renal Syndrom) zostało wprowadzone w 1932 r. przez Helwiga i wsp., w celu określenia przypadków niewydolności nerek wstępujących u pacjentów po urazach wątroby lub którzy przebyli zabiegi operacyjne na drogach żółciowych. Następnie pojęcie to zostało rozszerzone i obejmowało inne typy niewydolności nerek w chorobach wątroby. Jako pierwsi rozpoznali i opublikowali przypadki HRS w marskości wątroby i ostrej niewydolności wątroby Hecker i Sherlock. Co więcej badacze ci w 1956 r. zaproponowali, większości akceptowane dziś, koncepcje patogenetyczne i założenia terapeutyczne zespołu wątrobowo-nerkowego. W latach 60. i 70. amerykańscy nefrolodzy spopularyzowali ten termin, określając nim niewydolność nerek rozwijającą się u chorych z marskością wątroby [1–6,8,9].

Obecna definicja zespołu wątrobowo-nerkowego została ustalona w wyniku międzynarodowego konsensusu z udziałem badaczy z 5 kontynentów i opracowanego przez International Ascites Club w 1996r i modyfikowanego w kolejnych latach. Zespół wątrobowo-nerkowy zdefiniowany został jako stan kliniczny występujący u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, zaawansowaną jej niewydolnością i nadciśnieniem wrotnym, a także u chorych z ostrą niewydolnością wątroby lub alkoholowym zapaleniu wątroby, charakteryzujący się upośledzeniem funkcji nerek, zaburzeniami hemodynamiki krążenia systemowego i zaburzeniami funkcji układu sercowo-naczyniowego, szczególnie w zakresie tętniczego łóżyska naczyniowego oraz nieprawidłową, podwyższoną aktywnością endogennych neuro-hormonalnych układów naczynioruchowych. W nerkach występuje skurcz naczyń tętniczych, prowadzący do redukcji przepływu krwi przez nerki i spadku filtracji kłębuszkowej. W pozostałej części układu krążenia, głównie układzie trzewnym, dominuje wazodylatacja tętnicza, ze spadkiem układowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. Na czynnościowy charakter niewydolności nerek wskazuje fakt podjęcia czynności nerek u większości chorych poddanych udanemu zabiegowi transplantacji wątroby oraz brak zmian histopatologicznych w biopsjach nerek [7–9,10,11].

HRS jest szczególną postacią czynnościowej ONN, i w odróżnieniu od pozostałych postaci ONN, swoistą dla niewydolności wątroby.

## Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ostrej niewydolności nerek u chorych z marskością wątroby są niepełne, zaś dostępne niejednolite. W wielośrodkowym retrospektywnym badaniu, obejmującym analizą 355 chorych, przednerkową onn stwierdzono u 58% badanych, w tym 30% był to zespół wątrobowo-nerkowy, u 42% ostra martwica cewek nerkowych, która u większości chorych miała charakter niedokrwieny [2–9,12,13]. Zespół wątrobowo-nerkowy występuje u ok. 5–15% chorych z wodobrzuszem i wzrasta z upływem czasu obserwacji. W danych opublikowanych przez Ginesa i wsp. ryzyko rozwoju HRS u osób z marskością wątroby i wodobrzuszem wynosiło 18% w ciągu pierwszego roku i 39% po 5 latach obserwacji [7,8].

HRS może rozwijać się spontanicznie w przebiegu naturalnej progresji choroby wątroby. Może też wystąpić wtórnie jako powikłanie niektórych stanów klinicznych. Czynniki sprzyjającymi rozwojowi HRS są małe stężenie sodu w surowicy, duża aktywność reninowa osocza oraz infekcje, szczególnie bakteryjne zapalenie otrzewnej. Mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi ok. 14 dni w typie I HRS, zaś w typie II od 6 do 12 miesięcy. Nieleczony HRS stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu chorych z marskością wątroby.

Zauważono jednak, że chorzy z pierwotną marskością żółciową nie rozwijają HRS prawdopodobnie dzięki działaniu ochronnemu dużego stężenia kwasów żółciowych, zapewniających większą natriurezę [1,9,12–14].

## Patogeneza

Chociaż HRS został opisany ponad 50 lat temu, to wiele elementów patogenezy zespołu wątrobowo-nerkowego pozostało dotychczas niejasnych. Pierwotnie za przyczynę HRS uważano nagromadzenie w ustroju swoistych nefrotoksyn, które nie są unieczynniane przez uszkodzoną wątrobę. Postulowano także potencjalny wpływ na funkcję nerek zaburzeń układu autonomicznego.

Obecnie za podstawowy czynnik patogenetyczny upośledzenia funkcji nerek uważa się zmniejszenie perfuzji kory nerek i redukcję filtracji kłębuszkowej. Mechanizm nerkowej wazokonstrykcji, choć nie końca wyjaśniony, wydaje się być wieloczynnikowy z udziałem zaburzeń hemodynamiki krążenia wątrobowego i systemowego oraz aktywności czynników endogennego neurohormonalnego układu wazoaktywnego zarówno lokalnego w nerkach, jak też systemowego.

Aktualnie przyjmuje się hipotezę Shriera i wsp. rozwoju HRS, opublikowaną w 1988r. teorię o dominującej roli wazodylatacji tętniczej (arterial vasodilation hypothesis), która wiąże hipoperfuzję nerek ze zmianami w układzie naczyniowym – głównie rozszerzeniem naczyń w trzewnym układzie tętniczym [15]. W myśl tej teorii czynnikiem inicjującym wystąpienie HRS jest nadciśnienie wrotne, rozwijające się w przebiegu marskości wątroby. W dalszym etapie dochodzi do nagromadzenia w miazosu wątroby (w wyniku zwiększonej syntezy i upośledzonej degradacji) i uwolnienia szeregu substancji o działaniu naczyniorozszerzającym zwłaszcza w zakresie trzewnego łóżyska naczyniowego. Dochodzi do rozkurczu naczyń trzewnych. Efektem tego jest zmniejszenie wypełnienia łóżyska tętniczego i istotne obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego. Spadek efektywnej objętości



krwi krążącej aktywuje przez baroreceptory sercowe i zato-ki tętnicy szyjnej – odpowiedź neurohormonalną. Dochodzi do kompensacyjnej aktywacji układu współczulnego, układu renina–angiotensyna–aldosteron i uwalniania hormonu antydiuretycznego. Do czynników naczyniozweżających wywołanych w reakcji na spadek ciśnienia tętniczego krwi należą: adrenalina, noradrenalina, endotelina 1, neuropeptyd Y, arginino wazopresyna, czyli ADH. Czynniki te poprzez wazokonstrykcję naczyń nerkowych, skóry, mięśni i mózgu kompensują utratę zdolności utrzymania efektywnej objętości krwi tętniczej i powodują zachowanie systemowego ciśnienia tętniczego.

We wczesnym okresie marskości wątroby pomimo wazodylatacji systemowej przepływ nerkowy jest zachowany. W stadium skompensowanej marskości wątroby główną rolę nefroprotekcijną spełnia lokalna, wewnątrznerkowa synteza prostaglandyn, zapewniająca dzięki działaniu wazodylatacyjnemu zachowanie efektywnego przepływu krwi przez nerki, neutralizując wpływ katecholamin, reniny, aldosteronu czy wazopresyny. Wyczerpanie nerkowych mechanizmów kompensacyjnych wobec ekstremalnej wazodylatacji tętniczej i zmniejszenia wypełnienia łożyska tętniczego prowadzi do zaburzenia równowagi substancji naczynioruchowych z przesunięciem w stronę wzmożonej syntezy czynników wazopresyjnych F2-izoprostanoidów i endoteliny oraz w efekcie do postępującej hipoperfuzji nerek i zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Zatem w kolejnych stadiach choroby ustalona równowaga zostaje zaburzona, a nasiloną aktywacją układów naczyniozweżających zaczyna dominować nad lokalnym efektem wazodylatacyjnym i dochodzi do skurczu naczyń korowych, z powstaniem HRS. W efekcie obniża się przepływ krwi przez nerki, efektywny przepływ korowy i ciśnienie perfuzji, a wzrasta ciśnienie śródmiąższowe, co skutkuje zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej. Czynność cewek nerkowych jest zachowana. Dochodzi do znacznej retencji sodu w następstwie zwiększonej reabsorpcji w cewce proksymalnej na skutek zmniejszonej jego filtracji. Równoczesne zmniejszenie klirensu wolnej wody prowadzi do hiponatremii z rozcieńczenia [15–17].

Efekt presyjny nie odnosi się do naczyń krążenia trzewnego, gdzie dominują regionalne mechanizmy wazodylatacyjne. Do substancji potencjalnie rozszerzających naczynia trzewne zalicza się przede wszystkim: tlenek azotu, adrenomodulina, bradykinina, peptyd zależny od genu dla kalcitoniny (cacitonin gene related peptide), endokannabinoidy, endotoksyny, glukagon, interleukiny substancja P, VIP (vasoactive intestinal peptide), przedsionkowy peptyd natriuretyczny typu C, prostacyklina PG<sub>2</sub>, TNF alfa (tmor necrosis factor alfa). Największe znaczenie ma mieć syntetyzowany w nadmiarze tlenek azotu. Syntetaza NO (NOS) jest aktywowana przez pochodzące z krążenia wrotnego endotoksyny i lipopolisacharydy bakteryjne. Skurcz naczyń nerkowych nasila endotokseミア. Endotoksyny czyli lipopolisacharydy ścian komórkowych bakterii jelitowych działają silnie naczyniokurczaco, poza tym ze stymulują produkcję EDRF. TNF-alfa jest substancją silnie naczyniokurczącą.

Dodatkowym czynnikiem upośledzającym przepływ krwi przez nerki może być aktywacja odruchu wątrobowo-nerkowego, poprzez stymulację niskociśnieniowych baroreceptorów wątrobowych.

Zespół wątrobowo-nerkowy rozwija się w stanie dysfunkcji układu krążenia i tętniczej hipotensji. Początkowy

homeostacyjny wzrost objętości wyrzutowej serca jak rezultat obniżenia obciążenia następczego serca i stymulacji aktywności układu współczulnego prowadzi w konsekwencji do rozwoju charakterystycznego w marskości wątroby krążenia hiperkinetycznego. Progresa niewydolności wątroby towarzyszą pogłębiające się zaburzenia hemodynamiki krążenia wątrobowo-trzewnego i systemowego oraz ewolucja aktywności endogennego wazoaktywnego układu neurohormonalnego. W okresie zdekompensowanej marskości wątroby obserwuje się dalszą redystrubucję w przepływie krwi z postępującym niedokrwieniem mięśni, skóry, nerek (korelacja w wysokim stężeniu reniny i norepinefryny w surowicy), przy zachowanym przepływie trzewnym w wyniku dalszego uwalniania czynników wazodylatacyjnych. Wskutek braku dalszych możliwości ustrojowej kompensacji i zachowania homeostazy systemowego krążenia w sytuacji nasilonej wazodylatacji krążenia trzewnego pojawia się hipotensja tętnicza. HRS jest wyrazem ekstremalnych nasilenia dysfunkcji układu krążenia i nasilonej stymulacji endogennego systemu czynników naczyniokurczących, która przełamuje wazodylatacyjny, nerkowy efekt kompensacyjny. Ważną przyczyną zmniejszanego przepływu krwi przez nerki jest obniżona objętość wyrzutowa serca wskutek zmniejszonego obciążenia wstępnego oraz tzw. kardiomiopatii indukowanej marskością wątroby, którą cechuje upośledzenie funkcji lewej komory oraz odpowiedzi ino- i chronotropowej przy współistnieniu cech krążenia hiperkinetycznego.

## Rozpoznanie

Zespół wątrobowo-nerkowy nie ma żadnych swoistych objawów klinicznych, mogących stanowić podstawę rozpoznania choroby. Rozwija się zwykle w późniejszych stadiach choroby wątroby, a w obrazie klinicznym większość chorych prezentuje objawy zaawansowanej choroby wątroby i nadciśnienia wrotnego, takie jak żółtaczka, wodobrzusze, obrzęki, wyniszczenie, encefalopatia i zaburzenia krzepnięcia. U wielu chorych stwierdza się objawy infekcji, objawy ze strony układu krążenia i zaburzenia elektrolitowe. Pacjenci z wodobrzuszem, prezentujący nerkową retencję sodu wraz hiponatremią z rozcieńczenia stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju HRS [2–4,6].

Wydalenie sodu w dalszym etapie w HRS zostaje ograniczone na skutek upośledzenia funkcji nerek i redukcji GFR oraz większej aktywacji czynników antynatururetycznych. Hiponatremia jest zjawiskiem uniwersalnym w HRS. Hiponatremia rozwija się w następstwie upośledzenia nerkowego wydzielania wolnej wody i jej dysproporcjonalnej retencji do zatrzymanego ładunku sodu. Nasilenie, istniejącej przed rozwojem HRS, stymulacji uwalniania ADH w odpowiedzi na pogłębiającą się hipotensję tętniczą jest patogene-tycznie odpowiedzialne za ten fakt. Zatem prawidłowe stężenie sodu w surowicy u chorych z ONN marskością wątroby powinno skłonić do poszukiwania innej przyczyny niewydolności nerek. Umiarkowana hiperkalemia występuje dość często w tej grupie chorych i powinna być starannie monitorowana i leczona. Ciężka kwasica metaboliczna choć rzadko ale bywa obserwowana szczególnie u chorych z ciężkimi powikłaniami infekcyjnymi.

Funkcja układu krążenia jest znacznie upośledzona chorych z HRS. Obserwuje się obniżenie oporu obwodowego i niskie ciśnienie tętnicze pomimo nasilonej aktywacji mechanizmów wyrównawczych utrzymania efektywnej objętości

krwi tętniczej. Objętość wyrzutowa serca w większości przypadków jest zwiększona, choć u niektórych chorych może być zmniejszona. Średnie ciśnienie tętnicze jest dość stabilne i wynosi ok. 70 mmHg. Pojawiająca się niestabilność hemodynamiczna budzi podejrzenie powikłań infekcyjnych. Ciężkie infekcje takie jak posocznica, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc są częstym powikłaniem HRS i główną przyczyną zgonów. Obrzęk płuc występuje rzadko w tej grupie chorych.

Rozpoznanie HRS ustala się w oparciu o przyjęte kryteria i po wykluczeniu innych przyczyn ONN.

#### Kryteria główne rozpoznania zespołu wątrobowo-nerkowego wg. *International Ascites Club*

- przewlekła lub ostra choroba wątroby z zaawansowaną niewydolnością i nadciśnieniem wrotnym,
- stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl (133 μmol/l) lub GFR <40 ml/min,
- wykluczenie występowania innych czynnościowych przednerkowych lub nerkowych organicznych lub pozanerkowych przyczyn ONN (wstrząs hipowolemiczny, posocznica, leki nefrotoksyczne, prawidłowy obraz USG nerek i dróg moczowych),
- brak poprawy funkcji nerek po dożylnym podaniu 1500 ml roztworu fizjologicznego NaCl lub albumin i odstawieniu leków moczopędnych,
- dobowy utrata białka poniżej 500 mg.

#### Kryteria dodatkowe rozpoznania zespołu wątrobowo-nerkowego wg. *International Ascites Club*

- diureza dobowa nieprzekraczająca 500 ml,
- stężenie sodu w moczu poniżej 10 mmol/l,
- osmolalność moczu wyższa niż osmolalność osocza,
- liczba krwinek czerwonych w moczu nieprzekraczająca 50 wpw,
- stężenie sodu w surowicy poniżej 130 mmol/l.

Ze względu na dynamikę rozwoju ONN wyróżnia się dwa typy HRS. Typ I to ostra postać choroby przebiegająca z szybką progresją ONN i niekorzystnym rokowaniem, spodziewane przeżycie ocenia się na kilka tygodni. Rozpoznaje się ją gdy klirens kreatyniny obniża się w ciągu 2 tygodni co najmniej o 50%, do wartości poniżej 20 ml/min., lub gdy w tym okresie dochodzi co najmniej do podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, do wartości powyżej 2,5 mg/dl (221 μmol/l). Chorzy z typem I HRS zwykle są w ciężkim stanie klinicznym, mają objawy zaawansowanej niewydolności wątroby, zwykle nasilające się w przebiegu HRS. Rozwój HRS typu I często poprzedza wystąpienie infekcji, szczególnie spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, krwawienie do przewodu pokarmowego, znaczna objętościowo paracenteza bez uzupełnienia albumin. Niewydolność nerek w tej grupie chorych często postępuje pomimo opowania infekcji, a śmiertelność jest bardzo wysoka i sięga nawet 90–100%. W przebiegu HRS obserwuje się gwałtowne pogorszenie funkcji układu krążenia, nerek i wątroby. Chorzy giną wśród objawów niewydolności wątroby pod postacią nasilonej żółtaczki, często encefalopatii i zaburzeń w układzie krzepnięcia, hipotensji i ciężkiej niewydolności nerek. Rokowanie w typie I HRS jest niepomyślne. Średni czas przeżycia wynosi ok. 2 tygodni.

Zespół wątrobowo-nerkowy typu II rozwija się wolniej i cechuje do lepsze rokowanie – spodziewane przeżycie chorych wynosi 6 miesięcy. Dynamika wzrostu stężenia kreatyniny jest umiarkowana >1,5–2,5 mg/l (133–221 μmol/l). Przebieg kliniczny HRS typu II jest łagodniejszy, zwykle występuje u chorych z zachowaną wydolnością wątroby. Często jedynym objawem klinicznym jest nawracające, odporne na leczenie diuretyczne wodobrzusze. Opisano w literaturze przypadki progresji HRS typu II do typu I [3,4,6,15].

Obraz histologiczny nerek jest prawidłowy, co wskazuje na czynnościowy, odwracalny charakter zmian z zachowaniem integralności morfologicznej narządu. Dowodzą tego również przypadki powrotu czynności nerki przeszczepionej od dawcy z HRS. Nie wyklucza to jednak zagrożenia rozwoju martwicy cewek nerkowych na skutek przedłużającego się niedokrwienia nerek, zwłaszcza w sytuacji gdy oddziałują inne czynniki o potencjalnie nefrokoksycznym wpływie np. leki, diagnostyka obrazowa z użyciem radiologicznych środków cieniujących.

Najpewniejszym kryterium rozpoznania przednerkowej niewydolności nerek jest uzyskany wynik leczenia, t.j. ustąpienie niewydolności nerek lub powrót wartości stężenia kreatyniny i przesączania kłębuszkowego do wartości prawidłowych lub wyjściowych sprzed choroby po przywróceniu właściwej wolemii i zwiększeniu przepływu krwi przez nerki.

Rozpoznanie AKI w przebiegu HRS wymaga różnicowania z innymi przyczynami przednerkowej niewydolności nerek, ostrą nerkową, niewydolnością nerek (niezapalna ostra martwica cewek nerkowych) i pozanerkową ostrą niewydolnością nerek. Najwięcej problemów stwarza różnicowanie ostrej niezapalnej niewydolności nerek (ostra martwica cewek nerkowych) w przebiegu marskości wątroby z HRS. Aktualnie uważa się, że oznaczenie stężenia sodu w moczu nie jest badaniem decydującym. Wobec braku obiektywnych kryteriów laboratoryjnych zakłada się że AKI rozwijająca się w przebiegu wstrząsu hipowolemicznego lub septycznego, lub w następstwie stosowania leków nefrotoksycznych, przemawia za rozpoznaniem ostrej martwicy cewek, wyklucza natomiast HRS. Nadal poszukuje się obiektywnych wskaźników różnicujących przypadki wątpliwe AKI w przebiegu chorób wątroby.

#### Leczenie

Leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego jest mało skuteczne z uwagi na brak możliwości leczenia przyczynowego. Zalecenia terapeutyczne w zespole wątrobowo-nerkowym oraz ogólne zasady zapobiegania niewydolności nerek w niewydolności wątroby przedstawiono poniżej. Leczeniem z wyboru w przypadku HRS jest przeszczepienie wątroby. W przypadku niedostępności narządu od dawcy zmarłego można rozważyć przeszczepienie płata wątroby od dawcy rodzinnego, choć wyniki przeszczepienia fragmentu wątroby od dawcy żywego u chorych z ciężką niewydolnością wątroby i HRS typu I nie są prawdopodobnie tak dobre jak po transplantacji narządu od dawcy zmarłego. Po udanej transplantacji dochodzi do normalizacji funkcji nerek u większości chorych. Ekspozycja na niektóre leki, większa podatność na ich nefrotoksyczny wpływ może odpowiadać za opóźniony powrót czynności nerek po transplantacji wątroby. Zaburzenia hemodynamiczne i neurohormonalne charakterystyczne dla HRS mogą się jeszcze utrzymywać w pierwszym miesiącu po transplantacji. Trzyletnie przeżycie



biorców po przeszczepieniu wątroby wynosi 60% w porównaniu do 70–80% w grupie biorców bez HRSn [1–6,16,17]. Najczęstszym przeciwwskazaniem do transplantacji są: infekcja, czynna choroba alkoholowa i zaawansowany wiek chorego. Istotnym ograniczeniem tej opcji terapeutycznej jest z jednej strony złe rokowanie – krótki okres przeżycia chorych z HRS typu I, z drugiej zaś i nieprzewidywalny czas, oczekiwania na przeszczepienie wątroby. Obecnie dostępne metody farmakologicznego i nerkozastępczego leczenia HRS powinny być wdrażane adekwatnie do stanu klinicznego chorego i prowadzone do czasu uzyskania dostępu do transplantacji. Leczenie pomostowe umożliwiające oczekiwanie na transplantację polega na stosowaniu farmakologicznych preparatów naczyniozweżających, wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe (*TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) oraz leczenie nerkozastępcze (hemodializa, hemofiltracja, dializa albuminowa). Ponadto leczenie pomostowe może mieć pozytywny wpływ na wyniki leczenia po zabiegu przeszczepienia poprzez zmniejszenie częstości występowania i nasilenia powikłań w okresie okołotransplantacyjnym. Wskaźniki chorobowości i umieralności są wyższe w grupie biorców przeszczepu wątroby z HRS w porównaniu do biorców z zachowaną funkcją nerek. Wg danych z piśmiennictwa poprawa funkcji nerek uzyskana za pomocą zastosowanego leczenia farmakologicznego ogranicza częstość powikłań po transplantacji oraz wpływa na poprawę wyników odległych.

Brak jednak pewności czy w każdym przypadku udane przeszczepienie wątroby przywróci prawidłową funkcję nerek. Konieczność leczenia nerkozastępczego przed transplantacją nie wyklucza takiej możliwości i nie jest samo sobie wskazaniem do transplantacji nerki. Wielu chorych leczonych powtarzanymi hemodializami w chwili zgłoszenia i wpisania na listę oczekujących do ltx nie wymaga leczenia nerkozastępczego w chwili transplantacji. Jednocześnie brakuje jednoznacznych kryteriów nieodwracalności niewydolności nerek w przebiegu HRS typu I. Zgodnie z aktualnie przyjętymi ustaleniami uważa się, że w przypadku przedłużającego się czasu dializoterapii powyżej 8 tygodni należy rozważyć skojarzone przeszczepienie wątroby i nerki. Trudno także na podstawie dziś dostępnych danych przesądzić o wyłączenie czynnościowym charakterze HRS typu II, który może ewoluować w kierunku zmian morfologicznych w nerkach. Wymaga to dalszych obserwacji. Nasz ośrodek podejmuje ten temat w obserwacji klinicznej. Jak wskazują statystyki pochodzące z ośrodków amerykańskich, w dobie MELD (model of end-stage liver disease) – systemu alokacji przeszczepów wątroby – wzrasta liczba biorców wątroby i nerek. Wobec braku jednoznacznych kryteriów odwracalności niewydolności nerek i/lub dynamiki progresji współistniejącej patologii tych narządów wskazane jest wyodrębnienie grupy chorych o wysokim ryzyku wczesnego rozwoju schyłkowej niewydolności nerek oraz kwalifikacji do odpowiedniej metody leczenia z uwzględnieniem jednoczasowego przeszczepienia nerki i wątroby [1–13,16,18–20].

## Farmakoterapia

W typie I HRS należy ograniczyć podaż płynów, zalecić dietę niskosodową, dożylnie wlewy albumin, ostrożne leczenie diuretyczne w przypadkach znacznego przewodnienia. Dostępna obecnie farmakoterapia HRS polega na stosowaniu leków naczyniozweżających, których korzystny efekt działania wynika z obkurczenia naczyń łożyska trzewnego i poprawy

hemodynamiki krążenia systemowego oraz zmniejszenie skurczu naczyń nerkowych. Do leków o potwierdzonej skuteczności należą: wazopresyna i jej analogi (terlipresyna, ornipresyna), oraz agoniści receptorów [α-adrenergicznych (noradrenalina i midodryna). Leki te oddziałują odpowiednio na receptory V1 i receptory adrenergiczne [α-1 komórki mięśni gładkich naczyń. Spośród analogów wazopresyny najbardziej skutecznym lekiem wydaje się być terlipresyna. W badaniach klinicznych wykazano, że jej zastosowanie poprawia czynność nerek u osób z typem I HRS. Analiza wyników badań klinicznych dotyczących stosowania terlipresyny opublikowanych w ostatnich latach, wykazała, że poprawę funkcji nerek (obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy poniżej 133 μmol/l) uzyskano u 50–75% chorych, odpowiednio w różnych badaniach. Nawroty HRS po zakończeniu leczenia obserwowano u 15–47% przypadków, a reterapia była skuteczna u większości chorych. Poważne objawy niepożądane wystąpiły u 13% leczonych. Efektywne leczenie terlipresyna wyraża się istotnym podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi, stopniową poprawą GFR w ciągu kilku dni, spadkiem aktywności reninowej osocza i wzrostem stężenia sodu w surowicy i ustąpienia hiponatremii z rozcieńczenia [19].

Wydaje się, że zastosowanie jednoczasowe albumin podnosi skuteczność terapeutyczną leków naczyniozweżających. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskano przy jednoczesnym zastosowaniu terlipresyny i albumin w dawce 1g/kg mc. Ponadto chorzy z HRS leczeni terlipresyna a następnie poddani transplantacji wątroby lepsze wyniki odległej obserwacji [16]. W badaniach Restuccia i wsp. przeżycie chorych z HRS, leczonych terlipresyna, przed transplantacją nie różni się istotnie od przeżycia biorców z marskością wątroby niepowikłaną zespołem wątrobowo-nerkowym. Stąd rekomendacja stosowania terlipresyny u większości chorych z HRS przed transplantacją wątroby [14].

W praktyce klinicznej nieskuteczny okazał się analog somatostatyny oktreotyd (wpływ na receptory typu 2 dla somatostatyny). W monoterapii nie poprawiał też systemowych warunków hemodynamicznych. Chociaż powoduje spadek oporu naczyń nerkowych i zwiększa nerkowy przepływ krwi to znacząco obniża wartość przesączania kłębuszkowego. Do działań niepożądanych leków naczyniozweżających, mogących ograniczać ich zastosowanie, należą: niedokrwienie mięśnia sercowego, trzewi, lub niedokrwienie obwodowe kończyn dolnych [6,19,20].

W praktyce klinicznej nie wykazano skuteczności leków o nerkowym potencjale wazodylatacyjnym, takich jak dopamina i prostaglandyny, stąd też nie są zalecane.

## TIPSS (wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe)

Obiecująca metoda leczenia zwłaszcza HRS typu II jest wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe. Zabieg pozwala na obniżenie ciśnienia wrotnego i przez to zmniejszenia ryzyka krwawienia z żyłaków przelyku, jest skuteczny w leczeniu uporczywego wodobrzusza oraz poprawia ukrwienie i funkcję nerek zwykle po upływie 1–4 tygodni od momentu jego wykonania u 60% chorych. Istotnym ograniczeniem zastosowania tej metody jest ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, encefalopatii lub nasilenia istniejącej niewydolności wątroby. Dostępne obecnie wyniki badań klinicznych, uzyskane z obserwacji małej populacji wybranych

chorych mogą być niewystarczającą podstawą ekstrapolacji rekomendacji zastosowania tej metody w szerokiej populacji chorych. brakiem badań porównujących skuteczność TIPSSi leków naczyniozwiązujących. W związku z powyższym najlepsze efekty leczenia metodą TIPS spodziewane są w typie II HRS, zaś w grupie chorych z objawami ciężkiej niewydolności wątroby, bywa rozważany w przypadku przeciwwskazań do zastosowania leków naczyniozwiązujących.

Połączenie otrzewnowo-żylne LeVeena nie jest obecnie zalecane w HRS ze względu na niewielką skuteczność przy równoczesnym wysokim ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych [3–6,17,19–21].

### Leczenie nerkozastępcze

Chociaż leczenie nerkozastępcze jest dość często stosowane w HRS, szczególnie chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby, to zasadność jego stosowania u chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym jest przedmiotem dyskusji. Skuteczność i korzyści stosowania terapii nerkozastępczej nie są jednoznacznie określone. W opinii większości autorów hemodializy nie są skuteczną formą leczenia w HRS, nie mają wpływu na przebieg choroby podstawowej, a także nie zwiększają w znaczący sposób przeżycia w tej grupie chorych. Pacjenci źle zazwyczaj tolerują zabiegi hemodializy i rozwijają powikłania, takie jak ciężka hipotensja, powikłania krwotoczne i zakażenia obciążone dużą śmiertelnością. Próby leczenia nerkozastępczego należy podjąć u chorych zgłoszonych jako potencjalni biorcy przeszczepu wątroby, w przypadku wskazań życiowych takich jak obrzęk płuc, hiperkalemia czy ciężka kwasica metaboliczna. Ze względu na zaburzenia hemodynamiczne w krążeniu systemowym i ryzyko wystąpienia hipotonii najbardziej zalecanymi metodami są techniki ciągłe.

U chorych z HRS bezpośrednio po transplantacji wątroby może utrzymywać się niewydolność nerek wymagająca przejściowego leczenia hemodializami. Częściej wymagają oni dializoterapii niż biorcy przeszczepu wątroby bez HRS (35% vs 5%) [6,13,17,19–22].

Wśród technik pozaustrojowych stosowanych w niewydolności wątroby na uwagę zasługuje dializa albuminowa z wykorzystaniem systemów MARS (molecular adsorbent recirculating system) czy nowszy Prometheus, będący połączeniem hemodializy z izolacją osocza pacjenta tzw. FPSA (fractioned plasma separation and adsorption). Metody te pozwalają na skuteczne usunięcie z organizmu substancji związanych z białkami takich jak sprzężona bilirubina, kwasy żółciowe czy amoniak. Wstępne doniesienia wskazują na skuteczność tych metod i poprawę rokowanie pacjentów oczekujących na transplantację wątroby. Dotychczasowy entuzjazm, zwłaszcza w kontekście leczenia opornego na farmakoterapię HRS typu 1, ograniczają niedawno opublikowane wyniki terapii z zastosowaniem systemu MARS. Chorzy z marskością wątroby, opornym na leczenie diuretyczne wodobrzuszem, HRS typu I i nieskutecznością leczenia wazokonsrtykcyjnego nie odnieśli oczekiwanych korzyści terapeutycznych w postaci poprawy hemodynamiki krążenia systemowego i poprawy filtracji kłębuszkowej. Należy jednak dodać, że analizie poddano w publikacji małą grupę chorych [23].

Materiał i wyniki dotychczasowego leczenia chorych z HRS w naszej Klinice z zastosowaniem systemu Prometheus zostaną wkrótce przedstawione.

### Zalecenia dotyczące postępowania w zespole wątrobowo-nerkowym typu 1 obejmują:

- kwalifikacja do zabiegu przeszczepienia wątroby z uwzględnieniem pilności wykonania transplantacji,
- leki naczyniokurczące w celu zmniejszenia tętniczej wazodylatacji,
- albuminy i.v.,
- TIPS w przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego u chorych bez ciężkiej niewydolności wątroby,
- leczenie nerkozastępcze w przypadku obrzęku płuc, hiperkalemii, kwasicy metabolicznej, w przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego.

Leczenie chorych z HRS typu II jest zwykle prowadzone w ambulatorium i polega na ograniczeniu ilości przyjmowanych płynów, zmniejszeniu spożycia soli w diecie i ostrożnym stosowaniu diuretyków. W celu redukcji nawracającego wodobrzusza zaleca się stosowanie powtarzanych zabiegów paracentezy i dożylnych wlewów albumin. Dużą skutecznością w jego leczeniu odnosi się do wcześniej omawianej metody TIPSS. Wczesne rozpoznanie infekcji bakteryjnych i wdrażanie szerokospektralnej antybiotykoterapii jest postępowaniem o fundamentalnym znaczeniu także w tej grupie chorych.

Spore nadzieje związane są z zastosowaniem nowej grupy leków mobilizujących „wolną wodę” tzw. akwaretyków.

### Zalecenia dotyczące postępowania w zespole wątrobowo-nerkowym typu 2 obejmują:

- rozważenie kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia wątroby,
- diuretyki w leczeniu wodobrzusza, jeśli powodują natriurezę >30 mmol/24 h,
- ograniczenie sodu w diecie do 40–80 mmol/24 h,
- powtarzane paracentezy, albuminy i.v. w leczeniu znacznego nawracającego wodobrzusza,
- ograniczenie podaży płynów, jeśli stwierdza się hiponatremię (do 1000 ml/24 h),
- leki naczyniozwiązujące lub TIPS przed transplantacją wątroby.

Ogólne zasady dotyczące zapobiegania niewydolności nerek w niewydolności wątroby obejmują: odstawienie leków nefrotoksycznych, unikanie radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperkalemii i kwasicy metabolicznej, zapewnienie adekwatnego żywienia, zapobieganie krwawieniu z przewodu pokarmowego i jego leczenie zapobieganie zakażeniom bakteryjnym i ich leczenie [6,13,16–22].

### Profilaktyka zespołu wątrobowo-nerkowego

Profilaktyka i wczesnie rozpoczęte leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego powinno ograniczyć lub zapobiec wystąpieniu dalszego pogorszenia funkcji wątroby, hemodynamiki krążenia systemowego i nerkowej hypoperfuzji. Nieznane są jednak skuteczne sposoby zapobiegania HRS. W literaturze tematu opisywano próby zastosowania różnych metod postępowania. Sort i wsp. wykazali że u chorych z marskością wątroby i spontanicznym zapaleniem otrzewnej podawanie albumin dożylnie w dawce 1,5 g/kg mc., a następnie 1g/kg mc. co 48 godzin, skojarzone z antybiotykoterapią cefotaksymem, istotnie zmniejsza częstość występowania niewydolności krążenia i ryzyko wystąpienia HRS typu I (10% vs. 33%) oraz śmiertelność, w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie antybiotyki.



W alkoholowym zapaleniu wątroby z dobrym skutkiem podejmowano leczenie z zastosowaniem inhibitora TNF, pentoksyfiliny. HRS rozwinął się jedynie u 8% leczonych chorych w porównaniu do 35% chorych w grupie nieleczonej pentoksyfiliną.

Zabieg TIPS wykonany u chorych z masywnym wodobrzuszem korzystnie wpływa na hemodynamikę krążenia i może zapobiegać rozwojowi HRS. Powodzenie leczenia zależy m. innymi od odpowiedniej kwalifikacji chorych jak też stopnia niewydolności wątroby w chwili wykonywania zabiegu [16–20].

## Rokowanie

Generalnie rokowanie w HRS jest niepomyślne. Dotychczas stosowane metody leczenia zachowawczego i farmakologicznego

są skuteczne. Powodem niepowodzenia leczenia i zgonów chorych pomimo odwracalności niewydolności nerek, jest zaawansowana choroba wątroby. Od chwili rozpoczęcia programu leczenia tej grupy chorych przeszczepieniem wątroby wyniki znacznie się poprawiły. Ponadto rezultaty przeszczepienia wątroby w tej grupie chorych różnią się tylko nieznacznie od tych osiągniętych w grupie biorców bez HRS (5-letnie przeżycie biorców wynosi odpowiednio 60% vs 68%)

Podsumowując, transplantacja wątroby jest dziś skuteczną i uznaną metodą leczenia tej grupy chorych. Obecnie dostępne sposoby postępowania pomostowego w oczekiwaniu na zabieg przeszczepienia wątroby w istotnym stopniu zwiększają zakres możliwości terapeutycznych dla chorych z HRS. Niestety problemem jest wciąż niedostateczna ich dostępność i wysoki koszt leczenia, także w naszym kraju.

## Piśmiennictwo:

1. Angeli P: Review article: prognosis of hepatorenal syndrome- has it changed with current practise? *Aiment Pharmacol Ther*, 2004; Suppl.3: 44–46
2. Angeli P: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*, 1999; 29: 1690–97
3. Arroyo V, Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol*, 2003; 38: 569–89
4. Arroyo V i wsp.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 1996; 23: 164–76
5. Brensing KA i wsp.: Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome a phase II study. *Gut*, 2000; 47: 288–95
6. Durlik M: Ostra niewydolność nerek w chorobach wątroby. W: *Ostra niewydolność nerek*, Matuszkiewicz-Rowińska J (red.), S-169–78
7. Gines P i wsp.: Heparorenal syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 1819–27
8. Gines P i wsp.: Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20(Suppl.3): 57–62
9. Gonwa TA i wsp.: Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*, 1995; 15: 361–65
10. Grenda.: Zespół wątrobowo-nerkowy. *Pediatr Pol*, 1999; 6: 74–78
11. Moreau R i wsp.: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*, 2002; 122: 923–30
12. Ortega R i wsp.: Terlipressin therapy with and without albumin or patients with hepatorenal syndrome: results of prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, 2002; 36: 941–48
13. Radziszewski A, Sułowicz W: Zespół wątrobowo-nerkowy. *Przegląd Lek*, 2006; 63: 573–78
14. Restuccia T. i wsp.: Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case control study. *J Hepatol*, 2004; 40: 140–46
15. Schrier RW i wsp.: Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*, 1998; 8: 1151–57
16. Sort P: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *NEJM*, 1999; 341: 403–9
17. Wong F i wsp.: Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2004; 40: 55–64
18. Alessandria C, i wsp.: Midodrine in the prevention of hepatorenal syndrome type 2 recurrence: A case-control study. *Dig Liver Dis*, 2009; 41: 298–302
19. Nazari A, i wsp.: Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2010; 51: 219–26
20. Gluud LL i wsp.: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2010; 51: 576–84
21. Davis CL: Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplant Rev*, 2008; 22: 82–88
22. Jeyarajah DR, Gonwa TA, i wsp.: Hepatorenal syndrome: combined liver-kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation*, 1997; 64: 1760–65
23. Wong F, Raina N, Richardson R: Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who failed vasoconstrictor treatment. *Gut*, 2010; 59(3): 381–86